



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

PARTICIPACIÓN DE LAS CORTEZAS PREMOTORAS EN EL FENÓMENO DE
GENERALIZACIÓN TEMPORAL ENTRE TAREAS DE PERCEPCIÓN TEMPORAL Y
TAREAS RÍTMICAS MOTORAS

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

ITZAMNÁ CARLOS SÁNCHEZ MONCADA

TUTOR PRINCIPAL

DR. HUGO MERCHANT NANCY¹

COMITÉ TUTOR

DR. LUIS CONCHA LOYOLA¹

DR. MIGUEL ÁNGEL MORALES MENDOZA²

1. INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA. 2. INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
BIOMÉDICAS

UNAM CAMPUS JURQUILLA, QUERÉTARO, 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Dra. María Elvira Galarraga Palacio

Secretario: Dr. Hugo Merchant Nancy

Vocal: Dra. Violeta Gisselle López Huerta

Vocal: Dra. Azalea Reyes Aguilar

Vocal: Dr. Román Rossi Pool

La tesis se realizó en el Instituto de Neurobiología, UNAM.

TUTOR DE LA TESIS:

Dr. Hugo Merchant Nancy

Tabla de contenido

Agradecimientos	5
Dedicatoria	6
Resumen.....	7
Summary.....	8
Introducción.....	9
Escalas de tiempo.....	9
Escala de microsegundos.....	10
Escala de los milisegundos	10
Escala de segundos a minutos	10
Ciclos circadianos.....	11
Psicofísica de la percepción y producción temporal	13
Sincronización sensoriomotora (SSM).....	16
Bases neurales del procesamiento temporal	21
Aprendizaje y generalización	27
Justificación.....	30
Hipótesis	31
Objetivos	32
Métodos y materiales	33
Participantes	33
Tareas psicofísicas	33
Tarea de discriminación de intervalos (TDI)	34
Tarea de sincronización-continuación (TSC).....	35
Protocolo de resonancia magnética.....	38
Análisis de datos.....	38
Análisis conductual	38
Análisis de resonancia magnética funcional	43
Resultados	46
Datos conductuales	46

Datos de fMRI	56
Discusión.....	65
Refinamiento de la percepción temporal.....	66
Generalización a la temporización motora	67
Sustratos neurales de la generalización temporal	69
Conclusiones.....	72
Limitaciones	73
Bibliografía	74
Lista de tablas	97
Lista de figuras.....	98
Apéndice A.....	99
Resonancia magnética funcional (RMf)	99
Señal BOLD.....	100

Agradecimientos

- Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el financiamiento otorgado (Becario: 298046; Número de CVU: 557119). Así también por el apoyo CONACYT: A1-S-8430; a la Universidad Nacional Autónoma de México por el apoyo UNAM-DGAPA-PAPIIT IN201721; y a la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación de la Ciudad de México por el apoyo SECITI 2342 otorgados al Dr. Hugo Merchant Nancy, que permitieron la realización de este proyecto.
- A la Universidad Nacional Autónoma de México, al programa de posgrado de Ciencias Biomédicas y al Instituto de Neurobiología.
- Al Laboratorio Nacional de Imagenología por Resonancia Magnética (LANIREM) por la facilitación de las instalaciones para desarrollar este proyecto. En particular, al Dr. Erick Pasaye Alcaraz por todas sus enseñanzas, resolución de problemas y apoyo para continuar con mi carrera académica; a María Ángeles Zavala González y a Humberto Jackson Villegas por todas las enseñanzas y buenos momentos que aligeraron mis sesiones de resonancia.
- A la Unidad de Enseñanza del Instituto de Neurobiología por su constante apoyo, paciencia y diligencia para llevar a término los trámites necesarios para finalizar mi doctorado, en particular a la María del Carmen Mendoza López y a la Dra. Nuria Aranda.
- A la Unidad de Biomecánica por la asistencia técnica y uso de instalaciones. En particular a Adrián Elías Jéfté por su amistad, enseñanzas y constante asesoría; a Edgar Reséndiz Flores, a Yirandy Pereyra y a Beatriz Ocampo, por toda su asistencia técnica y entrega para llevar a cabo este proyecto.
- También agradezco al Luis Prado, Raúl Paulín, Leopoldo González, Luis Aguilar y Alejandro de León por todo el apoyo técnico brindado durante la realización de este proyecto.

Dedicatoria

El presente trabajo va dedicado a mis padres, Mireya Moncada y Carlos Sánchez, los cuales, con su infinito amor y apoyo, me dieron las condiciones materiales y la resiliencia suficientes para finalizar esta etapa de mi vida. A mi hermana Ixchel, que siempre ha velado por mi bienestar y me enseñó la importancia de la reciprocidad. A ustedes tres, porque siempre supe que estarían ahí para mí de manera incondicional. Gracias por todo.

Al Dr. Hugo Merchant, cuyo tesón y espíritu inagotable me impidieron rendirme durante este largo viaje. De usted aprendí la responsabilidad de hacer ciencia de calidad y la importancia de la atención a los detalles.

A Itxill y Toño, que, a pesar de la distancia, estuvieron presentes todo este tiempo y, a su manera, supieron motivarme para continuar.

A Alethia Brunner, mi primer y más fuerte pilar en Querétaro. Gracias por tu amistad incondicional.

A Víctor, Fernanda, Mildred, Ricardo, Erika, Pamela, Ana, Penélope, Lupita, Ana Karen, Fernando y Marisol. Junto a ustedes aprendí, crecí e hicieron increíblemente divertido este viaje.

Al Dr. Luis Concha, siempre dispuesto a escuchar y enseñar. Gracias por brindarme su hombro para apoyarme en mis momentos de flaqueza.

Al Dr. Sarael Alcauter, quien me rescató innumerables ocasiones y me procuró al final de mi doctorado. Gracias a usted pude mantenerme a flote cuando más lo necesité.

A todos los miembros del laboratorio C-13, C-12, B-15 y C-14 que vi pasar durante todos estos años. Ustedes fueron parte de esta historia.

También a todas aquellas personas que caminaron junto a mí y permitieron forjar el individuo que soy, pero que la vida nos llevó por distintos caminos, gracias.

Resumen

Dentro del estudio de la estimación temporal en el orden de los cientos de milisegundos, aún no son claros los mecanismos subyacentes a la percepción temporal y a la generación de conductas motoras temporizadas y cómo estos se relacionan entre sí. Para esclarecer el panorama, evaluamos el efecto que tiene el entrenamiento perceptual temporal sobre el desempeño conductual y la función cerebral durante la ejecución de una tarea de sincronización sensoriomotora. Los participantes efectuaron una tarea de sincronización continuación durante la adquisición de una secuencia de resonancia magnética funcional; después fueron entrenados en una tarea de discriminación de intervalos durante siete días, para finalmente repetir la sesión de resonancia magnética. Alrededor del 50% de los sujetos presentaron una mayor agudeza para discriminar intervalos de tiempo; mientras que el resto conservó un desempeño similar a lo largo del entrenamiento. Esto demuestra que la resolución temporal puede ser mejorada a través del entrenamiento intensivo y que las diferencias individuales iniciales de los participantes condicionan las ganancias adquiridas. Aunado a esto, observamos que existe una alta correlación entre la disminución del umbral de discriminación y la reducción la variabilidad de los intervalos generados durante la época de la continuación.

Por su lado, la imagen funcional nos permitió observar cambios relacionados con el proceso de aprendizaje y generalización temporal. El grupo de sujetos que aprendieron y generalizaron presentó un aumento de la señal BOLD en el preAMS bilateral y el caudado-putamen izquierdo, estructuras pertenecientes al sistema central de procesamiento temporal. Esto sugiere el involucramiento específico de estas estructuras amodales en el refinamiento de la estimación temporal para el intervalo de 850 ms, a consecuencia de la generalización temporal. Los resultados obtenidos demuestran que es posible afinar la estimación temporal de los humanos a través del entrenamiento intensivo en tareas de percepción temporal. Este aprendizaje también se manifiesta como una reducción en la variabilidad temporal de movimientos isócronos guiados internamente, que va acompañado de una mayor actividad dentro de la red de procesamiento temporal del circuito cortico-estriatal.

Summary

Concerning the study of timing, in the order of hundreds of milliseconds, there is still no consensus on the subjacent mechanisms of time perception and motor timing, and how those two relate and influence each other. To better understand this phenomenon, we evaluated the effect of time perception training on the subjects' behavioral performance and their brain functional activity during the execution of a sensorimotor synchronization task. Participants executed a synchronization-continuation task while being scanned for an fMRI; afterward, they underwent a 7-day training on an interval discrimination task, to finally be rescanned. Behavioral results showed that around 50% of the subjects presented a lower discrimination threshold, while the rest of the subjects had no improvement. This shows that temporal acuity could be improved through intense training, but initial individual performance would condition possible gains. Furthermore, we observed a high correlation between the reduction of the discrimination threshold and the improvement of the performance during the continuation epoch of the motor task, specifically, the inter-tap variability was reduced.

Functional imaging allowed us to measure changes related to learning and generalization. The group that improved in both tasks had an increased BOLD signal in the bilateral pre-SMA and the left caudate and putamen, which belong to the central timing system. This result suggests the specific participation of these temporal amodal structures in the refinement of timing of an 850 ms interval due to the time generalization phenomenon. Overall, the results show that it is possible to improve perceptual timing through intense interval training in a perceptual task. The gains obtained after could also be manifested as a reduction of the motor timing variability for internally guided taps, which were concomitant with increased activity of the cortico-striatal circuit of temporal processing.

Introducción

El tiempo es una variable física omnipresente, sobre la cual organizamos la totalidad de los eventos que experimentamos, nuestra toma de decisiones, la apreciación y procesamiento de los estímulos externos, y la secuenciación de nuestras acciones y respuestas hacia el medio con el que interaccionamos. A pesar de su importancia, y a diferencia de otras variables físicas que procesamos diariamente, el tiempo no es procesado en una región cerebral específica. Intensos esfuerzos llevados a cabo durante las últimas tres décadas han empujado la frontera del conocimiento respecto a lo que sabemos sobre el procesamiento temporal en el sistema nervioso central. Estos avances postulan la participación inequívoca de las cortezas motoras y premotoras, en conjunto con los ganglios basales, como el sustrato principal para el procesamiento temporal, perceptual y motor, auxiliado de estructuras facultativas que se involucran dependiendo del contexto de la conducta expresada (Merchant, Harrington, et al., 2013).

El hecho de que la variable temporal esté presente en prácticamente todos los procesos perceptuales y en las respuestas emitidas por los seres vivos para afrontar las contingencias diarias, hace preciso entender el fenómeno desde sus bases biológicas, hasta su manifestación en procesos cognitivos. A continuación, se dará una detallada explicación sobre los fundamentos del uso de la información temporal para guiar la conducta de los seres vivos.

Escalas de tiempo

Es exquisito el rango de magnitud temporal que los seres vivos son capaces de procesar; desde fenómenos tan breves que duran microsegundos, hasta eventos que suceden a lo largo de periodos prolongados, durante horas o incluso días (Buhusi & Meck, 2005; Buonomano & Karmarkar, 2002; Hinton & Meck, 1997; Merchant, Harrington, et al., 2013). Dependiendo de la escala, se han propuesto distintos mecanismos cerebrales para procesar la información temporal; las escalas se enuncian y se describen en la siguiente sección (Figura 1).

Escala de microsegundos

La información temporal procesada en esta escala obedece a procesos específicos estudiados en el sistema auditivo de distintos mamíferos. La discriminación temporal binaural aprovecha la diferencia temporal (en el orden de microsegundos) de los potenciales de acción provenientes de ambas orejas. El retraso que existe entre ambos potenciales es detectado por la oliva media superior, en mamíferos, a través de neuronas detectoras de coincidencias (neuronas EE [excitadoras-excitadoras]), sintonizadas a distintos y pequeños retrasos de la entrada sensorial que permiten ubicar espacialmente el origen de la fuente sonora (Schnupp & Carr, 2009).

Escala de los milisegundos

En esta escala se encuentran eventos o conductas con duraciones que van de los 200 a los 1000 ms, con actividades que engloban desde el cálculo de trayectorias para evitar o interceptar objetos (Merchant & Georgopoulos, 2006), hasta conductas más complejas y multimodales como bailar, tocar un instrumento, la percepción y emisión del habla y la práctica de deportes (Buonomano & Karmarkar, 2002; Merchant, Harrington, et al., 2013).

Los sistemas involucrados en la temporización de eventos, en el orden de los milisegundos y segundos, son sumamente flexibles. Son capaces de iniciar y detenerse a voluntad. Empero, esta flexibilidad viene acompañada por un alto coste de precisión (variabilidad temporal). La precisión de la estimación temporal en este orden de magnitud varía entre 5 y 60% del intervalo estimado (Gibbon et al., 1997).

Es en esta escala que las tareas psicofísicas del presente trabajo se estructuran y los pormenores teóricos se abordarán en las siguientes secciones.

Escala de segundos a minutos

Es considerada la escala intermedia de procesamiento temporal y un gran número de autores se refieren a ella como cronometraje de intervalos. A diferencia del resto de procesos relacionados con las otras escalas temporales, en este orden de magnitud el procesamiento depende del control cognitivo y consciente del individuo. Una extensa

variedad de conductas se contextualizan en esta escala de tiempo, entre las cuales podemos encontrar: la preparación del movimiento se propone está cognitivamente controlada por estructuras frontales (Bortoletto et al., 2011); conductas de alimentación también requieren de la estimación de intervalos de tiempo largos (Henderson et al., 2006); la respuesta neuronal asociada a la memoria de trabajo para la toma de decisiones en tareas de discriminación táctil (Brody et al., 2003). Metaanálisis de estudios de imagenología funcional han encontrado una mayor actividad en estructuras parietales y frontales, en línea con los procesos conscientes atribuidos al control de la estimación temporal en esta escala (Nani et al., 2019; Wiener et al., 2010)

Ciclos circadianos

Este sistema de cronometraje biológico posee ciclos endógenos que se repiten, aproximadamente, cada 24 horas. Estos son independientes y funcionan aún aislados del resto del cerebro (Inouye & Kawamura, 1979). Estos ciclos poseen ritmos de funcionamiento libre cuyos periodos se extienden entre 19 y 28 h. Dichos ritmos son capaces de ajustarse y sincronizarse con señales ambientales, siendo la más confiable los cambios de luz ambiental. Al proceso de sincronización de ritmos circadianos a través de la luz se le denomina fotosincronización (Roenneberg & Foster, 1997). Por otro lado, a nivel molecular, se ha visto que las células ganglionares fotosensibles de la retina expresan una opsina cuyo pico de respuesta a la luz se presenta a 480 nm, la cual se llama melanopsina. La supresión de la expresión de la melanopsina en las células ganglionares de la retina contingente a la supresión de la expresión de conos y bastones funcionales, abaten por completo la respuesta de la retina a la luz (Hankins et al., 2008). La ausencia de melanopsina en animales transgénicos impide la expresión de genes inducidos por luz en el núcleo supraquiasmático (Peirson et al., 2007). El núcleo supraquiasmático es reconocido como el reloj central maestro. Inerva distintos núcleos cerebrales transfiriendo así la información temporal a otros núcleos del sistema nervioso central. Uno de sus relevos principales es el núcleo paraventricular del hipotálamo. Este núcleo proyecta, principalmente, a la hipófisis, regulando la liberación de hormonas relacionadas con el metabolismo (adrenocorticotropina y hormona estimulante de la tiroides). Además, el núcleo paraventricular del hipotálamo inerva la rama simpática del

sistema nervioso autónomo, lo que le permite al núcleo supraquiasmático controlar, de manera indirecta, la liberación de melatonina por parte de la glándula pineal (Barclay et al., 2012). Es así como, de manera directa o indirecta, el núcleo supraquiasmático modula la los periodos de actividad o descanso, la liberación de hormonas o la temperatura corporal.

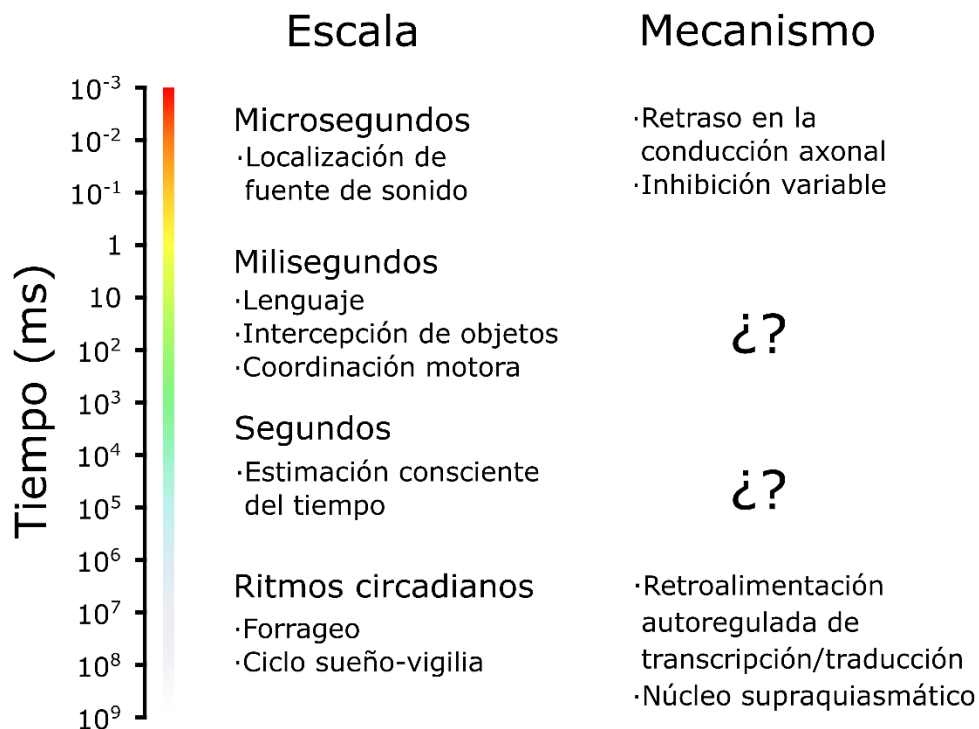


Figura 1. Escalas de tiempo. El sistema nervioso es capaz de procesar información temporal que recibe del exterior o que genera internamente, en un amplio rango, que va desde los microsegundos, hasta ciclos que duran un día. En la actualidad, aún no se conocen en su totalidad los mecanismos encargados del procesamiento temporal en el orden de los cientos de milisegundo y de más de un segundo de duración. Modificado de (Mauk & Buonomano, 2004).

Los mecanismos fisiológicos subyacentes al procesamiento temporal en la macro y microescala (ritmos circadianos y procesamiento en microsegundos, respectivamente) se conocen con más detalle y se han estudiado más a fondo. Empero, el procesamiento temporal en la mesoescala (procesamiento en milisegundo y segundos) aún requiere un entendimiento más completo de los mecanismos neuronales y la integración de circuitos y redes involucrados en dicho procesamiento (Merchant, Harrington, et al., 2013).

Psicofísica de la percepción y producción temporal

El estudio sistemático de la respuesta humana ante variaciones controladas de la magnitud de los estímulos recibe el nombre de psicofísica. A través de paradigmas psicofísicos es posible estudiar las características conductuales de la percepción temporal y la producción de intervalos de tiempo.

Los estudios de psicofísica del tiempo han servido como la herramienta de primera elección para intentar responder si existe un sistema único, dedicado al procesamiento temporal de manera amodal o si el procesamiento temporal está formado de subsistemas, cada uno dedicado a procesar la información temporal de manera independiente (Merchant, Harrington, et al., 2013). En los siguientes apartados hablaremos de la evidencia experimental que existe para sustentar ambos mecanismos.

Mecanismo centralizado

Este modelo propone que para cualquier modalidad sensorial la información temporal debiera ser procesada por la misma estructura y grupo de neuronas (Buonomano & Karmarkar, 2002).

De manera experimental se ha demostrado la existencia de un mecanismo centralizado a través de dos estrategias: la primera, correlacionando los parámetros temporales de las distintas tareas evaluadas en los participantes, en búsqueda de un desempeño similar y, la segunda, mediante intervenciones (entrenamientos intensivos) que hagan evidente la transferencia de las ganancias de afinación temporal de una modalidad a otra. En esta sección se abordarán los resultados obtenidos por medio de la primera estrategia. En la sección de aprendizaje y generalización, se abordará de manera extensa el fenómeno de la generalización espacial entre tareas perceptuales y motoras.

Partiendo de la primera estrategia, se ha observado que la variabilidad de la conducta en distintos contextos temporales incrementa en función del intervalo base, por lo que es una medida del funcionamiento del sistema de temporización. Esta relación recibe el nombre de propiedad escalar y da como resultado que el coeficiente de

variación $\left(\frac{DS}{\bar{X}}; Fracción\ de\ Weber\right)$ sea constante para todos los intervalos medidos. La constancia en la fracción de Weber se mantiene en un rango que va desde los 200 hasta los 1200 ms (Mauk & Buonomano, 2004) y se ha utilizado como evidencia de la existencia de un sistema centralizado de procesamiento temporal. Por otro lado, para intervalos que van de los 325 a los 550 ms, la variabilidad temporal en tareas de percepción y producción muestra una relación lineal casi idéntica con respecto al cuadrado de la duración de los intervalos puestos a prueba, abonando evidencia a la existencia de un mecanismo de procesamiento temporal común para tareas motoras y perceptuales (Ivry & Hazeltine, 1995). Más aún, Merchant y colaboradores (Merchant, Zarco, & Prado, 2008) llevaron a cabo una evaluación exhaustiva del desempeño en distintas tareas temporales que involucraban tareas de percepción y producción de intervalos, para intervalos individuales y múltiples, para dos modalidades sensoriales: auditiva y visual. Se encontró que las respuestas generadas para todas las tareas siguen una distribución normal alrededor del intervalo base, junto con una dispersión que crece o decrece en función al intervalo medido. Tras graficar la varianza de las respuestas en función del cuadrado de la duración de los intervalos base, se observó una relación lineal. A pesar de que la propiedad escalar se mantuvo para las tareas evaluadas por Merchant y colaboradores, fue evidente que la razón de crecimiento de la varianza (pendiente) no era la misma para las distintas tareas, sin embargo, un análisis de correlación de la variabilidad temporal de los sujetos entre distintas tareas reveló que, en efecto, existe una correlación positiva, pero con un patrón complejo de relaciones entre tareas. Estos resultados parecen revelar la existencia de un mecanismo centralizado, parcialmente distribuido, que se activaría de manera diferencial en respuesta al contexto de la tarea.

Es bien sabido que el desempeño de los sujetos humanos, en tareas temporales auditivas, supera al de la modalidad visual. Esto queda de manifiesto en múltiples contextos experimentales tales como: una menor variabilidad temporal para la modalidad auditiva contra la visual (Penney et al., 2000; Wearden et al., 1998); la presencia de interferencia de información temporal auditiva en tareas perceptuales visuales (Guttman et al., 2005; Welch et al., 1986) y sensoriomotoras (Repp & Penel, 2002), pero no a la inversa; la afectación de la estimación temporal, tras la inhibición de la corteza auditiva

con estimulación magnética transcraneal, en las modalidades auditiva y visual (Kanai et al., 2011); y en la integración sensorial multimodal, en la que se puede evaluar la duración de un evento temporal que está definido por guías sensoriales de distinta modalidad (visual y auditiva) (Pöppel et al., 1990). Estos resultados están en línea con la existencia de un sistema centralizado de procesamiento temporal, que responde de manera diferenciada, dependiendo del contexto. También sugiere que el tiempo es codificado en el sistema auditivo y que la información temporal visual sería transformada, automáticamente, en una representación auditiva para su procesamiento (Bratzke et al., 2012; Kanai et al., 2011).

Mecanismo distribuido

Estos modelos proponen que la información temporal es procesada bajo demanda dependiendo de la modalidad en uso (auditiva, visual, somatosensorial, de asociación o motora) y que las áreas comprometidas en cada modalidad realizaran el procesamiento de manera local (Buonomano, 2000; Buonomano & Karmarkar, 2002).

Soportando este mecanismo existe evidencia experimental que emplea guías sensoriales de distinta modalidad para presentar los intervalos de una tarea de discriminación. De existir un modelo centralizado, la capacidad de discriminación de los sujetos no cambiaría por la delimitación de los intervalos empleando estímulos de distinta modalidad. Sin embargo, esto no es así; el desempeño de los sujetos mejora cuando la modalidad sensorial de los estímulos pertenecen a la misma categoría y tiene las mismas características físicas (Grondin & Rousseau, 1991).

Por otro lado, es posible dividir las tareas de procesamiento temporal en implícitas y explícitas, dependiendo de si el uso de información temporal es patente o latente. Las tareas con temporización implícita son aquellas en las que la conducta no está orientada a medir la duración de los estímulos o realizar movimientos con una duración específica, con un inicio y fin determinado e importante para el correcto desempeño de la tarea, más bien, la duración de la acción surgiría como una propiedad emergente al control de otras variables como la fuerza, velocidad y dirección del movimiento (Coull & Nobre, 2008; Spencer et al., 2003). Por ejemplo, dibujar un círculo es una tarea de movimiento

continuo en la que se considera que la regularidad temporal de la acción emerge del control del movimiento, que se centraría en la relación entre la curvatura y la velocidad del movimiento (Merchant, Zarco, Bartolo, et al., 2008; Zelaznik et al., 2002). La variabilidad de las tareas de tiempo implícito no presentan propiedad escalar y no correlacionan con la variabilidad de tareas de tiempo explícito (Merchant, Zarco, Bartolo, et al., 2008; Spencer et al., 2003). Por su parte, las tareas de tiempo explícito se caracterizan por requerir del participante la estimación expresa de la duración de los estímulos presentados y discriminar su duración, categorizarlos o emitir una respuesta en sincronía con ellos (Coull & Nobre, 2008; Merchant, Zarco, Bartolo, et al., 2008). La variabilidad de estas conductas sí presenta la propiedad escalar, una alta correlación entre tareas perceptuales y motoras, y entre modalidades sensoriales (Merchant, Zarco, Bartolo, et al., 2008; Merchant, Zarco, & Prado, 2008). Aún más, estudios de resonancia magnética funcional y metaanálisis funcionales sugieren la existencia de una red distinta para las tareas de tiempo explícito que estaría conformada por los ganglios basales, cortezas prefrontales, premotoras y estructuras cerebelares, a diferencia de las tareas de tiempo implícito que reclutan circuitos corticales en regiones parietales inferiores y áreas premotoras (Coull & Nobre, 2008; Wiener et al., 2010). Más aún, pacientes con lesiones cerebelares unilaterales no muestran afectaciones en la variabilidad producida durante movimientos continuos, pero sí para movimientos intermitentes (Spencer et al., 2003). Estos resultados, en conjunto, apoyan la idea de que el procesamiento temporal carece de un reloj central y más bien se realiza de manera local y depende del contexto.

Sincronización sensoriomotora (SSM)

Debido a la relevancia que tiene el tiempo motor para el presente trabajo, hemos de dedicar una sección completa a describir sus características más prominentes a través de una revisión detallada de la sincronización sensoriomotora.

La sincronización sensoriomotora es una conducta referencial en la cual una acción se coordina temporalmente con un evento externo predecible (guía sensorial), llamado el referente (Repp, 2005). Los modelos de sincronización proponen que cada

ciclo generado está conformado por dos componentes medulares: 1) El establecimiento de un intervalo de referencia para expresar la siguiente respuesta, para la cual se emplea el historial de respuestas previas; 2) La selección de un evento que sirva como punto de inicio, desde el cual, el reloj interno comenzará a contar el intervalo de referencia (Mates, 1994). Una vez que ha finalizado el intervalo de referencia, el procedimiento se repite de nuevo, cuantas veces sea necesario. La SSM se ha probado en un rango limitado que va de los 10 a los 0.5 Hz (100 a 2 segundos), es anticipatoria [en humanos y monos (Gámez et al., 2018)] y estable a la perturbación (Iversen & Balasubramaniam, 2016; Repp, 2002; Zarco et al., 2009).

La sincronización motora está restringida por los límites inferiores y superiores de duración del intervalo interevento (IIE) para el referente. El límite inferior está determinado por la frecuencia máxima de acción del efector, para el dedo de una sola mano, oscila entre 150 y 200 ms (Truman & Hammond, 1990). El límite superior está determinado por la capacidad del individuo de predecir la ocurrencia del siguiente evento, i.e., que sea capaz de percibir una estructura rítmica o métrica; IIE de más de 1.8 s presentan una mayor incidencia de respuestas reactivas a la guía sensorial, en lugar de las asincronías negativas ampliamente reportadas (Miyake et al., 2004). La naturaleza física del referente también juega un papel importante. El límite inferior de duración del IIE usando guías auditivas se encuentra alrededor de 150 ms (Yabe et al., 1997), mientras que para guías visuales ronda los 460 ms (Repp, 2003).

Existen diversas variantes dentro de la tarea de sincronización, las cuales podemos clasificar dependiendo de sus propiedades físicas, como se enlista a continuación: 1) Movimiento libre sin acompañamiento o movimiento acompañado; 2) modalidad sensorial del referente, i.e., visual, auditiva o táctil; y 3) distintas formas de sincronización, i.e., en fase o antifase (Repp, 2005).

Los movimientos cíclicos y libres, es decir, sin sincronización, presentan una trayectoria de velocidad simétrica, a diferencia de los movimientos referenciados, los cuales muestran movimientos cortos y rápidos cuando se acercan al punto de contacto y más largos y lentos cuando se alejan de este. La asimetría del movimiento es

independiente de la implementación motora y es menos suave (Balasubramaniam et al., 2004). Es importante destacar que los movimientos seriales discretos y en contacto con una superficie parecen requerir mayor control explícito temporal en comparación con los movimientos continuos (Delignières et al., 2004; Zelaznik et al., 2002) lo que sugiere la participación de diferentes circuitos cerebrales (Spencer et al., 2003).

Como se mencionó con anterioridad, una constante conductual, en los paradigmas de sincronización, es la presencia de asincronías negativas (Gámez et al., 2018; Kolers & Brewster, 1985; Mates, 1994; Najenson et al., 2008; Zarco et al., 2009). Estas se definen como la tendencia a que la conducta motora ocurra decenas de milisegundos antes de la presentación de la guía sensorial externa, en lugar de tener una distribución simétrica alrededor del inicio del referente (Repp, 2005). Las asincronías negativas parecen suceder a causa de una integración central más lenta de la información táctil y propioceptiva, en contraste con la integración más pronta de la información auditiva (hipótesis de la conducción nerviosa) (Aschersleben & Prinz, 1995; Repp, 2005). Esto último encuentra sustento adicional en los tiempos de reacción más lentos a estímulos visuales contra auditivos, entre 20 y 40 ms, para tareas de tiempo de reacción simple (Pöppel et al., 1990). Adicionalmente, las asincronías negativas pudieran estar explicadas por el modelo del acumulador sensorial, el cual establece que la información sensorial necesaria para generar una representación interna del evento temporizado es distinta entre las modalidades táctil y auditiva. El retraso en la acumulación de esta información sería el responsable de la anticipación al evento de referencia (Aschersleben, 2002).

El consenso general sitúa a la modalidad auditiva como la modalidad sensorial con mejor desempeño en cuanto a tareas de SSM se refiere. La variabilidad del intervalo interpulso (Repp & Penel, 2002), la magnitud de las asincronías (Merchant, Zarco, Bartolo, et al., 2008; Repp, 2003; Zarco et al., 2009) y el límite inferior de sincronización (Patel et al., 2005; Repp, 2003) para la modalidad auditiva son mejores, que los resultados obtenidos con guías sensoriales en modalidades visuales. Más aún, la presencia de retroalimentación auditiva durante la ejecución de las pulsaciones reduce el error constante promedio de los participantes, en comparación a cuando los sujetos

sólo recibían retroalimentación táctil-cinestésica, lo que da soporte a la idea de que la temporización de eventos auditivos es superior (Aschersleben & Prinz, 1995; Mates et al., 1992). Estudios más recientes han puesto de manifiesto que los estímulos visuales pueden evocar respuestas con precisiones similares a las obtenidas con estímulos auditivos (Iversen & Balasubramaniam, 2016). El empleo de estímulos visuales dinámicos (estímulos con movimiento de “rebote”) mejora el desempeño de los sujetos, en particular si estos se aceleran al final del movimiento (Gan et al., 2015; Hove et al., 2013; Iversen et al., 2015; Pérez et al., 2023).

En la SSM existe un movimiento cíclico estereotipado, en un bucle motor ininterrumpido. En esta conducta se busca reducir al mínimo la discrepancia entre el movimiento estereotipado y la guía sensorial referencial, a través de una adaptación continua en tiempo real (Pressing, 1999). Estas discrepancias están influenciadas por fluctuaciones aleatorias (precisión) y errores sistemáticos (exactitud) de los mecanismos de control y ejecución internos (Mates, 1994). La exactitud en la respuesta motora se puede definir como qué tan cercano es el intervalo generado con respecto al intervalo base, es decir, la duración promedio generada; mientras que la precisión corresponde a la consistencia en la duración de los intervalos generados, qué tan dispersos están alrededor de la media, es decir, la variabilidad de la duración de los intervalos producidos.

El control sobre la temporización de movimientos repetitivos debiera satisfacer dos objetivos: el primero estaría orientado hacia el movimiento en fase (la precisión del movimiento) y el segundo orientado al periodo (cambios necesarios para general el intervalo requerido) (Balasubramaniam, 2006). La incapacidad de corregir dichos errores en el movimiento referenciado derivarían en la acumulación del error de sincronización (Vorberg & Wing, 1996). Para la corrección de este error se han propuesto dos estrategias:

1. La corrección de fase: Su objetivo es minimizar las asincronías entre el estímulo y el contacto del efector, sin modificar el ritmo de las pulsaciones generadas. Esta corrección establecería el momento en el cual el efector completa su ciclo, ajustando la duración de este con respecto a la asincronía

- detectada del ciclo anterior (Mates, 1994; Schulze & Vorberg, 2002). Su implementación no se ve afectada por la carga cognitiva, ya que es de naturaleza automática (Repp & Su, 2013), además de que no está limitada por la detección perceptual de perturbaciones o asincronías (Repp, 2001; Repp & Penel, 2002).
2. La corrección de periodo: Esta corrección obedece a cambios en la duración del intervalo medido, es consciente e intencional y se ajusta para modificar la duración del ritmo generado. El aumento de la carga cognitiva impacta sobre la capacidad de corrección del periodo, lo que sugiere que es dependiente de la atención y requiere control explícito (Repp, 2001; Repp & Keller, 2004).

Una extensión de la SSM son los paradigmas de sincronización-continuación. Estos combinan los paradigmas de SSM y de golpeteo guiado internamente. Stevens (Stevens, 1886) los describe, de manera muy general, como imprimir en la mente intervalos de tiempo a través de un metrónomo y reproducirlo después de que el metrónomo se ha detenido. En particular, estos protocolos consisten en la presentación de un referente sensorial con el cual el participante debe acompañar una respuesta motora en fase con el estímulo sensorial. Tras una serie de eventos en fase, el referente deja de presentarse y el participante debe continuar con su respuesta motora, intentando conservar el mismo ritmo, hasta el final del ensayo (Gámez et al., 2018). El referente sensorial, generalmente, consiste en un metrónomo auditivo, visual o táctil y la respuesta motora, solicitada al participante, es un golpeteo constante sobre una superficie rígida y estable o un botón.

Las técnicas de neuroimagen (EEG y MRI) han permitido identificar las estructuras cerebrales participantes en la ejecución de tareas de sincronización y continuación. Ambas épocas de la tarea reclutan la corteza somatomotora izquierda (contralateral al efector), el área motora suplementaria (AMS) bilateral, la corteza premotora dorso lateral, los ganglios basales, el núcleo dentado dorsal derecho del cerebelo y el giro temporal superior derecho (Gerloff et al., 1998; Jäncke et al., 2000; Rao et al., 1997). A pesar de que la ejecución de ambas épocas de la tarea es casi idéntica, la demanda cognitiva asociada al mantenimiento de la continuación se sugiere mayor, lo que se pone de

manifiesto con una mayor actividad en regiones específicas durante la ejecución de la segunda época, respecto a la primera. Durante la época de continuación hay una mayor activación del área motora suplementaria, los ganglios basales, la corteza premotora dorsal (Jäncke et al., 2000; Lewis et al., 2004) y un aumento del ensamble funcional entre las cortezas contralaterales sensoriomotoras con las cortezas premotoras mediales (Gerloff et al., 1998).

