



Universidad  
de Navarra

FACULTAD  
DE MEDICINA

**Percepción del Tiempo y Detección del Cambio:  
Estudios Meta-analíticos, Diseño y Pilotaje de un  
Paradigma Conductual**

**Tesis Doctoral**

MARÍA SOL GARCÉS ESPINOSA

**Pamplona, 2022**



# Universidad de Navarra

Facultad de Medicina

## Percepción del Tiempo y Detección del Cambio: Estudios Meta-analíticos, Diseño y Pilotaje de un Paradigma Conductual

Memoria presentada por D<sup>a</sup> María Sol Garcés Espinosa para aspirar al Grado de Doctor por la Universidad de Navarra en el Programa de Doctorado de Medicina Aplicada y Biomedicina.

(firma del Doctorando)

El presente trabajo ha sido realizado bajo la Dirección y Codirección de los siguientes Profesores en el Departamento de y autorizamos su presentación ante el Tribunal que lo ha de juzgar.

Pamplona, 10 de mayo de 2022

(firma del director)

(firma del Codirector)

Dr. Felipe Ortuno Sánchez-Pedreño.  
Director

Dra. Irene Alústiza Quintana.  
Codirector



A Daniel.



## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS .....	IV
ÍNDICE DE TABLAS.....	VII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	IX
AGRADECIMIENTOS.....	XIII
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1. Introducción General .....	2
2. Temporalidad.....	4
2.1 Taxonomía del tiempo .....	4
2.1.1 Modalidad.....	5
2.1.2 Duración .....	6
2.1.3 Patrones de tiempo.....	7
2.2 Estudio del tiempo .....	7
2.2.1 Paradigmas experimentales .....	8
2.2.2 Métodos específicos de investigación de la percepción temporal.....	9
2.2.3 Propiedades y variables dependientes de la percepción temporal.....	14
2.2.4 Efecto de la modalidad sensorial y la multimodalidad.....	17
2.3 Bases neurales y correlatos funcionales de la temporalidad.....	17
2.3.1 Circuito neural de la temporalidad .....	18
2.3.2 Estructuras neurales y aspectos de la temporalidad.....	19
2.3.3 Sistema común de magnitudes en el cerebro.....	22
2.4 Aproximaciones teóricas .....	22
2.5 Factores que influyen en la percepción del tiempo .....	29
2.5.1 Desarrollo de la percepción temporal.....	29
2.5.2 Inteligencia general y percepción temporal.....	30
2.5.3. Distorsiones de la percepción temporal.....	30
2.5.4 Psicopatología y percepción temporal.....	31
3. Relación de la Percepción Temporal y otros Dominios Cognitivos.....	35
4. Saliencia.....	38
4.1 Saliencia y esquizofrenia .....	40
<b>II. PLANTEAMIENTO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>43</b>
1. Planteamiento .....	44
2. Hipótesis .....	46
3. Objetivos.....	48
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>50</b>
1. Material y Métodos de los Estudios de Meta-análisis de Neuroimagen.....	51
1.1 Introducción al método de meta-análisis.....	51

1.1.1 Meta-análisis de estudios de neuroimagen .....	55
1.2 Protocolo general de los estudios de meta-análisis .....	59
1.2.1 Estrategias de búsqueda y selección .....	59
1.2.2 Revisión sistemática .....	60
1.2.3 Cribado y selección .....	60
1.2.4 Extracción de datos, valoración inicial y preparación .....	60
1.2.5 Análisis y síntesis de los datos .....	61
1.3 Estudio 1: Meta-análisis de estudios de temporalidad y oddball en pacientes con esquizofrenia frente a controles sanos .....	61
1.3.1 Método .....	61
1.3.2 Procedimiento .....	63
1.4 Estudio 2: Meta-análisis de estudios de temporalidad y oddball en población normal .....	65
1.4.1 Método .....	66
1.4.2 Procedimiento .....	68
2. Material y Métodos para el Diseño y Aplicación de la Prueba Experimental: Estudio 3 .....	69
2.1 Fundamentos teóricos para el diseño de la prueba .....	69
2.1.1 Experimentación exploratoria .....	69
2.1.2 Métodos psicofísicos .....	76
2.2 Diseño de la prueba .....	83
2.2.1 Definición de la prueba .....	83
2.2.2 Descripción de estructura de la prueba .....	84
2.2.3 Prueba de ordenador .....	91
2.3 Aplicación de la prueba .....	92
2.3.1 Participantes y ética .....	92
2.3.2 Instrumentos .....	93
2.3.3 Procedimiento .....	97
2.3.4 Análisis de datos .....	98
IV. RESULTADOS .....	106
1. Resultados de los Estudios de Meta-análisis .....	107
1.1 Estudio 1: Meta-análisis de estudios de temporalidad y oddball en pacientes con esquizofrenia frente a controles sanos .....	107
1.1.1 Descripción de la muestra .....	107
1.1.2 Resultados del meta-análisis de los estudios de temporalidad .....	109
1.1.3 Resultados del meta-análisis de los estudios de oddball atencional .....	111
1.2 Estudio 2: Meta-análisis de estudios de temporalidad y oddball en población normal .....	119

1.2.1 Descripción de la muestra.....	119
1.2.2 Resultados del meta-análisis de los estudios sobre el tiempo .....	121
1.2.3 Resultados del meta-análisis de los estudios de oddball .....	123
1.2.4 Resultados del meta-análisis multimodal para los estudios combinados de tiempo y de oddball.....	125
2. Resultados del Diseño y Aplicación de la Prueba: Estudio 3 .....	126
2.1 Información demográfica de la muestra .....	126
2.2 Resultados de los rasgos de personalidad esquizotípicos y desempeño neuropsicológico.....	127
2.3 Resultados de la prueba de discriminación de la duración .....	129
2.4 Resultados de la prueba de detección del cambio: oddTF.....	129
2.4.1 Análisis descriptivo .....	129
2.4.2 Análisis de detección de señales.....	133
2.4.3 Relación existe entre la prueba <i>oddTF</i> con las otras medidas aplicadas .	145
2.4.4 Relación entre las otras medidas aplicadas.....	147
2.5 Consideraciones especiales.....	148
V. DISCUSIÓN.....	150
1. Discusión de los Estudios de Meta-análisis.....	151
1.1 Estudio 1: Meta-análisis de estudios de temporalidad y oddball en esquizofrenia frente a controles sanos .....	152
1.1.1 Patrones en tareas atencionales.....	153
1.1.2 Patrones en tareas preatencionales .....	153
1.1.3 Función cerebral durante funciones cognitivas en la esquizofrenia .....	154
1.1.4 Temporalidad y saliencia en la esquizofrenia.....	155
1.1.5 Limitaciones y recomendaciones.....	159
1.2. Estudio 2: Meta-análisis de estudios de temporalidad y oddball en población normal.....	160
1.2.1 Patrones en tareas de temporalidad .....	160
1.2.2 Red de saliencia .....	164
1.2.3 Control cognitivo .....	165
1.2.4 Limitaciones y recomendaciones.....	168
2. Discusión del Diseño y Aplicación de la Prueba.....	170
2.1 Selección del paradigma .....	172
2.2 Estructura de la prueba .....	176
2.2.1 Exactitud y precisión .....	177
2.2.2 Sensibilidad y sesgo.....	178
2.2.3 Puntuaciones para la interpretación del rendimiento.....	181
2.3 Relación entre la prueba <i>oddTF</i> y otras medidas aplicadas.....	181

2.3.1	Desempeño neuropsicológico .....	181
2.3.2	Discriminación de la duración .....	183
2.3.3	Rasgos de personalidad esquizotípicos.....	184
2.4	Relación entre las medidas aplicadas .....	185
2.4.1	Duración de la discriminación y desempeño neuropsicológico .....	185
2.4.2	Rasgos de personalidad esquizotípicos, desempeño neuropsicológico y discriminación de la duración .....	186
2.5	Limitaciones y recomendaciones.....	187
VI.	CONCLUSIONES.....	189
1.	Conclusiones de los Estudios de Meta-análisis .....	190
2.	Conclusiones del Diseño y Aplicación de la Prueba .....	191
	BIBLIOGRAFÍA .....	193
	ANEXOS.....	238



## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Representación gráfica de la tarea de estimación temporal

**Figura 2.** Representación gráfica de la tarea de producción temporal

**Figura 3.** Representación gráfica de la tarea de reproducción temporal

**Figura 4.** Representación gráfica de la tarea de discriminación de la duración

**Figura 5.** Principales métodos utilizados para estudiar la percepción del tiempo a nivel explícito

**Figura 6.** Exactitud y precisión

**Figura 7.** Circuito neural de la temporalidad

**Figura 8.** Modelos de los sistemas cognitivos naturales de la percepción temporal

**Figura 9.** Representación del modelo del oscilador temporal interno

**Figura 10.** Representación del modelo de cronometraje escalar

**Figura 11.** Principales componentes del modelo de frecuencia de latido del estriado

**Figura 12.** Proceso para la ejecución de meta-análisis

**Figura 13.** Palabras clave empleadas en la búsqueda de artículos en el estudio 1

**Figura 14.** Palabras clave empleadas en la búsqueda de artículos en el estudio 2

**Figura 15.** Árbol de decisión para el diseño de paradigmas

**Figura 16.** Criterios de evaluación para paradigmas experimentales

**Figura 17.** Componentes de los experimentos psicofísicos

**Figura 18.** Parámetros que forman la base del cálculo de  $P_c$  a partir de  $d'$

**Figura 19.** Distribuciones de la magnitud sensorial en respuesta al ruido  $N$  y a la señal en una tarea 1AFC sí/no

**Figura 20.** Diseño de la tarea de  $oddT$

**Figura 21.** Diseño de la tarea de  $oddF$

**Figura 22.** Parámetros de la prueba  $oddT$

**Figura 23.** Parámetros de la prueba *oddF*

**Figura 24.** Definición de respuestas según la teoría de detección de señales

**Figura 25.** Regiones cerebrales activadas durante las tareas de temporalidad:

Diferencias entre los pacientes con esquizofrenia y los controles sanos

**Figura 26.** Regiones cerebrales activadas durante las tareas de atención: Diferencias entre los pacientes con esquizofrenia y los controles sanos