Bases neurales del procesamiento temporal

Durante años de investigación acerca de cómo el cerebro procesa el tiempo, hemos sido capaces de identificar estructuras comunes al procesamiento temporal y también aquellas que son más contexto dependiente. En la próxima sección hablaremos de la evidencia experimental obtenida a la fecha para construir la red de procesamiento temporal en la mesoescala.

Con respecto a las bases neurales de la percepción temporal, Coull y colaboradores (Coull et al., 2008) realizaron un elegante experimento en el que buscaron separar los componentes cognitivos de una tarea de discriminación de intervalos. Para ello siguieron las siguientes estrategias: 1) Incluyeron intervalos interestímulo variables de entre dos y cuatro segundos para separar el proceso de codificación del primer intervalo y almacenamiento en la memoria de trabajo del proceso de codificación y comparación del segundo intervalo, 2) Incluyeron un retraso para emitir la respuesta de entre uno y dos segundos con el fin de separar la respuesta motora de los demás procesos, 3) El efector para dar respuesta (dedo índice, medio o anular) era revelado al momento de solicitar la respuesta del sujeto, así evitando que la planeación motora contaminase la señal hemodinámica medida. De manera general, se encontró que durante la tarea temporal había mayor actividad del AMS, la corteza prefrontal dorsolateral y giro temporal superior derecho (red general de tiempo). Durante la fase de codificación del primer intervalo, se observó mayor actividad del putamen izquierdo; durante la comparación del primer y segundo intervalo hubo mayor actividad de la corteza prefrontal dorsolateral y del giro temporal superior. Por último, el AMS se mantuvo activa durante la presentación del primer intervalo y el segundo, lo que sugiere

que su participación es medular para todo el proceso de estimación temporal. Resultados similares fueron encontrados, también para una tarea de discriminación de intervalos, con la activación del AMS y la corteza prefrontal dorsolateral para intervalos en el orden de los segundos y subsegundos (Lewis & Miall, 2003).

Durante la temporización motora también tenemos la participación de estructuras similares a las encontradas en los paradigmas perceptuales. Para una tarea de sincronización continuación auditiva, Rao y colaboradores (Rao et al., 1997), encontraron la coactivación de la corteza somatomotora izquierda, el cerebelo derecho y el giro temporal superior para ambas épocas de la tarea. De particular relevancia es que el AMS, el putamen izquierdo y el tálamo ventrolateral sólo se activaron durante la época de la continuación. Por su parte, Jantzen y colaboradores (Jantzen et al., 2005) efectuaron, también, una tarea de sincronización continuación pero incluyeron la modalidad visual y auditiva, además de que la sincronización se efectuó en fase y antifase. Fue posible observar la activación del AMS, el tálamo izquierdo y el cerebelo izquierdo para todas las modalidades experimentales y épocas de la tarea. Más aún, la activación de estas estructuras fue mayor cuando el movimiento fue hecho en antifase respecto a la guía sensorial, haciendo evidente que éstas estructuras modulan su actividad respecto a la demanda cognitiva. Adicionalmente, se ha encontrado que el AMS se activa anticipatoriamente al inicio del movimiento en una tarea de golpeteo guiado internamente (Gerloff et al., 1998) y su activación es más intensa cuando el ritmo es generado internamente comparado con una guía externa (Deiber et al., 1996; Gerloff et al., 1998; Rao et al., 1993).

El gran número de estudios de imagen realizados para conocer los sustratos neurales de la estimación temporal ha permitido la realización de metaanálisis para distinguir, de manera robusta, las estructuras compartidas y las exclusivas para las tareas de percepción temporal y tiempo motor. Para el procesamiento temporal perceptual de intervalos menores a un segundo se encontró una amplia red formada por: el AMS bilateral, el putamen izquierdo, el globo pálido derecho, el caudado derecho y la ínsula bilateral. Por su parte, la temporización motora, para intervalos menores a un segundo, incluye las siguientes estructuras: el AMS bilateral, el preAMS bilateral, la

corteza motora primaria izquierda, el putamen izquierdo, el caudado derecho, el tálamo bilateral, la *sustantia nigra* derecha, la ínsula bilateral y el cerebelo bilateral (Nani et al., 2019).

En suma, los resultados derivados de los estudios de imagen hacen evidente la existencia de un sistema de procesamiento temporal amodal conformado por el AMS, el preAMS, los ganglios basales y la ínsula, que trabaja en conjunto con otras estructuras contexto dependientes, dándole soporte al modelo centralizado, parcialmente distribuido (Merchant, Harrington, et al., 2013).

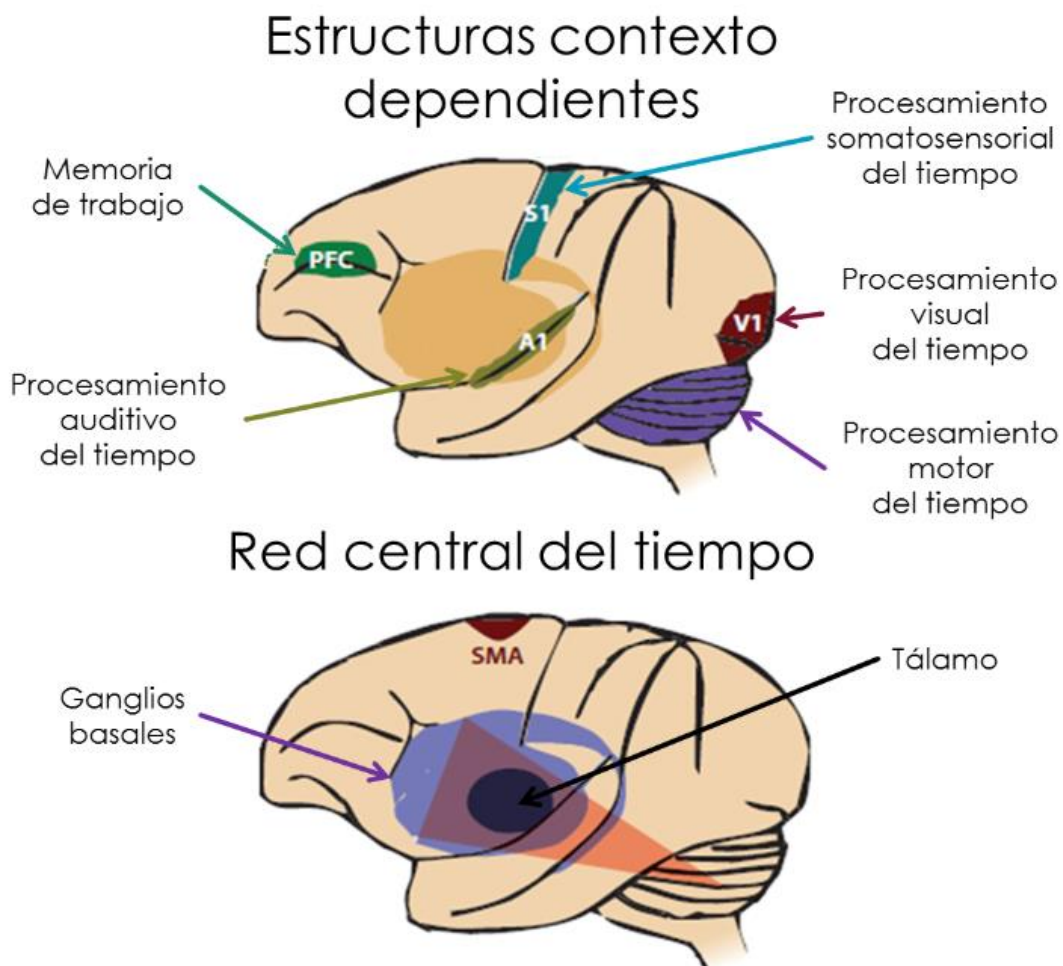


Figura 2. Red central del tiempo y estructuras contexto dependientes. El panel inferior muestra las estructuras que forman parte del sistema amodal de procesamiento temporal. El panel superior muestra

las estructuras que participarían en el procesamiento temporal, dependiendo del contexto conductual. Modificado de Merchant et al., 2013.

Los registros neurofisiológicos en primates no humanos han permitido esclarecer los mecanismos neuronales en los que se fundamentan las conductas perceptuales y motoras temporales. A nivel de una sola célula, se han encontrado neuronas en la corteza premotora medial del mono cuya tasa de disparo cambia en función del intervalo estimado durante la TSC. Estas neuronas presentan distintos perfiles de activación que reflejan diversas estrategias electrofisiológicas para estimar el paso del tiempo o predecir la ocurrencia de un evento esperado (Merchant et al., 2011; Merchant, Pérez, et al., 2013; Merchant & Averbeck, 2017). Más aún, estas neuronas presentan actividad sintonizada a un intervalo preferente y al orden secuencial dentro de los pulsos motores efectuados por el mono. Con respecto a la actividad poblacional, encontramos registros del potencial local de campo (PLC) y análisis de la dinámica poblacional de neuronas. Durante la ejecución de la TSC, el PLC registrado en el putamen en la banda beta (13-30 Hz) y gamma (30-70 Hz) presenta un aumento del poder en función de la duración del intervalo y/o la posición del intervalo generado, lo que evidencia la participación del putamen durante la sincronización sensoriomotora y la generación de ritmos internamente (Bartolo et al., 2014; Bartolo & Merchant, 2015). Por otro lado, el análisis de sistemas dinámicos de la actividad neuronal permite capturar la conducta temporal que resulta de la interacción entre poblaciones neuronales (Balasubramaniam et al., 2021). Los patrones dinámicos registrados en la corteza premotora medial y proyectados en un espacio de dimensiones reducidas durante la ejecución de una TSC permiten establecer los siguientes principios fundamentales de la temporización motora: la representación de la duración del intervalo estimado es amodal; para intervalos de distinta duración las trayectorias neuronales presentan diferentes amplitudes mediadas por la modulación de su amplitud (número de neuronas activas) y el escalamiento temporal (la duración de la actividad de las neuronas); las trayectorias de la actividad poblacional convergen en el mismo espacio de estado para cada ciclo generado; la posición instantánea de la trayectoria de la actividad poblacional dentro del espacio de estado permite conocer el tiempo transcurrido desde el inicio del ciclo temporizado; y hay un reinicio de la actividad poblacional al finalizar cada ciclo temporizado. La existencia de estos paralelismos entre

la conducta generada y la actividad poblacional sugieren la existencia de una representación interna regular que permite establecer un marco referencial para predecir la ocurrencia de eventos próximos (Balasubramaniam et al., 2021; Betancourt et al., 2023; Gámez et al., 2019).

Por otro lado, de Lafuente y colaboradores diseñaron una TSC sin ejecución motora, considerada como una tarea de imaginaria dinámica. Durante la ejecución de la tarea se registraron estructuras visuales (V4), premotoras (AMS), parietales (áreas lateral y medial intraparietales), prefrontales (corteza prefrontal) y temporales mediales (hipocampo). La actividad poblacional de estas estructuras presentó patrones oscilatorios que permitían predecir el momento y la posición esperada del metrónomo cuando este era generado internamente por el mono. Estos resultados permiten proponer que estas estructuras cerebrales poseen la capacidad intrínseca de representar la ocurrencia de eventos externos pasados, presentes y futuros. Aunado a esto, los autores proponen que cuando los eventos representados dependen importantemente de sus propiedades temporales, la actividad de las estructuras premotoras serviría como un referente temporal (de Lafuente et al., 2024).

El estudio de distintas patologías y lesiones del sistema nervioso permite entender, desde otra perspectiva, la relevancia de estructuras específicas para los procesos sensoriomotores de la estimación temporal. Los pacientes con enfermedad de Parkinson representan un grupo patológico particularmente interesante. Las afecciones motoras en estos pacientes son consecuencia de la desregulación de la actividad de los ganglios basales (importante nodo en el procesamiento temporal amodal), debido a la pérdida de la inervación dopaminérgica proveniente de la *sustantia nigra pars compacta* (Kish et al., 1988). Diversos estudios han demostrado que la percepción temporal en pacientes que cursan con la enfermedad de Parkinson (PD) está afectada. Los umbrales de discriminación temporal de los pacientes con DP se encuentran significativamente elevados con respecto al grupo control (Artieda et al., 1992). Así mismo, Merchant et al. encontraron que los pacientes con enfermedad de Parkinson pueden presentar una baja o alta variabilidad en su temporalidad. Los primeros tienen un desempeño temporal muy parecido al grupo control. Sin embargo, el grupo de alta variabilidad presenta un bajo

desempeño en tareas de generación de intervalos y categorización temporal. Es de resaltar que el desempeño perceptual, de toma de decisiones y memoria, de los dos grupos de parkinsonianos y el control, fue similar. Analizando el desempeño de los pacientes se observó que la variabilidad aumentada se debía principalmente a variabilidad asociada a los mecanismos temporales (Harrington y Haaland, 1998; Merchant et al. 2008). Pacientes con enfermedad de Parkinson a los que se le retiró la levodopa presentaron aumento de la variabilidad total, la variabilidad del reloj interno y la variabilidad de la implementación motora, de acuerdo al modelo de control de la temporización motora propuesto por Wing y Kristofferson (Wing & Kristofferson, 1973). Estos efectos se revirtieron una vez que a los pacientes se les administró su dosis de levodopa, aunque la variabilidad del reloj interno se mantuvo alta, respecto a los controles, a pesar del medicamento (O'Boyle et al., 1996; Pastor et al., 1992).

Los pacientes con enfermedad de Huntington son otro grupo que presenta degeneración del sistema de los ganglios basales, en particular del núcleo caudado. Estos pacientes presentan alta irregularidad al reproducir intervalos en tareas de sincronización y continuación. Aunado a esto, también muestran una subestimación y sobre estimación de los intervalos, con respecto a los controles, generando pulsaciones más largas para los intervalos cortos y más cortas para los intervalos largos (Freeman et al., 1996).

Ivry Keele y Diener (1988) encontraron que pacientes con lesiones mediales al hemisferio cerebelar presentaban un aumento de la varianza en la implementación temporal para la mano ipsilateral a la lesión, mientras que las lesiones laterales del hemisferio cerebelar incrementaron la variabilidad del reloj central. Las manifestaciones neurológicas no se limitaron a la función motora, también se observaron dificultades para la percepción temporal. El cerebelo, por su parte, ha demostrado ser pieza fundamental en la expresión de conductas temporizadas. Pacientes con lesiones cerebelares presentan contracciones descoordinadas de músculos agonistas y antagonistas que afectan la ejecución del movimiento de efectores distales (Hore et al., 1991). Además, las lesiones cerebelares se manifiestan aumentando la variabilidad temporal de los pacientes en la ejecución de tareas de producción de intervalos, incrementando los

umbrales de discriminación temporal de tareas perceptuales (Ivry & Keele, 1989), afectando la percepción de velocidad de objetos en movimiento (Ivry* & Diener, 1991) y aumentando la variabilidad en la ejecución de movimientos discontinuos, pero no en los continuos (Spencer et al., 2003).

La corteza premotora ventral (PMC) y el AMS participan en la generación de planes motores y ordenamiento secuencial de movimientos a lo largo del tiempo. Pacientes neurológicos con lesiones en estas estructuras son incapaces de generar movimientos rítmicos con la mano contralateral a la lesión, sin perder la destreza manual o discriminación de patrones rítmicos (Halsband et al., 1993).

El uso de agonistas y antagonistas dopaminérgicos produce distorsiones temporales que se manifiestan como la subestimación o sobreestimación de la duración de los eventos, respectivamente; sin embargo, la distorsión se puede revertir con el entrenamiento continuo. Importantly, bajo el efecto de agonistas dopaminérgicos las estimaciones temporales son más cortas (subestimación) y vienen acompañadas de un descenso proporcional de la variabilidad asociada (propiedad escalar) (Gibbon et al., 1997; Meck, 1996; Yc et al., 2019). Experimentos con ratas lesionadas en el caudado/putamen y en la *sustantia nigra* (SN) muestran efectos sobre la discriminación temporal que son revertidos con la administración de dopamina, pero únicamente para el caso de las lesiones en SN. Estos resultados sugieren que el reloj interno empleado para estimar duraciones en el rango de los segundos a minutos estaría ligado a la participación de la dopamina (Yc et al., 2019). Por otro lado, las lesiones del núcleo accumbens no tienen efecto sobre los procesos de discriminación temporal, pero sí afectan la apreciación hedónica de la recompensa (Meck, 1996, 2006). Estos hallazgos suman a demostrar la participación fundamental de los ganglios basales en la estimación del paso del tiempo.

Aprendizaje y generalización

Es casi axiomático el hecho de que los seres humanos somos capaces de refinar nuestras habilidades motoras al grado de ejecutar complejos movimientos con exactitud y precisión espacial y temporal. Esto es más que evidente en oradores, músicos,

deportistas y practicantes de videojuegos. El refinamiento motor no sólo se limita a ese dominio, las capacidades perceptuales de los sujetos también cursan un proceso de mejoría medible.

Los primeros trabajos de aprendizaje perceptual no reportaron ninguna mejora entrenando a los sujetos en una tarea auditiva de discriminación temporal (Rammsayer, 1994). Es importante resaltar que dichos sujetos tuvieron un entrenamiento diario breve (10 minutos), aunque extensivo a lo largo de 4 semanas. Trabajos posteriores demostraron que el aprendizaje perceptual dependía de la intensidad (tiempo de entrenamiento diario). A la fecha se ha encontrado un mayor refinamiento temporal tras el entrenamiento intensivo en modalidades auditivas (Bratzke et al., 2012; Wright et al., 1997), visuales (Bratzke et al., 2012; Westheimer, 1999) y somatosensoriales (Nagarajan et al., 1998).

Es de suma importancia resaltar que la ganancia en la sensibilidad temporal es exclusiva del intervalo entrenado (generalización temporal) y sólo se transfiere entre modalidades sensoriales (Bratzke et al., 2012; Nagarajan et al., 1998; Wright et al., 1997), regiones anatómicas (Nagarajan et al., 1998) y motoras (Fabio et al., 2011; Meegan et al., 2000; Planetta & Servos, 2008) (generalización espacial). Aunque trabajos de nuestro grupo de investigación han demostrado la existencia de generalización temporal en un estrecho rango alrededor del intervalo entrenado, cuyo máximo rango de transferencia se alcanza para el intervalo de 850 ms (Bartolo & Merchant, 2009)

Los protocolos de aprendizaje y generalización (intervención) ofrecen una alternativa de rehabilitación ante distintas patologías y enfermedades neurodegenerativas. En pacientes con afasia (lesión del hemisferio izquierdo) se encontró que el umbral de simultaneidad se situaba alrededor de 100 ms, en comparación con los 32 ms del grupo de participantes sanos. Este umbral se redujo después de entrenar a los pacientes y darles retroalimentación positiva. Este efecto no se pudo replicar en pacientes que recibieron entrenamiento en una tarea de discriminación de tonos auditivos o en una tarea de búsqueda visual (Steinbüchel 1995).

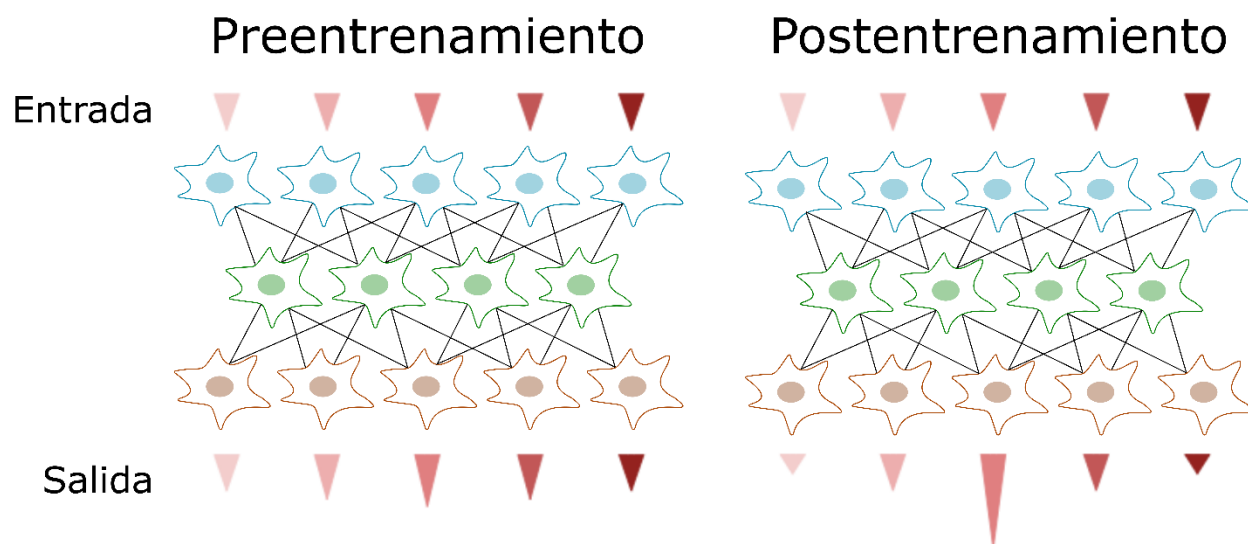


Figura 3. Refinamiento funcional. Abstracción de un sistema con múltiples entradas de información y sus respectivas salidas. Una vez que el sistema es entrenado, existe un refinamiento y sobrerrepresentación de la respuesta entrenada. Modificado de Merchant et al., 2013.

En pacientes con enfermedad de Parkinson es común la presencia de una alta variabilidad entre pasos durante la marcha. Este fenómeno es de vital importancia, ya que representa un riesgo latente de caída para ellos (Housdorff et al., 2003). Di Fabio y colaboradores (Fabio et al., 2011) realizaron un estudio de caso en el entrenaron a un paciente en una tarea de discriminación de intervalos y a otro paciente en una tarea de discriminación de tonos. Ambos participantes lograron disminuir sus umbrales de discriminación en las respectivas modalidades en las que fueron entrenados, empero, sólo el paciente que fue entrenado en la discriminación de intervalos redujo la variabilidad interpaso de su caminata, cambios que se mantuvieron semanas posteriores al entrenamiento.

Justificación

La literatura alrededor de los fenómenos de percepción temporal y de temporización motora sustentan la existencia de un sistema centralizado, común para múltiples modalidades sensoriales y efectores motores, formado por la red corteza-ganglios basales-tálamo-cortical. A pesar de que se ha identificado la participación de múltiples estructuras del sistema motor durante las conductas perceptuales y motoras de la estimación temporal, todavía no son claros los mecanismos subyacentes a los procesos de refinamiento temporal y su transferencia a otras modalidades.

El paradigma de intervención preentrenamiento-entrenamiento-postentrenamiento establece un marco experimental adecuado para evaluar los efectos del entrenamiento temporal intensivo sobre la exactitud y precisión de la sincronización sensoriomotora. Esta manipulación en los participantes permite poner de manifiesto los cambios conductuales y los sustratos funcionales comunes para la temporización sensorial y motora. Por tanto, es posible evaluar el fenómeno de generalización o transferencia del aprendizaje a través de medir los cambios conductuales en el desempeño de la tarea motora y los cambios en la intensidad de la señal hemodinámica del cerebro.

Gracias a que es una técnica no invasiva y a su alta resolución espacial, la resonancia magnética funcional permite adquirir imágenes del cerebro en tiempo real, con la suficiente resolución temporal para reconocer las estructuras implicadas en la ejecución de la tarea de sincronización continuación. Es amplia la literatura que describe cambios en la actividad hemodinámica cerebral que acompañan a los procesos de aprendizaje y refinamiento de conductas entrenadas. Partiendo del modelo intervencionista del paradigma conductual propuesto, esperamos que los cambios conductuales al ejecutar la tarea de sincronización continuación, derivados del sobreentrenamiento temporal perceptual, produzcan cambios funcionales en las regiones comunes al procesamiento temporal multimodal, aportando mayor evidencia de la existencia de un subsistema central de procesamiento temporal.

Hipótesis

Dado que se ha demostrado que los sustratos neurales de la percepción temporal y la ejecución de tareas rítmicas son compartidos y que es posible la generalización temporal si las propiedades de duración de los estímulos son similares, esperamos que, si hay una mejora en las capacidades discriminantes en la tarea de discriminación de intervalos, éstas se transferirán y manifestarán como una mejora en la precisión y exactitud de los intervalos generados durante la tarea de sincronización-continuación.

También proponemos que las ganancias en la ejecución de la tarea de sincronización-continuación podrán ser medidas como un aumento de la señal BOLD en áreas específicas del circuito cortico-ganglios basales-tálamo-cortical. Estos cambios sólo podrán ser vistos en los sujetos que efectivamente mejoren su desempeño en la tarea motora, después de haber transferido su mejora en la tarea de discriminación de intervalos.

Objetivos

Demostrar la viabilidad del entrenamiento intensivo en una tarea visual de discriminación de intervalos para reducir la variabilidad interpulso durante la ejecución de la tarea de sincronización-continuación; así como, medir los cambios en la señal BOLD, en el cerebro completo, debidos al proceso de generalización de las mejoras en la tarea perceptual, hacia la tarea motora.

Objetivos particulares

1. Evaluar el efecto de una semana de entrenamiento intensivo en la tarea visual de discriminación de intervalos sobre el umbral de discriminación.
2. Medir el efecto de la reducción del umbral de discriminación sobre la precisión y la exactitud de los intervalos producidos de los sujetos sobre la tarea de sincronización-continuación.
3. Medir los cambios en la señal hemodinámica relacionados con el proceso de transferencia de ganancias del desempeño de la tarea de discriminación de intervalos hacia la tarea de sincronización-continuación.

Métodos y materiales

Participantes

Para el protocolo experimental se reclutaron 97 sujetos diestros (58 mujeres), con una edad promedio de 27 años (rango de edad: 20-34 años). Los sujetos fueron divididos en dos grupos: uno experimental (69 sujetos; 42 mujeres) y el otro control (28 sujetos; 16 mujeres). El grupo experimental fue entrenado intensivamente, durante una semana, en una tarea de discriminación de intervalos; además, realizó una sesión pre y otra postentrenamiento de la tarea de sincronización-continuación dentro del escáner de resonancia magnética. El grupo control no fue entrenado en la tarea de discriminación de intervalos y sólo realizó las dos sesiones de sincronización-continuación, dentro del resonador, con una semana de separación. Ninguno de los participantes presentaba historial de enfermedades neurológicas o psiquiátricas y contaban con vista normal o corregida con lentes. Todos los participantes expresaron conformidad verbal y por escrito para participar en el estudio. El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México, el cual trabaja en concordancia con los estándares éticos de la Declaración de Helsinki.

Tareas psicofísicas

El protocolo contó con dos tareas psicofísicas que se realizaron en locaciones distintas. La tarea de discriminación de intervalos (tarea perceptual) fue ejecutada en una habitación aislada, delante de una computadora personal portátil Dell XPS Intel Core i5 con sistema operativo Windows 7. Los participantes se sentaron en una silla cómoda, con su rostro dispuesto a 50 cm de la pantalla de 15 pulgadas. Las respuestas de los sujetos fueron emitidas con la barra espaciadora y las teclas de flecha derecha e izquierda.

La segunda tarea, sincronización-continuación (tarea motora), se realizó dentro del escáner de resonancia magnética en la Unidad de Resonancia Magnética de la UNAM. La tarea fue proyectada a través de un visor binocular de pantallas LED

(VisualSystem) marca NordicNeuroLab. De ser necesario, la visión de los participantes fue corregida por medio de un sistema de lentes integrado en el visor. La respuesta de los participantes se registró a través de unas botoneras ResponseGrip (NordicNeuroLab).

Todas las tareas fueron programadas utilizando Matlab R2013a con la paquetería Psychtoolbox (Brainard, 1997).

Tarea de discriminación de intervalos (TDI)

Durante la ejecución de esta tarea, en cada ensayo, los participantes debían discriminar entre dos intervalos de tiempo vacíos, seleccionando el que era más largo de ambos. Los intervalos vacíos estaban delimitados por un recuadro gris de $3.77 \times 3.77 \text{ cm}^2$ que aparecían al centro de una pantalla negra. Cada recuadro permanecía en la pantalla durante 33 ms, equivalente a dos actualizaciones de pantalla (tasa de actualización de 60 Hz y resolución de 1366 x 768 píxeles). Para cada ensayo, uno de los intervalos siempre duraba 850 ms, denominado intervalo estándar o base (Bartolo & Merchant, 2009). El otro intervalo (de comparación) era seleccionado de manera pseudoaleatoria y sin repetición del siguiente conjunto de valores: 566, 666, 783, 816, 883, 916, 1033 and 1330 ms. Cada que se presentaban los ocho intervalos de comparación, en ensayos independientes, se completaba una repetición. La selección del intervalo estándar o el de comparación para ser presentado al inicio de cada ensayo se realizaba de manera aleatoria. El intervalo que se muestra al inicio del ensayo se presentaba tres veces consecutivas y el segundo intervalo sólo una vez. (Figura 1B).

Para iniciar cada ensayo, los participantes debían presionar y mantener presionada la barra espaciadora y liberarla sólo hasta que tomase una decisión y fuese a emitir su respuesta; de esta manera, medíamos el tiempo de respuesta del sujeto como el intervalo comprendido entre la presentación del último recuadro gris y la liberación de la barra espaciadora. Para indicar la identificación del intervalo más largo, los sujetos debían presionar la flecha izquierda o la flecha derecha del teclado, si el primer intervalo era más largo o el segundo, respectivamente. Los participantes recibieron retroalimentación para indicarles si su respuesta había sido correcta o no. Cada día de

entrenamiento consistía en completar cuatro bloques de entrenamiento, cada uno integrado por diez repeticiones (320 ensayos). Las sesiones duraban aproximadamente 60 minutos y se llevaron a cabo durante 7 días continuos, sin descanso.

Tarea de sincronización-continuación (TSC)

Al inicio de cada ensayo, los participantes debían fijar su vista en una cruz blanca isométrica (1.2 cm) al centro de la pantalla negra. Después de un intervalo variable (1.2 a 2.4 s) un cuadro gris de 3.77 x 3.77 cm² se presentaba como un metrónomo visual con un intervalo interevento de 850 ms. La duración del cuadro en la pantalla fue de 33 ms, al igual que en la tarea de discriminación de intervalos. Los sujetos debían presionar un botón con el dedo índice de la mano derecha tratando de empatar su respuesta con la aparición del cuadro gris. La instrucción era que el sujeto debía predecir la aparición del cuadro, presionando el botón para hacerlos coincidir. Tras nueve pulsaciones en sincronía con el metrónomo visual (época de sincronización), el metrónomo se detenía y el sujeto debía continuar presionando el botón, tratando de mantener la misma velocidad, por doce pulsaciones más (época de continuación). El sujeto recibía retroalimentación de su desempeño con la media de todos los intervalos generados durante ambas épocas. La indicación era que el sujeto debía aproximarse lo más posible a 850 ms. La retroalimentación permanecía dos segundos en pantalla. Después de esto, la pantalla cambiaba a negro durante 10 s (periodo interensayo), tras los cuales, la cruz blanca aparecía de nuevo, indicando el inicio de otro ensayo. Si las asincronías (el tiempo entre la guía visual y la pulsación del botón) eran mayores a ± 425 ms, el ensayo se detenía y se consideraba como un ensayo fallido. Dentro del escáner se realizaron tres corridas por cada sesión de la tarea de TSC. La primera corrida estaba conformada de veinte ensayos, mientras las otras dos de dieciséis ensayos. Cada corrida duraba, aproximadamente, diez minutos.

El protocolo a seguir para el grupo experimental consistió en un modelo de intervención de Preentrenamiento/Entrenamiento/Postentrenamiento (Bartolo & Merchant, 2009; Wright et al., 1997). Durante la primera sesión, los participantes ejecutaron la TSC dentro del escáner de resonancia magnética. Tras ello, y en el mismo

día, los participantes iniciaron el primer día de entrenamiento en la TDI. A lo largo de una semana, sin faltar a ningún entrenamiento, los sujetos realizaron la TDI en sesiones de una hora, aproximadamente. En el séptimo día, y tras terminar la sesión de TDI, los participantes ejecutaron la segunda sesión de la TSC dentro del escáner. Con respecto al grupo control, los sujetos sólo realizaron las dos sesiones de TSC dentro del escáner, con una semana de separación, sin entrenamiento en la TDI.

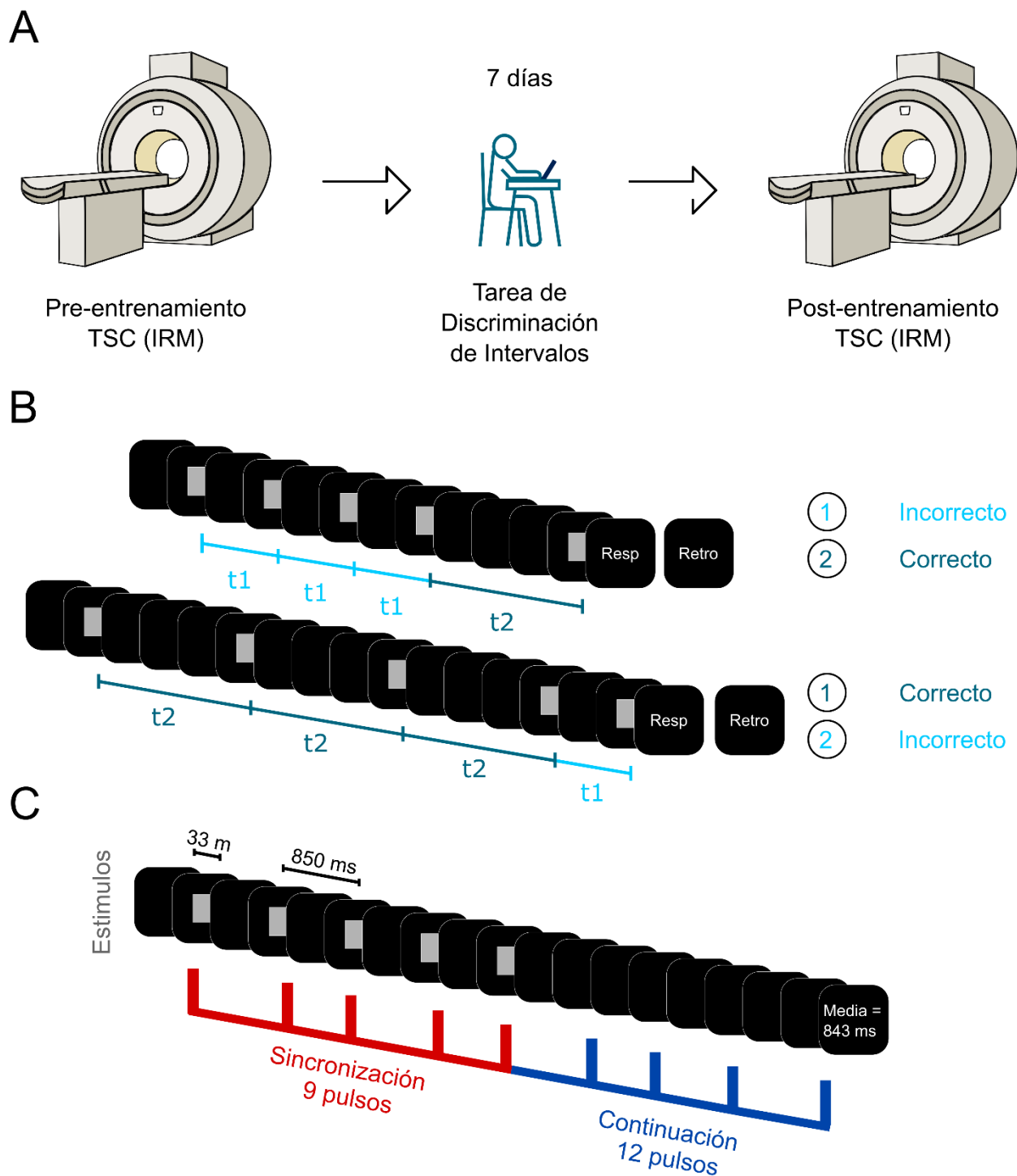


Figura 4. Diseño experimental. **A.** Organización temporal de las sesiones pre y postentrenamiento de la tarea de sincronización continuación (TSC) y del entrenamiento en la tarea de discriminación de intervalos (TDI). En la primera sesión, los sujetos ($n=65$) realizaron res bloques de la TSC dentro del resonador magnético, posteriormente, los participantes entrenaron durante una semana en la TDI. Finalmente, los sujetos realizaron una segunda sesión de la TSC. **B.** Tarea de discriminación de intervalos. A los sujetos

se les presentaron dos intervalos vacíos de diferente duración y tuvieron que elegir cuál de los dos era el de más larga duración. El primer intervalo siempre se presentaba tres veces. t_1 corresponde al intervalo más corto y t_2 se refiere al intervalo más largo. El orden de presentación del intervalo largo y del corto se elegía al azar. Uno de los intervalos siempre correspondía al intervalo base de 850 ms, mientras que el intervalo de comparación era seleccionado de una lista de cuatro intervalos más largos y cuatro más cortos, respecto al intervalo base. **C.** Tarea de sincronización continuación. Un metrónomo visual (cuadro gris) se presentaba al centro de una pantalla negra con un intervalo interestímulo de 850 ms. Los sujetos tenían que sincronizarse con el metrónomo, presionando un botón por 9 pulsos, tras los cuales debían continuar presionando el botón por 12 pulsos más. La retroalimentación para los sujetos consistía en el valor medio de los intervalos interpulso generados durante ambas épocas. La instrucción para los sujetos era producir un intervalo lo más cercano a 850 ms.

Protocolo de resonancia magnética

Todos los escaneos fueron realizados en un equipo de 3.0 T Philips Achieva TX (Best, The Netherlands) con una antena de cabeza de 32 canales. Para las imágenes funcionales con contraste T_2^* se utilizó una secuencia ecoplanar GRE-EPI (TR=2 s, TE=30 ms, resolución de voxel de $2 \times 2 \times 4 \text{ mm}^3$) con un total de 32 rebanadas axiales por volumen. El campo de adquisición de la imagen era suficiente para incluir el cerebro y la mayor parte del cerebelo, tanto como la variabilidad anatómica de los participantes lo permitía. Al inicio de cada adquisición se generaron cinco volúmenes de deshecho para lograr el equilibrio en el contraste T_1 .

Con respecto a las imágenes anatómicas, empleamos la secuencia 3-Dimensional-Spoiled Gradient-Recalled Echo (3D-SPGR) para obtener imágenes con contraste T_1 de voxeles isométricos de 1 mm^3 de resolución (TR=8.15 ms, TE=3.75 ms; matriz de reconstrucción de la imagen de $256 \times 256 \times 176$ voxeles). Las imágenes T_1 fueron empleadas, como paso intermedio, para el registro de los volúmenes funcionales al espacio estándar MNI152.

Análisis de datos

Análisis conductual

Tarea de discriminación de intervalos (TDI)

Para esta tarea estábamos interesados en la capacidad de discriminación temporal de los participantes. Para ello, calculamos el umbral diferencial de cada sujeto, el cual se

define como la diferencia mínima que debe existir entre dos intervalos de tiempo para que el sujeto los distinga como distintos. Con las respuestas emitidas para cada uno de los intervalos de comparación, se construyó una curva psicométrica; una por cada bloque, cuatro bloques en total diarios. Las curvas psicométricas permiten representar la probabilidad del sujeto de identificar el intervalo de comparación como más largo, con respecto al intervalo base (Méndez et al., 2014; Merchant, Zarco, & Prado, 2008). A cada curva se le ajustó una función logística para calcular el umbral diferencial, definido como la mitad de la resta de los intervalos con probabilidad de ocurrencia de 0.75 y 0.25 (Figura 5A). Con los umbrales de cada día, trazamos una curva de aprendizaje a lo largo de siete días de entrenamiento. A esta curva se le ajustó una función de poder ($y=Ax^B$, donde y =umbral; A =intercepto; x =día de entrenamiento y B =primer coeficiente polinomial).

Para considerar que un participante mejoró significativamente, y por tanto, aprendió en la TDI seguimos el siguiente criterio:

1. Un efecto significativo del día de entrenamiento en un ANOVA de una vía, usando el umbral de discriminación como variable dependiente y la sesión de entrenamiento como factor.
2. Un ajuste significativo de la función de poder, con pendiente negativa; lo que implica una disminución consistente del umbral de discriminación.

Tarea de sincronización-continuación (TSC)

La TSC es una tarea rica en índices conductuales que nos ayudaron a delimitar y caracterizar el efecto del entrenamiento intensivo en la TDI sobre el desempeño de la TSC. Con el fin de homologar la respuesta hemodinámica durante la ejecución de los tres bloques, decidimos descartar los primeros cuatro ensayos del bloque uno y así garantizar una respuesta conductual estable. Al final obtuvimos 48 ensayos (tres corridas con dieciséis ensayos cada una). La época de sincronización estaba conformada de nueve pulsaciones y ocho intervalos interpulso (IIP) de los cuales el primer intervalo e IIP fueron descartados. Por su parte, la época de continuación consistió de doce pulsaciones y doce IIP, de los cuales, el último IIP fue descartado del análisis. Adicionalmente, los ensayos que tuvieran asincronías superiores a ± 425 ms o IIP más grandes que 850 ms

±400 ms fueron también descartados. Debido a esto, al final de la selección de datos válidos, el número de ensayos en algunos participantes fue menor a 48. Para homogenizar el número de datos a analizar, corrimos un método de remuestreo sin sustitución de diez mil iteraciones.

Los parámetros conductuales que se evaluaron por participante fueron los siguientes: Asincronías, error constante y variabilidad temporal. Las asincronías se definen como la diferencia de tiempo entre la pulsación de la tecla y el inicio de la guía visual y sólo se pueden calcular para la época de la sincronización. El error constante es la diferencia promedio entre el intervalo generado y el intervalo instruido (850 ms). Por último, la variabilidad temporal se calcula como la desviación estándar de los IIP generados. Estos últimos dos parámetros se calcularon, por separado, para ambas épocas. Adicionalmente, calculamos un nuevo índice conductual llamado razón de varianza temporal (RVT), obtenido de dividir la varianza de los ITT en la sesión preentrenamiento entre la varianza postentrenamiento. Valores de RVT por debajo de uno indicaban un aumento de la variabilidad postentrenamiento, mientras que valores superiores a uno significaban una reducción de la variabilidad de los IIP.

El cálculo de las asincronías requirió el pretratamiento de datos descrito a continuación. Estas fueron presentadas como fases con respecto al inicio de la guía visual a lo largo de un ciclo de duración del intervalo estándar. El primer paso fue transformar las asincronías de milisegundos (a_i) a unidades angulares en radianes (Θ_i) con la ecuación $\theta_i = \frac{2\pi \times a_i}{T_i}$; donde T_i corresponde al intervalo estándar (850 ms). El uso de estadística circular fue necesario para resumir la distribución de las fases relativas en un círculo unitario a través de un vector resultante, con dos parámetros: la longitud R (sin dimensiones, con rango de valor de 0 a 1) y el ángulo (en radianes, con valores de 0 a 2π). El parámetro R con valor igual a cero implica que las fases de las asincronías están uniformemente distribuidas a lo largo de toda la duración del intervalo base, mientras que valores de uno indican fases idénticas (Figura 7). Con respecto al ángulo del vector, un ángulo de cero significa una alineación perfecta entre la pulsación del botón y la guía visual; mientras que valores positivos o negativos del ángulo indican que la pulsación se

dio después o después del estímulo, respectivamente (Gámez et al., 2018). Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con la paquetería de estadística circular de Matlab. Para determinar si la distribución de los datos era unimodal o uniforme, utilizamos la prueba de Rayleigh, cuya hipótesis nula de que la distribución de los datos es uniforme ($R=0$). El efecto de la sesión y los grupos conductuales sobre las asincronías se determinó utilizando la prueba de Harrison-Kanji, que es un ANOVA de dos vías para datos circulares, siendo la sesión (pre y postentrenamiento) un factor intrasujetos y la pertenencia al grupo conductual como factor intersujetos.

El efecto de la sesión y la pertenencia al grupo conductual sobre el error constante y la variabilidad temporal (variables dependientes) se evaluó con el uso de un ANOVA de tres vías de medidas repetidas para cada índice conductual; la sesión y la época fueron modeladas como factores intrasuejtos y el grupo (Aprendizaje, No aprendizaje, Aprendizaje rítmico subrepticio, Ganancias y Sin ganancias, descritos más adelante) como factores entresujetos. Las pruebas *post hoc* utilizadas para calcular las diferencias entre grupos y sesiones fueron pruebas t de Student pareadas.

Todo el procesamiento de datos y análisis estadístico fue escrito en programas específicos para cada caso en Matlab R2013a. El umbral de significancia estadística para rechazar la hipótesis nula fue: $\alpha=0.05$. Las desviaciones del supuesto de esfericidad de las ANOVAS de medidas repetidas fueron corregidas con la prueba de Greenhouse-Geisser.

Agrupación conductual de participantes

Los cambios en el desempeño de los sujetos entre la sesión inicial y la final, en ambas tareas, nos permitieron clasificarlos en distintos grupos de acuerdo a su ejecución, claramente discernibles entre ellos. Con ayuda de la RVT como función de la diferencia normalizada del umbral diferencial final menos el inicial (valores z) ubicamos, en un espacio de dos dimensiones, a cada uno de los sujetos. Los valores de RVT superiores a uno indicaron una disminución de la variabilidad temporal, tras el entrenamiento. La diferencia normalizada se empleó como una medida del aprendizaje temporal, con valores menores a cero indicando un aumento de la resolución temporal de los

participantes a través de la reducción del umbral de discriminación durante el entrenamiento intensivo.

A través de esta clasificación logramos diferenciar 3 grupos con un marcado y distintivo desempeño conductual. Primeramente, los sujetos pudieron distinguirse entre sujetos con una diferencia negativa del umbral de discriminación significativamente diferente de cero (Aprendizaje) y otro grupo de sujetos con valores muy cercanos a cero o superiores (No aprendizaje). Resultados similares ya habían sido reportados con anterioridad (Meegan et al., 2000; Planetta & Servos, 2008). Con respecto a la segunda dimensión de clasificación pudimos observar un comportamiento dicotómico de los participantes: aquellos que tuvieron valores superiores a uno de RVT y aquellos que tuvieron valores muy cercanos a uno o menores. Coincidentemente, todos los sujetos que tuvieron valores negativos en el índice de aprendizaje de la TDI, presentaron valores de RVT superiores a uno; este grupo fue nombrado de Aprendizaje con generalización (AG, $n=32$, puntos azules en la Figura 6A). Por otro lado, los sujetos que presentaron valores de cero o mayores en el índice de aprendizaje de la TDI, mostraron dos comportamientos respecto al valor de RVT: un grupo, llamado de No aprendizaje (NA, $n=16$, puntos naranjas en la Figura 6A), presentó valores de RVT muy cercanos a uno o menores; mientras que el otro grupo, al que llamamos de Aprendizaje rítmico subrepticio (AR, $n=17$, puntos rojos en la Figura 6A) obtuvo valores de RVT superiores a uno, lo que implica una reducción de la variabilidad postentrenamiento.

Posteriormente, hicimos uso del método de agrupación de k medias con una métrica de distancia *City blocks*, $k=1:5$ y 10 mil iteraciones por cada valor de k . Para determinar el mejor número de grupos utilizamos el criterio de información Bayesiana (CIB) y encontramos que $k=3$ daba como resultado el valor más bajo de criterio de información bayesiana.

Análisis de resonancia magnética funcional

Preprocesamiento

Todas las imágenes fueron analizadas con el programa *Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library v6.02* (FSL). El preprocesamiento de los volúmenes EPI consistió en:

1. Corrección de movimiento (realineación al primer volumen).
2. Corrección temporal debido al periodo de latencia de la señal BOLD.
3. Reajuste del tamaño del voxel a uno isotrópico de 2 mm³.
4. Suavizado de la imagen utilizando una función Gaussiana de 6 mm de anchura a media altura.
5. Se empleó un filtro pasa altas de 100 s.

fMRIPrep se utilizó para evaluar la calidad de las imágenes y descartar cualquier posible secuencia corrupta o con exceso de artefactos de movimiento. Adicionalmente, fMRIPrep nos permitió calcular el de ruido fisiológico por volumen con aCompCor (Behzadi et al., 2007) y estimar el desplazamiento volumen a volumen (Power et al., 2012). Aunado a estos parámetros, también calculamos seis parámetros de movimiento con MCFLIRT (Jenkinson et al., 2002) y utilizamos todo como regresores para eliminar artefactos de movimiento y ruido fisiológico que pudiera enmascarar el efecto de la tarea en la señal dependiente de oxígeno (BOLD).

Análisis de primer nivel

El diseño experimental utilizado corresponde a un modelo relacionado a eventos (Woolrich et al., 2001). Tres regresores conductuales se utilizaron para describir los eventos principales de la TSC: la sincronización, la continuación y la época de retroalimentación. Todas las pulsaciones dadas dentro de la sincronización y la continuación fueron modeladas, para cada época, como un sólo evento. Los regresores fueron convolucionados con una función doble gamma para asemejarlos a la función de respuesta hemodinámica canónica.

Con los regresores conductuales, los regresores de ruido fisiológico y de movimiento ajustamos un modelo lineal general (MLG) para cada sujeto en cada una de las corridas y sesiones. En total obtuvimos seis mapas estadísticos paramétricos por sujeto (tres corridas por dos sesiones). Los mapas estadísticos estuvieron dados en valores estimados de los parámetros de contraste (COPE) o valores beta del MLG. Los mapas estadísticos nos permitieron inferir qué áreas participaron en cada una de las épocas de la tarea, comparados contra la actividad de la línea base.

Análisis de segundo y tercer nivel

Los mapas COPE del análisis de primer nivel, de la corrida uno y dos, fueron promediados por sesión y sujeto. Estos mapas COPE promedio sirvieron como valores de entrada para el resto de los análisis de segundo y tercer nivel (Woolrich et al., 2004).

Los mapas de activación promedio de los 93 sujetos fueron utilizados para calcular una gran media de activación para las épocas de sincronización y continuación, de manera conjunta, sólo para la sesión de preentrenamiento. De esta manera generamos un marco de referencia de activación común para ambas épocas (Figura 10) sin ningún efecto mediado por la intervención experimental.

El método elegido para corregir por múltiples comparaciones fue la teoría de campos aleatorios, que nos permitió calcular el tamaño mínimo de agrupación de voxeles dado un umbral de valor Z de 2.57 ($p=0.005$) y una tasa de error por familia de 0.05. A menos de que se indique lo contrario, estos parámetros fueron empleados para todos los análisis de segundo y tercer nivel.

Los mapas promedio de cada sujeto (segundo nivel) fueron utilizados para generar un modelo de ANOVA de tres vías en el que la variable dependiente fue el valor beta del promedio del análisis de segundo nivel, los factores intrasujetos fueron la sesión y la época y el factor entresujetos fue el grupo de pertenencia (AG, NA, AR, GA y NG). Las épocas de sincronización y continuación fueron analizadas por separado.

Como parte de las pruebas *post hoc*, utilizamos pruebas t pareadas para comparar los cambios de activación entre sesiones y grupos. Para garantizar que las

comparaciones entre grupos y sesiones se hicieran sobre voxeles que participaran efectivamente en la ejecución de la época de sincronización o continuación, generamos máscaras binarizadas con la actividad promedio, de todos los participantes, en las sesiones pre y postentrenamiento, para cada época por separado. Corregimos por múltiples comparaciones con la teoría de campos aleatorios (Worsley et al., 1992, 2004).

Resultados

Datos conductuales

El protocolo principal fue ejecutado con 65 participantes sanos, en dos sesiones de la tarea de sincronización-continuación (TSC) dentro del escáner de resonancia magnética, con siete días de separación. Durante esa semana, los participantes realizaron un entrenamiento intensivo en la tarea de discriminación de intervalos (TDI) (Figura 4B). En la TSC los participantes debían presionar un botón en fase con una guía visual que se presentaba de manera intermitente con una frecuencia de 1.17 Hz (850 ms) a lo largo de nueve pulsaciones (época de sincronización); inmediatamente después, la guía visual desaparecía y el participante debía continuar presionando el botón, tratando de mantener la misma velocidad, por doce pulsaciones más (época de continuación) (Figura 4C). Con respecto a la TDI, los sujetos fueron presentados con dos intervalos, de distinta duración, y tuvieron que seleccionar cuál de los dos era el de más larga duración. Uno de los intervalos siempre fue el intervalo base (850 ms) mientras que el otro era un intervalo de comparación. Los intervalos de comparación se seleccionaban de manera aleatoria de una lista de cuatro intervalos más largos y cuatro más cortos respecto al intervalo base (Figura 4B).

El primer objetivo del estudio fue demostrar que el entrenamiento intensivo en la TDI era capaz de mejorar la capacidad de discriminación temporal de los participantes. Como era de esperarse, algunos sujetos manifestaron un aumento de la pendiente de su curva psicométrica durante el entrenamiento (Figura 5A), consistente con la disminución del umbral de discriminación a raíz de su entrenamiento. En contraparte, otro grupo de sujetos no presentó ningún cambio en sus curvas psicométricas (Figura 5A). En este punto, encontramos dos grupos conductuales: Un grupo de Aprendizaje ($n=32$; parámetros de regresión: $m=-0.2779$, $R^2=0.9926$, $p<0.0001$, [Figura 5B]). Estos participantes cumplieron con los criterios establecidos para considerar que aprendieron en la TDI (ver Métodos). El segundo grupo, de No aprendizaje ($n=33$; parámetros de

regresión: $m=0.0203$, $R^2=0.0482$, $p=0.6361$, [Figura 5B]) no cumplió todos los criterios de aprendizaje establecidos.

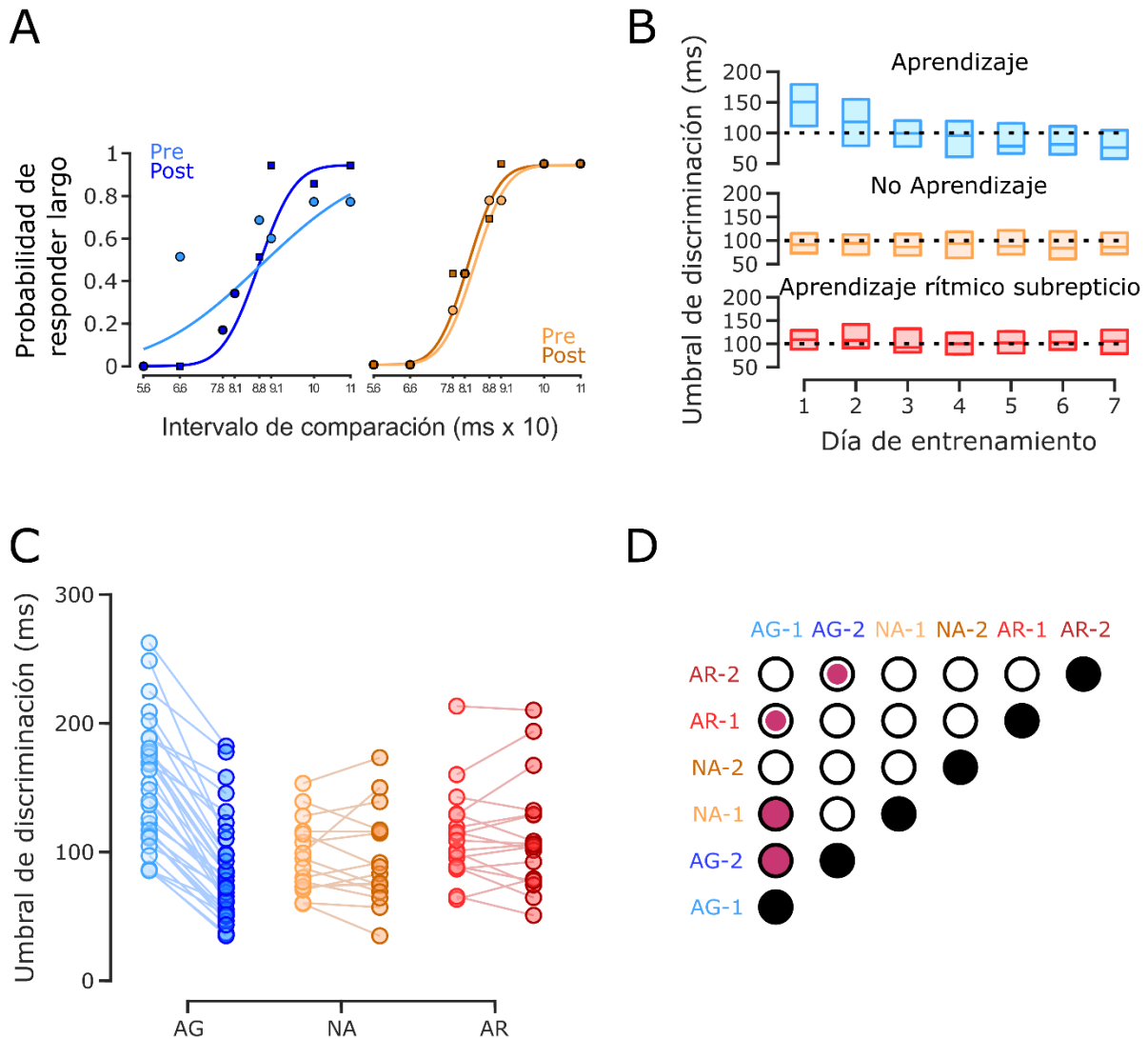


Figura 5. Desempeño en la TDI. **A.** Función psicométrica. La primera y última función psicométrica (un sólo bloque) de un sujeto con reducción significativa (panel izquierdo) y de un sujeto sin reducción significativa (panel derecho) del umbral de discriminación. **B.** Umbral de discriminación por grupo en función del día de entrenamiento. Gráfica de cajas con valores intercuartiles del umbral de discriminación para los sujetos que mejoraron significativamente su desempeño en la TDI (Aprendizaje [AG], $n=32$; panel superior) y sujetos sin mejoría durante la TDI, los cuales fueron divididos en No Aprendizaje (NL; $n=16$; panel medio) y Aprendizaje Rítmico Subrepticio (AR; $n=17$; panel inferior) basados en su desempeño pre-post en la TSC. **C.** Umbral de discriminación para todos los sujetos. Umbrales de discriminación para la primera (colores claros) y la última (colores oscuros) sesión de la TDI, los umbrales por sujeto están conectados por una línea. **D.** Matriz de diferencias estadísticas entre grupos. Cada elemento de la matriz corresponde a una comparación pareada (prueba t de Student) entre los tres grupos para la sesión inicial (1) y la final (2) de entrenamiento en la TDI. Los círculos vacíos representan la ausencia de efectos

significativos, los círculos parcialmente llenos indican efectos significativos de $p < 0.05$ y los círculos llenos indican un efecto significativo con $p \leq 0.005$.

El siguiente punto fue establecer si existía una relación entre el aprendizaje en la tarea de discriminación temporal y las mejoras de desempeño en la TSC. Nuestra propuesta fue que los sujetos pertenecientes al grupo de Aprendizaje disminuirían su variabilidad intervalo interpulso (IIP) en la segunda sesión de la TSC; por su lado, el grupo de No aprendizaje no presentaría mejoras medibles en la variabilidad IIP postentrenamiento. En la Figura 6A es posible observar la separación de los grupos conductuales debido a su índice de aprendizaje (diferencia normalizada de umbral de discriminación) y su razón de varianza temporal (RVT). A primera vista resalta la presencia de un grupo cuya disminución de la variabilidad final no es dependiente de la reducción del umbral de discriminación, lo que sugiere diferencias intersujeto complejas aún no descritas en la literatura actual (Meegan et al., 2000; Planetta & Servos, 2008). Posteriormente, procedimos a utilizar el método k medias para identificar y separar los posibles grupos. Probamos la existencia de uno hasta cinco grupos para ajustarlos a nuestros datos. Encontramos que la clasificación de tres grupos arrojaba el criterio de información Bayesiana más bajo ($BIC = -24.1776$) y, por ende, la opción más parsimoniosa para proceder. Los grupos fueron constituidos de la siguiente manera:

1. 32 sujetos que redujeron su discriminación de intervalos y su variabilidad IIP, a los cuales nombramos Aprendizaje con generalización (AG con centroide de grupo en $x = -1.2801$, $y = 1.2359$)
2. 16 sujetos que no redujeron su umbral de discriminación y tampoco tuvieron cambios la variabilidad IIP, llamados No aprendizaje (NA con centroide de grupo en $x = 0.0182$, $y = 0.7380$)
3. 17 sujetos que no redujeron su umbral de discriminación, pero sí presentaron una reducción significativa de su variabilidad IIP, los cuales llamamos Aprendizaje rítmico subrepticio (ARS con centroide de grupo en $x = -0.1173$, $y = 1.3486$).

Una vez obtenidos los grupos conductuales, procedimos a buscar diferencias estadísticas del umbral de discriminación entre sesiones y grupos. Un ANOVA de dos vías con medidas repetidas mostro efectos de sesión ($F_{2,62} = 51.786$, $p < 0.0001$) y de

interacción sesión x grupo ($F_{2,62}=63.289$, $p<0.0001$) (Figura 6B). Las pruebas t pareadas *post hoc* revelaron una reducción significativa del umbral de discriminación para los AG ($t_{31}=1.8507$, $p<0.0001$). No se encontraron diferencias significativas para los NA ($t_{15}=0.1284$, $p<0.8995$) ni para los ARS ($t_{16}=-0.0734$, $p=0.9424$). Aunado a esto, los umbrales iniciales fueron significativamente mayores en los AG comparados con los NA ($t_{46}=4.2605$, $p<0.0001$) y con los ARS ($t_{47}=2.8884$, $p=0.0058$), pero sin diferencias significativas entre los NA y los ARS ($t_{31}=-1.5069$, $p=0.1420$). En resumen, los resultados obtenidos sostienen la existencia de un grupo de Aprendizaje, con un umbral de discriminación inicial elevado, capaz de reducir su umbral al final de una semana de entrenamiento intensivo en la TDI. Por otro lado, los grupos NA y ARS iniciaron el entrenamiento con umbrales de discriminación bajos, i.e. altas capacidades de discriminación, lo que pudo haber impedido que redujeran aún más su umbral después del entrenamiento (efecto piso).

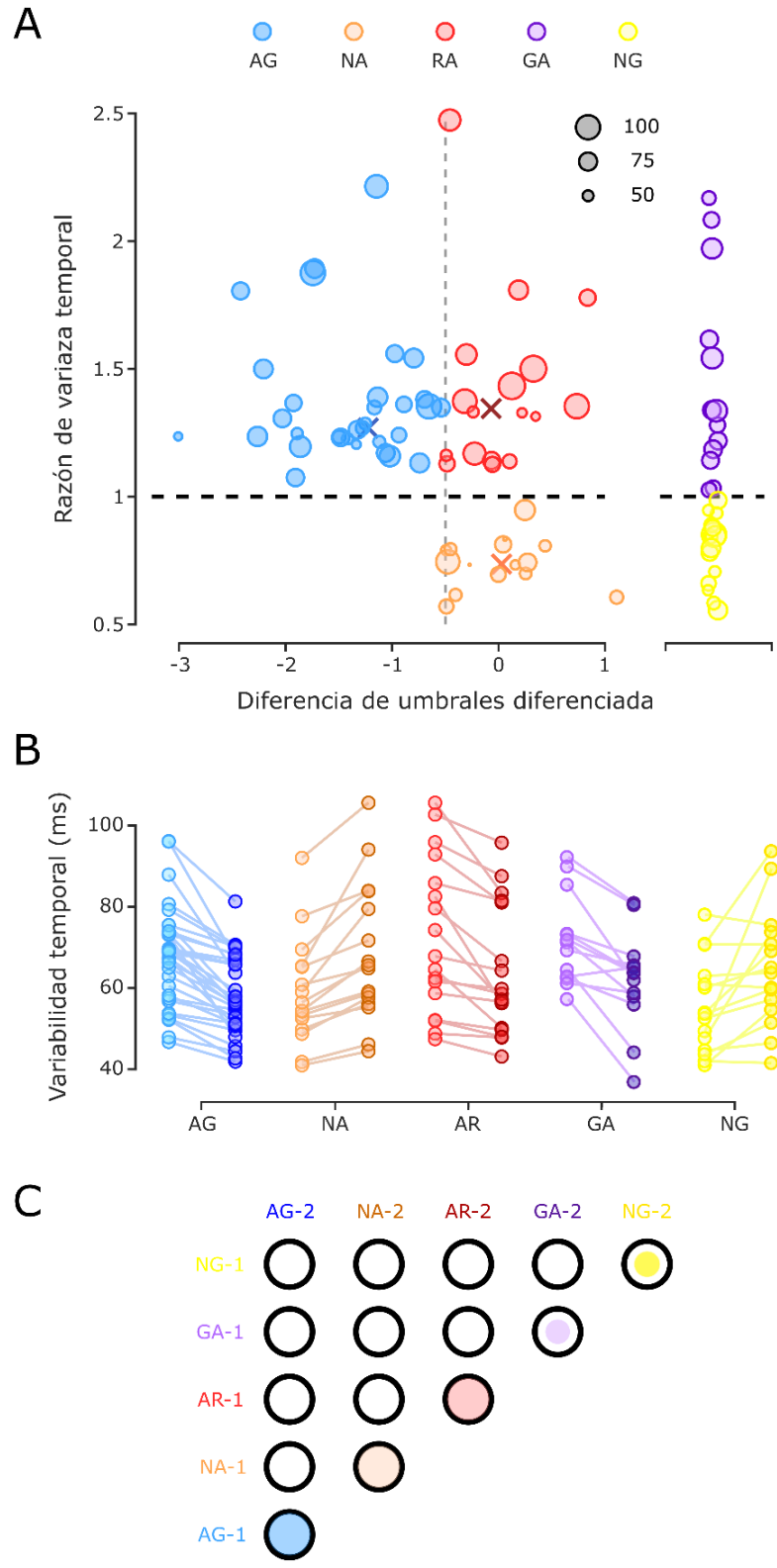


Figura 6. Variabilidad temporal de la TSC y formación de grupos. A. Panel izquierdo, la clasificación de grupos por medio del método k medias identificó tres grupos. Los grupos fueron definidos a través de

la razón de varianza temporal en función de la diferencia del umbral de discriminación normalizada. Los círculos azules, naranjas y rojos corresponden a los grupos de Aprendizaje con Generalización, No Aprendizaje y Aprendizaje Rítmico Subversivo, respectivamente. El diámetro de los círculos representa la variabilidad interpulso (en ms). Entre más alta es la variabilidad, el diámetro es mayor (los círculos negros fungen como referencia). La línea negra punteada horizontal señala una RVT de 1 (sin cambio de variabilidad entre sesiones). Las equis de color señalan el centroide asignados para cada grupo. Panel derecho, dos grupos conductuales fueron identificados en los sujetos control: uno con disminución significativa de la variabilidad temporal postentrenamiento en la TSC, llamados con Ganancia (GA; n=13; círculos morados) y otro sin cambios en la variabilidad temporal entre sesiones, llamado No Ganancias (NG; n=15; círculos amarillos). **B.** Variabilidad temporal durante las sesiones pre y postentrenamiento para la TSC para todos los sujetos. Los cambios en la precisión temporal se muestran para los cinco grupos manteniendo el código de color en A. Las tonalidades claras indican los datos de la sesión preentrenamiento y las tonalidades oscuras corresponden a los datos postentrenamiento. **C.** Matriz de diferencias estadísticas entre grupos. Cada elemento de la matriz corresponde a la comparación pareada entre los cinco grupos para la sesión preentrenamiento (1) y la sesión postentrenamiento (2) para la TSC. Los círculos vacíos representan la ausencia de efectos significativos, los círculos parcialmente llenos indican efectos significativos de $p < 0.05$ y los círculos llenos indican un efecto significativo con $p \leq 0.005$.

La TSC nos permitió recopilar los siguientes parámetros conductuales: asincronías, error constante y variabilidad temporal. Como todos los participantes, grupo experimental y grupo control, realizaron ambas sesiones de la TSC, los consecuentes análisis de varianza se aplicaron tomando en cuenta todos los grupos.

Las asincronías, medidas como la diferencia entre el inicio del estímulo visual y la pulsación correspondiente del botón, durante la época de la sincronización, sirvieron como una medida de predicción sensoriomotora. Las asincronías promedio se graficaron como fases relativas respecto al ciclo definido por el intervalo base en un círculo unitario, separando los datos en grupos y sesiones (Figura 7). El primer hallazgo fue que la media resultante de todos los grupos y sesiones estaba cerca de uno, indicando una sincronización precisa al metrónomo visual (Prueba de Rayleigh para las asincronías preentrenamiento: $z=23.7601$, $p < 0.0001$ [AG]; $z=14.6747$, $p < 0.0001$ [NA]; $z=15.0941$, $p < 0.0001$ [AR]; $z=12.0283$, $p < 0.0001$ [GA]; $z=12.8848$, $p < 0.0001$ [NG]. Asincronías postentrenamiento: $z=28.4821$, $p < 0.0001$ [AG]; $z=14.8011$, $p < 0.0001$ [NA]; $z=15.3140$, $p < 0.0001$ [AR]; $z=11.7674$, $p < 0.0001$ [GA]; $z=14.5736$, $p < 0.0001$ [NG]). Adicionalmente, los cinco grupos conductuales, en ambas sesiones, presentaron asincronías circulares medias negativas (la prueba de ángulo promedio fue significativamente diferente de cero para todos los grupos y sesiones: $p < 0.05$, excepto para el grupo AG en la sesión preentrenamiento). Estos resultados reflejan un fuerte comportamiento predictivo en

todos los sujetos en ambas sesiones de la TSC. Finalmente, una prueba Harrison-Kanji (ANOVA de dos vías para datos circulares) mostro que no hubo efecto de grupo ($F_{4,88}=0.8536$, $p=0.4931$) o sesión ($F_{1,88}=1.2374$, $p=0.2675$). Estos hallazgos sugieren que los mecanismos detrás de la generación de asincronías consistentes y negativas no son influenciados por el entrenamiento intensivo en la TDI o por la exposición a la primera sesión de la TSC.

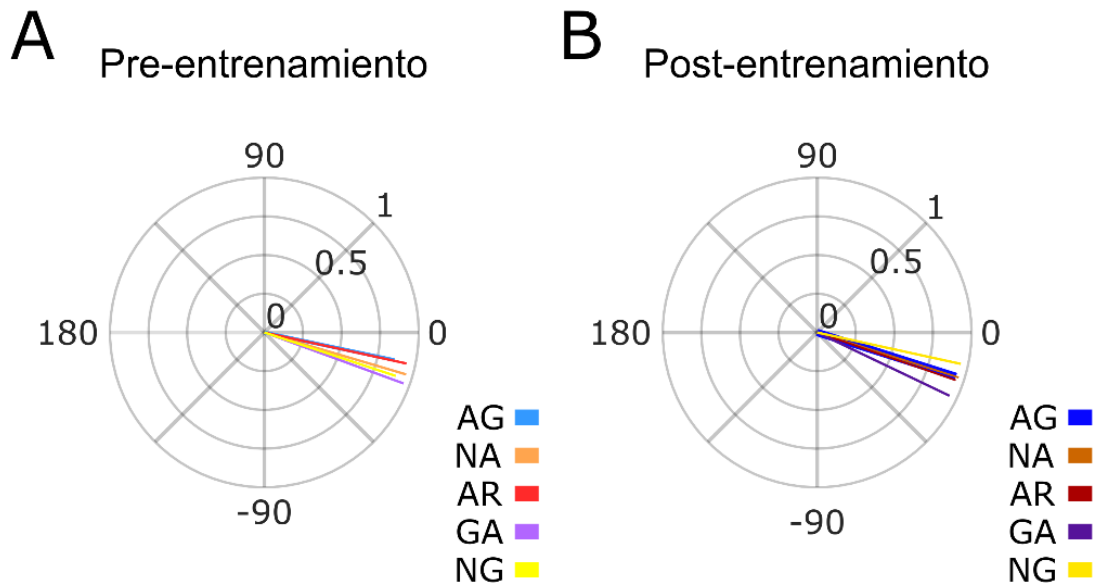


Figura 7. Asincronías. Asincronías de la época de sincronización para los cinco grupos conductuales durante la sesión pre (A) y post (B) entrenamiento. No se encontraron diferencias significativas entre sesiones o grupos.