**Figura 27.** Solapamiento entre las regiones cerebrales activadas durante las tareas de temporalidad y oddball atencional

**Figura 28.** Solapamiento entre las regiones cerebrales implicadas durante las tareas de temporalidad y de oddball preatencional

**Figura 29.** Regiones cerebrales implicadas en tareas de discriminación temporal

**Figura 30.** Regiones cerebrales implicadas durante las tareas oddball

**Figura 31.** Solapamiento entre las regiones cerebrales activadas durante las tareas de temporalidad y las tareas de oddball

**Figura 32.** Gráficos de los retrasos en las respuestas de detección de cambio en la *oddT<sub>f</sub>*

**Figura 33.** Gráficos de los retrasos en las respuestas de detección de cambio en la *oddT<sub>d</sub>*

**Figura 34.** Proporciones de respuestas en la prueba de *oddTF*

**Figura 35.** Diferencias en el rendimiento en los niveles de dificultad de la tarea *oddT*

**Figura 36.** Diferencias en el rendimiento en los niveles de dificultad de la tarea *oddF*

**Figura 37.** Diferencias en el rendimiento en el nivel fácil de las dos tareas de la prueba

**Figura 38.** Diferencias en el rendimiento en el nivel difícil de las dos tareas de la prueba

**Figura 39.** Relación entre las medidas de rendimiento de las pruebas de *oddTF* y las puntuaciones creadas

**Figura 40.** Relación entre el rendimiento en la tarea *oddTd* y los umbrales de duración de la discriminación

## ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Estructuras asociadas a la percepción temporal
- Tabla 2.** Tipos de meta-análisis basados en coordenadas
- Tabla 3.** 10 reglas para un meta-análisis de neuroimagen efectivo
- Tabla 4.** Conceptos básicos de la ontología del paradigma cognitivo
- Tabla 5.** Clasificación de experimentos psicofísicos
- Tabla 6.** Clasificación de las respuestas de la teoría de detección de señales
- Tabla 7.** Abreviaciones de las tareas de la prueba *oddtf* y sus niveles de dificultad
- Tabla 8.** Valores de desempeño óptimo de la prueba
- Tabla 9.** Descripción de las pruebas y dominios de la MCCB
- Tabla 10.** Instrumentos aplicados
- Tabla 11.** Matriz binaria para de las variables
- Tabla 12.** Estudios de temporalidad en esquizofrenia incluidos en el SDM meta-análisis
- Tabla 13.** Estudios sobre oddball atencional en los pacientes con esquizofrenia incluidos en el SDM meta-análisis
- Tabla 14.** Estudios sobre oddball preatencional en los pacientes con esquizofrenia incluidos en el SDM meta-análisis
- Tabla 15.** Regiones cerebrales comprometidas durante tareas de temporalidad: Diferencias entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos
- Tabla 16.** Regiones cerebrales comprometidas durante las tareas de detección de oddball atencional: Diferencias entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos. Hiperactivaciones/fracasos de desactivación e hipoactivaciones
- Tabla 17.** Regiones cerebrales involucradas durante las tareas de temporalidad y de oddball atencional: Diferencias entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos Hipoactivaciones. No se encontraron hiperactivaciones ni fallos de desactivación

**Tabla 18.** Regiones cerebrales implicadas durante las tareas de detección de tiempo y de oddball preatencionales

**Tabla 19.** Estudios de temporalidad en controles sanos incluidos en el SDM-PSI meta-análisis

**Tabla 20.** Estudios de oddball en controles sanos incluidos en el SDM-PSI meta-análisis

**Tabla 21.** Regiones cerebrales implicadas en tareas de temporalidad

**Tabla 22.** Regiones cerebrales implicadas en las tareas de detección de oddball

**Tabla 23.** Regiones cerebrales implicadas en las tareas de detección de tiempo y de oddball

**Tabla 24.** Datos demográficos y resultados de los rasgos de personalidad y del desempeño neuropsicológico de la muestra

**Tabla 25.** Retrasos en las respuestas de detección de cambio en la *oddT*

**Tabla 26.** Exactitud

**Tabla 27.** Tiempo y precisión

**Tabla 28.** Medias de las proporciones de respuestas en la prueba de *oddTF*

**Tabla 29.** Sensibilidad y sesgo de las respuestas de la prueba *oddTF*

**Tabla 30.** Regresión logística

**Tabla 31.** Puntuaciones medias y límites

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**A:** Aciertos

**ACC:** Anterior Cingulate Cortex (en castellano Córtez Cingulado Anterior)

**AFC:** Alternative Forced-Choice Task (en castellano tareas de elección forzada)

**AMS:** Área Motora Suplementaria (en inglés SMA, Supplementary Motor Area)

**ALE:** Activation Likelihood Estimation (en castellano Estimación de la Probabilidad de Activación)

**BACS:** Brief Assessment Cognition in Schizophrenia

**BOLD:** Blood-oxygen-level-dependent Imaging (en castellano Imagen dependiente del nivel de oxígeno en sangre)

**BVMT-R:** Brief Visuospatial Memory Test-Revised

**C:** Criterio

**CCA:** Corteza Cingulada Anterior (en inglés ACC, Anterior Cingulate Cortex)

**CogPO:** Ontología del Paradigma Cognitivo

**CPT:** Continuous Performance Task (en castellano Tarea de Desempeño Continuo)

**CS:** Controles sanos

**CUN:** Clínica Universidad de Navarra

**$D'$ :** dprime

**DE:** Desviación estándar

**DTI:** Diffusion Tensor Imaging (en castellano Imágenes de tensor de difusión)

**EZ:** Esquizofrenia

**FA:** Falsa Alarma

**GLM:** General Linear Models (en castellano Modelos Lineales Generalizados)

**HVLT-R:** Hopkins Verbal Learning Test-Revised

**IOI:** Interonset Intervals (en castellano Intervalos de intercalación)

**ISIs:** Intervalo temporal entre el desplazamiento de un estímulo y el inicio del siguiente

**LNS:** Letter-Number Span Test

**M:** Número de alternativas de estímulo presentado en cada ensayo

**M:** Número de opciones de respuesta

**MATRICS:** Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia

**MeSH:** Medical Subject Headings (en castellano Encabezamientos de Materia Médica)

**MINI:** Mini International Neuropsychiatric Interview (en castellano Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional)

**MLP:** Maximum Likelihood Procedure (en castellano Procedimiento de máxima verosimilitud)

**MMN:** Mismatch Negativity (en castellano negatividad de desajuste)

**MSCEIT:** Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test

**N:** Número de estímulos presentados por ensayo

**O:** Omisión

***OddTF:*** Prueba oddball temporal y de frecuencia

***oddT:*** Prueba oddball temporal

***oddTf:*** Prueba oddball temporal nivel fácil

***oddTa:*** Prueba oddball temporal nivel difícil

***oddF:*** Prueba oddball de frecuencia

***oddFf:*** Prueba oddball de frecuencia nivel fácil

***oddFa:*** Prueba oddball de frecuencia nivel difícil

**PET:** Positron Emission Tomography (en castellano Tomografía por emisión de positrones)

**pF:** Proporción de falsas alarmas

**pH:** Proporción de aciertos

**PRE:** Potenciales Relacionados con Eventos (en inglés ERP, event related potential)

**PRISMA:** Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (en castellano Elementos de información preferidos para las revisiones sistemáticas y los meta-análisis)

**RC:** Rechazo correcto

**RdoC:** Criterios de Dominio de Investigación

**RMf:** Resonancia Magnética Funcional

**ROC:** Receiver Operating Characteristic (en castellano Característica operativa del receptor)

**ROI:** Regions of Interest (en castellano Regiones de Interés)

**RS:** Red de Saliencia (en inglés SN, Saliency Network)

**SDM:** Seed-based d Mapping (en castellano Mapeo diferencial firmado)

**SDM-PSI:** Meta-análisis basado en vóxeles mediante permutación de imágenes de sujetos

**SPECT:** Single Photon Emission Computed Tomography (en castellano Tomografía computarizada por emisión de fotón único)

**SPQ-B:** Cuestionario de Personalidad Esquizotípica

**SVM:** Corrección de Volúmenes Pequeños

**TMT:** Trail Making Test

**TAC:** Tomografía Axial Computarizada

**TDS:** Teoría de la Detección de Señales (en inglés SDT, Signal Detection Theory)

**TFCE:** Threshold-free cluster enhancement

**TMT:** Trail Making Test

**TPJ:** Temporoparietal junction (en castellano unión temporoparietal)

**VBM:** Voxel-based Morphometry (en castellano Morfometría basada en vóxeles)

**WMS-III:** Wechsler Memory Scale-Third Edition

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer de manera muy especial al Dr. Felipe Ortuño por recibirme en su equipo de trabajo, por compartir conmigo sus intereses e incógnitas y por guiarme a encontrar respuestas. Su apoyo y confianza en lo personal y profesional ha sido invaluable. Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento a la Dra. Irene Alústiza por permitirme continuar con su trabajo, por su disponibilidad y paciencia que hicieron la diferencia en cada paso de este recorrido. Al equipo de investigación, Javier Goena, Joaquim Radua, Aleix Solanes y Anton Albajes-Eizagirre por todo el trabajo y el conocimiento compartido. A mi querido amigo Luis Eudave que, aunque no lo sepa, contribuyó al diseño de la prueba. Quiero extender mi agradecimiento al Departamento de Psiquiatría y Psicología Clínica y a todos los que lo integran por siempre recibirme con mucha amabilidad y calidez. Así como también a la Asociación Amigos de la Universidad de Navarra por haberme brindado la oportunidad de iniciar mi formación doctoral.