A continuación, procedimos a analizar el error constante, una medida de la exactitud temporal. Se calcula como la diferencia entre el IIP generado y el intervalo base. Un ANOVA de tres vías no mostró ningún efecto para la interacción grupo x sesión x época ($F_{4,88}=0.1223$, $p=0.8850$). Por un lado, estos resultados muestran que no existen diferencias iniciales entre grupos, sesiones ni épocas al momento de estimar la duración del intervalo (Figura 8). Por el otro, sostienen que el aprendizaje en la discriminación de intervalos no se transfiere como cambios en la exactitud de las pulsaciones entre grupos ni épocas.

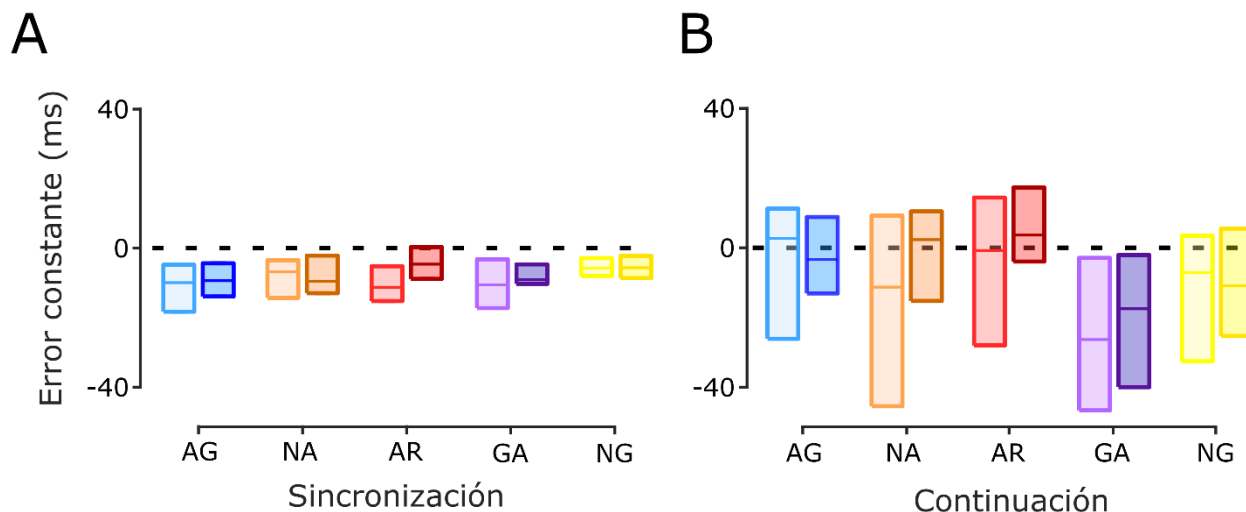


Figura 8. Error constante de la TSC. A. Época de sincronización. **B.** Época de continuación. Gráficas de caja de intercuartiles del error constante calculado para los cinco grupos durante las sesiones de pre y postentrenamiento (el código de color corresponde al de la figura 3C). La línea punteada negra horizontal es una referencia visual del error constante igual a cero. No se encontraron interacciones significativas sesión x grupo en ninguna de las épocas.

La variabilidad temporal, calculada como la desviación estándar de los IIP, fue diferencialmente modificada a raíz del entrenamiento intensivo en la TDI, logrando cambiar la precisión con la que los participantes ejecutaron la TSC (Figura 9). Un ANOVA de tres vías (época, sesión y grupo) mostró una interacción significativa de grupo x sesión y época ($F_{4,88}=2.9789$, $p=0.0233$) y de grupo x sesión ($F_{4,88}=17.541$, $p<0.0001$). Los cambios en la variabilidad temporal fueron más grandes, pero no limitados, en la época internamente guiada de la tarea (continuación), en concordancia con lo reportado con anterioridad (Meegan et al., 2000; Planetta & Servos, 2008). Las pruebas pareadas *t post hoc* mostraron, durante la sincronización, una reducción significativa de la variabilidad temporal, entre las sesiones pre y postentrenamiento para los AG ($t_{31}=2.9929$, $p=0.0054$) y los AR ($t_{16}=2.2558$, $p=0.0362$); mientras que los NA ($t_{15}=-0.9346$, $p=0.3648$) no exhibieron ningún cambio estadísticamente significativo entre sesiones (Figura 9A y C). Consistentemente, durante la época de continuación los AG ($t_{31}=7.9742$, $p<0.0001$) y los AR ($t_{16}=4.6920$, $p=0.0002$) redujeron significativamente su variabilidad temporal en la segunda sesión de la TSC (Figura 9B y D). Por el contrario, los NA ($t_{15}=-5.3636$, $p<0.0001$) presentaron un aumento estadísticamente significativo de la varianza de su desempeño.

Un hallazgo inesperado fue la reducción de la variabilidad temporal de los AR en la TSC, durante la sesión postentrenamiento, sin presentar ningún efecto de aprendizaje en la TDI; esto pudiera deberse a que los sujetos de este grupo experimentaron un aprendizaje operacional debido a la exposición, en dos sesiones, de la TSC. Para demostrarlo decidimos correr un grupo control de sujetos que solamente ejecutaran la TSC, dentro del escáner, con una semana de separación entre sesiones, pero sin entrenar en la TDI. Como se esperaba, casi la mitad de los sujetos control (n=15; llamados No Ganancias [NG]) no mostraron cambios en la variabilidad temporal entre las dos sesiones de la TSC, mientras que la otra mitad (n=13; llamados Ganancias [GA]) sí mostraron una reducción significativa de su variabilidad temporal durante la segunda sesión. Este fenómeno pudiera deberse a que estos sujetos fueron capaces de beneficiarse de la práctica rítmica durante la sesión inicial. La Figura 9 muestra que los NG y los GA presentan cambios en la variabilidad temporal, entre sesiones, muy similares los vistos en los NA y los AR, respectivamente.

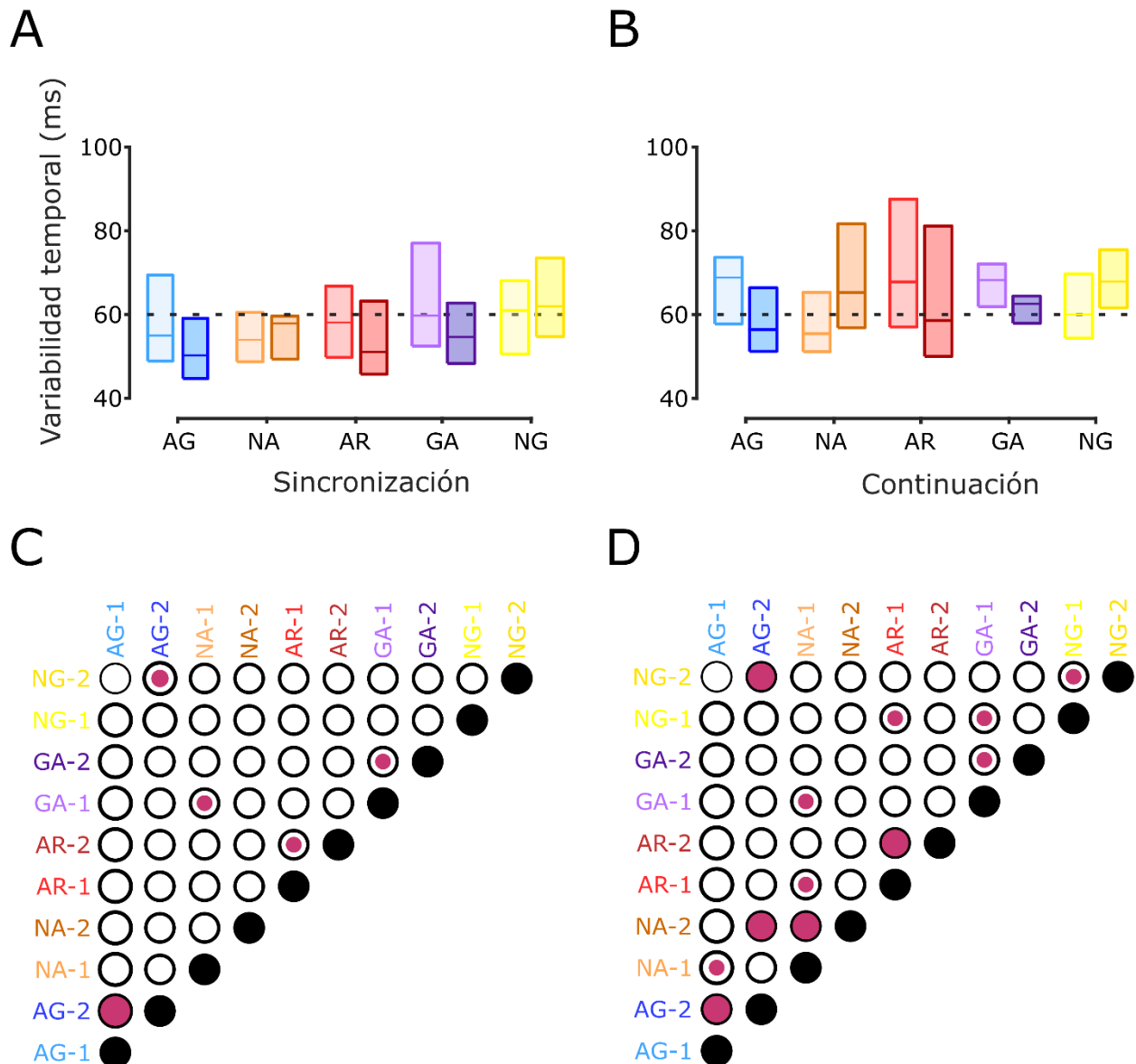


Figura 9. Variabilidad temporal de la TSC. **A.** Gráfica de cajas de intercuartiles de la variabilidad temporal durante la época de sincronización para los cinco grupos conductuales durante las sesiones pre y postentrenamiento (el código de color es el mismo que en la Figura 3C). La línea punteada negra horizontal es una referencia visual a los 60 ms. **B.** Variabilidad temporal como en A, pero para la época continuación. **C, D.** Matriz de diferencias estadísticas entre grupos para los datos mostrados en A y B, respectivamente. Cada elemento de la matriz corresponde a la comparación pareada (t de Student) entre los cinco grupos para la sesión preentrenamiento (1) y la sesión postentrenamiento (2) para la TSC. Los círculos vacíos representan la ausencia de efectos significativos, los círculos parcialmente llenos indican efectos significativos de $p < 0.05$ y los círculos llenos indican un efecto significativo con $p \leq 0.005$.

Resumiendo, estos resultados le dan soporte a la idea de que el entrenamiento intensivo en tareas de discriminación de intervalos es un mecanismo efectivo para reducir

la variabilidad temporal durante la ejecución de tareas de pulsaciones rítmicas isocrónicas, especialmente, durante la época de continuación, probablemente debido a un proceso de generalización temporal. Adicionalmente, hubo evidentes diferencias que se manifestaron con la presencia de un grupo de sujetos que aprendieron en la TDI y generalizaron hacia la TSC; pero también hubo un grupo de no aprendizaje en la TDI que presentó inesperadas ganancias procedimentales en su desempeño al ejecutar la segunda sesión de la TSC.

Tabla 1. Experiencia musical para los grupos AG, NA y AR. Porcentaje de sujetos, en cada grupo, con entrenamiento musical, años de práctica y horas de práctica semanal.

Grupo	Música (%)	Años de práctica	Horas de entrenamiento semanal
AG	41.9	1	2.98
NA	66.7	2.16	6.43
AR	47.1	1.83	4.97

Tabla 2. Experiencia deportiva y en videojuegos para los grupos AG, NA y AR. Porcentaje de sujetos, en cada grupo, que practicaban algún deporte o videojuegos, años de práctica y horas de práctica semanal.

Grupo	Deportes (%)	Años de práctica	Horas de entrenamiento semanal	Videojuegos (%)	Horas de juego
AG	90.3	4.54	7.12	48.38	1.9
NA	93.3	6.47	7.83	66.66	11.63
AR	100	7.08	8	58.82	8.17

Datos de fMRI

El primer paso que tomamos al analizar las imágenes de resonancia magnética funcional fue determinar las áreas involucradas en la ejecución de la TSC antes del entrenamiento en la TDI a través de un análisis de cerebro completo. Todos los sujetos, experimentales y controles (n=93) fueron incluidos en este análisis. La activación media fue calculada

para ambas épocas, en un mismo análisis. El mapa arrojó las siguientes áreas con actividad significativamente más grande, con respecto a la línea base: área motora suplementaria (AMS) bilateral, pre-AMS bilateral, M1 izquierda, S1 izquierda, corteza premotora dorsal (CPMd) bilateral, corteza premotora ventral (CPVd) bilateral, el *planum temporale* izquierdo, putamen bilateral, BA44 bilateral (área de Broca), ínsula bilateral, cortezas visuales bilaterales, lóbulos I-VI bilaterales del cerebelo y Crus I izquierdo (Figura 10 y Tabla 3). Los resultados indican que la ejecución de la tarea motora depende de estructuras del circuito de los ganglios basales-corteza y también el cerebelo, que son parte fundamental del sistema de temporización del cerebro.

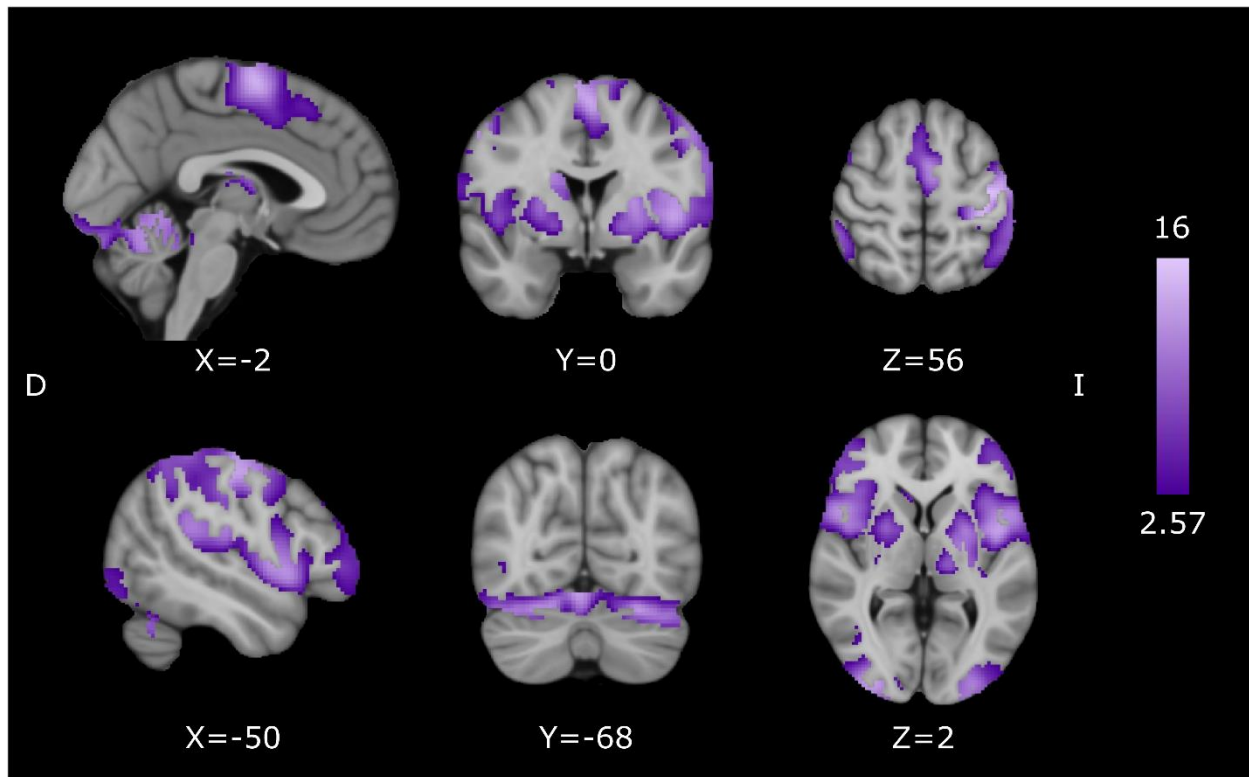


Figura 10. Activación cerebral preentrenamiento en la tarea de sincronización continuación. Activación común para las épocas de sincronización y continuación. El mapa de activación corresponde a los valores z con un umbral $p < 0.005$, con una corrección de error familiar (FWE) a nivel de grupo $p < 0.05$, sobrepuesto al atlas estándar MNI152.

Tabla 3. Localización de la activación durante la TSC. Coactivación durante las épocas de sincronización y continuación en la sesión preentrenamiento (umbral estadístico $p < 0.005$, con una corrección de error familiar (FWE) a nivel de grupo $p < 0.05$). Las coordenadas espaciales están en mm en

espacio MNI152. V3=corteza visual terciaria, LPI=lóbulo parietal inferior, GFI=giro frontal inferior, M1=corteza motora primaria, CPMd=corteza premotora dorsal, AMS=área motora suplementaria, BA=área de Brodmann.

Volumen (mm³)	Región	X	Y	Z	Valor Z
663680	M1 Izq.	-40	-20	54	15.2416
	AMS Izq.	-4	-4	62	13.6882
	BA 44 Izq.	-46	2	4	12.9426
	pre-AMS Der.	6	-4	70	12.9316
	Putamen Izq.	24	2	6	9.5294
	<i>Sustantía nigra</i> Izq	-8	-20	-12	3.3573
436864	Cerebelo-V Izq.	12	-52	-20	15.4306
	Cerebelo-VI Der.	22	-56	-24	15.4025
	Cerebelo-vermis Der.	6	-54	-10	14.5481
	Cerebelo-VI Izq.	-26	-64	-22	13.1883
	V3 Der.	30	-92	2	12.3649
	V3 Izq.	-28	-98	-6	11.2594
308480	BA 44 Der.	52	14	4	12.0211
	CPMd Der.	56	-2	46	11.4111
	GFI Der.	42	42	-4	8.6029
101184	<i>Planum temporale</i> Der.	60	-32	22	10.1519
	LPI Der.	54	-42	-56	7.8393
77376	GIF Izq.	-44	52	14	7.4687
36736	Tálamo Izq.	-16	-16	16	9.2133
	Tálamo Der.	14	-6	12	7.8774
32128	Putamen Der.	24	-2	10	9.6642
	Globo pálido Der.	18	0	-2	7.4482

El segundo paso consistió en efectuar un modelo mixto de tercer nivel entre las sesiones pre y postentrenamiento para cada grupo. El modelo incluyó interceptos para

cada sujeto entre ambas sesiones, para modelar la variabilidad intrasujeto. Sobresalientemente, el grupo AG mostró mayor activación tras la sesión postentrenamiento, con respecto a la sesión preentrenamiento, el preAMS bilateral y el caudado-putamen izquierdo durante la época de continuación (Figura 11A, Tabla 4). Por su lado, el grupo AR también mostró aumento de la actividad de la señal BOLD en la sesión postentrenamiento en el caudado-putamen izquierdo, posiblemente mediando el aprendizaje motor de dicho grupo. Con respecto al grupo NA, observamos una mayor actividad en la sesión preentrenamiento, comparado con la sesión postentrenamiento, en el lóbulo VI del cerebelo, el cual pudiese haber servido para internalizar el ritmo generado por este grupo. No se encontraron cambios hemodinámicos entre sesiones durante la época de sincronización para ningún grupo, ni para el grupo control durante la época de continuación. Los resultados sugieren que la transferencia de aprendizaje temporal perceptual hacia una ejecución motora guiada internamente de manera más precisa, requieren una participación más activa de el preAMS y del caudado-putamen.

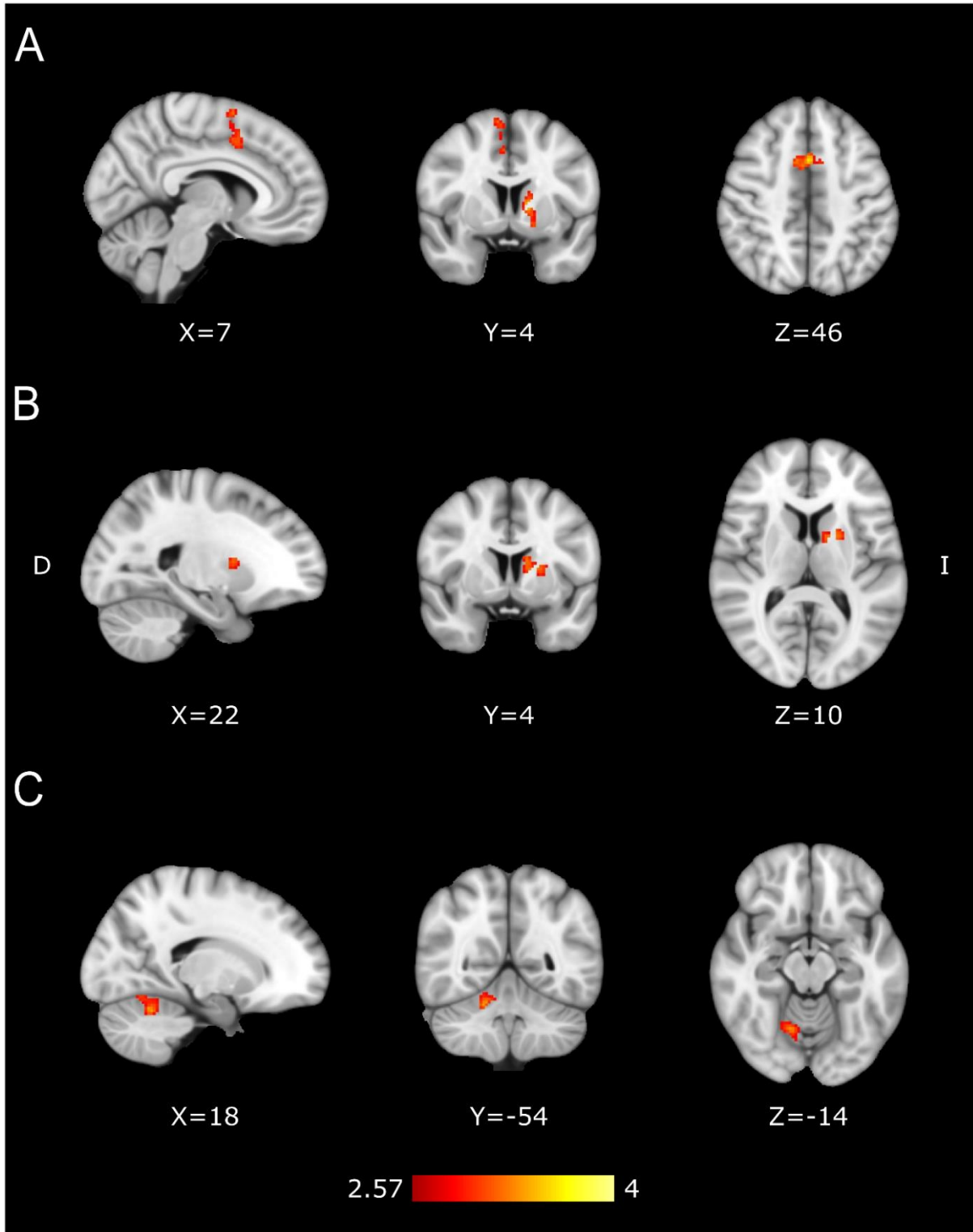


Figura 11. Cambios funcionales entre las sesiones pre y postentrenamiento analizados con un modelo de efectos mixtos. **A.** Contraste del grupo AG, postentrenamiento > preentrenamiento (n=32). **B.** Contraste del grupo AR, postentrenamiento > preentrenamiento (n=17). **C.** Contraste del grupo NA,

preentrenamiento > postentrenamiento (n=16). Los cambios en la señal BOLD mostrados corresponden a la época de continuación. El mapa de activación corresponde a los valores z con un umbral $p < 0.005$, con una corrección de error familiar (FWE) a nivel de grupo $p < 0.05$, sobrepuesto al atlas estándar MNI152.

Tabla 4. Localización de activación contrastada entre la sesión pre y postentrenamiento. Postentrenamiento > preentrenamiento para los grupos AG y AR, y preentrenamiento > postentrenamiento para el grupo NA durante la época de continuación (umbral estadístico $p < 0.005$, con una corrección de error familiar (FWE) a nivel de grupo $p < 0.05$). Las coordenadas espaciales están en mm en espacio MNI152

Grupos	Volumen (mm ³)	Región	X	Y	Z	Valor Z
AG post > pre entrenamiento	14720	pre-AMS Izq.	1	9	45	3.87
		pre-AMS Der.	9	5	65	3.48
	9344	Caudado Izq.	-11	5	5	3.60
		Globo pálido Izq.	-13	3	1	3.16
AR post > pre entrenamiento	6144	Putamen Izq.	-19	3	9	3.24
		Caudado Izq.	-11	3	15	3.23
NA pre > post entrenamiento	9280	Cerebelo-VI Der.	19	-55	-25	3.47

Finalmente, quisimos explorar la participación y peso de estas áreas en los procesos de generalización del aprendizaje, la práctica motora y la activación previa al entrenamiento perceptual, para lograr clasificar a los sujetos en los tres grupos conductuales: AG, NA y AR, basados en el patrón de activación espacial durante la época de continuación. Mediante el uso del método searchlight, analizamos los mapas de COPE (del análisis de segundo nivel) del cerebro completo para buscar, de manera no supervisada, regiones de interés que sirvieran para clasificar de manera más adecuada a nuestros grupos. Una vez obtenidas las áreas de interés, alimentamos el algoritmo de máquina de vector de soporte. Identificamos quince regiones de interés con poder de clasificación robusto que incluía voxels en el AMS, preAMS, putamen, caudado, globo pálido y cerebelo (Figura 12A) que estuvieron en concordancia con los resultados obtenidos por el modelo mixto. El modelo de decodificación fue corrido de dos maneras: 1) con la muestra completa de sujetos (AG, n=32; NA, n=16; AR, n=17; punto negro en la Figura 12B) y 2) con sólo

usando 16 sujetos por cada grupo (seleccionados aleatoriamente a lo largo de 10,000 iteraciones; punto verde de la Figura 12B). Notablemente, la exactitud de clasificación del algoritmo estuvo cerca del 70%, muy por arriba del resultado esperado por azar (clasificación al azar teórica = 33.3%, línea negra punteada en la Figura 12B). Adicionalmente, para obtener el valor empírico de la clasificación azarosa, se corrió el mismo algoritmo, pero las etiquetas de los grupos fueron asignadas aleatoriamente (punto rosa en la Figura 12B). Por tanto, estos resultados le dan soporte a la hipótesis de que el circuito cótico-estriatal y el cerebelo están íntimamente involucrados en la expresión funcional del perfil conductual de los tres grupos.

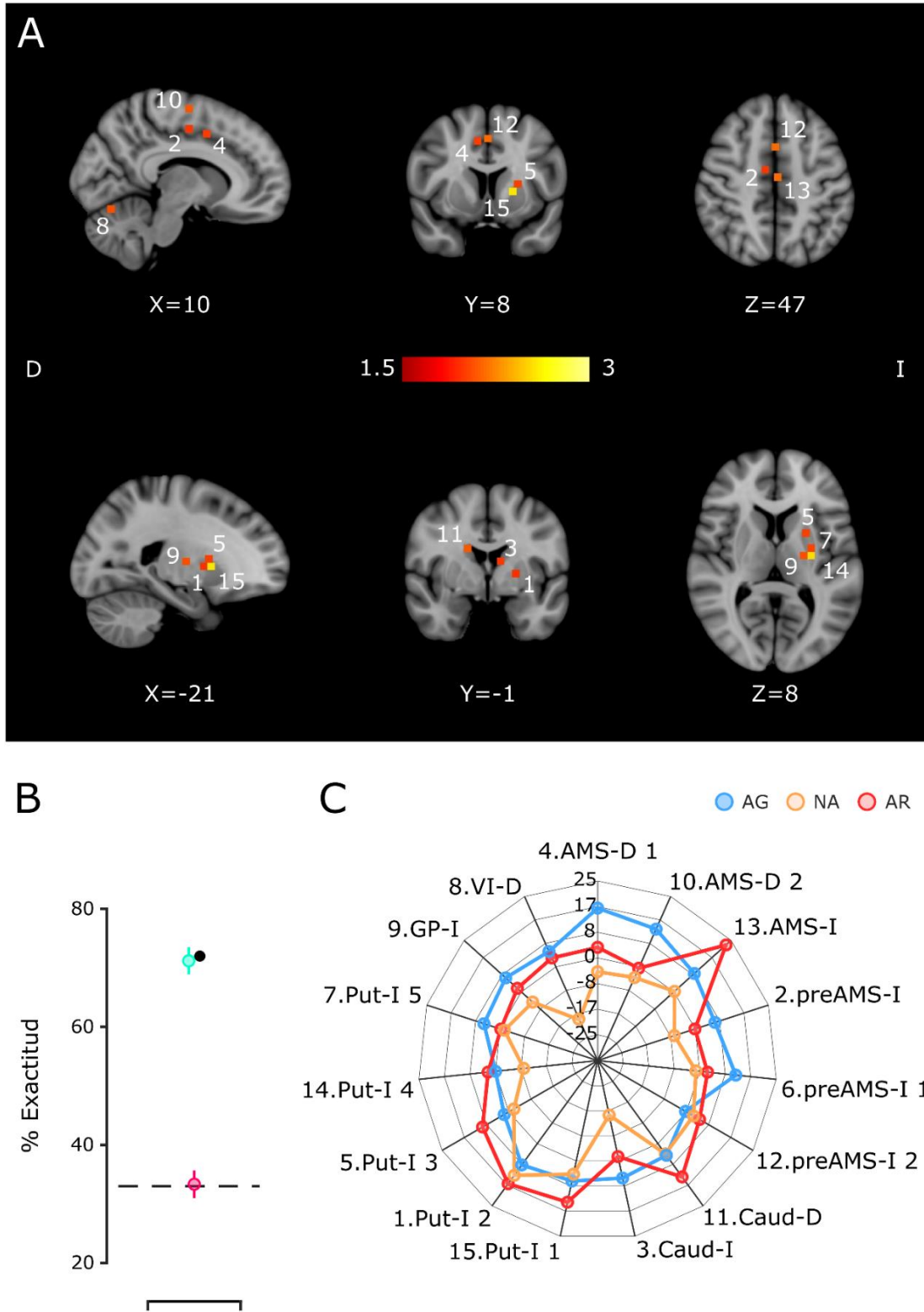


Figura 12. Clasificación de los grupos AG, AR y NA con máquina de vector de soporte (MVS) usando la delta de activación entre las sesiones pre y postentrenamiento para la época de continuación. A.

Localización, en el espacio MNI152, de las quince regiones de interés que produjeron las clasificaciones con más alta exactitud para los tres grupos. La escala de color refleja el logaritmo de la probabilidad de que la región de interés participara en la clasificación (junto con otras tres regiones escogidas al azar) en una iteración de clasificación significativa. **B.** Porcentaje de exactitud de clasificación usando las 15 regiones de interés mostradas en A usando la MVS. El punto negro corresponde a la exactitud obtenida usando la MVS usando la totalidad de sujetos en cada grupo (AG, n=32; NA, n=16; AR, n=17). El punto verde corresponde al promedio de exactitud de clasificación cuando sólo 16 sujetos del grupo AG fueron seleccionados (la barra representa el error estándar medio; 10,000 iteraciones). El punto rosa muestra el promedio de exactitud de clasificación cuando el algoritmo aleatorizó las etiquetas de grupo para cada clasificación corrida (la barra representa el error estándar medio; 10,000 iteraciones). La línea negra punteada representa porcentaje de exactitud teórica esperada por azar. **C.** Gráfica de radar mostrando el valor medio del COPE por grupo para cada una de las regiones de interés en A. El número al inicio del nombre de cara región de interés corresponde a la etiqueta numérica en A. Caud=caudado, GP=globo pálido, Put=putamen, AMS=área motora suplementaria, VI=lóbulo VI del cerebelo.

Discusión

Este trabajo de investigación científica nos permitió identificar, de manera indirecta, los sustratos neurales comunes, en tanto que amodales, al procesamiento temporal en el orden de los cientos de milisegundos. La actividad funcional del circuito cortico-ganglios basales-tálamo-cortical, presentó un aumento significativo específico que acompañó al incremento de la precisión temporal en la ejecución de un movimiento cíclico efectuado por el dedo índice de la mano derecha de los participantes (lado dominante) a consecuencia de la transferencia del refinamiento de la discriminación temporal.

De las dos modalidades en las que se corrió el experimento (con sesión y sin sesión de entrenamiento) se identificaron 5 grupos conductuales: Aprendizaje con generalización (AG), No aprendizaje (NA), Aprendizaje rítmico subrepticio (AR), Ganancia (GA) y No ganancia (NG). Para la TDI solamente el grupo AG presentó cambios conductuales, mientras que para la TSC se observaron cambios conductuales en los cinco grupos. El grupo AG presentó una disminución significativa del umbral de discriminación que fue acompañada, consistentemente, de una disminución significativa de la variabilidad interpulso durante la época de continuación de la TSC. Por otra parte, el grupo AR solamente tuvo un aumento de la precisión en la época de continuación, sin cambios medibles en el desempeño de la tarea perceptual. De igual manera, el grupo GA también presentó una disminución significativa de la variabilidad interpulso de la época de continuación, sin haber sido entrenado en la tarea de discriminación temporal. Por el contrario, los grupos NA y NG aumentaron la variabilidad interpulso en la época de continuación para la segunda sesión de la TSC. Cabe destacar que también se observaron cambios conductuales en la época de sincronización, pero el tamaño del efecto fue menor.

Los cambios funcionales observados en el grupo AG corresponden a una mayor sensibilidad discriminativa de los intervalos cercanos a 850 ms y el consecuente refinamiento de la dispersión de los intervalos interpulso generados internamente. Sólo para este grupo encontramos un incremento de la actividad del preAMS bilateral y del

caudado-putamen izquierdo. El grupo AR también aumentó su actividad promedio en el caudado-putamen, aunque la localización de este clúster no coincide con la del grupo AG. Por su lado, el grupo NA manifestó una disminución de la actividad del lóbulo VI del cerebelo. Ninguno de los grupos GA y NG mostraron cambios funcionales significativos.

Finalmente, haciendo uso de una máquina de vector de soporte encontramos que los patrones de la diferencia de activación entre las sesiones post y preentrenamiento para las estructuras pertenecientes al circuito cortico-ganglios basales-tálamo-cortical permiten clasificar, correctamente, a los participantes en sus correspondientes grupos conductuales (AG, NA y AR), con una exactitud cercana al 70%, muy por encima del porcentaje teórico aleatorio (30%). Es importante resaltar que estructuras como el globo pálido, el AMS bilateral, presentan un patrón de actividad distintivo entre grupos, aunque su actividad promedio no presentó cambios significativos entre sesiones.

Refinamiento de la percepción temporal

La primera parte de nuestro estudio consistió en corroborar si el entrenamiento intensivo era capaz de disminuir el umbral de discriminación temporal de los participantes tras una semana de entrenamiento. Entendiéndose por aprendizaje el cambio en el desempeño de los sujetos, a consecuencia del entrenamiento. El aprendizaje sería persistente y generalmente implicaría el mejoramiento de la habilidad entrenada (Fahle, 2005). En efecto, el 50% de nuestros sujetos mostró una disminución significativa del umbral de discriminación tras una semana de entrenamiento intensivo. Esto está en línea con los resultados observados en distintos paradigmas de aprendizaje con modalidades sensoriales auditivas, visuales y somatosensoriales (Karmarkar & Buonomano, 2003; Kristofferson, 1980; Nagarajan et al., 1998; Westheimer, 1999; Wright et al., 1997). La curva de aprendizaje de los participantes que aprendieron muestra un descenso importante del umbral de discriminación aproximadamente al segundo día de entrenamiento, mientras sigue un descenso asintótico durante el resto de la semana. Resultados similares se describen para tareas de discriminación de intervalos delimitados con guías auditivas (Wright et al., 2010).

Con respecto a la tarea de discriminación de intervalos, pudimos distinguir dos grupos conductuales, uno cuyo umbral de discriminación disminuyó en función del día de entrenamiento y otro grupo que mantuvo la misma capacidad discriminatoria a lo largo de la semana de entrenamiento. Las diferencias individuales iniciales de los participantes pudieran explicar la incapacidad de mejorar su desempeño. La media del umbral de discriminación inicial para el grupo NA y el grupo AR es significativamente menor a la calculada para el grupo AG. La relación entre el umbral inicial y la mejora del desempeño podría atribuirse a un efecto techo, que limitaría a los participantes que iniciaron con un desempeño alto (Kurylo et al., 2017). Para el aprendizaje perceptual y motor se ha visto que la neuroretroalimentación (Brickwedde et al., 2019) y la retroalimentación háptica (Hirano et al., 2020) pueden ayudar a mejorar el desempeño aún por encima del desempeño a niveles de experto. El uso de tareas con métodos de aprendizaje adaptativos o el diseño de protocolos específicos para sujetos con alto desempeño inicial podría lograr mejorar aún más su rendimiento.

Generalización a la temporización motora

Los cambios conductuales, atribuidos a la generalización temporal, solamente se pudieron apreciar en el periodo guiado internamente, es particular la variabilidad interpulso disminuyó significativamente para el grupo AG. La generalización se entiende como el mejoramiento en el desempeño de una tarea en un contexto libre, es decir, en una condición novedosa, tras haber mejorado en otra tarea relacionada (Lengyel & Fiser, 2019). En nuestro caso, la tarea novedosa fue la TSC. Esta está conformada por dos épocas: la primera (sincronización) demanda un movimiento referenciado en fase con el metrónomo visual; la segunda (continuación) requiere de un movimiento temporizado internamente tratando de mantener el mismo tempo que en la primera época (Stevens, 1886; Wing, 2002). Trabajos previos mostraron que el entrenamiento intensivo en tareas de discriminación temporal puede disminuir la variabilidad interpulso en una tarea de producción motora (Meegan et al., 2000; Planetta & Servos, 2008). Consistentemente, el grupo AG presentó menor variabilidad temporal tras el entrenamiento. Lo cual no fue el caso para el grupo NL, el cual no tuvo mejoría en ninguna de las dos tareas. Estos

resultados apoyan la idea de que existe un sistema compartido amodal para el procesamiento temporal, el cual puede ser entrenado para aumentar la representación interna de un intervalo en particular y después emplear ese circuito refinado para ejecutar un movimiento con mayor precisión.

Es importante resaltar dos resultados inesperados en la conducta motora. El primero es el aumento de la variabilidad interpulso para la época de la continuación en el grupo NL. A pesar de no haber cambios conductuales en la TDI, el grupo NL mostró un intervalo interpulso menos preciso tras el entrenamiento. Una posible explicación proviene del aprendizaje perceptual visual, la adaptación a los estímulos y sobreaprendizaje. Se ha visto que la sobreexposición repetida, sin descanso, a un estímulo visual puede provocar un efecto de desensibilización que resulta en un aumento del umbral de discriminación (Censor et al., 2006; Harris et al., 2012; Mednick et al., 2002). Aunado a esto, el entrenamiento excesivo puede provocar sobreaprendizaje, lo que puede mejorar ligeramente aún más el desempeño, pero afectaría de manera importante la generalización (Jeter et al., 2010). Una posibilidad es que la exposición repetida y prolongada a los intervalos de la tarea de discriminación haya provocado una desensibilización al intervalo base. Por otro lado, la sobreexposición al intervalo base, del cual el grupo NL ya tenía una representación interna bien sintonizada, pudo haber aumentado la especificidad del circuito para la tarea perceptual, reduciendo la flexibilidad del sistema para generalizar a una modalidad motora. El segundo resultado inesperado fue la disminución de la variabilidad interpulso, sin una disminución significativa del umbral de discriminación, para el grupo AR. En este caso es posible que la mera exposición a la TSC haya sido suficiente para mejorar el desempeño en la época de la continuación. Este hallazgo está soportado por la existencia del grupo GA, dentro de nuestra muestra control. Estos sujetos presentaron mejoras espontáneas tras realizar, en dos ocasiones, la TSC. Es importante tomar en cuenta que la variabilidad inicial de los grupos AR y GA era alta y similar al grupo AG, abriendo la posibilidad de que existiese un proceso de aprendizaje motor facilitado por la variabilidad inicial y la práctica obtenida en la primera sesión. Esto sugiere que la precisión del sistema motor puede aumentar

tras un breve entrenamiento, independiente del refinamiento perceptual de la representación interna del intervalo base.

Sustratos neurales de la generalización temporal

Los resultados funcionales evidenciaron la participación del circuito cótico-estriatal en el proceso de generalización temporal. El grupo AG mostró un aumento del porcentaje de cambio de la señal BOLD en el preAMS bilateral y putamen izquierdo en la sesión postentrenamiento con respecto a la sesión preentrenamiento. La participación del AMS y preAMS en tareas de tiempo perceptuales y motoras se ha descrito con anterioridad en estudios de neuroimagen (Coull et al., 2008; Lewis & Miall, 2003; Macar et al., 2002, 2006; Rao et al., 1997; Wiener et al., 2010) evidenciando su función como nodo común para las tareas temporales en distintos contextos conductuales. Además, durante la ejecución de tareas motoras de tiempo explícito (sincronización continuación) se ha observado la participación de la corteza premotora medial (Jäncke et al., 2000; Jantzen et al., 2005; Nani et al., 2019; Wiener et al., 2010). Más aún, la actividad de esta región cortical es mayor cuando los sujetos generan internamente la métrica temporal del movimiento (Lewis et al., 2004). Por otro lado, registros electrofisiológicos en monos indican que estas estructuras están relacionadas al inicio del movimiento; la tasa de disparo de las neuronas de estas dos áreas aumenta cuando el movimiento es iniciado internamente, aunque el preAMS presenta mayor actividad cuando el movimiento es guiado externamente (Mushiake et al., 1991; Passingham et al., 2010; Romo & Schultz, 1987). Registros de célula única hechos en la corteza premotora medial, durante la ejecución de la TSC, encontraron la existencia de neuronas sintonizadas a un intervalo particular e incluso responden selectivamente al orden serial de la pulsación del efector (Crowe et al., 2014; Gámez et al., 2019; Merchant, Pérez, et al., 2013). Estos resultados han sido confirmados en humanos mediante resonancia magnética funcional revelando la presencia de un orden espacial de activación sintonizado a la duración de los estímulos presentados a lo largo del AMS (Harvey et al., 2020; Protopapa et al., 2019).

El incremento de la actividad funcional del putamen ocurrió en el hemisferio izquierdo, contralateral al efector. El putamen pertenece a los núcleos de entrada de los

ganglios basales, que han sido tradicionalmente considerados estructuras con función sobre el control motor (Middleton & Strick, 2000). La actividad del putamen izquierdo ha sido relacionada con la estimación de la codificación de un intervalo temporal durante una tarea de discriminación de intervalos (Coull et al., 2008; Nenadic et al., 2003). De igual manera, se encontró que participaba durante la época de continuación de la TSC (Rao et al., 1997). Metanálisis de la estimación temporal en conductas motoras y no motoras en el orden de los cientos de milisegundos evidencian la participación del putamen izquierdo durante la ejecución de ambos tipos de tareas. Aunado a esto, la actividad del putamen izquierdo es mayor para las tareas de estimación temporal motora, respecto a las perceptuales (Nani et al., 2019). Registros electrofisiológicos en monos, durante la ejecución de la TSC, mostraron que las neuronas del putamen presentan actividad en la banda gama durante la época de sincronización, relacionado con el procesamiento del referente; mientras que la actividad beta aumentaba cuando el mono debía generar el ritmo internamente, además que existe una sintonización de las bandas gama y beta, que aumentan su poder siguiendo una distribución gaussiana de los 900 ms (Bartolo et al., 2014). Por último, es importante recordar que el preSMA está conectado, directamente, con el putamen anterior (Lehéricy et al., 2004), precisamente en las regiones donde observamos cambios funcionales. En suma, estos resultados indican que el circuito cortico-estriatal posee el andamiaje neuronal necesario para que, mediante el entrenamiento en la TDI, se presenten cambios plásticos que ayuden a sintonizar de manera eficiente un mayor número de neuronas hacia el intervalo entrenado, para después serían reclutadas durante la ejecución de la TSC.

El grupo NL presentó mayor actividad del lóbulo VI del cerebelo derecho, previo al entrenamiento en la TDI. El cerebelo presenta una conexión de circuito cerrado con la corteza cerebral. Las eferencias corticopontinas proyectan hacia la corteza cerebelar y esta, a su vez, proyecta de regreso hacia la misma corteza que la inerva, estas regiones incluyen al AMS y preAMS (Strick et al., 2009). Por otro lado, estudios de lesiones del cerebelo lateral ipsilateral a la mano evaluada, muestran que los pacientes presentan mayor variabilidad durante la ejecución de la TSC sólo para el componente del reloj interno y no para la implementación motora (Ivry et al., 1988). Con respecto al grupo NL,

la disminución de la actividad del cerebelo derecho pudiera estar relacionada con el aumento significativo de la variabilidad durante la época de la continuación, postentrenamiento.

Dentro de nuestros grupos conductuales, identificamos que el grupo AR mostró un aumento en la señal BOLD postentrenamiento, en el núcleo estriado izquierdo, que no estuvo vinculada a ganancias en el refinamiento del umbral de discriminación temporal. Importantemente, no hubo traslape entre el clúster observado en el grupo AG y el grupo AR. Este cambio funcional sugiere que el núcleo estriado también estaría participando en sedimentar las ganancias en la regularidad motora, que surgen de la exposición breve a la TSC, resaltando su papel en el aprendizaje motor y la retención a largo plazo (Doyon et al., 2009). Era de esperarse que existieran los mismos cambios funcionales en el grupo GA, al presentar ganancias en el movimiento rítmico generado internamente, pero ese no fue el caso. Esta discrepancia sugiere que los cambios funcionales en el núcleo estriado están íntimamente ligados al entrenamiento perceptual, a pesar de que nuestra estrategia para medir aprendizaje en la tarea perceptual no nos permitió observar cambios conductuales.

Conclusiones

Los hallazgos realizados en el presente estudio sugieren que la transferencia de ganancias de una modalidad perceptual a una motora provoca incrementos en la actividad de las estructuras que forman parte del circuito cortico-ganglios basales-tálamo-cortical, parte sistema central de procesamiento temporal amodal.

Los resultados conductuales sostienen que existen sustratos comunes para el procesamiento temporal. La reducción del umbral de discriminación de un intervalo base, viene acompañada de la reducción de la variabilidad temporal del movimiento rítmico, guiado internamente. Esta transferencia del aprendizaje está altamente influenciada por las diferencias individuales de los participantes, cuyo umbral inicial de discriminación limita la reducción de este y, por consiguiente, la transferencia de las ganancias del plano perceptual al plano motor. Cabe resaltar que existe un porcentaje pequeño de sujetos que presentan mejoras en el desempeño motor, sin que estas sean precedidas por mejoras en la discriminación temporal.

Los cambios funcionales observados en el preAMS y el caudado-putamen los posicionan como estructuras medulares del sistema amodal de procesamiento temporal. El circuito cortico-estriatal está encargado del proceso de transferencia de las ganancias en el umbral de discriminación hacia la época de movimiento guiado internamente de la tarea motora. Más aún, el patrón de activación del preAMS, caudado-putamen y el cerebelo permite identificar a los individuos y clasificarlo en los grupos conductuales, evidenciando una red de procesamiento temporal cuya actividad y cambios plásticos sustentan el proceso de generalización temporal.

Limitaciones

A pesar del exhaustivo diseño experimental empleado y a la enorme cantidad de sujetos reclutados, existen puntos a mejorar y considerar al interpretar los datos obtenidos en el estudio.

1. La más grande limitación fue la ausencia de una tarea control para sustentar que los cambios conductuales y funcionales fueron resultado del proceso de transferencia del aprendizaje y no a un refinamiento de los procesos atencionales o de memoria de trabajo.
2. Es recomendable establecer un protocolo de escaneo adicional para evaluar los cambios funcionales, día con día, derivados del proceso de entrenamiento en la tarea de discriminación de intervalos.
3. La existencia de distintas estrategias para resolver ambas tareas supone la presencia de distintos “fenotipos” conductuales. Convendría establecer un cuestionario de autorreporte para agrupar a los participantes con base a sus estrategias, de esta manera podríamos reducir la variabilidad en la activación durante la ejecución de las tareas.
4. La selección de los participantes fue hecha por muestreo por conveniencia en una población reducida. A pesar de que los participantes pudieran ser considerados como población general, siguen siendo individuos pertenecientes a un instituto de estudios de posgrado, lo que limita las inferencias que se puedan hacer sobre los resultados.

Bibliografía

- Aschersleben, G. (2002). Temporal Control of Movements in Sensorimotor Synchronization. *Brain and Cognition*, 48(1), 66–79. <https://doi.org/10.1006/brcg.2001.1304>
- Aschersleben, G., & Prinz, W. (1995). Synchronizing actions with events: The role of sensory information. *Perception & Psychophysics*, 57(3), 305–317. <https://doi.org/10.3758/bf03213056>
- Balasubramaniam, R. (2006). Trajectory Formation in Timed Repetitive Movements. In M. L. Latash & F. Lestienne (Eds.), *Motor Control and Learning* (pp. 47–54). Springer US. https://doi.org/10.1007/0-387-28287-4_4
- Balasubramaniam, R., Haegens, S., Jazayeri, M., Merchant, H., Sternad, D., & Song, J.-H. (2021). Neural Encoding and Representation of Time for Sensorimotor Control and Learning. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 41(5), 866–872. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1652-20.2020>
- Balasubramaniam, R., Wing, A. M., & Daffertshofer, A. (2004). Keeping with the beat: Movement trajectories contribute to movement timing. *Experimental Brain Research*, 159(1), 129–134. <https://doi.org/10.1007/s00221-004-2066-z>
- Barclay, J. L., Tsang, A. H., & Oster, H. (2012). Chapter 10—Interaction of central and peripheral clocks in physiological regulation. In A. Kalsbeek, M. Meroz, T. Roenneberg, & R. G. Foster (Eds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 199, pp. 163–181). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59427-3.00030-7>

- Bartolo, R., & Merchant, H. (2009). Learning and generalization of time production in humans: Rules of transfer across modalities and interval durations. *Experimental Brain Research*, 197(1), 91–100. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-1895-1>
- Bartolo, R., & Merchant, H. (2015). β oscillations are linked to the initiation of sensory-cued movement sequences and the internal guidance of regular tapping in the monkey. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(11), 4635–4640. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4570-14.2015>
- Bartolo, R., Prado, L., & Merchant, H. (2014). Information Processing in the Primate Basal Ganglia during Sensory-Guided and Internally Driven Rhythmic Tapping. *Journal of Neuroscience*, 34(11), 3910–3923. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2679-13.2014>
- Behzadi, Y., Restom, K., Liau, J., & Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage*, 37(1), 90–101. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.042>
- Betancourt, A., Pérez, O., Gámez, J., Mendoza, G., & Merchant, H. (2023). Amodal population clock in the primate medial premotor system for rhythmic tapping. *Cell Reports*, 42(10), 113234. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113234>
- Bortoletto, M., Cook, A., & Cunnington, R. (2011). Motor timing and the preparation for sequential actions. *Brain and Cognition*, 75(2), 196–204. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2010.11.016>
- Brainard, D. H. (1997). The Psychophysics Toolbox. *Spatial Vision*, 10(4), 433–436. <https://doi.org/10.1163/156856897X00357>

- Bratzke, D., Seifried, T., & Ulrich, R. (2012). Perceptual learning in temporal discrimination: Asymmetric cross-modal transfer from audition to vision. *Experimental Brain Research*, *221*(2), 205–210. <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3162-0>
- Brickwedde, M., Krüger, M. C., & Dinse, H. R. (2019). Somatosensory alpha oscillations gate perceptual learning efficiency. *Nature Communications*, *10*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08012-0>
- Brody, C. D., Hernández, A., Zainos, A., & Romo, R. (2003). Timing and Neural Encoding of Somatosensory Parametric Working Memory in Macaque Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, *13*(11), 1196–1207. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg100>
- Bueti, D., Lasaponara, S., Cercignani, M., & Macaluso, E. (2012). Learning about time: Plastic changes and interindividual brain differences. *Neuron*, *75*(4), 725–737. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.07.019>
- Buhusi, C. V., & Meck, W. H. (2005). What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(10), Article 10. <https://doi.org/10.1038/nrn1764>
- Buonomano, D. V. (2000). Decoding Temporal Information: A Model Based on Short-Term Synaptic Plasticity. *Journal of Neuroscience*, *20*(3), 1129–1141. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-03-01129.2000>
- Buonomano, D. V., & Karmarkar, U. R. (2002). Book Review: How Do We Tell Time? *The Neuroscientist*, *8*(1), 42–51. <https://doi.org/10.1177/107385840200800109>

- Censor, N., Karni, A., & Sagi, D. (2006). A link between perceptual learning, adaptation and sleep. *Vision Research*, 46(23), 4071–4074.
<https://doi.org/10.1016/j.visres.2006.07.022>
- Coull, J. T., Nazarian, B., & Vidal, F. (2008). Timing, Storage, and Comparison of Stimulus Duration Engage Discrete Anatomical Components of a Perceptual Timing Network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(12), 2185–2197.
<https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20153>
- Coull, J. T., & Nobre, A. (2008). Dissociating explicit timing from temporal expectation with fMRI. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2), 137–144.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.07.011>
- Crowe, D. A., Zarco, W., Bartolo, R., & Merchant, H. (2014). Dynamic representation of the temporal and sequential structure of rhythmic movements in the primate medial premotor cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(36), 11972–11983.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2177-14.2014>
- de Lafuente, V., Jazayeri, M., Merchant, H., García-Garibay, O., Cadena-Valencia, J., & Malagón, A. M. (2024). Keeping time and rhythm by internal simulation of sensory stimuli and behavioral actions. *Science Advances*, 10(2), eadh8185.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.adh8185>
- Deiber, M. P., Ibañez, V., Sadato, N., & Hallett, M. (1996). Cerebral structures participating in motor preparation in humans: A positron emission tomography study. *Journal of Neurophysiology*, 75(1), 233–247.
<https://doi.org/10.1152/jn.1996.75.1.233>

- Delignières, D., Lemoine, L., & Torre, K. (2004). Time intervals production in tapping and oscillatory motion. *Human Movement Science*, 23(2), 87–103. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2004.07.001>
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., Lehericy, S., & Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural Brain Research*, 199(1), 61–75. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.012>
- Fabio, R. P. D., Merchant, H., Bartolo, R., & Tuite, P. (2011). Temporal discrimination learning for treatment of gait dysfunction in Parkinson's disease: A feasibility study using single subject design. *Research and Reviews in Parkinsonism*, 1, 8–11. <https://doi.org/10.2147/JPRLS.S37043>
- Fahle, M. (2005). Perceptual learning: Specificity versus generalization. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(2), 154–160. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.010>
- Freeman, J. S., Cody, F. W. J., O'Boyle, D. J., Craufurd, D., Neary, D., & Snowden, J. S. (1996). Abnormalities of motor timing in Huntington's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2(2), 81–93. [https://doi.org/10.1016/1353-8020\(96\)00009-0](https://doi.org/10.1016/1353-8020(96)00009-0)
- Gámez, J., Mendoza, G., Prado, L., Betancourt, A., & Merchant, H. (2019). The amplitude in periodic neural state trajectories underlies the tempo of rhythmic tapping. *PLoS Biology*, 17(4), e3000054. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000054>
- Gámez, J., Yc, K., Ayala, Y. A., Dotov, D., Prado, L., & Merchant, H. (2018). Predictive rhythmic tapping to isochronous and tempo changing metronomes in the nonhuman primate. *Annals of the New York Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1111/nyas.13671>

- Gan, L., Huang, Y., Zhou, L., Qian, C., & Wu, X. (2015). Synchronization to a bouncing ball with a realistic motion trajectory. *Scientific Reports*, 5(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/srep11974>
- Gerloff, C., Richard, J., Hadley, J., Schulman, A. E., Honda, M., & Hallett, M. (1998). Functional coupling and regional activation of human cortical motor areas during simple, internally paced and externally paced finger movements. *Brain*, 121(8), 1513–1531. <https://doi.org/10.1093/brain/121.8.1513>
- Gibbon, J., Malapani, C., Dale, C. L., & Gallistel, C. (1997). Toward a neurobiology of temporal cognition: Advances and challenges. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 170–184. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(97\)80005-0](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(97)80005-0)
- Grondin, S., & Rousseau, R. (1991). Judging the relative duration of multimodal short empty time intervals. *Perception & Psychophysics*, 49(3), 245–256. <https://doi.org/10.3758/bf03214309>
- Guttman, S. E., Gilroy, L. A., & Blake, R. (2005). Hearing What the Eyes See: Auditory Encoding of Visual Temporal Sequences. *Psychological Science*, 16(3), 228–235. <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2005.00808.x>
- Halsband, U., Ito, N., Tanji, J., & Freund, H.-J. (1993). The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man. *Brain*, 116(1), 243–266. <https://doi.org/10.1093/brain/116.1.243>
- Hankins, M. W., Peirson, S. N., & Foster, R. G. (2008). Melanopsin: An exciting photopigment. *Trends in Neurosciences*, 31(1), 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.11.002>

- Harris, H., Gliksberg, M., & Sagi, D. (2012). Generalized perceptual learning in the absence of sensory adaptation. *Current Biology: CB*, 22(19), 1813–1817. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.07.059>
- Harvey, B. M., Dumoulin, S. O., Fracasso, A., & Paul, J. M. (2020). A Network of Topographic Maps in Human Association Cortex Hierarchically Transforms Visual Timing-Selective Responses. *Current Biology*, 30(8), 1424-1434.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.01.090>
- Henderson, J., Hurly, T. A., Bateson, M., & Healy, S. D. (2006). Timing in Free-Living Rufous Hummingbirds, *Selasphorus rufus*. *Current Biology*, 16(5), 512–515. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.01.054>
- Hinton, S. C., & Meck, W. H. (1997). The ‘internal clocks’ of circadian and interval timing. *Endeavour*, 21(1), 3–8. [https://doi.org/10.1016/S0160-9327\(96\)10022-3](https://doi.org/10.1016/S0160-9327(96)10022-3)
- Hirano, M., Sakurada, M., & Furuya, S. (2020). Overcoming the ceiling effects of experts’ motor expertise through active haptic training. *Science Advances*, 6(47), eabd2558. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd2558>
- Hore, J., Wild, B., & Diener, H. C. (1991). Cerebellar dysmetria at the elbow, wrist, and fingers. *Journal of Neurophysiology*, 65(3), 563–571. <https://doi.org/10.1152/jn.1991.65.3.563>
- Hornak, J. P. (2010). *The Basics of MRI*. <https://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/inside.htm>
- Hove, M. J., Iversen, J. R., Zhang, A., & Repp, B. H. (2013). Synchronization with competing visual and auditory rhythms: Bouncing ball meets metronome. *Psychological Research*, 77(4), 388–398. <https://doi.org/10.1007/s00426-012-0441-0>

- Huettel, S. A., Song, A. W., & McCarthy, G. (2014). *Functional Magnetic Resonance Imaging* (Third Edition, Third Edition). Oxford University Press.
- Inouye, S. T., & Kawamura, H. (1979). Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic “island” containing the suprachiasmatic nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 76(11), 5962–5966. <https://doi.org/10.1073/pnas.76.11.5962>
- Iversen, J. R., & Balasubramaniam, R. (2016). Synchronization and temporal processing. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 8, 175–180. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.02.027>
- Iversen, J. R., Patel, A. D., Nicodemus, B., & Emmorey, K. (2015). Synchronization to auditory and visual rhythms in hearing and deaf individuals. *Cognition*, 134, 232–244. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2014.10.018>
- Ivry*, R. B., & Diener, H. C. (1991). Impaired Velocity Perception in Patients with Lesions of the Cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 3(4), 355–366. <https://doi.org/10.1162/jocn.1991.3.4.355>
- 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(1), 3–18. <https://doi.org/10.1037//0096-1523.21.1.3>
- Ivry, R. B., & Keele, S. W. (1989). Timing Functions of The Cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1(2), 136–152. <https://doi.org/10.1162/jocn.1989.1.2.136>

- Ivry, R. B., Keele, S. W., & Diener, H. C. (1988). Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Experimental Brain Research*, 73(1), 167–180. <https://doi.org/10.1007/BF00279670>
- Jäncke, L., Loose, R., Lutz, K., Specht, K., & Shah, N. J. (2000). Cortical activations during paced finger-tapping applying visual and auditory pacing stimuli. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 10(1–2), 51–66. [https://doi.org/10.1016/s0926-6410\(00\)00022-7](https://doi.org/10.1016/s0926-6410(00)00022-7)
- Jantzen, K. J., Steinberg, F. L., & Kelso, J. a. S. (2005). Functional MRI reveals the existence of modality and coordination-dependent timing networks. *NeuroImage*, 25(4), 1031–1042. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.029>
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., & Smith, S. (2002). Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *NeuroImage*, 17(2), 825–841. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1132>
- Jeter, P. E., Doshier, B. A., Liu, S.-H., & Lu, Z.-L. (2010). Specificity of perceptual learning increases with increased training. *Vision Research*, 50(19), 1928–1940. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2010.06.016>
- Kanai, R., Lloyd, H., Buetti, D., & Walsh, V. (2011). Modality-independent role of the primary auditory cortex in time estimation. *Experimental Brain Research*, 209(3), 465–471. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2577-3>
- Karmarkar, U. R., & Buonomano, D. V. (2003). Temporal Specificity of Perceptual Learning in an Auditory Discrimination Task. *Learning & Memory*, 10(2), 141–147. <https://doi.org/10.1101/lm.55503>

- Kish, S. J., Shannak, K., & Hornykiewicz, O. (1988). Uneven Pattern of Dopamine Loss in the Striatum of Patients with Idiopathic Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, 318(14), 876–880. <https://doi.org/10.1056/NEJM198804073181402>
- Kolers, P. A., & Brewster, J. M. (1985). Rhythms and responses. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 11(2), 150–167. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.11.2.150>
- Kristofferson, A. B. (1980). A quantal step function in duration discrimination. *Perception & Psychophysics*, 27(4), 300–306. <https://doi.org/10.3758/bf03206118>
- Kurylo, D. D., Waxman, R., Kidron, R., & Silverstein, S. M. (2017). Visual training improves perceptual grouping based on basic stimulus features. *Attention, Perception & Psychophysics*, 79(7), 2098–2107. <https://doi.org/10.3758/s13414-017-1368-8>
- Lehéricy, S., Ducros, M., Krainik, A., Francois, C., Van de Moortele, P.-F., Ugurbil, K., & Kim, D.-S. (2004). 3-D Diffusion Tensor Axonal Tracking shows Distinct SMA and Pre-SMA Projections to the Human Striatum. *Cerebral Cortex*, 14(12), 1302–1309. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh091>
- Lengyel, G., & Fiser, J. (2019). The relationship between initial threshold, learning, and generalization in perceptual learning. *Journal of Vision*, 19(4), 28. <https://doi.org/10.1167/19.4.28>
- Lewis, P. A., & Miall, R. C. (2003). Brain activation patterns during measurement of sub- and supra-second intervals. *Neuropsychologia*, 41(12), 1583–1592. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(03\)00118-0](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(03)00118-0)

- Lewis, P. A., Wing, A. M., Pope, P. A., Praamstra, P., & Miall, R. C. (2004). Brain activity correlates differentially with increasing temporal complexity of rhythms during initialisation, synchronisation, and continuation phases of paced finger tapping. *Neuropsychologia*, 42(10), 1301–1312. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.03.001>
- Logothetis, N. K. (2003). The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(10), 3963–3971. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-10-03963.2003>
- Logothetis, N. K., & Wandell, B. A. (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annual Review of Physiology*, 66, 735–769. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.66.082602.092845>
- 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. <https://doi.org/10.1007/s10339-005-0025-7>
- Macar, F., Lejeune, H., Bonnet, M., Ferrara, A., Pouthas, V., Vidal, F., & Maquet, P. (2002). Activation of the supplementary motor area and of attentional networks during temporal processing. *Experimental Brain Research*, 142(4), 475–485. <https://doi.org/10.1007/s00221-001-0953-0>
- Mangia, S., Giove, F., Tkáč, I., Logothetis, N. K., Henry, P.-G., Olman, C. A., Maraviglia, B., Di Salle, F., & Uğurbil, K. (2009). Metabolic and hemodynamic events after changes in neuronal activity: Current hypotheses, theoretical predictions and in vivo NMR experimental findings. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*:

- Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 29(3), 441–463. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.134>
- Mates, J. (1994). A model of synchronization of motor acts to a stimulus sequence. *Biological Cybernetics*, 70(5), 463–473. <https://doi.org/10.1007/BF00203239>
- Mates, J., Radil, T., & Pöppel, E. (1992). Cooperative tapping: Time control under different feedback conditions. *Perception & Psychophysics*, 52(6), 691–704. <https://doi.org/10.3758/BF03211706>
- Mathews, C. K., Holde, K. E. V., & Appling, D. R. (2013). *Bioquímica (4a. Ed.)*. Pearson Educación.
- Mauk, M. D., & Buonomano, D. V. (2004). The neural basis of temporal processing. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 307–340. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144247>
- Meck, W. H. (1996). Neuropharmacology of timing and time perception. *Cognitive Brain Research*, 3(3), 227–242. [https://doi.org/10.1016/0926-6410\(96\)00009-2](https://doi.org/10.1016/0926-6410(96)00009-2)
- Meck, W. H. (2006). Neuroanatomical localization of an internal clock: A functional link between mesolimbic, nigrostriatal, and mesocortical dopaminergic systems. *Brain Research*, 1109(1), 93–107. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.06.031>
- Mednick, S. C., Nakayama, K., Cantero, J. L., Atienza, M., Levin, A. A., Pathak, N., & Stickgold, R. (2002). The restorative effect of naps on perceptual deterioration. *Nature Neuroscience*, 5(7), 677–681. <https://doi.org/10.1038/nn864>
- Meegan, D. V., Aslin, R. N., & Jacobs, R. A. (2000). Motor timing learned without motor training. *Nature Neuroscience*, 3(9), 860–862. <https://doi.org/10.1038/78757>

- Méndez, J. C., Pérez, O., Prado, L., & Merchant, H. (2014). Linking perception, cognition, and action: Psychophysical observations and neural network modelling. *PloS One*, 9(7), e102553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102553>
- Merchant, H., & Averbeck, B. B. (2017). The Computational and Neural Basis of Rhythmic Timing in Medial Premotor Cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 37(17), 4552–4564. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0367-17.2017>
- Merchant, H., & Georgopoulos, A. P. (2006). Neurophysiology of Perceptual and Motor Aspects of Interception. *Journal of Neurophysiology*, 95(1), 1–13. <https://doi.org/10.1152/jn.00422.2005>
- Merchant, H., Harrington, D. L., & Meck, W. H. (2013). Neural basis of the perception and estimation of time. *Annual Review of Neuroscience*, 36, 313–336. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170349>
- Merchant, H., Pérez, O., Zarco, W., & Gámez, J. (2013). Interval Tuning in the Primate Medial Premotor Cortex as a General Timing Mechanism. *Journal of Neuroscience*, 33(21), 9082–9096. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5513-12.2013>
- 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, e3169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003169>
- Merchant, H., Zarco, W., Pérez, O., Prado, L., & Bartolo, R. (2011). Measuring time with different neural chronometers during a synchronization-continuation task.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(49), 19784–19789. <https://doi.org/10.1073/pnas.1112933108>
- 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. *Journal of Neurophysiology*, 99(2), 939–949. <https://doi.org/10.1152/jn.01225.2007>
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: Motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*, 31(2), 236–250. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00040-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00040-5)
- Miyake, Y., Onishi, Y., & Pöppel, E. (2004). Two types of anticipation in synchronization tapping. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 64(3), 415–426.
- Mushiake, H., Inase, M., & Tanji, J. (1991). Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *Journal of Neurophysiology*, 66(3), 705–718. <https://doi.org/10.1152/jn.1991.66.3.705>
- Nagarajan, S. S., Blake, D. T., Wright, B. A., Byl, N., & Merzenich, M. M. (1998). Practice-Related Improvements in Somatosensory Interval Discrimination Are Temporally Specific But Generalize across Skin Location, Hemisphere, and Modality. *The Journal of Neuroscience*, 18(4), 1559–1570. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-04-01559.1998>
- Najenson, T., Ron, S., & Behroozi, K. (2008). Temporal Characteristics of Tapping Responses in Healthy Subjects and in Patients who Sustained Cerebrovascular

- Accident. *Brain Behavior and Evolution*, 33(2–3), 175–178.
<https://doi.org/10.1159/000115924>
- Nani, A., Manuello, J., Liloia, D., Duca, S., Costa, T., & Cauda, F. (2019). The Neural Correlates of Time: A Meta-analysis of Neuroimaging Studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 31(12), 1796–1826. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01459
- Nenadic, I., Gaser, C., Volz, H.-P., Rammsayer, T., Häger, F., & Sauer, H. (2003). Processing of temporal information and the basal ganglia: New evidence from fMRI. *Experimental Brain Research*, 148(2), 238–246.
<https://doi.org/10.1007/s00221-002-1188-4>
- O’Boyle, D. J., Freeman, J. S., & Cody, F. W. J. (1996). The accuracy and precision of timing of self-paced, repetitive movements in subjects with Parkinson’s disease. *Brain*, 119(1), 51–70. <https://doi.org/10.1093/brain/119.1.51>
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24), 9868–9872.
<https://doi.org/10.1073/pnas.87.24.9868>
- Ogawa, S., Lee, T. M., Nayak, A. S., & Glynn, P. (1990). Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic Resonance in Medicine*, 14(1), 68–78. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910140108>
- Ogawa, S., & Lee, T.-M. (1990). Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: In vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magnetic Resonance in Medicine*, 16(1), 9–18. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910160103>

- Olalde-Mathieu, V. E., Atilano-Barbosa, D., Angulo-Perkins, A., Licea-Haquet, G. L., Dominguez-Frausto, C. A., Barrios, F. A., & Alcauter, S. (2024). Empathy-related differences in the anterior cingulate functional connectivity of regular cannabis users when compared to controls. *Journal of Neuroscience Research*, *102*(1), e25252. <https://doi.org/10.1002/jnr.25252>
- Passingham, R. E., Bengtsson, S. L., & Lau, H. C. (2010). Medial frontal cortex: From self-generated action to reflection on one's own performance. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(1), 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.11.001>
- Pastor, M. A., Artieda, J., Jahanshahi, M., & Obeso, J. A. (1992). Time estimation and reproduction is abnormal in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *115 Pt 1*, 211–225. <https://doi.org/10.1093/brain/115.1.211>
- Patel, A. D., Iversen, J. R., Chen, Y., & Repp, B. H. (2005). The influence of metricity and modality on synchronization with a beat. *Experimental Brain Research*, *163*(2), 226–238. <https://doi.org/10.1007/s00221-004-2159-8>
- Pauling, L., & Coryell, C. D. (1936). The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *22*(4), 210–216. <https://doi.org/10.1073/pnas.22.4.210>
- Peirson, S. N., Oster, H., Jones, S. L., Leitges, M., Hankins, M. W., & Foster, R. G. (2007). Microarray Analysis and Functional Genomics Identify Novel Components of Melanopsin Signaling. *Current Biology*, *17*(16), 1363–1372. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.07.045>