A mi equipo de trabajo en Ecuador, Ricardo López, Paola Chacón y Carolina Villarroel, por su apoyo profesional y técnico, pero sobre todo por su amistad. A mis colegas y amigos Graham Pluck, Nergiz Turgut, Isabela Lara, Cristina Crespo, Claudia Tobar y Gabriela Romo, por apoyarme de todas las maneras posibles, con su conocimiento, paciencia y sobre todo cariño. A la Universidad San Francisco de Quito por el apoyo y los recursos.

Y, por supuesto, el agradecimiento más profundo y sentido va para mi familia. Sin su apoyo, y afecto, no hubiera sido posible recorrer este camino. A Daniel por todo su amor y generosidad, por su aliento y consuelo, por la inspiración y el anhelo de ir más allá y por ayudarme a entender el verdadero valor de la vida. A mis padres, Rodrigo y

María Sol, a mis hermanas, Carolina y Gabriela, por su apoyo incondicional, por siempre creer en mí y acompañarme en mi recorrido personal y académico. A mis sobrinos Francisco José y Alegría por alegrarme la vida. A mis abuelos, tíos, primos, suegros y cuñados por darme una hermosa familia.

Por último, quiero agradecer al TIEMPO que he podido compartir con todos los que quiero, que me ha enseñado tanto, y que se me queda corto.

“This is time, familiar and intimate. We are taken by it. The rush of seconds, hours, years that hurls us toward life then drags us toward nothingness. . . .” Carlo Rovelli, *The Order of Time*, 2017.



## **I. INTRODUCCIÓN**

## 1. Introducción General

“El tiempo es uno de los aspectos más obstinadamente abstractos y concretamente relevantes de la vida humana” (Chapman, 1997, p. 93). La neurociencia cognitiva ha demostrado especial interés en el estudio de la percepción del tiempo y la naturaleza de sus alteraciones. En vista de que todos los aspectos de la cognición se caracterizan por una estructura temporal (Szelag et al., 2009), es posible que una gran variedad de procesos cognitivos dependa de la percepción y estimación precisa del tiempo (Maniadakis y Trahanias, 2014).

Estudios recientes de neuroimagen funcional mostraron que redes cerebrales responsables del procesamiento del tiempo participan durante otros procesos cognitivos cuando estos implican variaciones en los niveles de dificultad (Radua et al., 2014a; Alústiza et al., 2016, 2017). Frente a este hallazgo, se sugirió la existencia de una red de control cognitivo y de temporalidad que responde a los cambios en las demandas de las tareas. Esta evidencia apoya la noción aristotélica de que la temporalidad está relacionada con el cambio, siendo este el que vincula al tiempo con otras funciones cognitivas (Alústiza et al., 2016). Por lo tanto, el estudio de la percepción temporal y su implicación en otras funciones cognitivas primarias puede dilucidar procesos fundamentales de la cognición normal y su alteración en los trastornos neuropsicológicos y mentales (Carroll et al., 2008; Head et al., 2008; Piras et al., 2014; Ciullo et al., 2016).

Es por esto por lo que esta tesis doctoral se enfocará en estudiar la relación de la temporalidad con tareas de detección del cambio. Dado que el procesamiento de la saliencia se caracteriza por la detección de cambio, se estudiará concretamente la implicación de la red de temporalidad en las regiones de procesamiento de saliencia en población normal y clínica (esquizofrenia). Asimismo, se explorará si una tarea de temporalidad puede usarse para medir la detección de cambio.

Existen distintas formas de estudiar la percepción temporal, las metodologías que han sido utilizadas en esta tesis doctoral son el meta-análisis de estudios de neuroimagen y el análisis conductual de un paradigma experimental exploratorio. El estudio meta-analítico es una metodología eficaz para resumir los datos extraídos de estudios publicados de neuroimagen y a partir de estos abordar nuevas hipótesis que no podrían ser estudiadas desde datos individuales.

Por otro lado, el estudio experimental preliminar consistió en la evaluación de las propiedades de la prueba diseñada, de su rendimiento y sus correlatos neuropsicológicos y de personalidad, a partir de su aplicación en población normal. El objetivo de este estudio fue examinar la factibilidad y viabilidad de los aspectos metodológicos de la prueba y así mejorar el diseño para futuros estudios de mayor escala.

Sobre esta base, para describir los conceptos relevantes para la comprensión de las preguntas de investigación, la introducción se estructura de la siguiente forma: una visión general de la literatura de la temporalidad, centrándose en su conceptualización, taxonomía, métodos de estudio, bases neurales y correlatos funcionales, aproximaciones teóricas, factores que influyen en la percepción temporal, la relación de la percepción temporal con otros procesos cognitivos y el procesamiento de saliencia. En la sección de métodos se revisará la técnica de meta-análisis de neuroimagen implementada en los primeros estudios del proyecto y posteriormente se examinará el modelo experimental, el proceso de creación de paradigmas, el sistema de análisis psicofísico y el marco conceptual de la detección de señales. La discusión compara los resultados relevantes con los de la literatura, considerando las limitaciones y dando implicaciones futuras. Por último se exponen las principales conclusiones del trabajo. Cabe aclarar, que a lo largo del trabajo se utilizan como sinónimos del mismo concepto los siguientes términos: percepción temporal, percepción del tiempo, temporalidad, o procesamiento temporal.

## **2. Temporalidad**

Según la física, habitamos un espacio gravitacional atemporal (Fiscaletti, 2016), el tiempo no es una dimensión física independiente, ni una forma de energía que un órgano sensorial pueda detectar (Sorli y Sorli, 2005; Buonomano, 2017; Maniadakis y Trahanias, 2016; Wittmann, 2009). A pesar de que el tiempo no constituye una realidad fundamental del mundo, el cerebro crea la noción temporal, ya que, a diferencia de otras dimensiones físicas y perceptivas, el tiempo es ubicuo a todos los estímulos y acciones que se desarrollan en la naturaleza (Maniadakis y Trahanias, 2011).

El tiempo es una dimensión fundamental para guiar la percepción y la acción (O'Regan et al., 2017), ya que múltiples procesos cognitivos y comportamientos dependen de aspectos y restricciones temporales subyacentes (von Steinbüchel and Pöppel, 1993; Grondin, 2008). La distinción de esta gran variedad de aspectos temporales en el mundo da lugar a la generación subjetiva de diferentes experiencias elementales como: la duración, el orden temporal, la simultaneidad, la ritmicidad, el paso del tiempo, el cambio, entre otras (Pöppel, 1978). Por lo tanto, el procesamiento temporal permite la integración de secuencias de acción necesarias para la generación de pensamientos y comportamientos, la detección de patrones emergentes y la predicción de resultados futuros (Allman y Meck, 2012b; Buonomano, 2017; Coelho et al., 2004). En consecuencia, la capacidad humana para procesar el tiempo es fundamental para interactuar y sobrevivir en un entorno dinámico (Zakay, 2014).

### ***2.1 Taxonomía del tiempo***

Al igual que el espacio, el tiempo constituye una dimensión fundamental de los datos sensoriales (Paton y Buonomano, 2018) que comprende una amplia gama de cálculos diferentes e implica varios circuitos y mecanismos subyacentes (Paton y Buonomano, 2018). Por lo que es primordial el establecimiento de una taxonomía

correcta del tiempo, para así determinar los mecanismos y circuitos de los diferentes procesos y capacidades temporales (Meck e Ivry, 2016; Paton y Buonomano, 2018). No existe un consenso general para la clasificación de la temporalidad, sin embargo, se han identificado ciertas dimensiones críticas para la definición de una taxonomía adecuada en función de los mecanismos y circuitos neurales implicados: 1) modalidad, 2) duración y 3) patrones de tiempo (Paton y Buonomano, 2018; Lad et al., 2020).

### **2.1.1 Modalidad**

El tipo de interacción con el entorno determina la modalidad de la capacidad o tarea temporal, ya sea perceptiva o motora.

**2.1.1.1 Perceptiva.** La modalidad perceptiva se basa en el análisis de las relaciones temporales, externas, por lo que depende de la entrada sensorial y requiere un juicio de estimación o discriminación (Paton y Buonomano, 2018). Esta modalidad es reconocida en la literatura como *percepción temporal* (en inglés *temporal perception*) y permite la estructuración de las experiencias mentales del tiempo (O'Regan et al., 2017). La percepción del tiempo distingue al menos dos fuentes principales: el juicio del paso del tiempo y la evaluación de la duración del intervalo (O'Regan et al., 2017; Buonomano, 2017).

**2.1.1.2 Motora.** La modalidad motora implica la imposición de la estructura temporal en el mundo a través de la acción. Es decir, una respuesta motora cronometrada internamente para la organización temporal de los actos motores o cognitivos (Paton y Buonomano, 2018). Esta modalidad es conocida en la literatura como *temporalidad motora* (en inglés *timing*) y permite regular el tiempo de las acciones motoras (O'Regan et al., 2017).

Estas modalidades se ubican en un continuo, ya que pueden existir tareas exclusivas a cada una, como también tareas que involucren la coordinación de ambas (Paton y Buonomano, 2018). Para hacer referencia a ambas modalidades (percepción temporal y sincronización motora), Rubia y Smith (2004) proponen utilizar el término “*gestión cognitiva del tiempo*” (Gómez et al., 2014).

### **2.1.2 Duración**

Como sostiene Grondin (2010), el ser humano tiene la impresión de que el tiempo físico es un flujo continuo que puede dividirse indefinidamente en unidades más pequeñas. Dada la naturaleza cambiante del entorno, la mayoría de los organismos han desarrollado sistemas de cronometraje biológico que les permiten medir el tiempo a diferentes escalas y así desplegar múltiples procesos (Agostino et al., 2018). Se han identificado diferentes escalas temporales, abarcando más de doce órdenes de magnitud, desde microsegundos hasta estaciones (Agostino et al., 2018).

La mente humana puede utilizar información temporal de diferentes escalas de tiempo, cada una de las cuales contribuye a capacidades específicas (Basgol et al., 2021). El rango de milisegundos a minutos, conocido como *intervalos de tiempo*, es crucial para muchas formas de procesamiento motor y cognitivo (Basgol et al., 2021). Los intervalos temporales más investigados van desde unos 100 ms hasta varios segundos (Grondin, 2020). Existe evidencia de que la escala hasta los milisegundos o sub-segundo es importante para el control motor (Sober et al., 2018) y para producir el habla (Schirmer, 2004). Por otro lado, la escala entre los segundos y los minutos o supra-segundo es fundamental para la memoria de trabajo y otras funciones cognitivas (Mathews y Meck, 2016), así como para la producción de secuencias de acción (Lošák et al., 2016). De acuerdo con la duración de estos intervalos (cortos o largos), distintos modos de

procesamiento de la información y correlatos neurales son reclutados (Lad et al., 2020). Los intervalos cortos se procesan a nivel automático, mientras que los intervalos más largos requieren de la participación de procesos cognitivos de control como la atención (Rammsayer, 2008).

### **2.1.3 Patrones de tiempo**

La dimensión vinculada a los patrones de tiempo distingue a los intervalos simples de los complejos. Los intervalos simples consisten en duraciones estándar y aisladas (p. ej., una nota musical o sonido) y los complejos en patrones compuestos de información temporal global (p. ej., habla, tempo) (Paton y Buonomano, 2018; Lad et al., 2020). Al igual que la dimensión relacionada con la duración, la investigación ha reportado que cada tipo de patrón involucra diferentes circuitos neurales y funciones cognitivas asociadas (Paton y Buonomano, 2018).

## **2.2 Estudio del tiempo**

Existen distintas formas de estudiar la temporalidad, desde análisis conductuales para establecer parámetros de habilidad de ejecución, hasta estudios funcionales para identificar los sustratos y conectividad neural subyacente a la actividad. Para esto, se han desarrollado diferentes metodologías y herramientas de estudio (p. ej., psicofísicas, neurofisiológicas, de neuroimagen) que permiten la caracterización de múltiples aspectos de la capacidad humana para percibir subjetivamente el tiempo.

Inicialmente, los métodos de estudio para evaluar las capacidades de procesamiento temporal se adoptaron de los procedimientos clásicos de la psicofísica. (Grondin, 2008; Kingdom y Prins, 2016; Gescheider 1997). La psicofísica estudia la cuantificación de respuestas sensoriales a estímulos físicos (Kingdom y Prins, 2016). A partir de la investigación animal se identificaron distintas tareas que se han aplicado para

estudiar la capacidad de *gestión del tiempo* en humanos, de acuerdo con paradigmas cognitivos (Basgol et al., 2021).

### **2.2.1 Paradigmas experimentales**

Los paradigmas de percepción del tiempo se utilizan para investigar la capacidad subjetiva de un individuo para evaluar intervalos de tiempo (O'Regan et al., 2017). Adicionalmente, a las dimensiones descritas anteriormente para el establecimiento de la taxonomía del tiempo, existen otros criterios que permiten la clasificación de los paradigmas y tareas para el estudio de la temporalidad. Estos criterios parten de una visión fenomenológica del tiempo y de su naturaleza dual en el comportamiento humano. Esta dualidad se compone por dos modos temporales, el de acción y el de reflexión (Michon, 1990). El primer modo de acción expresa el tiempo implícitamente, pero no está definida por ninguna representación temporal (Michon, 1990). El modo reflexivo constituye, en cambio, la estructura conceptual explícita a partir de la cual se expresa la conciencia de las relaciones temporales (Michon, 1990).

Con base en este análisis, Coull y Nobre (2008) proponen la clasificación de temporalidad implícita y explícita dependiendo del uso de la información temporal. Las tareas implícitas no son de naturaleza temporal en sí mismas, pero involucran estímulos sensoriales con propiedades temporales. Mientras que las explícitas requieren de un juicio de estimación abierto o manifiesto de una duración o intervalo temporal (Coull y Nobre, 2008). Estos juicios explícitos sobre el tiempo pueden ser de tipo prospectivo o retrospectivo (Grondin, 2020) y se basan en procesamientos cognitivos diferentes (Zakay, 2012; Grondin, 2020). La experiencia del tiempo se denomina prospectiva cuando está relacionada con la duración de un intervalo en curso y el sujeto es consciente de la necesidad de juzgar esa duración y le presta atención (Zakay, 2012; Grondin, 2020). Por el contrario, si el sujeto no es consciente de la necesidad de juzgar la duración hasta la

terminación de un intervalo objetivo, la experiencia del tiempo es retrospectiva y depende de la memoria (Zakay, 2012; Grondin, 2020; Block, 1989).

Las experiencias temporales prospectivas y retrospectivas constituyen los paradigmas experimentales más empleados para el estudio de la percepción temporal. El diseño prospectivo es el más usado en la investigación, ya que supone una mayor variedad de tareas que el diseño retrospectivo. Por lo tanto, existe más evidencia sobre el rendimiento en este tipo de tareas (Mioni et al., 2020; Grondin et al., 2010; Michon, 1990).

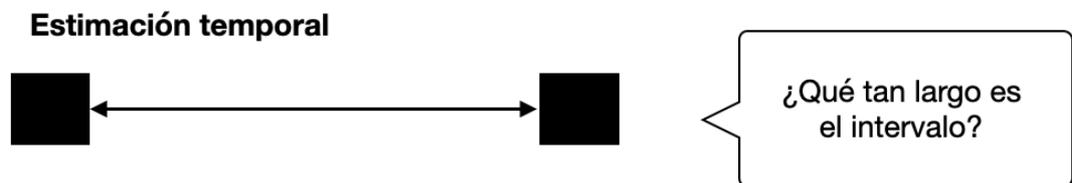
### **2.2.2 Métodos específicos de investigación de la percepción temporal**

Dado que la percepción del tiempo puede adoptar varias formas, los intervalos pueden ser cuantificados a partir de distintas tareas circunscritas a los paradigmas (O'Regan et al., 2017). En el estudio de la percepción temporal se suelen distinguir cuatro categorías importantes y clásicas de métodos específicos:

**2.2.2.1 Estimación temporal (verbal).** Tras la presentación de un intervalo, el sujeto debe estimar verbalmente la duración de este en unidades temporales, como segundos o minutos (Grondin et al., 2010). Ver Figura 1.

**Figura 1**

*Representación gráfica de la tarea de estimación temporal*

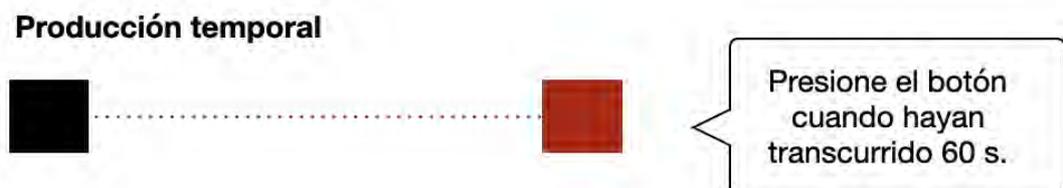


*Nota.* Los cuadrados negros indican la presentación del estímulo y el cuadrado de texto incluye la instrucción para el participante. Figura creada por el autor, basada en la figura de Jones y Jahanshahi, 2014.

**2.2.2.2 Producción temporal.** El sujeto recibe la especificación de un intervalo objetivo en unidades temporales y posteriormente produce este intervalo, mediante golpes con el dedo o presionando un botón para marcar el inicio y el final del intervalo (Grondin et al., 2010). Ver Figura 2.

**Figura 2**

*Representación gráfica de la tarea de producción temporal*



*Nota.* Los cuadrados negros indican la presentación del estímulo y los cuadrados rojos indican la respuesta del participante. El cuadrado de texto incluye la

instrucción para el participante. Figura creada por el autor, basada en la figura de Jones y Jahanshahi, 2014.

**2.2.2.3 Reproducción temporal.** Tras la presentación de un intervalo objetivo (sonido continuo o destello), el sujeto debe reproducir la duración de este por medio de alguna operación (Grondin et al., 2010). Ver Figura 3.

### Figura 3

*Representación gráfica de la tarea de reproducción temporal*

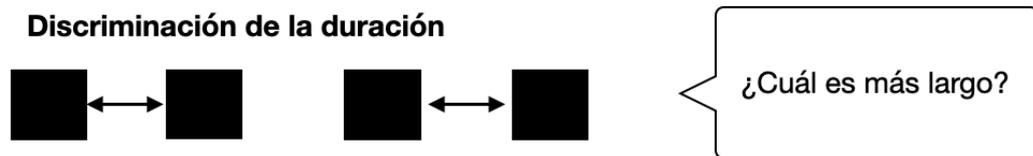


*Nota.* Los cuadrados negros indican la presentación del estímulo y los cuadrados rojos indican la respuesta del participante. El cuadrado de texto incluye la instrucción para el participante. Figura creada por el autor utilizando la aplicación, basada en la figura de Jones y Jahanshahi, 2014.

**2.2.2.4 Comparación temporal (discriminación).** El sujeto debe emitir un juicio de la duración relativa de intervalos que le han sido presentados sucesivamente y que son marcados a partir de sonidos o destellos, e indicar cuál de los dos intervalos es más largo o corto mediante la pulsación de un botón (Grondin et al., 2010). Ver Figura 4.

**Figura 4**

*Representación gráfica de la tarea de discriminación de la duración*



*Nota.* Los cuadrados negros indican la presentación del estímulo y el cuadrado de texto incluye la instrucción para el participante. Figura creada por el autor, basada en la figura de Jones y Jahanshahi, 2014.