- Penney, T. B., Gibbon, J., & Meck, W. H. (2000). Differential effects of auditory and visual signals on clock speed and temporal memory. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 26(6), 1770–1787. <https://doi.org/10.1037//0096-1523.26.6.1770>
- Pérez, O., Delle Monache, S., Lacquaniti, F., Bosco, G., & Merchant, H. (2023). Rhythmic tapping to a moving beat motion kinematics overrules natural gravity. *iScience*, 26(9), 107543. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107543>
- Planetta, P. J., & Servos, P. (2008). Somatosensory temporal discrimination learning generalizes to motor interval production. *Brain Research*, 1233, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.07.081>
- Pöppel, E., Schill, K., & von Steinbüchel, N. (1990). Sensory integration within temporally neutral systems states: A hypothesis. *Naturwissenschaften*, 77(2), 89–91. <https://doi.org/10.1007/BF01131783>
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, 59(3), 2142–2154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.018>
- Pressing, J. (1999). The referential dynamics of cognition and action. *Psychological Review*, 106(4), 714–747. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.106.4.714>
- Protopapa, F., Hayashi, M. J., Kulashekhar, S., Zwaag, W. van der, Battistella, G., Murray, M. M., Kanai, R., & Bueti, D. (2019). Chronotopic maps in human supplementary motor area. *PLOS Biology*, 17(3), e3000026. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000026>

- Rammsayer, T. H. (1994). Effects of practice and signal energy on duration discrimination of brief auditory intervals. *Perception & Psychophysics*, 55(4), 454–464. <https://doi.org/10.3758/bf03205302>
- Rao, S. M., Binder, J. R., Bandettini, P. A., Hammeke, T. A., Yetkin, F. Z., Jesmanowicz, A., Lisk, L. M., Morris, G. L., Mueller, W. M., & Estkowski, L. D. (1993). Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology*, 43(11), 2311–2318. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.11.2311>
- Rao, S. M., Harrington, D. L., Haaland, K. Y., Bobholz, J. A., Cox, R. W., & Binder, J. R. (1997). Distributed Neural Systems Underlying the Timing of Movements. *Journal of Neuroscience*, 17(14), 5528–5535. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-14-05528.1997>
- Repp, B. H. (2001). Processes underlying adaptation to tempo changes in sensorimotor synchronization. *Human Movement Science*, 20(3), 277–312. [https://doi.org/10.1016/S0167-9457\(01\)00049-5](https://doi.org/10.1016/S0167-9457(01)00049-5)
- Repp, B. H. (2002). Phase correction in sensorimotor synchronization: Nonlinearities in voluntary and involuntary responses to perturbations. *Human Movement Science*, 21(1), 1–37. [https://doi.org/10.1016/s0167-9457\(02\)00076-3](https://doi.org/10.1016/s0167-9457(02)00076-3)
- Repp, B. H. (2003). Rate Limits in Sensorimotor Synchronization With Auditory and Visual Sequences: The Synchronization Threshold and the Benefits and Costs of Interval Subdivision. *Journal of Motor Behavior*, 35(4), 355–370. <https://doi.org/10.1080/00222890309603156>

- Repp, B. H. (2005). Sensorimotor synchronization: A review of the tapping literature. *Psychonomic Bulletin & Review*, 12(6), 969–992. <https://doi.org/10.3758/bf03206433>
- Repp, B. H., & Keller, P. E. (2004). Adaptation to tempo changes in sensorimotor synchronization: Effects of intention, attention, and awareness. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. A, Human Experimental Psychology*, 57(3), 499–521. <https://doi.org/10.1080/02724980343000369>
- Repp, B. H., & Penel, A. (2002). Auditory dominance in temporal processing: New evidence from synchronization with simultaneous visual and auditory sequences. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 28(5), 1085–1099.
- Repp, B. H., & Su, Y.-H. (2013). Sensorimotor synchronization: A review of recent research (2006–2012). *Psychonomic Bulletin & Review*, 20(3), 403–452. <https://doi.org/10.3758/s13423-012-0371-2>
- Rodríguez-Cruces, R., & Concha, L. (2015). White matter in temporal lobe epilepsy: Clinico-pathological correlates of water diffusion abnormalities. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 5(2), 264–278. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2015.02.06>
- Roenneberg, T., & Foster, R. G. (1997). Twilight Times: Light and the Circadian System. *Photochemistry and Photobiology*, 66(5), 549–561. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1997.tb03188.x>

- Romo, R., & Schultz, W. (1987). Neuronal activity preceding self-initiated or externally timed arm movements in area 6 of monkey cortex. *Experimental Brain Research*, 67(3), 656–662. <https://doi.org/10.1007/BF00247297>
- Sánchez-Moncada, I., Concha, L., & Merchant, H. (2023). Pre-supplementary motor cortex mediates learning transfer from perceptual to motor timing. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, JN-RM-3191-20. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3191-20.2023>
- Schnupp, J. W. H., & Carr, C. E. (2009). On hearing with more than one ear: Lessons from evolution. *Nature Neuroscience*, 12(6), 692–697. <https://doi.org/10.1038/nn.2325>
- Schulze, H.-H., & Vorberg, D. (2002). Linear Phase Correction Models for Synchronization: Parameter Identification and Estimation of Parameters. *Brain and Cognition*, 48(1), 80–97. <https://doi.org/10.1006/brcg.2001.1305>
- Spencer, R. M. C., Zelaznik, H. N., Diedrichsen, J., & Ivry, R. B. (2003). Disrupted Timing of Discontinuous But Not Continuous Movements by Cerebellar Lesions. *Science*, 300(5624), 1437–1439. <https://doi.org/10.1126/science.1083661>
- Stevens, L. T. (1886). ON THE TIME-SENSE. *Mind*, os-XI(43), 393–404. <https://doi.org/10.1093/mind/os-XI.43.393>
- Strick, P. L., Dum, R. P., & Fiez, J. A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 413–434. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606>

- Truman, G., & Hammond, G. R. (1990). Temporal regularity of tapping by the left and right hands in timed and untimed finger tapping. *Journal of Motor Behavior*, 22(4), 521–535. <https://doi.org/10.1080/00222895.1990.10735526>
- Uludağ, K., Dubowitz, D. J., Yoder, E. J., Restom, K., Liu, T. T., & Buxton, R. B. (2004). Coupling of cerebral blood flow and oxygen consumption during physiological activation and deactivation measured with fMRI. *NeuroImage*, 23(1), 148–155. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.05.013>
- Vorberg, D., & Wing, A. (1996). Chapter 4 Modeling variability and dependence in timing. In H. Heuer & S. W. Keele (Eds.), *Handbook of Perception and Action* (Vol. 2, pp. 181–262). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S1874-5822\(06\)80007-1](https://doi.org/10.1016/S1874-5822(06)80007-1)
- Wearden, J. H., Edwards, H., Fakhri, M., & Percival, A. (1998). Why “sounds are judged longer than lights”: Application of a model of the internal clock in humans. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. B, Comparative and Physiological Psychology*, 51(2), 97–120. <https://doi.org/10.1080/713932672>
- Welch, R. B., DuttonHurt, L. D., & Warren, D. H. (1986). Contributions of audition and vision to temporal rate perception. *Perception & Psychophysics*, 39(4), 294–300. <https://doi.org/10.3758/bf03204939>
- Westheimer, G. (1999). Discrimination of short time intervals by the human observer. *Experimental Brain Research*, 129(1), 121–126. <https://doi.org/10.1007/s002210050942>
- Wiener, M., Turkeltaub, P., & Coslett, H. B. (2010). The image of time: A voxel-wise meta-analysis. *NeuroImage*, 49(2), 1728–1740. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.064>

- Wing, A. M. (2002). Voluntary timing and brain function: An information processing approach. *Brain and Cognition*, 48(1), 7–30.
<https://doi.org/10.1006/brcg.2001.1301>
- Wing, A. M., & Kristofferson, A. B. (1973). Response delays and the timing of discrete motor responses. *Perception & Psychophysics*, 14(1), 5–12.
<https://doi.org/10.3758/BF03198607>
- Woolrich, M. W., Behrens, T. E. J., Beckmann, C. F., Jenkinson, M., & Smith, S. M. (2004). Multilevel linear modelling for fMRI group analysis using Bayesian inference. *NeuroImage*, 21(4), 1732–1747.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.023>
- Woolrich, M. W., Ripley, B. D., Brady, M., & Smith, S. M. (2001). Temporal Autocorrelation in Univariate Linear Modeling of fMRI Data. *NeuroImage*, 14(6), 1370–1386.
<https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0931>
- Worsley, K. J., Evans, A. C., Marrett, S., & Neelin, P. (1992). A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 12(6), 900–918.
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.1992.127>
- Worsley, K. J., Taylor, J. E., Tomaiuolo, F., & Lerch, J. (2004). Unified univariate and multivariate random field theory. *NeuroImage*, 23, S189–S195.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.026>
- Wright, B. A., Buonomano, D. V., Mahncke, H. W., & Merzenich, M. M. (1997). Learning and generalization of auditory temporal-interval discrimination in humans. *The*

Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 17(10), 3956–3963.

Wright, B. A., Wilson, R. M., & Sabin, A. T. (2010). Generalization lags behind learning on an auditory perceptual task. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(35), 11635–11639. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1441-10.2010>

Yabe, H., Tervaniemi, M., Reinikainen, K., & Näätänen, R. (1997). Temporal window of integration revealed by MMN to sound omission. *NeuroReport*, 8(8), 1971.

Yc, K., Prado, L., & Merchant, H. (2019). The scalar property during isochronous tapping is disrupted by a D2-like agonist in the nonhuman primate. *Journal of Neurophysiology*, 121(3), 940–949. <https://doi.org/10.1152/jn.00804.2018>

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), 3191–3202. <https://doi.org/10.1152/jn.00066.2009>

Zelaznik, H. N., Spencer, R. M. C., & Ivry, R. B. (2002). Dissociation of explicit and implicit timing in repetitive tapping and drawing movements. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 28, 575–588. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.28.3.575>

Lista de tablas

Tabla 1. Experiencia musical para los grupos AG, NA y AR. 56

Tabla 2. Experiencia deportiva y en videojuegos para los grupos AG, NA y AR..... 56

Tabla 3. Localización de la activación durante la TSC..... 57

Tabla 4. Localización de activación contrastada entre la sesión pre y postentrenamiento.
..... 61

Lista de figuras

Figura 1. Diseño experimental..	37
Figura 2. Desempeño en la TDI..	47
Figura 3. Variabilidad temporal de la TSC y formación de grupos.	50
Figura 4. Asincronías.	52
Figura 5. Erro constante de la TSC.....	53
Figura 6. Variabilidad temporal de la TSC.....	55
Figura 7. Activación cerebral preentrenamiento en la tarea de sincronización continuación.	57
Figura 8. Cambios funcionales entre las sesiones pre y postentrenamiento analizados con un modelo de efectos mixtos.....	60
Figura 9. Clasificación de los grupos AG, AR y NA con maquina de vector de soporte (MVS) usando la delta de activación entre las sesiones pre y postentrenamiento para la época de continuación.	63

Apéndice A

Resonancia magnética funcional (RMf)

La resonancia magnética es una técnica de imagenología utilizada ampliamente en la práctica médica y en estudios de investigación básica. Aunque su uso más frecuente es como herramienta diagnóstica, es posible realizar una amplia gama de estudios macroestructurales (Bueti et al., 2012), de microestructura (Rodríguez-Cruces & Concha, 2015), conectividad funcional (Olalde-Mathieu et al., 2024) y relacionados a eventos (Sánchez-Moncada et al., 2023).

La resonancia magnética es un fenómeno físico que evalúa el efecto que tienen las ondas de radiofrecuencia sobre los dipolos que se encuentran bajo los efectos de un campo magnético. Los átomos de distintos elementos químicos pueden fungir como dipolos. Para que el átomo de un elemento pueda ser útil para generar una imagen de resonancia magnética es necesario que este tenga un momento magnético y uno angular. Elementos que cumplen con estas cualidades son: ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{23}Na y ^{31}P . Como se puede apreciar en la lista mencionada, es necesario que el elemento tenga un número impar de protones. En particular, los átomos de hidrógenos o protones, son los más abundantes en los seres vivos y se encuentran distribuidos en la mayoría de los tejidos como parte de las moléculas de agua (Hornak, 2010). Estos átomos de hidrógeno son los que se alinean con el campo magnético externo (B_0 ; longitudinalmente) del escáner de resonancia magnética, existiendo en dos estados de alineación: paralelo (baja energía) y antiparalelo (alta energía), respecto a B_0 (Figura 13). La señal emitida por los dipolos del hidrógeno es mayor cuando estos se encuentran alineados en la misma dirección, con la misma fase y frecuencia, a lo que llamamos magnetización neta. El número de dipolos en posición paralela es mayor respecto a los encontrados en estado antiparalelo y mediante el uso de una antena emisora de radiofrecuencia es posible excitar a los núcleos de hidrógeno y llevarlos a una alineación antiparalela hasta igualar el número de dipolos en ambas posiciones, resultado en una cancelación de la magnetización neta en el plano longitudinal. La cancelación en el plano longitudinal da

como resultado que sólo podamos medir la señal emitida por los protones en el plano transversal con respecto a B_0 . Esto se logra a través de un pulso de radio con una frecuencia igual a la frecuencia de Larmor, específica para cada elemento, que en el caso del hidrógeno es de 42 MHz/T y dependiente de B_0 (Huettel et al., 2014; Logothetis & Wandell, 2004).

Después del pulso de radiofrecuencia, la excitación de los núcleos de hidrógeno se detiene y estos comenzarán a liberar la energía absorbida. A este proceso se le denomina relajación. Existen dos tipos de relajación: longitudinal y transversal. La primera consiste en el retorno de los protones de la posición antiparalela a la paralela, recuperando así la magnetización neta en ese plano (recuperación T1; Figura 14). Por su parte, la relajación transversal ocurre cuando la señal que aportan los dipolos en el plano transversal comienza a desfasarse y la magnetización neta en este plano se pierde (decaimiento T2; Figura 15) (Huettel et al., 2014; Logothetis & Wandell, 2004). La presencia de materiales con mayor susceptibilidad magnética (materiales ferromagnéticos > paramagnéticos > diamagnéticos) ocasiona una más rápida relajación y la señal recibida es menor en el plano transversal.

Señal BOLD

La pérdida de señal en el plano transversal principalmente ocurre por un fenómeno llamado desfase de spin o interacciones spin-spin. Esto ocurre debido a que cualquier transferencia de energía hecha hacia un protón, generará un pequeño campo magnético local, que afectará a los protones contiguos. Esto provocará un desfasamiento de los dipolos en el plano transversal y, por tanto, el decaimiento T2. La velocidad con que la señal se pierde también depende de la heterogeneidad del campo magnético del escáner y de efectos locales del tejido circundante (efectos paramagnéticos y ferromagnéticos). Cuando esto ocurre hablamos de un decaimiento T2*, el cual es cambios fisiológicos del tejido y, en particular para el cerebro, por el cambio de la composición local de la sangre circulante (Logothetis, 2003; Logothetis & Wandell, 2004; Ogawa, Lee, Nayak, et al., 1990).

Un importante componente funcional de la sangre es la hemoglobina (Hb) contenida dentro de los eritrocitos. Esta es una hemoproteína formada por cuatro cadenas polipeptídicas llamadas globinas y por un grupo hemo asociado a cada una de ellas, que contiene un núcleo de ion ferroso (Fe^{2+}) el cual le permite fijar oxígeno molecular (O_2) y dióxido de carbono (CO_2) (Mathews et al., 2013). La posibilidad de que el grupo hemo se encuentre unido al O_2 (oxihemoglobina, O_2Hb), al CO_2 (carbaminohemoglobina, CO_2Hb) o en estado libre (desoxihemoglobina, dHb) le confiere distintas propiedades magnéticas. En particular, los acoplamientos O_2Hb y CO_2Hb , poseen propiedades diamagnéticas, mientras que la dHb posee propiedades paramagnéticas (Pauling & Coryell, 1936).

La relación dinámica entre las concentraciones de O_2Hb y de dHb obedece a cambios fisiológicos, en particular, a un aumento del metabolismo asociado a una mayor actividad cerebral (Mangia et al., 2009; Ogawa, Lee, Kay, et al., 1990; Uludağ et al., 2004). Una mayor actividad neuronal local va acompañada del aumento en el consumo de oxígeno, por tanto, aumento de la concentración de dHb. La presencia de dHb aumenta la relajación transversal y hay pérdida de señal. En respuesta, hay un aumento del flujo sanguíneo y con ello, un aumento de la concentración de O_2Hb . La presencia de una sustancia con propiedades diamagnéticas revierte los efectos de desfase de los dipolos de hidrógeno, haciendo la relajación transversal más lenta (Logothetis & Wandell, 2004; Ogawa, Lee, Nayak, et al., 1990). El contraste generado por los efectos de susceptibilidad magnética entre la O_2Hb y la dHb es denominado señal dependiente del nivel de oxigenación sanguínea (BOLD, *blood oxygenation level-dependent*, por sus siglas en inglés) (Ogawa, Lee, Kay, et al., 1990; Ogawa, Lee, Nayak, et al., 1990; Ogawa & Lee, 1990).

Diversos estudios han demostrado la viabilidad de la señal BOLD como medida indirecta de la actividad neuronal. Los primeros protocolos experimentaron con la ejecución de tareas motoras simples o la presentación de estímulos visuales monocromáticos que permitieron describir y modelar la respuesta hemodinámica en las estructuras cerebrales que participan en el procesamiento de la tarea. Los cambios en la

señal BOLD ante la presencia de un estímulo con duración de un segundo, comienzan alrededor de dos segundos después de la exposición al estímulo, llegando al valor máximo de cambio alrededor de los cinco segundos. Tras alcanzar el pico máximo, la señal comenzara a decaer descendiendo por debajo del valor inicial tras nueve segundos de la presentación del estímulo. La señal recuperará su valor inicial entre 15 - 20 segundos de iniciada la estimulación.

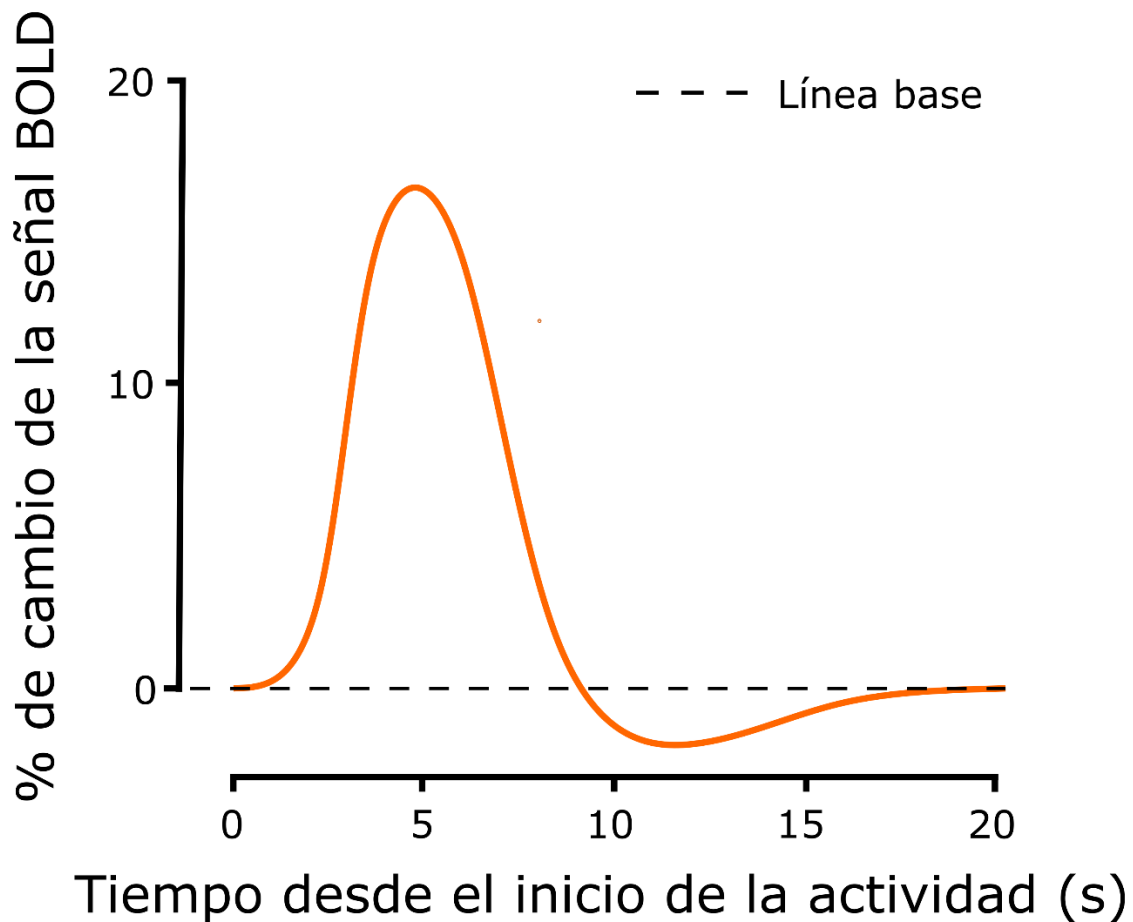




Figura 13. Señal hemodinámica canónica (teórica). La línea roja representa la respuesta de la señal BOLD ante un estímulo. Se pueden apreciar los tres puntos más importantes de su cambio a lo largo del tiempo: Inicio dos segundos después del estímulo; Valor máximo a los cinco segundos; Descenso por debajo de la línea base a los nueve segundos; y recuperación del valor basal a los 20 segundos. Modificado de Huettel, 2009.

Pre-supplementary Motor Cortex Mediates Learning Transfer from Perceptual to Motor Timing

Itzamná Sánchez-Moncada,¹  Luis Concha,^{1,2} and  Hugo Merchant¹

¹Instituto de Neurobiología, Querétaro 76230, México and ²International Laboratory for Brain, Music and Sound (BRAMS), Montreal, Québec H2V 2S9, Canada

When we intensively train a timing skill, such as learning to play the piano, we not only produce brain changes associated with task-specific learning but also improve our performance in other temporal behaviors that depend on these tuned neural resources. Since the neural basis of time learning and generalization is still unknown, we measured the changes in neural activity associated with the transfer of learning from perceptual to motor timing in a large sample of subjects ($n = 65$; 39 women). We found that intense training in an interval discrimination task increased the acuity of time perception in a group of subjects that also exhibited learning transfer, expressed as a reduction in inter-tap interval variability during an internally driven periodic motor task. In addition, we found subjects with no learning and/or generalization effects. Notably, functional imaging showed an increase in pre-supplementary motor area and caudate–putamen activity between the post- and pre-training sessions of the tapping task. This increase was specific to the subjects that generalized their timing acuity from the perceptual to the motor context. These results emphasize the central role of the cortico-basal ganglia circuit in the generalization of timing abilities between tasks.

Key words: fMRI; motor practice; motor timing; SMA; time perception

Significance Statement

Intensive training in a task can lead to improvements in other behaviors when the neural resources are shared between conditions. Hence, the learning generalization strategy is now actively used in interventions to improve timing behaviors across tasks. Here we show that timing precision enhancement after interval discrimination training can be transferred as a decrease in temporal variability during a tapping task in a subgroup of subjects. Crucially, the generalization from perceptual to motor timing increased activity in the pre-supplementary motor area and caudate–putamen in that subgroup. These findings support the notion that magnified recruitment occurs in the cortico-basal ganglia circuit when an acquired perceptual timing ability is transferred to a motor timing task.

Introduction

The human brain can flexibly quantify time across complex perceptual and motor behaviors such as musical appreciation and execution. These behaviors demand the development of sophisticated

skills to extract the beat or isochronous pulse of intricate musical patterns and produce predictive movements entrained in the beat (Honing and Merchant, 2014; Mendoza and Merchant, 2014; Lenc et al., 2021). Hence, temporal learning and processing are critical elements of human intelligence that have been investigated for decades (Treisman, 1963; Herholz and Zatorre, 2012; Ayala et al., 2017; Balasubramaniam et al., 2021). The classical view from experimental psychology of a common clock for timing across sensory and motor tasks (Kristofferson, 1980; Ivry and Hazeltine, 1995; Gibbon et al., 1997) has been replaced by imaging and neurophysiological studies supporting the idea of a partially distributed neural timing circuit that has two elements (Rao et al., 1997; Jantzen et al., 2002; Macar et al., 2006; Coull et al., 2008; Wiener et al., 2010; Merchant et al., 2013b). The first element is the core timing network, integrated by key areas of the motor system, namely, the supplementary motor areas (SMA-proper and pre-SMA), the cerebellum, and the cortico-thalamic-basal ganglia circuit (Merchant et al., 2014a, 2015a; Merchant and Bartolo, 2018; Tanaka et al., 2021). This core timing network is involved in

Received Dec. 21, 2020; accepted Nov. 21, 2023.

Author contributions: I.S.-M., L.C., and H.M. designed research; I.S. and H.M. performed research; I.S.-M., L.C., and H.M. analyzed data; H.M. wrote the paper.

We thank Jennifer Coull, Victor de Lafuente, and Juan Fernández for their fruitful comments on the manuscript and Jessica Gonzalez Norris for proofreading the manuscript. We also thank Luis Prado, Raúl Paulín, Erick Pasaye, Juan Ortiz, Leopoldo González, Luis Aguilar, and Alejandro de León, for their technical assistance. This work was supported by Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) Grant CONACYT: A1-S-8430, Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica UNAM-DGAPA-PAPIIT IN201721, and SECITI 2342 to H.M. L.C. is partially funded by CONACYT (C1782) and Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica UNAM-DGAPA-PAPIIT (AG200117, IN204720). I.S.-M. is a doctoral student from Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) and the recipient of CONACYT Fellowship 298046. The National Laboratory for MRI is supported by CONACYT and UNAM.

The authors declare no competing financial interests.

Correspondence should be addressed to Hugo Merchant at hugomerchant@unam.mx.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3191-20.2023>

Copyright © 2024 the authors

temporal processing in a wide range of perceptual and motor timing behaviors on the scale of hundreds of milliseconds, including visual, auditory, and tactile stimuli and a variety of motor effectors (Wiener et al., 2010; Merchant et al., 2013a; Merchant and Averbeck, 2017). The second element is represented by areas selectively engaged in the specific behavioral requirements of a task (Buhusi and Meck, 2005; Coull et al., 2011; Harrington et al., 2011). These task-dependent areas interact with the core timing system to produce the characteristic pattern of performance variability of a specific timing paradigm (Merchant et al., 2008b, 2013a).

The notion of a core timing network has been also supported by experiments that evaluate learning and generalization of timing (Buetti and Buonomano, 2014). The hypothesis behind these studies is that the learning-based improvements in temporal processing within a particular task will transfer to another timing behavior if they share trained neural circuit resources. Normally, learning transfer is quantified as an increase in time precision when comparing temporal performance in the generalization task between post-training and pre-training sessions. This strategy is common in the artificial neural network literature. Namely, after training a recurrent neural network in a condition with specific input–output rules, the network is tested in other conditions to determine generalization capabilities due to common neural weights and shared internal dynamics (Laje et al., 2018; Pérez and Merchant, 2018; Bi and Zhou, 2020; Merchant and Pérez, 2020). Thus, robust temporal generalization, measured from intensive training in time discrimination, has been documented as an increase in timing acuity across auditory frequencies (Wright et al., 1997; Karmarkar and Buonomano, 2003), sensory modalities (Nagarajan et al., 1998; Westheimer, 1999; Bartolo and Merchant, 2009), stimulus locations (Nagarajan et al., 1998), and sensory to motor timing tasks, which is particularly relevant to the present study (Meegan et al., 2000; Planetta and Servos, 2008; Fabio et al., 2011). These findings strongly support the existence of a multimodal and multi-context core timing network (Merchant et al., 2008a; Wiener et al., 2010; Merchant and Yarrow, 2016).

For this study, we recruited 65 healthy human subjects who underwent intensive interval discrimination training for a week and performed pre- and post-training sessions of a synchronization–continuation tapping task inside an fMRI scanner. We found that half of the participants showed learning gains in the precision of interval discrimination. These gains were transferred to the temporal execution of a motor task with initial tapping synchronization to a metronome, followed by a self-driven rhythmic response. In addition, we found groups of subjects behaving as non-learners (NL) and covert rhythmic-skill (CR) learners. Furthermore, we tested 29 additional subjects that performed the synchronization–continuation tapping task inside an fMRI scanner for two sessions separated by a week but with no training in the time discrimination task. This group served as a control. Then, we focused on the change in hemodynamic responses associated with the transfer of learning from perceptual to motor timing and compared them with the brain activation profiles of the NL, CR learners, and the control populations in the post- versus pre-training sessions.

Materials and Methods

Experimental design

For the current research, a pre-training/training/post-training intervention was implemented (Wright et al., 1997; Bartolo and Merchant, 2009). In the first session, subjects performed the synchronization–continuation task (SCT; pre-training) within the MRI scanner. Later that day,

subjects started their first training session of a 7-day interval discrimination task (IDT) training program. On the 7th day, after completing the IDT, subjects performed the second SCT session (post-training) inside the MRI scanner (Fig. 1A). The experimental group performed the fully experimental paradigm and was formed by 69 right-handed healthy subjects (42 women) with a mean age of 27 years (age range, 20–34 years), no record of neurological or psychiatric disorders, and normal or corrected-to-normal vision. On the other hand, the control group, made up of 28 subjects (16 women) with a mean age of 27 years (age range, 20–34 years), only performed the two SCT sessions (1 week apart) with no IDT training. All subjects gave written informed consent for the study protocol, which was approved by the bioethics research committee of the Institute of Neurobiology, UNAM. The study was performed in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

Both tasks were programmed using MATLAB R2013a and the Psychtoolbox library (Brainard, 1997). A Dell XPS Intel Core i5 laptop with Windows 7 was used to run the tasks. During the IDT, all participants were seated comfortably on a chair facing the 15-in laptop in a quiet experimental room; only the space bar and left and right arrow keys were unlocked. We employed empty intervals, which were delimited by a $3.77 \times 3.77 \text{ cm}^2$ gray square that flashed at the center of a black screen. Each marker was displayed for 33 ms (screen resolution was $1,366 \times 768$ pixels, and the refresh rate was 60 Hz). As mentioned before, the SCT was performed inside the scanner and presented using a pair of video goggles, which were binocular LED screens with diopter correction (VisualSystem, NordicNeuroLab). The subjects' responses were registered using a handheld response collection device (ResponseGrip, NordicNeuroLab). At the beginning of each trial, subjects were instructed to fixate on an isometric white cross (1.2 cm) that appeared at the center of the black screen. After a variable period (1.2–2.4 s), a $3.77 \times 3.77 \text{ cm}^2$ gray square was presented in sequence as a metronome with an isochronous interstimulus interval of 850 ms.

Tasks and training

IDT

Subjects had to discriminate between two intervals and determine which one had the longest duration (Fig. 1A,B). One of the intervals had a constant duration of 850 ms (base interval), as it has been shown that it has a wide time generalization profile compared to the commonly used intervals in the hundreds of milliseconds (Bartolo and Merchant, 2009). The comparison intervals were selected pseudo-randomly without repetition from the following eight values, 566, 666, 783, 816, 883, 916, 1,033, and 1,330 ms, which were carefully calculated to maximize the threshold boundaries (Merchant et al., 2008b). We use the term “repetition” to refer to the subsequent random presentation of the eight comparison intervals. The first standard or comparison intervals were presented randomly. The first interval was presented three consecutive times, whereas the last interval was presented only once (Fig. 1B). To measure the response time, subjects were asked to press and hold the spacebar at the start of each trial. Then, subjects had to release the spacebar and press the left or right arrow key to indicate whether the first or second interval was longer, respectively. All actions were performed with the right hand. At the end of each trial, feedback was given on whether the response was correct or incorrect. During a training session, the subjects completed 4 blocks of 10 repetitions (320 total trials, with a duration of ~60 min per training session for 7 d).

SCT

Subjects were lying down inside the scanner with the video goggles comfortably adjusted and were instructed to entrain to the visual metronome by pressing a button with their right index finger. The visual metronome stopped after nine synchronized taps (synchronization epoch), and the subjects were required to continue pressing the button for another 12 taps (continuation epoch), trying to maintain the same beat (Fig. 1C). The fixation cross was present during both epochs. In the continuation epoch, once the subject pressed the button for the 12th time, the fixation cross disappeared, and the mean inter-tap interval (ITI) was calculated and presented to the subject as feedback for 2 s. Afterward, the screen was completely black for 10 s (inter-trial interval), and then the white

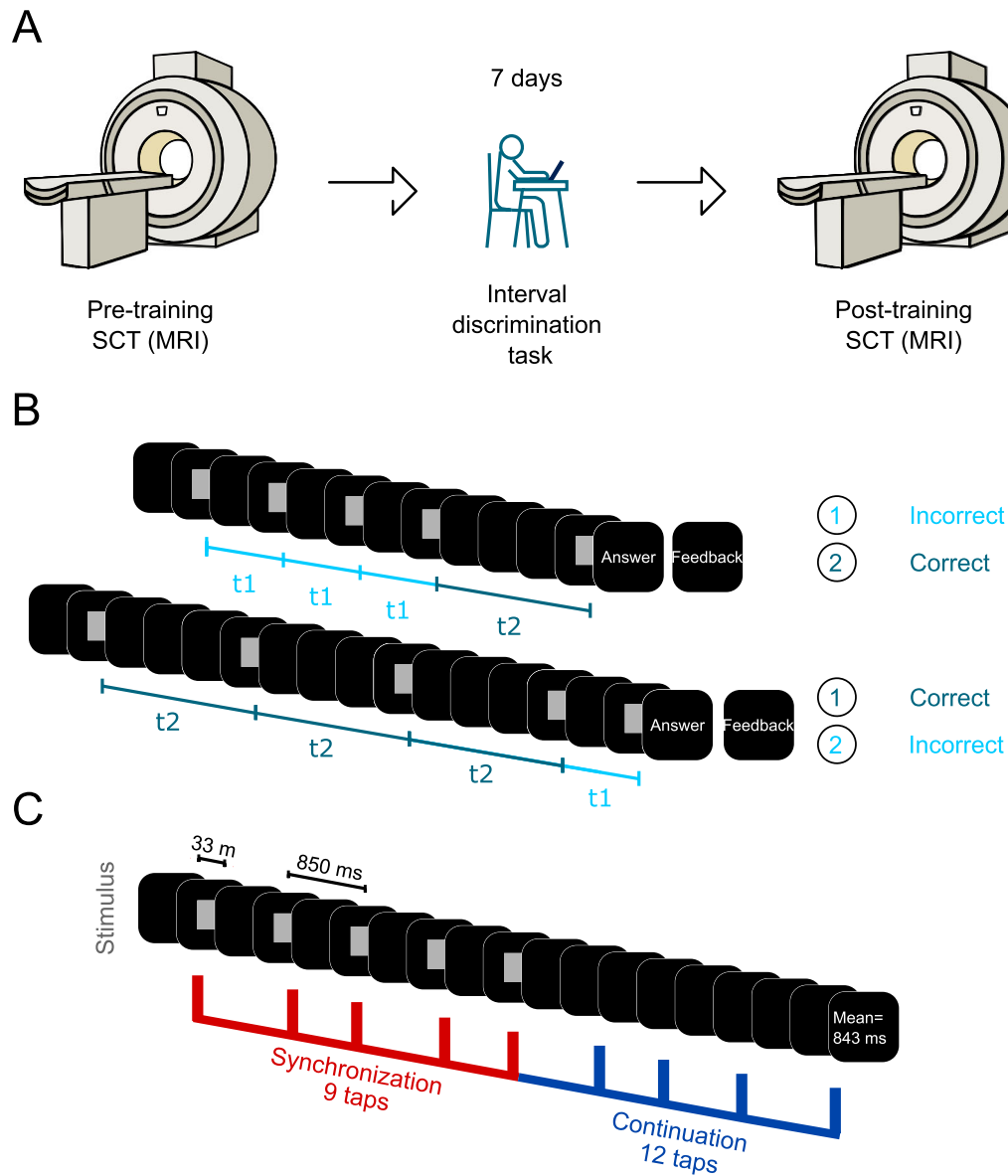


Figure 1. Experimental paradigm. **A**, Timeline of the SCT pre- and post-training sessions and the IDT training. First, subjects ($n = 65$) performed three blocks of the SCT inside the MRI scanner; afterward, subjects underwent a 1-week training in the IDT. Finally, subjects performed the second SCT session. **B**, IDT. Subjects were presented with two intervals of different durations and had to choose which one was the longest. The first interval was always presented three times. t_1 corresponds to the shortest interval, while t_2 refers to the longest interval. Intervals were chosen randomly across trials. The base interval was 850 ms, while the comparison intervals were selected from a list of four shorter and four longer intervals with respect to the base interval. **C**, SCT. A visual metronome (gray square) was presented in the middle of a black screen with an interstimulus interval of 850 ms. Subjects had to synchronize to the metronome, pressing a button for 9 taps, after which they had to continue pressing the button for 12 taps. Feedback was provided as the mean ITI generated for both epochs. Subjects were instructed to accurately produce intervals of 850 ms.

cross appeared again, signaling the start of the next trial. If the asynchronies (time between the visual cue and response) were greater than ± 425 ms, the trial was excluded from the behavioral and image analyses. Three runs were performed per SCT session, the first one with 20 trials and the rest with 16 trials. Each run lasted ~ 10 min. Total scanning time was about 60 min, including functional, anatomical, and diffusion images.

MRI acquisition

Images were acquired in the National Laboratory for Magnetic Resonance Imaging at UNAM, using a 3.0 T Philips Achieva TX system equipped with a 32-channel head coil. A gradient echo echo-planar imaging sequence was performed to acquire T_2^* -weighted images ($TR = 2$ s, $TE = 30$ ms; voxel resolution = $2 \times 2 \times 4$ mm³). A total of 32 axial slices comprised each EPI volume. The size of the volume allowed

us to scan the entire cerebrum and most of the cerebellum (below lobule VIIB). Five dummy volumes were acquired at the beginning of the run for T_1 equilibration. In addition, a three-dimensional spoiled gradient-recalled echo sequence was used to obtain high-resolution T_1 -weighted images with a 1 mm³ resolution ($TR = 8.15$ ms, $TE = 3.75$ ms; image matrix = $256 \times 256 \times 176$), which was used for image registration purposes.

Statistical analysis

Behavioral data

IDT. The method of constant stimuli was used to estimate the daily thresholds (Getty, 1975). The difference threshold was computed from the psychometric curve, where the probability of long-interval discrimination was plotted as a function of the comparison interval (Merchant et al., 2008b; Méndez et al., 2014). A logistic function was fitted to the data,

and the threshold corresponded to half the subtraction of the interval at 0.75 and that at 0.25 of the probability of answering long (Fig. 2A). The threshold was computed for each of the four blocks per day. Then, we plotted the threshold across the 7 d of training and fitted a power function ($y = Ax^B$, where y , threshold; A , the intercept; x , training days; B , first polynomial coefficient). The learning criteria consisted of (1) a significant main effect of training in an ANOVA using threshold as the dependent variable and training session as the factor and (2) a significant fit of the power function with a negative slope, implying an improvement in the subject's ability to discriminate the stimuli.

SCT. The first four trials of run 1 of the SCT were not included in the analysis to obtain data from a steady behavioral response. In total, 48 trials were analyzed (3 runs of 16 trials each). The synchronization epoch included nine taps and eight ITIs, but the first tap and ITI were discarded. The continuation epoch consisted of 12 taps and 12 ITIs, but the last ITI was not included in the analysis. In addition, trials were not further analyzed when asynchronies were above ± 425 ms (half the duration of the interstimulus interval) or a single ITI was longer than $850 \text{ ms} \pm 400$ ms. Hence, we obtained an uneven number of ITIs and

tapping times per subject. Consequently, a bootstrap resampling method (10,000 iterations) was carried out to get homogenous data across subjects.

For each subject, we compared the following SCT performance measures between pre- and post-sessions: asynchronies, constant error, and temporal variability. Asynchronies were the time difference between tap and stimulus onsets and thus were computed only for the synchronization epoch. Constant error was the average difference between ITIs and the instructed interval. Temporal variability was defined as the standard deviation of ITIs. We also computed the temporal variance ratio (TVR), which is the ratio of the ITI variance of the pre-session divided by the post-session variance. Therefore, a TVR value below one corresponds to an increase, whereas a value above one corresponds to a decrease in temporal variability in the post-session with respect to the pre-session. Constant error and temporal variability were calculated separately for the synchronization and continuation epochs.

Asynchrony values were presented as phases with respect to the beat onset times over the instructed interval. Asynchronies were transformed from milliseconds (a_i) to angular units in radians (θ_i) with the equation $\theta_i = (2\pi \times a_i) / T_i$, where T_i corresponded to 850 ms, the target interval. Circular statistics were used to summarize the distribution of the relative

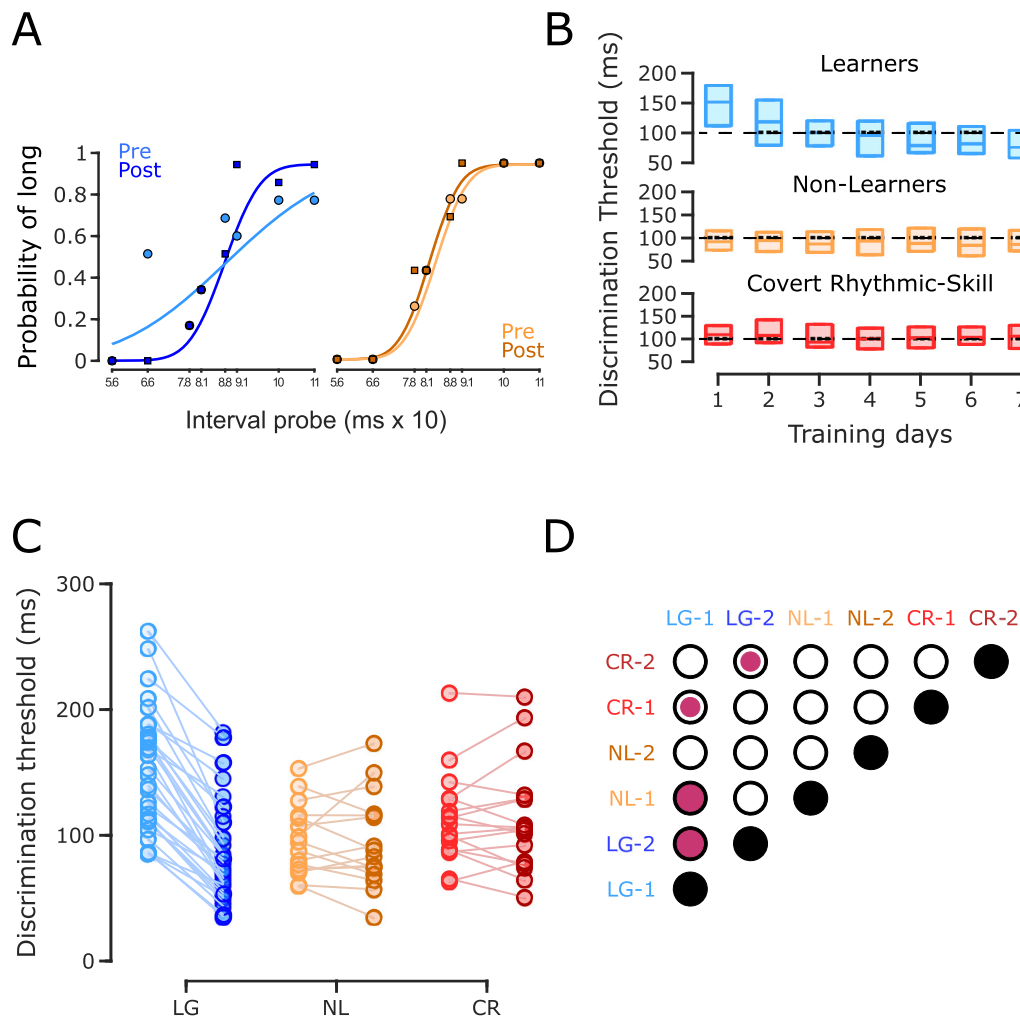


Figure 2. IDT behavioral performance. **A**, Psychometric functions. The first and last psychometric function (one block) for a subject with a significant reduction of its discrimination threshold (left panel) and a subject without a significant reduction of the same measure (right panel). **B**, Group discrimination threshold as a function of training day. Interquartile boxplot of the discrimination threshold for subjects that significantly improved their performance in the IDT (learners [LG], $n = 32$; top) and subjects without any improvement during the IDT, which were subdivided into NL ($n = 16$) and CR subjects ($n = 17$), based on their pre- and post-SCT performance (Fig. 3A). The black dotted line is at 100 ms for visual reference. **C**, Discrimination threshold across subjects. Discrimination thresholds for the first (light colors) and last (dark color) IDT training sessions connected by a line for each subject of the three groups. **D**, Matrix of statistical differences between groups. Each element of the matrix corresponds to the pairwise comparison (t test) between the three groups for the initial (1) and final (2) training sessions in the IDT. Empty circles depict nonsignificant effects, small filled circles indicate a significant effect at $p < 0.05$, and large filled circles indicate a significant effect at $p \leq 0.005$. Note the large decrease in discrimination thresholds for LG subjects and the slight increase in NL and CR subjects in the last IDT session with respect to the initial IDT session.

phases on the unit circle using the mean resultant vector, which has two parameters: the length R (dimensionless ranging from 0 to 1) and angle (given in radians from 0 to 2π). R equal to 0 means phases in asynchronies that are uniformly distributed along the whole inter-onset interval, whereas an R value of 1 indicates identical phases (Fig. 3A). A vector

angle of 0 means a perfect temporal alignment between tap and stimulus, while positive and negative angles indicate that the tap followed (positive asynchronies) or preceded (negative asynchronies) the stimulus, respectively (Gámez et al., 2018). Asynchronies were analyzed with MATLAB Circular Statistics Toolbox. The Rayleigh test was used to assess unimodality with the null hypothesis of a uniform distribution around the circle. Differences between sessions and groups were determined using the Harrison–Kanji test, which is a parametric two-way ANOVA for circular data, using session (pre-training and post-training) as the within-subjects factor and group as the between-subjects factor.

Three-way repeated-measures ANOVAs were carried out using constant error and temporal variability as dependent variables, session (pre- and post-training) and epoch (synchronization and continuation epochs) as the within-subjects factor, and group [learners, NL, CR learners, gainers (GA), and non-gainers (NG); see below] as the between-subjects factor.

Post hoc paired t tests were used to assess differences between groups and sessions. Routines for statistical analysis were written using MATLAB R2013a. The statistical level to reject the null hypothesis was $\alpha=0.05$. The Greenhouse–Geisser test in the repeated-measures ANOVAs was used to correct probability levels from deviations in sphericity.

Behavioral clustering

In Figure 3A, we plotted the TVR of the continuation epoch of the SCT as a function of the normalized threshold difference (Z score) between the first and last days of training in the IDT. The former is a measure of temporal generalization, with values above one indicating a decrease in temporal variability in the post-training session with respect to the pre-training session. The latter is a measure of temporal learning, with values below zero indicating an increase in temporal acuity because of a decrease in the discrimination threshold after the daily intensive training.

We found the two expected groups of subjects based on previous studies (Meegan et al., 2000; Planetta and Servos, 2008). First, we identified a group of learners with a negative threshold difference statistically different from zero (see also the above learners' criteria) with a concomitant time generalization effect, where the TVR was larger than one, and a significant effect of the session (permutation test). This group was called learners with generalization (LG, $n=32$; Fig. 3A–C, blue dots). Second, we found a group of subjects with no learning, a threshold difference that was not statistically different from zero, and no time generalization (TVR below one). We named this group NL ($n=16$; Fig. 3A–C, orange dots). Notably, we also found a third group, which we called CR learners ($n=17$; Fig. 3A–C, red dots). The subjects in this group were NL with a TVR that exhibited a significant decrease in time variability during the post-training session. We ran K -means clustering with a "city block distance" metric and $k=1:5$. With $k=3$, we obtained the lowest Bayesian information criterion of -24.1776 . The centroids in x and y coordinates (normalized threshold difference and TVR, respectively) were centroid 1 = $[-1.2, 1.2]$, centroid 2 = $[-0.3, 0.7]$, and centroid 3 = $[0.1, 1.3]$, which correspond to the LG, NL, and CR groups, respectively (Fig. 3A).

fMRI data analysis

Preprocessing. Pre- and post-training functional imaging data were analyzed using the Oxford Centre for Functional MRI of the Brain Software Library v5.0 (FSL). All EPI volumes were time and motion corrected. All images were resampled to a 2 mm isotropic voxel size and spatially smoothed using an isotropic Gaussian kernel of 6 mm full-width half-maximum to increase their signal-to-noise ratio. A low-frequency filter was adjusted to the data for any physiological drift (high-pass filter of 100 s). In parallel, fMRIPrep was used to perform the quality check of the images and calculate possible confounding factors. Nuisance regressors included six motion parameters, estimated by MCFLIRT motion correction (Jenkinson et al., 2002); the first six aCompCor physiological noise regressors (Behzadi et al., 2007); and frame-wise displacement (Power et al., 2012).

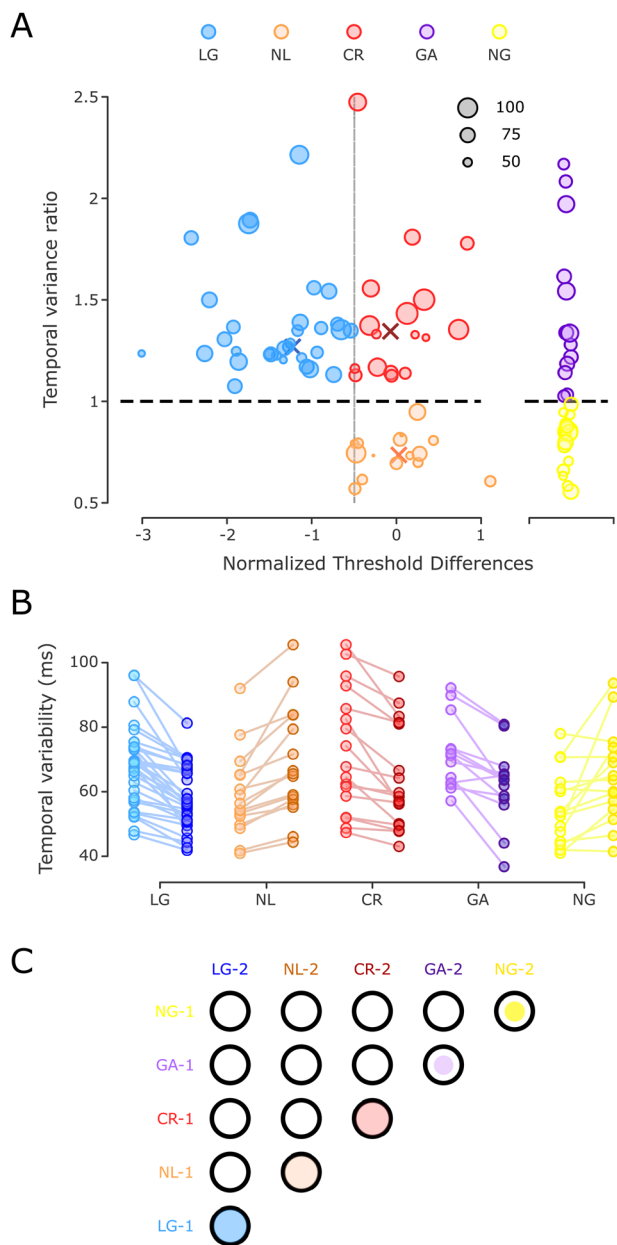


Figure 3. Temporal variability in the SCT and clustering of subjects. **A, Left,** A K -means cluster classification identified three groups, plotting the TVR as a function of the normalized threshold differences. Blue, orange, and red dots correspond to learners with generalization, NL, and CR learners, respectively. The diameter of the circles was determined by the initial inter-tap variability (in ms). The higher the variability, the bigger the circle (black circles serve as a size guide). The horizontal black dotted line corresponds to a TVR of 1 (no IDT learning). Colored X symbols mark the centroid assigned to each group. **Right,** Two groups of control subjects were identified: a group with a significant decrease in temporal variability in the post-training SCT session, GA ($n=13$, purple circles), and another with no changes in temporal variability between sessions, called NG ($n=15$, yellow circles). **B,** Temporal variability during the pre- and post-training SCT across subjects. Changes in temporal precision are depicted for the five groups using the color code in A with light color for pre-training and dark color for post-training. **C,** Matrix of statistical differences between groups. Each element of the matrix corresponds to the pairwise comparison between the five groups for the pre-training (1) and post-training (2) sessions in the SCT. Notation as in Figure 3D.

First-level analysis. An event-related analysis was carried out (Woolrich et al., 2001). Three regressors were used to model the synchronization, continuation, and feedback epochs. All tapping responses were modeled as one event of the correspondent epoch. Each regressor was convolved with a double gamma function that accounted for the hemodynamic response function.

Statistical parametric maps derived from the general linear model were created for each subject during task performance. *T* statistics were calculated and then transformed into *Z* score maps. A first-level analysis was run for each of the 93 subjects to define patterns of activation as compared to the baseline.

Second-level analysis. Contrast parameter estimate (COPE) maps of the first-level analysis for the first and second runs were averaged across trials for each session and subject. These COPEs were utilized to perform the rest of the second- and third-level analyses (unless indicated otherwise; Woolrich et al., 2004).

As an initial step, the mean group activation for all subjects was calculated for the synchronization and continuation epochs of the pre-training session. This was done to elucidate the common areas activated for both cognitive processes (Fig. 7). For multiple comparisons corrections, we used random field theory to calculate the minimum cluster size with a cluster-forming threshold *Z* score of 2.57 ($p = 0.005$) and a family-wise error rate (FWER) of 0.05. These were the parameters utilized to correct for multiple comparisons for all second- and third-level analyses.

Additionally, we ran a mixed model to test for differences between sessions for each behavioral group. The COPE values of the first-level analysis were used as dependent variables, the session (pre-training vs post-training) was modeled as a fixed variable, and each subject was used as the random variable between sessions (COPE~Session + (Session | ID)). Synchronization and continuation epochs were analyzed separately using the average of all trials. Models were run using Voxel: Mass-Univariate Voxelwise Analysis of Medical Imaging Data for R (<https://github.com/angelgar/voxel>). All statistical maps were corrected for multiple comparisons using AFNI's 3dClustSim to estimate the minimum cluster size with a threshold *Z* score of 2.57 and an FWER of 0.05 (Eklund et al., 2016; Cox et al., 2017).

Multi-voxel pattern analysis

Selection of regions of interest. The first step was to identify the voxels whose activity could accurately classify the three main groups of subjects (LG, NL, and CR). We did this using the difference in COPE values between the pre- and post-training sessions from the second-level analysis of the continuation epoch. Only the voxels with significant mean activation (depicted in Fig. 7) were included in the analysis. The searchlight function from the CosmoMPPA toolbox (MATLAB) was employed to identify the voxels with the best classification performance, and split-half correlation was used to identify statistical significance (Haxby et al., 2001). Areas of interest included the bilateral SMA, bilateral pre-SMA, bilateral caudate, bilateral putamen, left insula, left intraparietal lobule, left thalamus, right V1 and V4 cortex, right dorsolateral prefrontal cortex, and right cerebellum. From the voxels of the highest significance, we created cubes of three voxels per side. A total of 45 cubes were created along the aforementioned areas, carefully preventing overlapping.

Support vector machine. With a support vector machine (SVM), we classified the three groups of subjects. We used all the possible combinations of the 45 ROIs to construct models with four ROIs (four partial ROIs using all possible permutations from the total 45 ROIs = 1,48,995 iterations). The SVMs were carried out using 10-fold cross-validation, and the models with an accuracy above 60% were identified. The proportion of times that an area was present in these high-accuracy models was estimated. We ended up with 15 areas persistently included in the high-accuracy models. Additionally, as a part of the validation process, we ran 10,000 SVM iterations, randomly selecting 16 out of the 32 LG subjects and 16 out of the 17 CR subjects to compare the accuracy of our model with all the data and an equal number of subjects across

groups. Finally, another 10,000 iterations were run, but we randomly assigned the group labels to calculate the power of classification at chance levels.

Results

Behavioral data

We tested 65 healthy subjects in a protocol that consisted of 2 SCT sessions inside the MRI scanner, which were conducted 7 d apart. Between one session and the other, the subjects performed intensive IDT training for more than an hour (Fig. 1A). During the SCT, a visual metronome (gray square) was presented in the middle of a black screen with an interstimulus interval of 850 ms. The subjects had to synchronize to the metronome (synchronization epoch) by pressing a button for nine taps. Afterward, they had to continue pressing the button for 12 taps without a metronome (continuation epoch; see **Materials and Methods**, Fig. 1C). During the IDT, subjects were presented with two intervals and had to choose which one was longer. The first interval was always presented three times and could be either the base interval (850 ms) or the comparison interval. Comparison intervals were selected from a list of four shorter and four longer intervals with respect to the base interval (Fig. 1B).

The first goal of this study was to determine whether intensive practice improved interval discrimination performance. Some subjects showed an increasing psychometric function slope as training progressed (Fig. 2A, left panel), which is consistent with a decrease in the discrimination threshold due to training. Other subjects, however, failed to exhibit this progressive increase (Fig. 2A, right panel). Thus, two general groups of subjects were observed: learners [LG; $n = 32$; power regression: $m = -0.2779$, $R^2 = 0.9926$, $p < 0.0001$ (Fig. 2B, top panel)], who met the learning criteria (see **Materials and Methods**), and non-learners [NL ($n = 33$; power regression: $m = 0.0203$, $R^2 = 0.0482$, $p = 0.6361$ (Fig. 2B, middle and bottom panels)], who did not. As described below, we identified two NL subgroups based on their performance during the SCT pre- and post-training sessions: the proper NL and the CR subjects. Both showed a low initial interval discrimination threshold, an unchanged threshold as a function of the training day (Fig. 2B), and a slight increase in this parameter between the initial and final training sessions (Fig. 2C,D). In contrast, the LG group showed larger initial discrimination thresholds and a dramatic increase in interval acuity with training (Fig. 2C,D).

The next step was to determine whether improved performance in the time perception task could be accompanied by a gain in the SCT. The hypothesis was that the LG group would decrease the temporal variability of their ITIs during the post-training session of the SCT, whereas the NL group would show similar temporal variability between the post- and pre-training sessions. Consequently, in Figure 3A, we plotted the normalized difference in the discrimination threshold between the last and first days of IDT training against the TVR of the continuation epoch of the SCT (see **Materials and Methods**). We chose continuation variability over synchronization data as the changes between sessions were greater in the former (see below). TVR is a measure of temporal generalization (the pre-training/post-training ITI variance ratio), with values above one indicating a decrease in temporal variability in the post-training with respect to the pre-training. Complex intersubject differences are evident in Figure 3, and an iterative *K*-means clustering determined the existence of more than two groups. Values from one to five

were tested to find the best number of groups for our data. The smaller Bayesian information criterion (-24.1776) indicated that three was the most parsimonious clustering index, as follows: (1) 32 subjects who reduced their discrimination threshold and ITI variability (LG with a cluster centroid $x = -1.2801$, $y = 1.2359$); (2) 16 subjects who did not reduce their discrimination threshold or ITI variability (NL with a cluster centroid in $x = 0.0182$, $y = 0.7380$); and (3) 17 subjects who did not reduce their discrimination threshold but were able to reduce their ITI variability (CR with a cluster centroid in $x = -0.1173$, $y = 1.3486$).

Since the CR group showed a gain in temporal variability in the SCT between the pre- and post-training sessions without learning effects on the IDT, we hypothesized that these subjects experienced operational learning from practicing the SCT twice. Consequently, we ran a control group of subjects that executed the SCT in the MRI scanner twice, 1 week apart but with no IDT training. As predicted, approximately half of the subjects ($n = 15$; called NG) showed no changes in temporal variability across the two SCT sessions, whereas the other half [$n = 13$; GA] showed a statistically significant decrease in temporal variability in the second session (Fig. 3A–C), probably due to the benefit of practicing the SCT in the first session.

Once the three groups were defined, we tested for statistically significant differences between groups during the IDT. A two-way repeated-measures ANOVA on the interval discrimination threshold showed significant main effects for session ($F_{2,62} = 51.786$, $p < 0.0001$) and for session \times group interaction ($F_{2,62} = 63.289$, $p \leq 0.0001$) (Fig. 2D). Post hoc paired t tests showed a significant threshold reduction for the LG group ($t_{31} = 13.8507$, $p < 0.0001$). No significant changes were found for the NL ($t_{15} = 0.1284$, $p = 0.8995$) or CR ($t_{16} = -0.0734$, $p = 0.9424$) groups (see the significant matrix in Fig. 2D). Additionally, pre-training discrimination thresholds were significantly high for the LG group compared to those of the NL ($t_{46} = 4.2605$, $p < 0.0001$) and CR groups ($t_{47} = 2.8884$, $p = 0.0058$). In addition, there were not significant differences between NL and CR ($t_{31} = -1.5069$, $p = 0.1420$; Fig. 2D). Hence, these results confirm the existence of a large group of learners with a higher initial discrimination threshold that is reduced after a week of intense interval discrimination training. On the other hand, the NL and CR subjects started training with a significantly low initial discrimination threshold, indicating high baseline discriminant capabilities that could account for their inability to improve their performance after training due to a floor effect.

The SCT is an explicit timing task that allowed us to gather the following behavioral parameters: asynchronies, constant error, and temporal variability (see Materials and Methods for definitions). As all participants (experimental and control) performed both sessions of the SCT, the following analyses were carried out to compare them.

The mean asynchronies (see Materials and Methods) during the synchronization epoch were plotted as relative phases on the unit circle across groups and sessions (Fig. 4). We found that the mean resultant was close to one, indicating a consistent synchronization to the metronome across all groups [Rayleigh test for the pre-training asynchronies: $z = 23.7601$, $p < 0.0001$ (LG); $z = 14.6747$, $p < 0.0001$ (NL); $z = 15.0941$, $p < 0.0001$ (CR); $z = 12.0283$, $p < 0.0001$ (GA); $z = 12.8848$, $p < 0.0001$ (NG)]. Post-training asynchronies: $z = 28.4821$, $p < 0.0001$ (LG); $z = 14.8011$, $p < 0.0001$ (NL); $z = 15.3140$, $p < 0.0001$ (CR); $z = 11.7674$, $p < 0.0001$ (GA); $z = 14.5736$, $p < 0.0001$ (NG)]. In addition, the five groups in the pre- and post-training sessions showed negative mean circular asynchronies [the one-sample

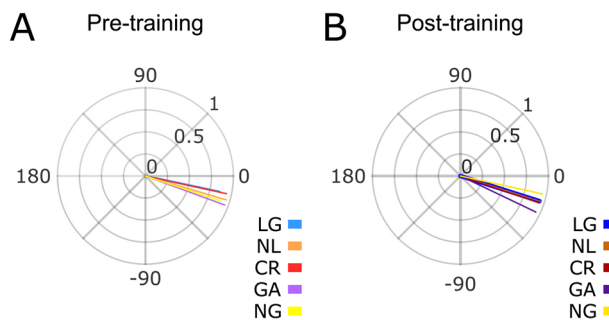


Figure 4. Asynchronies. Asynchronies for the synchronization epoch for the five groups during the pre- (A) and post- (B) training sessions. No significant differences were found between groups or sessions.

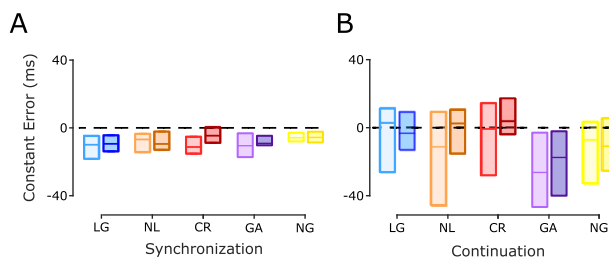


Figure 5. SCT constant error. A, Synchronization epoch. B, Continuation epoch. Interquartile box plots of the constant error calculated for the five groups during the pre- and post-training sessions (color code as in Fig. 3C). The horizontal black dotted line is a reference at zero constant error. No significant session \times group interactions were found in the two epochs.

mean angle test was significantly different from zero for all groups and sessions ($p < 0.05$) except for the LG group in the pre-training session, reflecting strong predictive behavior in all subjects in both SCT sessions. Finally, a Harrison–Kanji test (two-way ANOVA for circular data) on the asynchronies showed no significant main effect for the group ($F_{4,88} = 0.8536$, $p = 0.4931$) or session ($F_{1,88} = 1.2374$, $p = 0.2675$). These findings suggest that the predictive mechanisms behind consistent and negative mean asynchronies are not influenced by the generalization of a time discrimination task or exclusively being exposed to an initial SCT session.

Next, we compared the constant error, a measure of timing accuracy. A three-way ANOVA, with constant error as the dependent variable, did not show a significant main effect for group \times session \times epoch ($F_{4,88} = 0.1223$, $p = 0.8850$). These results support the notion of an accurate estimation of the interval during the synchronization and continuation epochs across groups and sessions, with no performance differences between them (Fig. 5A,B). Hence, the interval discrimination learning did not generalize to changes in tapping accuracy across groups of subjects or SCT epochs.

The temporal variability showed that interval discrimination training differentially modifies the tapping precision of the subjects during the SCT (Fig. 3D,E). A three-way ANOVA (epoch, session, and group) with temporal variability as the dependent variable showed a significant group \times session \times epoch interaction ($F_{4,88} = 2.9789$, $p = 0.0233$) and a group \times session interaction ($F_{4,88} = 17.541$, $p < 0.0001$). Time variability changes were larger but not limited to the internal guided epoch of the task (continuation), as previously reported (Meegan et al., 2000; Planetta and Servos, 2008). Indeed, post hoc paired t tests showed during the

synchronization epoch a significant reduction of temporal variability between the pre- and post-training sessions for the LG ($t_{31} = 2.9929, p = 0.0054$) and CR ($t_{16} = 2.2858, p = 0.0362$) groups, while the NL group ($t_{15} = -0.9346, p = 0.3648$) exhibited no statistically significant changes between sessions (Fig. 6C). Importantly, paired t tests for the continuation epoch showed that the LG ($t_{31} = 7.9742, p < 0.0001$) and CR ($t_{16} = 4.6920, p = 0.0002$) groups presented a significant reduction in their time variability between sessions (Fig. 6D). In contrast, the NL group ($t_{15} = -5.3636, p < 0.0001$) displayed a statistically significant increase in the variance of their performance.

The initial temporal variability showed significant group differences during the SCT continuation epoch ($F_{4,88} = 2.53, p = 0.0457$). *Post hoc* paired t tests showed lower inter-tap variability for NL subjects compared to LG ($t_{46} = -2.3103, p = 0.0254$), CR ($t_{31} = -2.4004, p = 0.0226$), and GA ($t_{27} = -2.3554, p = 0.0260$) subjects, but no significant differences with NG subjects ($t_{30} = -1.0381, p = 0.3075$). These results suggest that the NL group had a preexistent tapping skill with low initial temporal variability.

We did not find significant correlations between the level of musical skill and the clustering of the three main groups. Every subject responded to a questionnaire regarding their musical training, sports practice, and videogame experience. Our sample had basic elementary school musical training but did not include professional musicians. Mean hours of weekly practice and years

of training are included in Table 1. Although there is a bias for higher scores in the NL group, no statistically significant effects of group were found for the tested skills (Kruskal–Wallis tests using musical training, sports practice, and videogame experience as dependent variables and groups as factors).

Overall, these results support the hypothesis that intense IDT training is an important mechanism to effectively reduce time variability in the motor tapping task, especially during the continuation epoch, probably due to timing generalization. In addition, there were clear individual differences, with not only a large group of subjects learning during the IDT and generalizing to the SCT but also a group of non-learning IDT subjects with no changes in the SCT and a group that showed no learning during the IDT but did show procedural changes during the two sessions of the SCT (CR). Finally, the subjects in the control task without IDT training were also clustered into individuals with and without practice effects in the SCT continuation epoch. Next, we measured the changes in the BOLD signal between sessions across the experimental and control groups.

fMRI data

Our first approach to the functional imaging data was to determine the brain areas involved in the SCT before IDT training using whole-brain analysis. All subjects (experimental and controls, $n = 93$) were grouped together, and the mean activation was calculated for both the synchronization and continuation

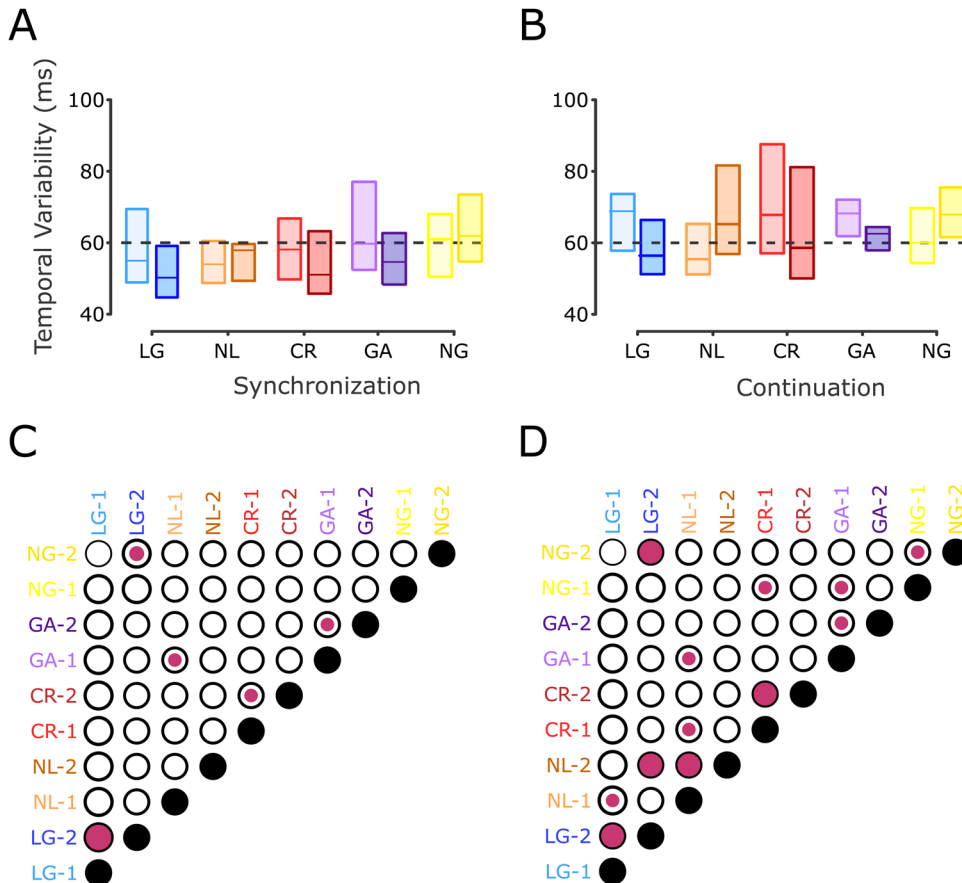


Figure 6. SCT temporal variability. **A**, Interquartile box plots of the temporal variability during the synchronization epoch for the five groups during the pre- and post-training sessions (color code as in Fig. 3C). The horizontal black dotted line is a visual reference at 60 ms. **B**, Temporal variability as in **A** for the continuation epoch. **C,D**, Matrix of statistical differences between groups for **A** and **B**, respectively. Each element of the matrix corresponds to the pairwise comparison (t test) between the five groups for the pre-training (1) and post-training (2) sessions in the SCT. Notation as in Figure 3D. Note the large decrease in temporal variability in the post-training for the LG, CR, and GA groups, especially during the continuation epoch

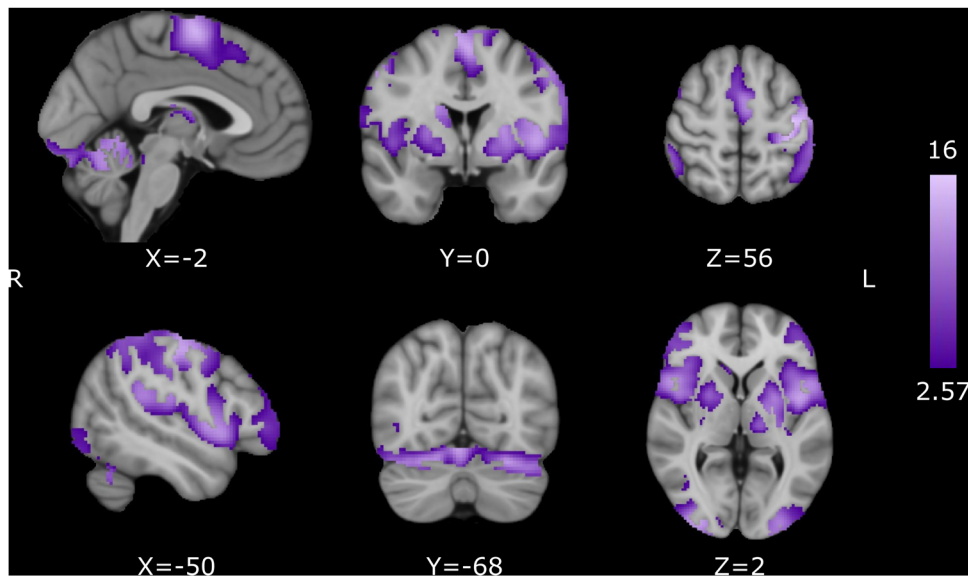


Figure 7. Pre-training activation for the SCT. Common activation for the synchronization and continuation epochs. Activation maps are displayed as Z scores with a threshold of $p < 0.005$, cluster-level FWE $p < 0.05$, overlaid on the MNI template.