Existen varias formas de comparar las duraciones relativas de varios intervalos, dando lugar a las siguientes subclasificaciones:

- *Elección forzada.* Las tareas de elección forzada (AFC, del inglés *Alternative Forced-Choice*) consisten en la elección entre dos (2AFC) o más alternativas. Si se presenta primero el intervalo estándar y después el de comparación, la elección forzada sería con método de recordatorio. En cambio, si la presentación de los intervalos estándar y los de comparación varían entre ensayos sería con método itinerante (Grondin et al., 2010).
- *Estímulo único.* En esta variación del enfoque de la comparación de intervalos, el sujeto no compara intervalos consecutivos, sino que tras la presentación de un único intervalo emite un juicio en el que clasifica al intervalo según su duración: corto o largo (Grondin et al., 2010). Existen algunas variaciones de este tipo de tarea, entre los más comunes el de bisección y el de generalización temporal.
  - El método de bisección consiste en la presentación inicial de los intervalos ancla y estándares y posteriormente se presentan una

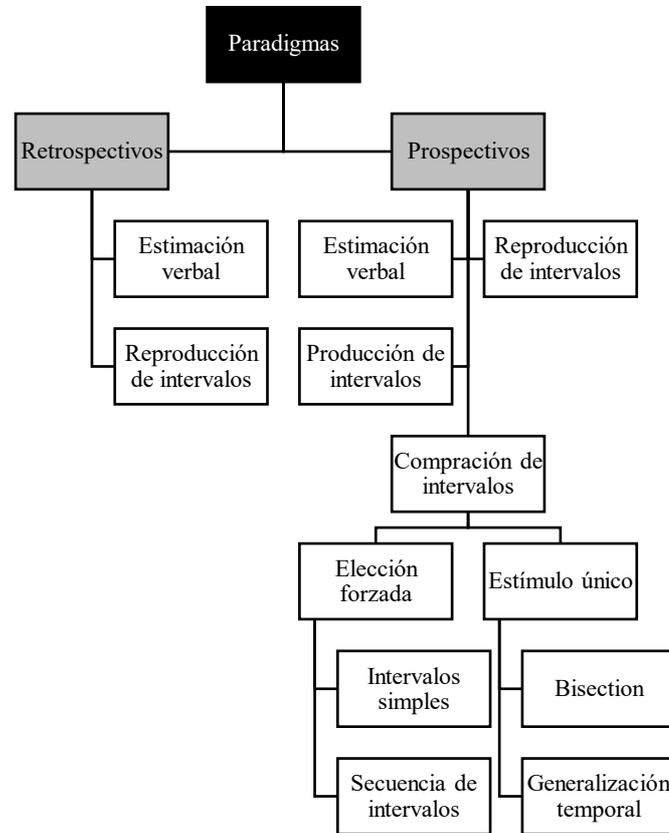
serie de intervalos en los que el sujeto debe categorizar al intervalo como más cercano a uno de los intervalos de anclaje (Grondin et al., 2010).

- El procedimiento de la generalización temporal consiste en la presentación repetida de un intervalo estándar y el sujeto debe indicar si es que los intervalos subsiguientes tienen la misma duración del estándar respondiendo sí o no. La instrucción puede ser la detección de cualquier asincronía en la serie de intervalos presentados (Grondin et al., 2010).

Cada una de las categorías anteriores comprende tareas diferentes que varían en función de las dimensiones de la taxonomía del tiempo (modalidad, duración y los patrones temporales), pero que por sí solas no brindan información detallada sobre los mecanismos y circuitos neuronales subyacentes (Paton y Buonomano, 2018). Por lo tanto, para el estudio de la temporalidad se debe considerar, tanto las dimensiones los paradigmas y las tareas descritas, como se muestra a continuación en la Figura 5.

**Figura 5**

*Principales métodos utilizados para estudiar la percepción del tiempo a nivel explícito*



*Nota.* Figura creada por autor, adaptada y traducida al castellano de Grondin, 2010. Clasificación de tareas explícitas, según paradigmas retrospectivos y prospectivos de la percepción temporal. Se incluyen tareas de diferentes duraciones y patrones temporales.

### **2.2.3 Propiedades y variables dependientes de la percepción temporal**

Dado que la percepción temporal carece de receptores o estímulos específicos, pero constituye una dimensión fundamental de los datos sensoriales (Paton y Buonomano, 2018), ha sido importante determinar si el tiempo interno obedece a algunas leyes o principios a los que se adhieren los otros sentidos (Grondin, 2014). Los métodos

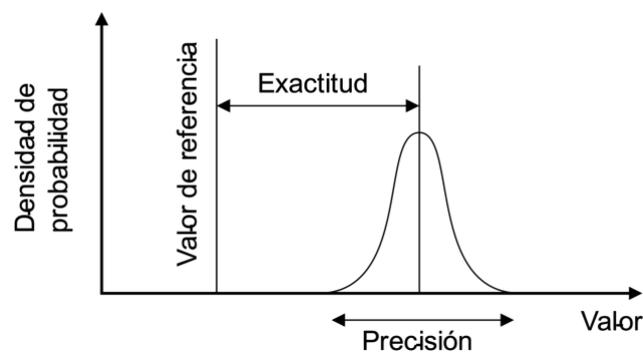
psicofísicos han revelado que la percepción temporal comparte muchas características de las modalidades sensoriales (Fraisse, 1984).

La percepción temporal posee una variedad de características o índices derivados de las funciones psicofísicas, tales como la relación lineal entre la intensidad de la percepción y la magnitud de los estímulos externos; así como el aumento de la varianza escalar (Ley de Weber) como resultado del incremento de la magnitud del estímulo físico (Allman et al., 2014; Kingdom y Prins, 2016; Villate y Buonannote, 2016).

Para comprender mejor estas propiedades es importante mencionar que la valoración del rendimiento en las distintas tareas temporales se analiza en términos de exactitud y precisión de la respuesta dada a lo largo de una serie de ensayos (Grondin, 2020). La exactitud es la cercanía de la medida al valor real y la precisión es la mínima dispersión de un conjunto de valores (Thöenes y Oberfeld, 2017). La desviación de estas variables produce errores, el error de exactitud se conocen como error constante, en cambio, el de precisión como error variable (Thöenes y Oberfeld, 2017; Grondin, 2020). Ver Figura 6.

**Figura 6**

*Exactitud y precisión*



*Nota.* La exactitud indica la proximidad de los resultados de la medición con respecto al valor verdadero, mientras que la precisión indica la reproductibilidad de la medida.

Exactitud y precisión 02 [Ilustración pictórica], por Dnu72, 2013, Wikimedia Commons ([https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/24/Exactitud\\_y\\_precisi%C3%B3n\\_02.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/24/Exactitud_y_precisi%C3%B3n_02.svg)). CC BY-SA 3.0

La capacidad para emitir juicios exactos o cercanos a los valores reales podría reformularse en términos de la ley psicofísica. Para la psicofísica, un factor fundamental es la relación entre la magnitud psicológica y el valor físico (Grondin, 2014). Para determinar de qué manera la magnitud psicológica aumenta en relación con la magnitud física del tiempo se aplica la ley de potencia. Esta ley establece que la relación entre los estímulos y las sensaciones derivadas varía en función de un exponente dependiendo de la modalidad del atributo mental y la magnitud física. En el caso particular del tiempo, el valor del exponente es cercano a uno (Grondin, 2014).

Adicionalmente, a la ley psicofísica otro componente importante es la variabilidad en la experiencia sensorial o coeficiente de variación en la precisión (CV; relación entre la desviación estándar y la media de la muestra) (Allman et al., 2014; Grondin, 2020) que se describe en términos de la fracción de Weber. En el ámbito del tiempo subjetivo, a veces se hace referencia a la propiedad escalar del tiempo, en lugar de la ley de Weber (Allman et al., 2014; Grondin, 2020). En la percepción temporal el CV debería ser constante a lo largo de un rango de duraciones, ya que aumenta linealmente con la duración del intervalo a cronometrar (Allman et al., 2014; Grondin, 2020). Como se describirá más adelante, la variabilidad temporal es esencial para la comprensión de una de las aproximaciones teóricas más relevantes acerca de la percepción temporal conocida como la teoría de la expectativa escalar.

### **2.2.4 Efecto de la modalidad sensorial y la multimodalidad**

La percepción temporal incluye a todos los canales sensoriales (Fontes et al., 2016). Cualquier estímulo sensorial, con un inicio y un fin, tienen duración, por lo tanto, el tiempo puede ser estimado a partir de distintas modalidades sensoriales (Bueti, 2011; Basgol et al., 2021). La duración percibida depende del tipo de modalidad evaluada, ya que el procesamiento neuronal del tiempo difiere entre los sentidos (Vroomen y Keetels, 2010). Existe más evidencia disponible de las diferencias entre los estímulos auditivos y visuales, siendo los intervalos auditivos percibidos como más largos y con menos variabilidad que los visuales (Grondin, 2010). Adicionalmente, debido a que se accede a las características de los eventos a través de varios sentidos, existe evidencia de que la percepción subjetiva del tiempo se forma a partir de la interacción entre varias modalidades sensoriales (Michon, 1990; Bausenhart et al., 2014; Basgol et al., 2021).