Table 1. Musical, sports, and video game experience for LG, NL, and CR groups

Group	% of subjects with musical training	Years of practice	Hours of weekly training	% of subjects practicing sports	Years of training	Hours of weekly training	% of subjects with videogame experience	Hours of weekly practice
LG	41.9	1	2.98	90.3	4.54	7.12	48.38	1.9
NL	66.7	2.16	6.43	93.3	6.47	7.83	66.66	11.63
CR	47.1	1.83	4.97	100	7.08	8	58.82	8.17

Percentage of subjects within each group with musical, sports, and video game experience, years of practice, and hours of weekly practice.

epochs. The areas that showed a statistically larger activation during the SCT with respect to the rest of the conditions included the bilateral SMA, bilateral pre-SMA, left M1, left S1, bilateral dorsal prefrontal cortex, bilateral ventromedial prefrontal cortex, left *planum temporale*, bilateral putamen, bilateral BA44 (Broca’s area), bilateral insula, bilateral visual cortices, bilateral cerebellar lobules I–VI, and the left Crus I (Fig. 7, Table 2). These results indicate that the execution of motor timing tasks relies on a cortico-basal ganglia circuit, as well as a cerebellar circuit, which are key elements of the core timing system.

Subsequently, a third-level mixed model analysis was performed between the pre- and post-training sessions for each group. This model included separate subject-intercepts across sessions, improving statistical sensitivity. Notably, the NL group showed an increase in activity during the post- versus pre-training session in the bilateral pre-SMA and left caudate–putamen during the continuation epoch (Fig. 8A, Table 3). In addition, the CR group showed a post-training > pre-training cluster in the left caudate–putamen that might mediate CR motor learning, while the NL group exhibited a pre-training > post-training cluster in the right cerebellar cortex VI that could internalize rhythmic timing experience in this group before the experiment. No changes in hemodynamic signal were found between sessions during the synchronization epoch across groups or in the continuation of the controls. These results suggest that the successful transfer of learning from interval discrimination to more precise, internally driven tapping in the LG group depends on a greater engagement of the pre-SMA and caudate–putamen.

To further scrutinize the role of these areas in the mechanisms of learning and generalization, motor practice,

Table 2. Activation locations for the SCT

Volume (mm ³)	Region	X	Y	Z	Z score
6,63,680	Left M1	−40	−20	54	15.2416
	Left SMA	−4	−4	62	13.6882
	Left BA 44	−46	2	4	12.9426
	Right pre-SMA	6	−4	70	12.9316
	Left putamen	24	2	6	9.5294
	Left substantia nigra	−8	−20	−12	3.3573
	436,864	Right cerebellum V	12	−52	−20
Right cerebellum VI		22	−56	−24	15.4025
Right cerebellum vermis		6	−54	−10	14.5481
Left cerebellum VI		−26	−64	−22	13.1883
Right V3		30	−92	2	12.3649
Left V3		−28	−98	−6	11.2594
308,480	Right BA 44	52	14	4	12.0211
	Right dPMC	56	−2	46	11.4111
	Right IFG	42	42	−4	8.6029
101,184	Right <i>planum temporale</i>	60	−32	22	10.1519
	Right IPL	54	−42	−56	7.8393
77,376	Left IFG	−44	52	14	7.4687
36,736	Left thalamus	−16	−16	16	9.2133
	Right thalamus	14	−6	12	7.8774
32,128	Right putamen	24	−2	10	9.6642
	Right GP	18	0	−2	7.4482

Co-occurrent activity during both the synchronization and the continuation epochs during the pre-training session (threshold at $p < 0.05$, cluster-level FWE at $p < 0.005$). Spatial coordinates are in mm according to MNI 152 space. V3, visual cortex 3; IPL, inferior parietal lobule; IFG, inferior frontal gyrus; M1, primary motor cortex; dPMC, dorsal prefrontal cortex; SMA, supplementary motor area; BA, Brodmann area.

and the preexistent activation patterns before IDT training, we carried out a decoding procedure in which the resulting ROIs from a whole-brain searchlight were used to train an SVM

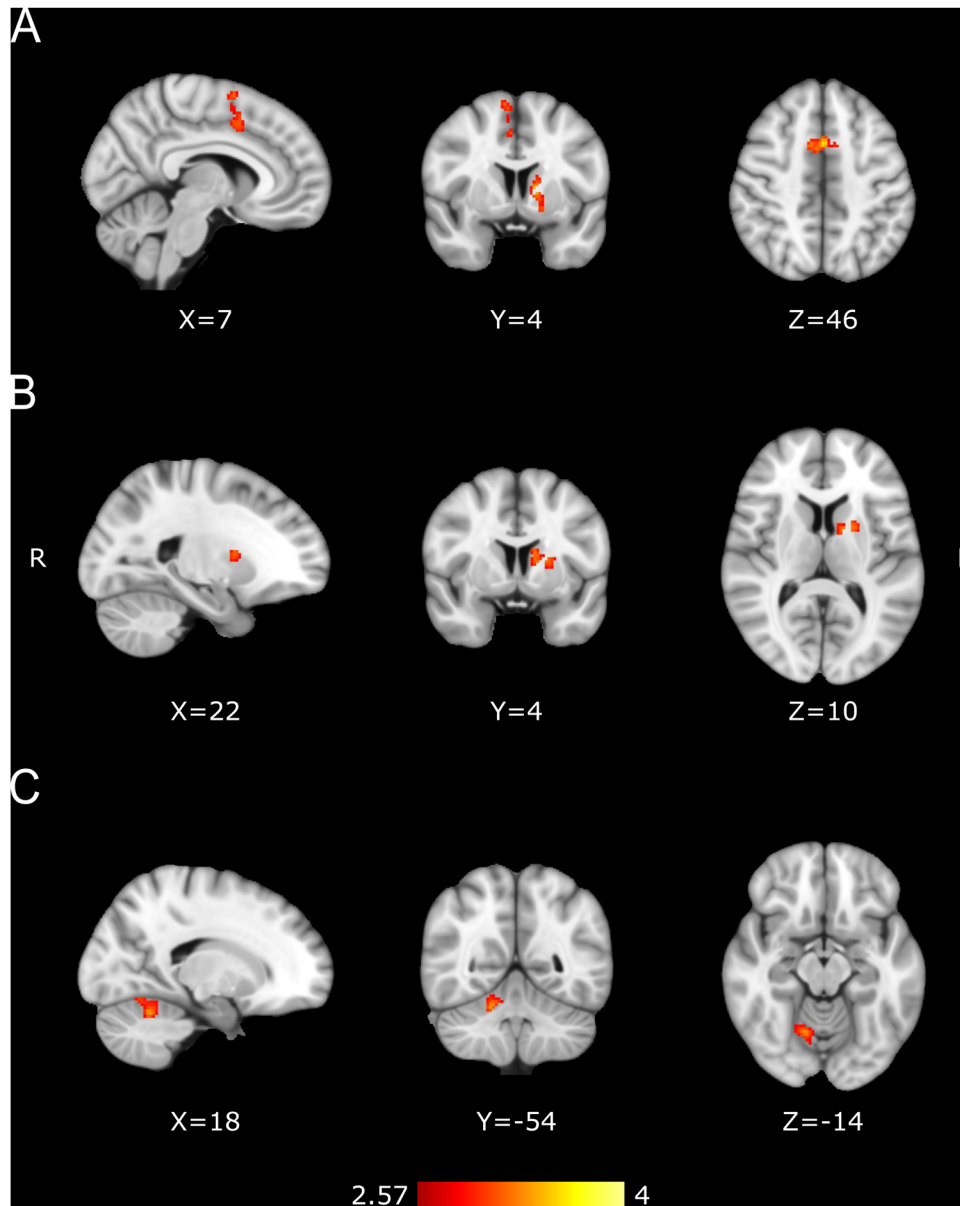


Figure 8. Functional changes between pre- and post-training identified with mixed model analyses. **A**, LG group post-training > pre-training. Contrast map for 32 subjects. **B**, CR group post-training > pre-training. Contrast map for 17 subjects. **C**, NL group pre-training > post-training. Contrast map for 16 subjects. BOLD changes seen during the continuation epoch. Activation maps are displayed as Z scores with a threshold of $p < 0.005$, cluster-level FWE $p < 0.05$, overlaid on the MNI template.

Table 3. Activation locations for the pre-training versus post-training contrast

Groups	Volume (mm ³)	Region	X	Y	Z	Z score
LG post-training > pre-training	14,720	Pre-SMA-L	1	9	45	3.87
		Pre-SMA-R	9	5	65	3.48
	9,344	Left caudate	-11	5	5	3.6
		Left GP	-13	3	1	3.16
CR post-training > pre-training	6,144	Left putamen	-19	3	9	3.24
		Left caudate	-11	3	15	3.23
NL pre-training > post-training	9,280	Right cerebellum VI	19	-55	-25	3.47

Post-training > pre-training for the LG and CR groups and pre- > post-training for NL group during the continuation epoch (threshold at $p < 0.05$, cluster-level FWE at $p < 0.005$). Coordinates are in MNI space, expressed in mm. SMA, supplementary motor area.

algorithm to classify the three main subject groups: LG, CR, and NL. We identified 15 ROIs with robust classification power that include voxels in the SMA, pre-SMA, putamen, caudate, globus pallidus (GP), and cerebellum (Fig. 9A,C; see Materials and Methods), in accordance with the above mixed model results. Importantly, the decoding accuracy using all subjects (LG, 32; CR, 17; and NL, 16; Fig. 9B, black dot) and using 16 subjects per group (randomly picked, 10,000 iterations; Fig. 9B, green dot) was close to 70%, quite above the chance level (theoretical = 33.3%; actual with random permutations; Fig. 9B, pink dot). Therefore, these results support the hypothesis that the cortico-basal ganglia circuit and the cerebellum are deeply involved in defining the behavioral properties of the three groups of subjects.

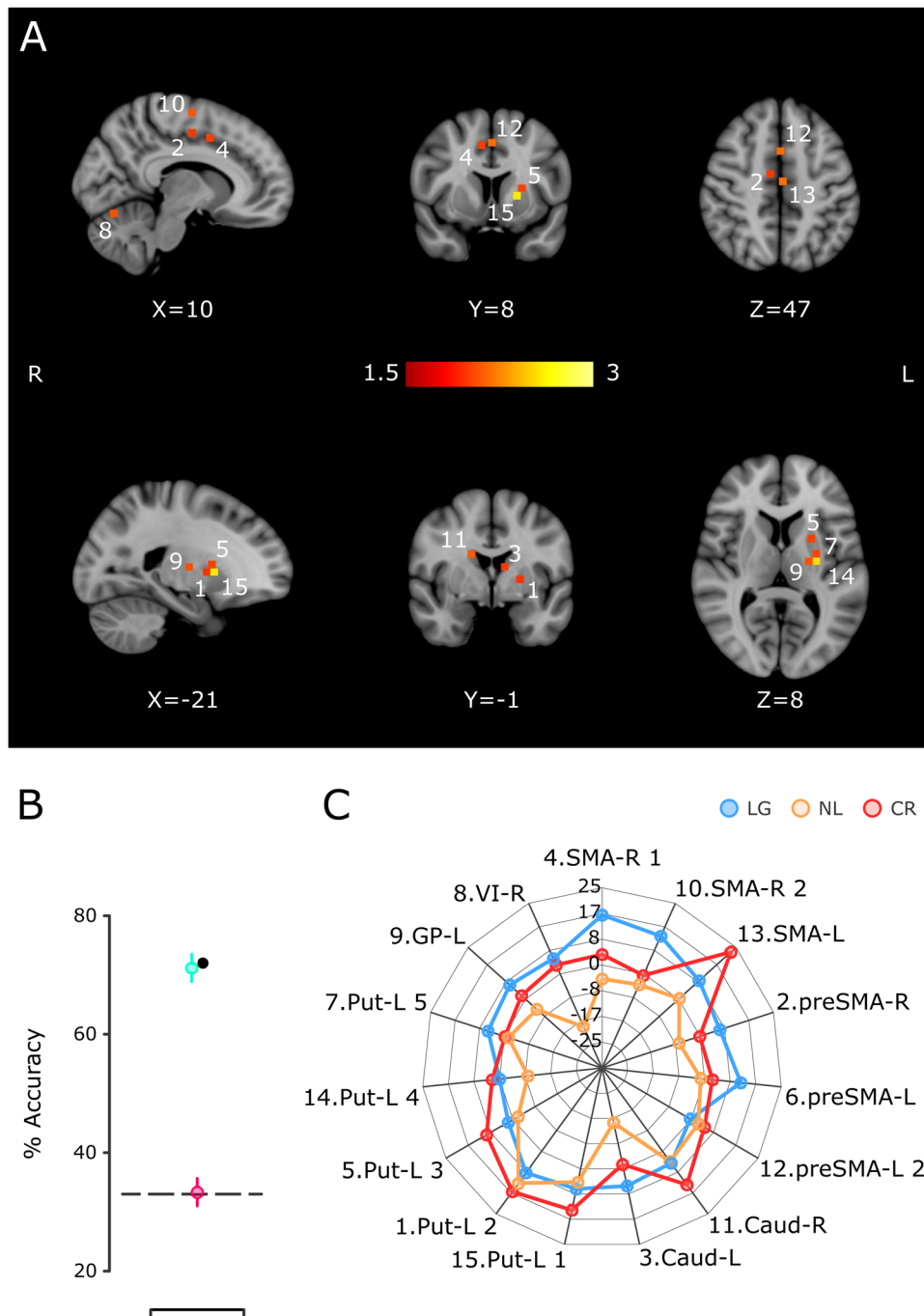


Figure 9. SVM classification of the LG, CR, and NL groups using the delta of activation between the pre- and post-training sessions. **A**, Location of the 15 ROIs that produced larger accuracy in the classification of the three groups. The color scale corresponds to the log probability that each ROI participated (alongside three other randomly selected ROIs) in a significant classification iteration. **B**, Percentage of the group's classification accuracy using the fifteen ROIs of **A** in the SVM. The black dot corresponds to the accuracy using an SVM with the total number of subjects per group, namely, 32 LG, 16 NL, and 17 CR. The green circle corresponds to the mean (bar \pm SEM; 10,000 iterations) of accuracy when 16 LG subjects were randomly selected. The pink circle depicts the mean accuracy (bar \pm SEM; 10,000 iterations) when the classification algorithm was run using random group labels, and the dotted line represents the theoretical chance level. **C**, The radar plot that shows the mean COPE value for the continuation epoch per group for the ROIs in **A**. The number at the beginning of the label corresponds to the numeric label in panel **A**. Caud, caudate; GP, globus pallidus; Put, putamen; SMA, supplementary motor area; VI, cerebellum VI lobule.

Discussion

The present research examined changes in neural activity associated with the transfer of learning from perceptual to motor timing and compared them with the hemodynamic response of NL subjects, CR subjects, and a group of control subjects that performed the tapping task but did not undergo intensive time discrimination training. Our study supports four conclusions. First,

intense training in an IDT produced an increase in the acuity of time perception in the LG group. Second, there is a strong correspondence between the reduction of the discrimination threshold in the IDT and the reduction of temporal variability of the produced intervals, mainly during the internally driven epoch of the SCT in the LG group. Third, initial interval discrimination performance accounted for the lack of learning in NL and CR

subjects, evidencing a floor effect on time perception. Finally, functional changes occurred in the bilateral pre-SMA and left caudate–putamen when there was a learning transfer from time discrimination to tapping precision during the continuation epoch. Thus, an increase in activity in the cortico-basal ganglia circuit was observed between the post-training and pre-training sessions only in the LG group. In addition, we found a post-training > pre-training increase in the left caudate–putamen in the CR group and a pre-training > post-training increase in the right cerebellar cortex VI of NL subjects. The decoding analysis corroborated the role of these areas in defining the behavioral profile of the three groups of subjects. No BOLD increases were found between sessions for the control groups, and no session changes were found for any of the groups during the synchronization epoch.

Our psychophysical results revealed that a learning process occurred during the 7 consecutive days of intensive training in the IDT. Notably, the learning function of the present study is similar to the time course of learning for auditory, visual, and somatosensory interval discrimination (Kristofferson, 1980; Wright et al., 1997; Nagarajan et al., 1998; Westheimer, 1999; Karmarkar and Buonomano, 2003). All these experiments included intensive daily training for five or more days. With this protocol, learning is characterized by an increase in time perception acuity and occurs mainly during an initial rapid improvement stage that lasts for 2 or 3 d, followed by a slower improvement phase that spans the remaining sessions. Nevertheless, important individual differences are also evident in these studies, with a proportion of participants showing no ability to learn and a decrease in their temporal precision during time perception training. In our case, the LG and NL groups allowed us not only to investigate not only the generalization rules of timing from perception to production but also to contrast the neural circuits involved in learning transfer versus those involved in the SCT practice during the pre- and post-training sessions.

The SCT is a prototypical paradigm that contains an initial tapping synchronization epoch, where subjects are entrained to an isochronous metronome, followed by an internally driven continuation epoch (Wing, 2002; Repp, 2005). Thus, a natural question is whether learning generalization from time perception was present in either or both SCT epochs. Performance in this tapping task can be characterized in terms of precision (temporal variability), accuracy (constant error), and predictability (asynchronies specific to the synchronization epoch; Zarco et al., 2009; Gámez et al., 2018; Yc et al., 2019). Importantly, the performance gain in temporal precision in our visual IDT was transferred as an increase in timing precision mainly during the internally driven period of the SCT. No generalization was observed in the timing accuracy or predictability during both SCT epochs. Furthermore, the increase in timing precision of the continuation epoch due to learning transfer is evident in the LG group but not in the NL group. Therefore, these results revealed a specific mechanism for time generalization in LG subjects: intensive training produced a more robust neural representation of an interval and a concomitant increase in perceptual acuity for this duration. In turn, the improved neural representation of the interval is transferred as an increase in temporal precision when subjects access this neural signal to produce internally driven rhythmic movements.

In the present study, we found a specific increase in activation in the bilateral pre-SMA and left caudate–putamen between the post- and pre-training sessions for the LG group. These results

suggest that the cortico-basal ganglia circuit is responsible for the learning transfer from time discrimination to the internally driven epoch of the tapping task. Many functional imaging studies have documented the fundamental role of medial premotor areas (SMA-proper and pre-SMA) and the putamen in timing, showing increments in activity in diverse interval- and beat-based timing tasks (Rao et al., 1997; Bengtsson et al., 2005; Jantzen et al., 2007; Karabanov et al., 2009; Coull et al., 2013; Konoike et al., 2015; Mendoza et al., 2018). Our findings indicate that the pre-SMA and caudate–putamen are critical nodes for the generalization of an acquired timing precision skill. The main question, then, is how this could be achieved. The learning generalization literature concurs with the principle of lack of generalization in the time domain, where the learned gain in temporal precision does not transfer for durations differing for >50% of the trained interval. Indeed, in a previous study, we found that training in an interval reproduction task produced a Gaussian generalization function, with large generalization for closely neighboring untrained intervals and no generalization for intervals distant from the trained duration (Bartolo and Merchant, 2009). Therefore, these observations suggest the existence of neural circuits that are tuned to a specific time length. In fact, interval-tuned cells have been recorded in pre-SMA/SMA (Mita et al., 2009; Merchant et al., 2013b; Crowe et al., 2014; Gámez et al., 2019), putamen (Bartolo et al., 2014), caudate, and cerebellum (Kunimatsu et al., 2018). Furthermore, different functional imaging studies have demonstrated the existence of a topographic representation of time where neuronal units selectively respond to specific durations, generating chronotopic maps on the surface of the human medial premotor and posterior parietal areas (Protopapa et al., 2019; Harvey et al., 2020). Thus, the increase in timing precision of an interval during learning and generalization may depend on an increase in the density of neurons tuned to this interval within the chronotopic map, a decrease in the width of the tuning function of these cells, and/or a concomitant change in the precision of neural population signals across areas of the core timing circuit (Bueti et al., 2008; Merchant et al., 2014b, 2015b; Sohn et al., 2019).

Strong individual differences in the pattern of IDT learning and the changes in tapping precision during the two SCT sessions required us to cluster subjects into three groups. The heterogeneous learning generalization profile suggests that subjects possess different abilities to process temporal information due to genetic or learned factors. We suggest that these factors modulate how the core timing network encodes and predicts timing events and how this timing network dynamically interacts with sensory and cognitive areas to define the precision in timing performance across timing paradigms. The fact that only LG subjects showed activity changes in the cortico-basal ganglia circuit, which is associated with the transfer of learning from sensory to motor timing, supports the notion that the ability to benefit from intervention protocols depends on the individual properties of the core timing network. Hence, the proposed plastic changes in the interval tuning of the medial premotor area and caudate–putamen during our time generalization can be a functional signature of the LG group. Furthermore, the hemodynamic changes in these areas were specific to the continuation epoch of the SCT, where the behavioral gains were greater. On the other hand, we found a cerebellar increase in activity during the pre-training with respect to the post-training in the NL group. Thus, the preexisting tapping ability of NL subjects might be due to previous rhythmic timing skills stored in this area, which is consistent with the role of the cerebellum in timing and motor learning (Tanaka et al., 2021).

Finally, in the CR group, we found a separate set of voxels in the caudate–putamen that showed increased activity during the post-training with respect to the pre-training session. This suggests that the caudate–putamen is engaged in determining the practice effects of timed tapping in two sessions (Lehéricy et al., 2005; Bosnell et al., 2011; Toyomura et al., 2015). Notably, the lack of coordinated activation of the pre-SMA and caudate–putamen in CR and GA subjects, even when they showed a gain in tapping precision in the second SCT session, supports the notion of a specific engagement of the cortico-basal ganglia circuit in the learning transfer from perceptual to motor timing.

References

- Ayala YA, Lehmann A, Merchant H (2017) Monkeys share the neurophysiological basis for encoding sound periodicities captured by the frequency-following response with humans. *Sci Rep* 7:16687.
- Balasubramaniam R, Haegens S, Jazayeri M, Merchant H, Sternad D, Song J-H (2021) Neural encoding and representation of time for sensorimotor control and learning. *J Neurosci* 41:866–872.
- Bartolo R, Merchant H (2009) Learning and generalization of time production in humans: rules of transfer across modalities and interval durations. *Exp Brain Res* 197:91–100.
- Bartolo R, Prado L, Merchant H (2014) Information processing in the primate basal ganglia during sensory-guided and internally driven rhythmic tapping. *J Neurosci* 34:3910–3923.
- Behzadi Y, Restom K, Liau J, Liu TT (2007) A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage* 37:90–101.
- Bengtsson SL, Ehrsson HH, Forssberg H, Ullén F (2005) Effector-independent voluntary timing: behavioural and neuroimaging evidence. *Eur J Neurosci* 22:3255–3265.
- Bi Z, Zhou C (2020) Understanding the computation of time using neural network models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117:10530–10540.
- Bosnell RA, Kincses T, Stagg CJ, Tomassini V, Kischka U, Jbabdi S, Woolrich MW, Andersson J, Matthews PM, Johansen-Berg H (2011) Motor practice promotes increased activity in brain regions structurally disconnected after subcortical stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 25:607–616.
- Brainard DH (1997) The psychophysics toolbox. *Spat Vis* 10:433–436.
- Buetti D, Buonomano DV (2014) Temporal perceptual learning. *Timing Time Percept* 2:261–289.
- Buetti D, Walsh V, Frith C, Rees G (2008) Different brain circuits underlie motor and perceptual representations of temporal intervals. *J Cogn Neurosci* 20:204–214.
- Buhusi CV, Meck WH (2005) What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat Rev Neurosci* 6:755–765.
- Coull JT, Cheng R-K, Meck WH (2011) Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology* 36:3–25.
- Coull JT, Davranche K, Nazarian B, Vidal F (2013) Functional anatomy of timing differs for production versus prediction of time intervals. *Neuropsychologia* 51:309–319.
- Coull JT, Nazarian B, Vidal F (2008) Timing, storage, and comparison of stimulus duration engage discrete anatomical components of a perceptual timing network. *J Cogn Neurosci* 20:2185–2197.
- Cox RW, Chen G, Glen DR, Reynolds RC, Taylor PA (2017) FMRI clustering in AFNI: false-positive rates redux. *Brain Connect* 7:152–323.
- Crowe DA, Zarco W, Bartolo R, Merchant H (2014) Dynamic representation of the temporal and sequential structure of rhythmic movements in the primate medial premotor cortex. *J Neurosci* 34:11972–11983.
- Eklund A, Nichols TE, Knutsson H (2016) Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113:7900–7905.
- Fabio RPD, Merchant H, Bartolo R, Tuite P (2011) Temporal discrimination learning for treatment of gait dysfunction in Parkinson's disease: a feasibility study using single subject design. *Res Rev Parkinsonism* 1:8–11.
- Gámez J, Mendoza G, Prado L, Betancourt A, Merchant H (2019) The amplitude in periodic neural state trajectories underlies the tempo of rhythmic tapping. *PLoS Biol* 17:e3000054.
- Gámez J, Yc K, Ayala YA, Dotov D, Prado L, Merchant H (2018) Predictive rhythmic tapping to isochronous and tempo changing metronomes in the nonhuman primate. *Ann N Y Acad Sci* 1423:396–414.
- Getty DJ (1975) Discrimination of short temporal intervals: a comparison of two models. *Percept Psychophys* 18:1–8.
- Gibbon J, Malapani C, Dale CL, Gallistel C (1997) Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. *Curr Opin Neurobiol* 7:170–184.
- Harrington D, Castillo G, Fong C, Reed J (2011) Neural underpinnings of distortions in the experience of time across senses. *Front Integr Neurosci* 5:32.
- Harvey BM, Dumoulin SO, Fracasso A, Paul JM (2020) A network of topographic maps in human association cortex hierarchically transforms visual timing-selective responses. *Curr Biol* 30:1424–1434.e6.
- Haxby JV, Gobbini MI, Furey ML, Ishai A, Schouten JL, Pietrini P (2001) Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. *Science (New York, N.Y.)* 293:2425–2455.
- Herholz SC, Zatorre RJ (2012) Musical training as a framework for brain plasticity: behavior, function, and structure. *Neuron* 76:486–502.
- Honing H, Merchant H (2014) Differences in auditory timing between human and nonhuman primates. *Behav Brain Sci* 37:557–558; discussion 577–604.
- Ivry RB, Hazeltine RE (1995) Perception and production of temporal intervals across a range of durations: evidence for a common timing mechanism. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 21:3–18.
- Jantzen KJ, Oullier O, Marshall M, Steinberg FL, Kelso JAS (2007) A parametric fMRI investigation of context effects in sensorimotor timing and coordination. *Neuropsychologia* 45:673–684.
- Jantzen KJ, Steinberg FL, Kelso JAS (2002) Practice-dependent modulation of neural activity during human sensorimotor coordination: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 332:205–209.
- Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S (2002) Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage* 17:825–841.
- Karabanov A, Blom O, Forsman L, Ullén F (2009) The dorsal auditory pathway is involved in performance of both visual and auditory rhythms. *NeuroImage* 44:480–488.
- Karmarkar UR, Buonomano DV (2003) Temporal specificity of perceptual learning in an auditory discrimination task. *Learn Mem* 10:141–147.
- Konoike N, Kotozaki Y, Jeong H, Miyazaki A, Sakaki K, Shinada T, Sugiura M, Kawashima R, Nakamura K (2015) Temporal and motor representation of rhythm in fronto-parietal cortical areas: an fMRI study. *PLoS One* 10:e0130120.
- Kristofferson AB (1980) A quantal step function in duration discrimination. *Percept Psychophys* 27:300–306.
- Kunimatsu J, Suzuki TW, Ohmae S, Tanaka M (2018) Different contributions of preparatory activity in the basal ganglia and cerebellum for self-timing. *Elife* 7:e35676.
- Laje R, Agostino PV, Golombek DA (2018) The times of our lives: interaction among different biological periodicities. *Front Integr Neurosci* 12:10.
- Lehéricy S, Benali H, Van de Moortele P-F, Pélégriani-Issac M, Waechter T, Ugurbil K, Doyon J (2005) Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:12566–12571.
- Lenc T, Merchant H, Keller PE, Honing H, Varlet M, Nozaradan S (2021) Mapping between sound, brain and behaviour: four-level framework for understanding rhythm processing in humans and non-human primates. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 376:20200325.
- Macar F, Coull J, Vidal F (2006) The supplementary motor area in motor and perceptual time processing: FMRI studies. *Cogn Process* 7:89–94.
- Meegan DV, Aslin RN, Jacobs RA (2000) Motor timing learned without motor training. *Nat Neurosci* 3:860–862.
- Méndez JC, Pérez O, Prado L, Merchant H (2014) Linking perception, cognition, and action: psychophysical observations and neural network modeling. *PLoS One* 9:e102553.
- Mendoza G, Méndez JC, Pérez O, Prado L, Merchant H (2018) Neural basis for categorical boundaries in the primate pre-SMA during relative categorization of time intervals. *Nat Commun* 9:1098.
- Mendoza G, Merchant H (2014) Motor system evolution and the emergence of high cognitive functions. *Prog Neurobiol* 122:73–93.
- Merchant H, Averbeck BB (2017) The computational and neural basis of rhythmic timing in medial premotor cortex. *J Neurosci* 37:4552–4564.
- Merchant H, Bartolo R (2018) Primate beta oscillations and rhythmic behaviors. *J Neural Transm* 125:461–470.
- Merchant H, Bartolo R, Pérez O, Méndez JC, Mendoza G, Gámez J, Yc K, Prado L (2014a). *Neurobiology of interval timing* (Merchant H, de Lafuente V, ed), pp 143–154. Queretaro, Mexico: Springer.

- Merchant H, Bartolo R, Pérez O, Méndez JC, Mendoza G, Gámez J, Yc K, Prado L (2014b) Neurophysiology of timing in the hundreds of milliseconds: multiple layers of neuronal clocks in the medial premotor areas. *Adv Exp Med Biol* 829:143–154.
- Merchant H, Grahn J, Trainor L, Rohrmeier M, Fitch WT (2015a) Finding the beat: a neural perspective across humans and non-human primates. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 370:20140093.
- Merchant H, Harrington DL, Meck WH (2013a) Neural basis of the perception and estimation of time. *Annu Rev Neurosci* 36:313–336.
- Merchant H, Pérez O (2020) Estimating time with neural networks. *Nat Mach Intell* 2:492–493.
- Merchant H, Pérez O, Bartolo R, Méndez JC, Mendoza G, Gámez J, Yc K, Prado L (2015b) Sensorimotor neural dynamics during isochronous tapping in the medial premotor cortex of the macaque. *Eur J Neurosci* 41:586–602.
- Merchant H, Pérez O, Zarco W, Gámez J (2013b) Interval tuning in the primate medial premotor cortex as a general timing mechanism. *J Neurosci* 33:9082–9096.
- Merchant H, Yarrow K (2016) How the motor system both encodes and influences our sense of time. *Curr Opin Behav Sci* 8:22–27.
- Merchant H, Zarco W, Bartolo R, Prado L (2008a) The context of temporal processing is represented in the multidimensional relationships between timing tasks. *PloS One* 3:e3169.
- Merchant H, Zarco W, Prado L (2008b) 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.
- Mita A, Mushiake H, Shima K, Matsuzaka Y, Tanji J (2009) Interval time coding by neurons in the presupplementary and supplementary motor areas. *Nat Neurosci* 12:502–507.
- Nagarajan SS, Blake DT, Wright BA, Byl N, Merzenich MM (1998) Practice-related improvements in somatosensory interval discrimination are temporally specific but generalize across skin location, hemisphere, and modality. *J Neurosci* 18:1559–1570.
- Pérez O, Merchant H (2018) The synaptic properties of cells define the hallmarks of interval timing in a recurrent neural network. *J Neurosci* 38:4186–4199.
- Planetta PJ, Servos P (2008) Somatosensory temporal discrimination learning generalizes to motor interval production. *Brain Res* 1233:51–57.
- Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE (2012) Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage* 59:2142–2154.
- Protopapa F, Hayashi MJ, Kulashekhar S, van der Zwaag W, Battistella G, Murray MM, Kanai R, Bueti D (2019) Chronotopic maps in human supplementary motor area. *PLoS Biol* 17:e3000026.
- Rao SM, Harrington DL, Haaland KY, Bobholz JA, Cox RW, Binder JR (1997) Distributed neural systems underlying the timing of movements. *J Neurosci* 17:5528–5535.
- Repp BH (2005) Sensorimotor synchronization: a review of the tapping literature. *Psychon Bull Rev* 12:969–992.
- Sohn H, Narain D, Meirhaeghe N, Jazayeri M (2019) Bayesian computation through cortical latent dynamics. *Neuron* 103:934–947.e5.
- Tanaka M, Kunimatsu J, Suzuki TW, Kameda M, Ohmae S, Uematsu A, Takeya R (2021) Roles of the cerebellum in motor preparation and prediction of timing. *Neuroscience* 462:220–234.
- Toyomura A, Fujii T, Kuriki S (2015) Effect of an 8-week practice of externally triggered speech on basal ganglia activity of stuttering and fluent speakers. *NeuroImage* 109:458–468.
- Treisman M (1963) Temporal discrimination and the indifference interval. Implications for a model of the “internal clock”. *Psychol Monogr* 77:1–31.
- Westheimer G (1999) Discrimination of short time intervals by the human observer. *Exp Brain Res* 129:121–126.
- Wiener M, Turkeltaub P, Coslett HB (2010) The image of time: a voxel-wise meta-analysis. *NeuroImage* 49:1728–1740.
- Wing AM (2002) Voluntary timing and brain function: an information processing approach. *Brain Cogn* 48:7–30.
- Woolrich MW, Behrens TEJ, Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM (2004) Multilevel linear modelling for FMRI group analysis using Bayesian inference. *NeuroImage* 21:1732–1747.
- Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM (2001) Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of FMRI data. *NeuroImage* 14:1370–1386.
- Wright BA, Buonomano DV, Mahncke HW, Merzenich MM (1997) Learning and generalization of auditory temporal-interval discrimination in humans. *J Neurosci* 17:3956–3963.
- Yc K, Prado L, Merchant H (2019) The scalar property during isochronous tapping is disrupted by a D2-like agonist in the nonhuman primate. *J Neurophysiol* 121:940–949.
- Zarco W, Merchant H, Prado L, Méndez JC (2009) Subsecond timing in primates: comparison of interval production between human subjects and rhesus monkeys. *J Neurophysiol* 102:3191–3202.