### ***2.3 Bases neurales y correlatos funcionales de la temporalidad***

Comprender cómo el cerebro genera una representación del tiempo ha sido uno de los objetivos centrales de la investigación neurocientífica. La temporalidad posee un mecanismo neural complejo y ha sido un reto estudiarlo debido a la dificultad para separar a la percepción del tiempo de otras funciones cognitivas (Alústiza et al., 2016). Se han propuesto distintos enfoques sobre las bases biológicas de la gestión del tiempo, entre estas se destacan tres perspectivas: La primera considera a la capacidad de cronometraje ubicua, que no depende de ningún mecanismo central o reloj interno (Merchant et al., 2013; Grondin, 2020). La segunda perspectiva plantea un mecanismo de cronometraje central o estructura dedicada al cronometraje en el cerebro (Merchant et al., 2013; Grondin, 2020). La tercera perspectiva se deriva de varios estudios que reportan la participación de redes extensas de regiones cerebrales en la temporalidad (Buhussi y Meck, 2005; Lewis y Miall 2003). Propone un mecanismo con dos niveles de

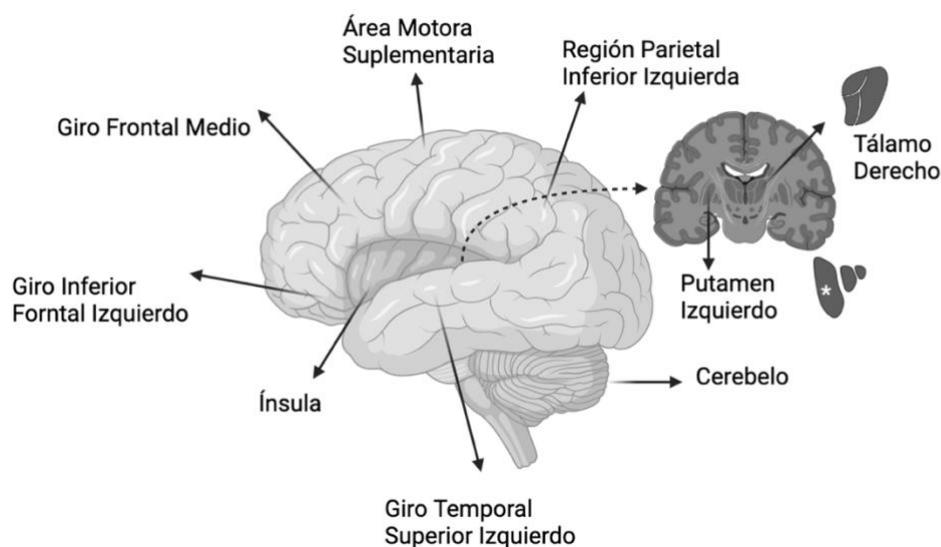
responsabilidad y participación: una red básica cuyas estructuras contribuyen siempre y estructuras adicionales que contribuyen en ciertos contextos o situaciones específicas (Merchant et al., 2013; Grondin, 2020).

### 2.3.1 Circuito neural de la temporalidad

Se ha evidenciado la existencia de una red neuronal de temporalidad (Stevens et al., 2007; Wiener et al., 2010). Dos meta-análisis relevantes, de estudios de neuroimagen sobre la percepción temporal, identificaron un circuito neural de temporalidad en sujetos sanos que implicaba un grupo de regiones corticales (área motora suplementaria [AMS], la ínsula, la región frontal inferior izquierda, la circunvolución frontal media, la región parietal inferior izquierda, la circunvolución temporal superior izquierda) y subcorticales (el tálamo derecho, el cerebelo y el putamen izquierdo) (Ortuño et al., 2011; Wiener et al., 2010). Ver Figura 7.

#### Figura 7

##### *Circuito neural de la temporalidad*



*Nota.* Figura creada por el autor utilizando BioRender.com, basada en los resultados de Ortuño et al., 2011.

Sin embargo, estudios que han manipulado la dificultad de la tarea sugieren que algunas de las áreas implicadas son esenciales para la temporalidad y otras se activan simultáneamente en respuesta a las demandas cognitivas de la tarea (Livesey et al., 2007; Radua et al., 2014).

Entre las estructuras vinculadas específicamente a la temporalidad independientemente de la dificultad de la tarea se han reportado a la circunvolución frontal inferior/ínsula, la circunvolución supramarginal izquierda y al putamen izquierdo (Livesey et al., 2007). Por otro lado, entre las estructuras implicadas en la temporalidad, pero que están más relacionadas con la demanda de la tarea se encuentran el lóbulo parietal inferior derecho, la AMS bilateral y las regiones dorsales del córtex prefrontal (Livesey et al., 2007). Adicionalmente, se han identificado estructuras que parecen asociarse con procesos de temporalidad, así como a procesos cognitivos, tales como el AMS, el lóbulo parietal inferior, y algunas regiones dorsales del córtex prefrontal derecho (Livesey et al., 2007). Finalmente, se reportan dos áreas cuya implicación es indefinida: el cerebelo dorsolateral y el córtex prefrontal lateral (Livesey et al., 2007).

### **2.3.2 Estructuras neurales y aspectos de la temporalidad**

Un meta-análisis más reciente, realizado por Nani et al. (2019), analizó las estructuras cerebrales relacionadas con distintos aspectos de la temporalidad según las dimensiones de modalidad (perceptivo-motor) y duración (sub-segundos/supra-segundos). Los resultados apoyan la noción de que los diferentes procesos y capacidades temporales involucran mecanismos y circuitos distintos (Buhusi y Meck, 2005). Sin embargo, los autores al comparar la modalidad motora frente a la perceptiva encontraron perfiles similares con la diferencia de que la modalidad motora implica más áreas subcorticales y parietales que la perceptiva. En relación con la duración, los patrones de activación entre tareas sub y supra segundo, no difirieron mayormente, ya que ambas

reclutan áreas corticales y subcorticales. No obstante, las áreas subcorticales se involucran más en las tareas sub-segundo y las corticales en las supra-segundo (Nani et al., 2019). Esto coincide con la idea de que los intervalos por debajo del rango de un segundo dependen más de procesos sensoriales automáticos y, en cambio, los intervalos de más de un segundo dependen más de funciones cognitivas (Lewis y Miall, 2003; Rammsayer, 1999).

Nani et al. (2019) resaltan que, a pesar de las diferencias encontradas entre las dimensiones evaluadas, existe evidencia de activaciones corticales y subcorticales comunes a todas las tareas. Estos patrones incluyen a la ínsula, la circunvolución frontal superior, medial e inferior, la circunvolución precentral, la circunvolución del cíngulo, la circunvolución temporal superior, el claustró, el cuerpo estriado (putamen y caudado). A continuación, se incluye la Tabla 1 que resume las funciones de las áreas mencionadas en el meta-análisis realizado por Nani et al. (2019).

**Tabla 1**

*Estructuras asociadas a la percepción temporal*

Región	Función asociada
Ínsula	Integrar diferentes señales procedentes del mundo exterior y del interior del organismo, una función que es fundamental para construir una sensación interoceptiva del estado del cuerpo. Esto está relacionado con la formación de nuestros sentimientos internos momento tras momento, cuyo desarrollo estaría en la base de nuestra experiencia interna de la duración.
Corteza frontal (superior, medio, circunvolución inferior)	La implicación de estas regiones vincula a los procesos cognitivos de orden superior, como la atención y la memoria de trabajo, para realizar tareas de estimación del tiempo. En particular, el AMS (que corresponde a partes de las

---

	<p>circunvoluciones frontales superiores y mediales) se ha asociado de forma diversa con el procesamiento sensorial y sensorio-motor de los intervalos temporales. Las activaciones de esta región, no solo se asocia con la duración, sino también con la naturaleza de la tarea. Ya que las activaciones caudales parecen estar más relacionadas con la condición motora, mientras que las activaciones rostrales parecen relacionarse más con la condición no motora (o perceptiva).</p>
<p>Circunvolución precentral (especialmente izquierda)</p>	<p>La activación de esta región puede estar relacionada con el ensayo de información y con la atención dirigida.</p>
<p>Circunvolución del cíngulo</p>	<p>Se encuentra relaciona con la emoción, la sensación y la acción. La corteza cingulada anterior (CCA) está conectada con la ínsula anterior, y ambas forman parte de la red de saliencia. Podrían apoyar la aplicación del control atencional y ejecutivo en las tareas temporales.</p>
<p>Circunvolución temporal superior</p>	<p>Relacionados con la discriminación temporal y la reproducción de estímulos auditivos, así como con la generación de ritmos aprendidos a través de la modalidad auditiva.</p>
<p>Claustro</p>	<p>El claustro parece integrar diferentes sensaciones en una representación consciente unitaria, es decir, que puede servir de "detector de sincronías", capaz de elaborar patrones temporales de orden superior para coordinar y vincular la información procedente de todo el cerebro.</p>
<p>Estriado</p>	<p>Relacionados con la percepción del tiempo. Debido a sus numerosas conexiones con regiones corticales, esta estructura subcortical desempeñaría el papel de un "reloj interno" capaz de integrar la actividad cortical oscilatoria.</p>

---

*Nota.* Resumen de Nani et al., 2019.

### 2.3.3 Sistema común de magnitudes en el cerebro

Los estímulos poseen varias propiedades medibles (p. ej., espacio, duración, número, volumen) que se detectan y utilizan a nivel sensorio-motor para la ejecución de acciones. Existe evidencia de que las habilidades de percepción de diferentes magnitudes no están aisladas (Cona et al., 2021) y es probable que exista un sistema común de representación de magnitudes en el cerebro. Esta idea fue propuesta por Walsh (2003) en su *Teoría de la Magnitud* (ATOM), en la que sostiene que las propiedades de los estímulos son procesados en un sistema común de magnitudes situado en el córtex parietal inferior.

Un meta-análisis llevado a cabo por Cona et al. (2021) amplió esta propuesta tras identificar regiones cerebrales comúnmente reclutadas (ínsula bilateral, área motora pre-suplementaria, opérculo frontal derecho y surcos intra-parietales) para procesar propiedades espaciales y temporales. A partir de esta evidencia se establece la *Teoría del Gradiente de Magnitud* (GradiATOM) que propone que estas estructuras parecen constituir el sistema neural de la magnitud central y que la organización por gradientes facilita la transformación e integración de distintas magnitudes (Basgol et al., 2021).

Como se ha evidenciado, múltiples estructuras y procesos han sido vinculados con la temporalidad y sus distintas dimensiones, denotando su estrecha relación con distintos dominios cognitivos y la importancia de esta capacidad para el funcionamiento normal.

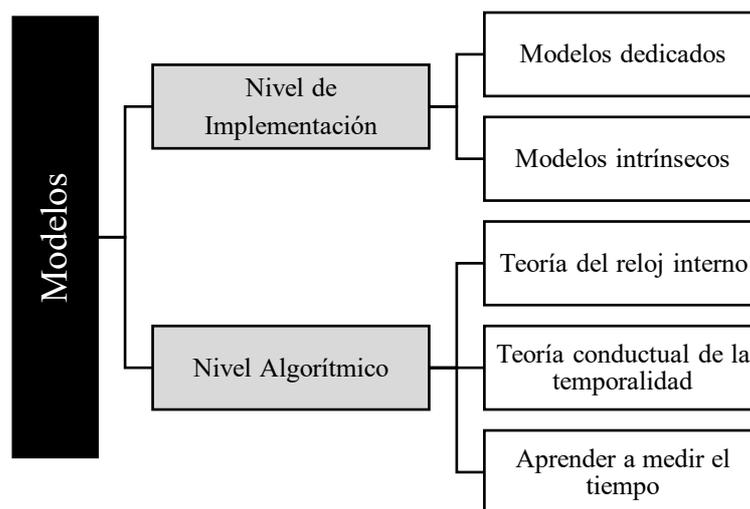
## 2.4 Aproximaciones teóricas

Dada la relevancia de la percepción temporal para la cognición y comportamiento humano, ha sido un tema muy investigado y teorizado. A través de los años y desde distintos enfoques, una diversidad de modelos teóricos ha sido propuesta para explicar los mecanismos anatómicos y funcionales de la percepción temporal. Algunos modelos compiten entre sí, otros se complementan, algunos explican solo aspectos puntuales y

otros han sido descartados por falta de plausibilidad biológica. A continuación, se describirán algunos de los modelos clásicos más influyentes del procesamiento de información temporal en relación con los sistemas cognitivos naturales. Estos modelos han sido clasificados según la propuesta de Marr (1982) que distingue entre modelos de implementación y algorítmicos, como se muestra en la Figura 8.

### Figura 8

*Modelos de los sistemas cognitivos naturales de la percepción temporal*



*Nota.* Figura creada por el autor, adaptada y traducida al castellano de Basgol et al., 2021.

Como parte de los modelos de implementación, se pueden distinguir dos marcos generales para la explicación de la percepción temporal, los dedicados y los intrínsecos. Los modelos dedicados sostienen que las funciones específicas del procesamiento de la información temporal se localizan en una misma región del cerebro. Por el contrario, los

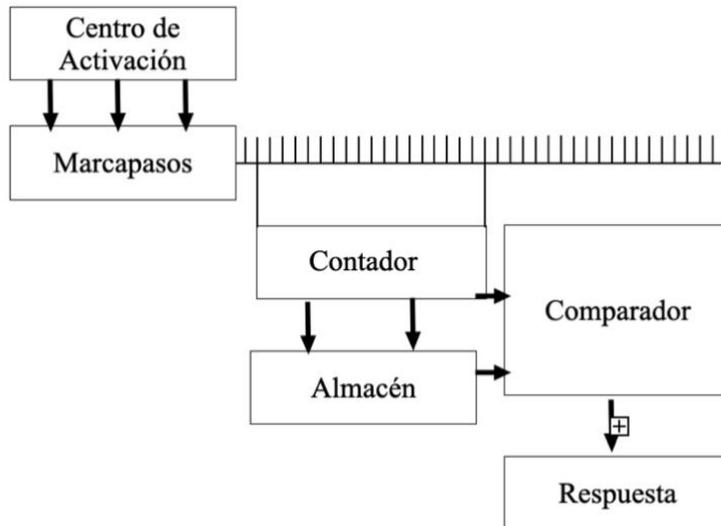
modelos intrínsecos afirman que no existe un locus neurológico para la percepción del tiempo, sino más bien que la percepción de las duraciones surge de la dinámica entre poblaciones neuronales distribuidas (Ivry y Schlerf, 2008; Allman et al., 2014; Correa et al., 2006).

Otro enfoque influyente está basado en el procesamiento de la información a nivel algorítmico, popularmente conocido como la teoría del reloj interno. Esta teoría sustenta la existencia de representaciones temporales y procesos especializados en su percepción (Basgol et al., 2021). Como parte de este enfoque se han propuesto modelos especializados y clásicos como el *Oscilador Temporal Interno* (Treisman, 1963) y el *Cronometraje Escalar* (Gibbon et al., 1984) que se revisan a continuación.

Según el modelo del *oscilador temporal interno* (Treisman, 1963; Suárez et al., 2018), cuando un estímulo es percibido, los componentes del reloj interno calculan la duración subjetiva. El reloj interno se compone de un marcapasos que emite una serie de pulsiones a una frecuencia regular, un contador (acumulador) y un interruptor. Cuando el estímulo se presenta, el interruptor que conecta al marcapasos con el contador se cierra, permitiendo que las pulsiones ingresen al contador donde son acumulados, para luego ser enviadas a un almacén de memoria a corto plazo. Una vez que el estímulo desaparece, el interruptor se abre nuevamente. Ver Figura 9.

**Figura 9**

*Representación del modelo del oscilador temporal interno*



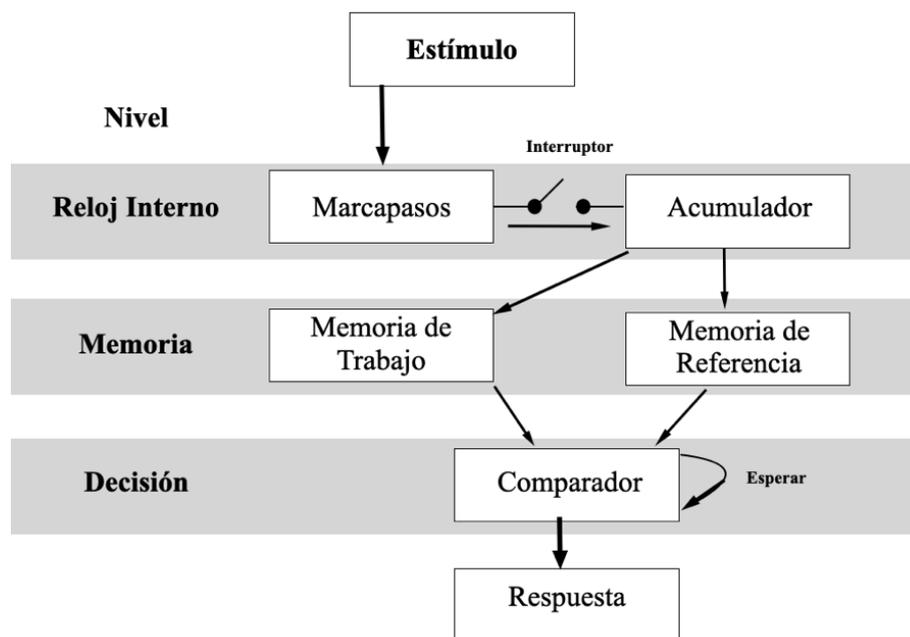
*Nota.* Modelo del reloj interno (los componentes se describen en el texto). Figura creada por el autor, adaptada y traducida al castellano de Treisman, 1963.

El modelo de *cronometraje escalar* se fundamenta en la *Teoría de la Expectancia Escalar* (Gibbon y Church, 1977). Según este, la percepción temporal se genera a partir de un sistema de procesamiento que consta de cinco módulos distribuidos en tres niveles (ver Figura 10). En el primer nivel, del reloj interno, el estímulo activa al marcapasos produciendo pulsos regulares (rango que oscila de segundos a minutos). Los pulsos alcanzan al interruptor y este se cierra hasta que los pulsos se registran y se suman de manera absoluta en el acumulador. Al concluirse el intervalo de tiempo, los pulsos son transferidos al segundo nivel de memoria, específicamente a la memoria de trabajo, donde se almacenan y posteriormente se comparan con la información previamente almacenada en la memoria de referencia. La información almacenada en la memoria de trabajo se utiliza únicamente si existe un periodo entre el estímulo y la respuesta, al contrario, la memoria de referencia guarda permanentemente esta información. Por último, la

información alcanza el tercer nivel, de decisión que se encarga de comparar la información de la memoria de trabajo con la de la memoria de referencia, y con base en esta comparación se emite una respuesta (Gibbon et al., 1984).

**Figura 10**

*Representación del modelo de cronometraje escalar*



*Nota.* Modelo de procesamiento de la información. La fila superior describe un proceso de reloj con un marcapasos que genera pulsos que pasan a un acumulador para la memoria de trabajo (fila central). Tras el refuerzo, el contenido de la memoria de trabajo se almacena en una memoria de referencia para su posterior comparación en ensayos posteriores con el valor actual de la memoria de trabajo. Figura creada por el autor, adaptada y traducida al castellano de Gibbon et al., 1984.

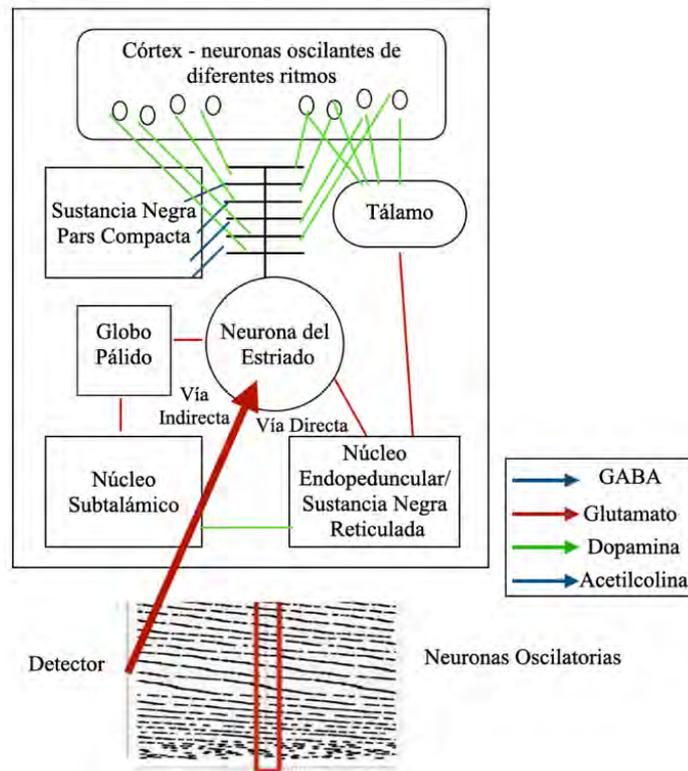
El modelo de *cronometraje escalar* es uno de los más influyentes, ya que ha tenido éxito en la predicción de las conductas temporales en seres humanos (Church, 2003). Sin embargo, se ha descartado a nivel biológico la idea del marcapasos-acumulador (Turgeon et al., 2016) y se ha establecido un consenso acerca de que el procesamiento temporal

depende de una amplia red neuronal y no de una estructura única (Maniadakis y Trahanias, 2011). Adicionalmente, el funcionamiento de este sistema depende de factores como la escala temporal, la tarea y su dificultad, la modalidad de los estímulos, entre otros factores internos y externos (Suárez et al., 2018).

Por último, la *Teoría de la Frecuencia de Latido del Estriado* (SBF, del inglés *Striatal Beat Frequency*, SBF), es más reciente que las anteriores. Esta teoría propone un reloj interno más probable a nivel biológico que surge de la actividad oscilatoria del estriado (Droit-Volet, 2013). Este modelo incorpora al modelo de *cronometraje escalar* estructuras celulares y de neurotransmisión (Droit-Volet, 2013). Sugiere que las neuronas corticales y talámicas funcionarían como el reloj interno, la vía córtico-estriatal representarían la memoria y las neuronas del estriado la fase de decisión (Droit-Volet, 2013). Ver Figura 11.

**Figura 11**

*Principales componentes del modelo de frecuencia de latido del estriado*



*Nota.* La actividad en la corteza se sincroniza con la aparición de un estímulo relevante, tras lo cual la actividad cortical se reanuda con una variedad de períodos oscilatorios. La actividad coincidente de un subconjunto de estas neuronas corticales es detectada por las neuronas espinosas del estriado. La salida de estas neuronas es integrada por los núcleos de salida de los ganglios basales y retransmitida al tálamo para la expresión del comportamiento. La actividad talámica también puede modular dinámicamente la actividad cortical y estriatal a través de múltiples bucles abiertos y cerrados. Figura creada por el autor, adaptada y traducida al castellano de Droit-Volet, 2013.

Existen muchos otros enfoques propuestos para darle sentido a la teoría del reloj interno. Examinar todas las teorías propuestas, va más allá del objetivo de este trabajo, pero su breve revisión ha permitido ilustrar la importancia de los procesos cognitivos y de las estructuras neurales para la percepción temporal. Gracias al avance en la investigación y a la aplicación de diversos métodos los modelos explicativos siguen

evolucionando y dilucidando diferentes aspectos conductuales y neuroanatómicos de la temporalidad (Matthews y Meck, 2016; Bartholomew et al., 2015; Weiner et al., 2010; Ortuño et al., 2011).

## ***2.5 Factores que influyen en la percepción del tiempo***

### **2.5.1 Desarrollo de la percepción temporal**

Se ha documentado, consistentemente, que la capacidad de los seres humanos para el procesamiento temporal se adquiere gradualmente durante el desarrollo normal (Buhusi y Meck, 2005; Brannon et al., 2008; Zélandi y Droit-Volet, 2011; Droit-Volet y Zélandi, 2013; Brannon et al., 2008; Merchant et al., 2013; Qu et al., 2021). Desde muy temprana edad, alrededor de los cuatro meses, los seres humanos adquieren esta capacidad al ser sensibles a los intervalos entre estímulos (Brannon et al., 2004; Brannon et al., 2008; Zélandi y Droit-Volet, 2011). Aproximadamente a los tres años, se alcanza un desarrollo similar al de los adultos; y la sensibilidad, así como la percepción de relaciones más complejas, incrementa con la edad hasta alcanzar su madurez a los 11 años (Droit-Volet y Wearden, 2002; Allman et al., 2012b; Basgol et al., 2021).

Así como el procesamiento temporal se desarrolla desde etapas tempranas, se ha identificado el deterioro de este con el envejecimiento (Coelho et al., 2004; Turgeon et al., 2016; Riemer et al., 2021; Tapia et al., 2022). Dado que el circuito-estriado que apoya al funcionamiento de la temporalidad es uno de los más sensibles a los cambios cognitivos con la edad (Klostermann et al., 2012; Merchant et al., 2013; Turgeon et al., 2016), el deterioro de las habilidades temporales (disminución de la exactitud y aumento en la variabilidad) parece asociarse a un proceso normal de envejecimiento (Klostermann et al., 2012; Turgeon et al., 2016).

### **2.5.2 Inteligencia general y percepción temporal**

En uno de los estudios más amplios de percepción temporal realizados en población normal ( $n= 647$ ), se demostró una fuerte correlación entre rendimiento en una batería cognitiva estandarizada y el rendimiento en las tareas de discriminación de la duración y tareas de producción temporal (Bartholomew et al., 2015). Los investigadores utilizaron 11 pruebas cognitivas estandarizadas como medida de inteligencia general, que evaluaban atención, velocidad de procesamiento, control ejecutivo, memoria verbal y episódica, atención, fluencia semántica y memoria de trabajo (Bartholomew et al., 2015). Se encontró una correlación significativa entre todas las pruebas y las tareas de temporalidad. La inteligencia general fue el mayor predictor del desempeño en ambas tareas temporales. Adicionalmente, los resultados demostraron que la exactitud y la precisión de los intervalos de tiempo son una dimensión primaria de la inteligencia general (Bartholomew et al., 2015).

Esto coincide con múltiples estudios previos que han demostrado una correlación significativa entre el procesamiento temporal (p. ej., de la discriminación de la duración, el juicio de orden temporal y tareas de generalización temporal) y la inteligencia psicométrica. Rammsayer y Brandler (2002), encontraron que la combinación entre el rendimiento en la discriminación de la duración usando intervalos llenos y vacíos explican un porcentaje de la varianza de la inteligencia general fluida. En un estudio posterior de los mismos autores (2007), se evidenció que la capacidad de resolución temporal del cerebro evaluada con tareas psicofísicas refleja aspectos de la eficiencia neuronal asociados a la inteligencia general, sugiriendo un mecanismo temporal unitario.

### **2.5.3. Distorsiones de la percepción temporal**

La percepción del tiempo es propensa a las distorsiones e ilusiones (Eagleman, 2008) y su estudio puede ayudar a comprender las bases neurobiológicas de esta

capacidad y sus diferencias individuales (Matthews y Meck, 2014). Se ha comprobado que varios factores pueden alterar la percepción temporal; entre los más documentados están: la edad (Buhusi y Meck, 2005; Brannon et al., 2008), rasgos de personalidad (Cai et al., 2019; Reed y Randell, 2014), el tipo de tarea (Droit-Volet et al., 2015), la modalidad sensorial (Grondin y Rousseau, 1991), el intervalo temporal (Grondin, 2010), las propiedades del estímulo (Wojtczak et al., 2013; Kanai et al., 2017; Thönes et al., 2018), el movimiento (Wiener et al., 2019; Kock et al., 2021), las emociones (Lake et al., 2016), las expectativas (Matthews y Gheorghiu, 2016), la complejidad de la secuencia (Aubry et al., 2008), las funciones cognitivas (Fontes et al., 2016; Di Lernia et al., 2018), enfermedad (Allman y Meck, 2011), los fármacos (Ptacek et al., 2019) y sustancias (Shahabifar y Movahedinia, 2016; Zhang et al., 2019).

#### **2.5.4 Psicopatología y percepción temporal**

La disfunción o distorsión fisiopatológica en la percepción del tiempo se ha asociado a varios trastornos neuropsiquiátricos (p. ej., esquizofrenia, trastorno bipolar, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, déficit de atención e hiperactividad, así como lesiones cerebrales traumáticas) (Piras et al., 2014; Ciullo et al., 2016). Dependiendo de la entidad psicopatológica se presentan cambios característicos en la organización temporal de la cognición y el comportamiento (Allman et al., 2012a; Piras et al., 2014; Ciullo et al., 2016). Adicionalmente, se discute la posibilidad de que la distorsión temporal sea una disfunción en la psicosis en general (Schmidt et al., 2011; Ciullo et al., 2016), ya que se ha reportado en otros trastornos del espectro (Northoof et al., 2018; Bolbecker et al., 2014) y en sujetos con rasgos esquizotípicos (Reed y Randell, 2014; Lee et al., 2006; Cai et al., 2019). De todos los trastornos psiquiátricos que han sido estudiados, la esquizofrenia es la que ha recibido mayor atención y ha sido reconocida

como el trastorno característico de la disfunción temporal (Davalos et al., 2018). Por esta razón se detallarán aspectos relevantes de la investigación de la esquizofrenia y la percepción temporal.

**2.5.4.1 Esquizofrenia.** La esquizofrenia se caracteriza por varios tipos de alteraciones en la percepción, la emoción y la cognición (Green, 2000). El deterioro cognitivo es un síntoma central en este trastorno (Davidson, 2019). El perfil neurocognitivo de la esquizofrenia comprende déficits en múltiples dominios, que incluyen a la atención, la memoria de trabajo, la función ejecutiva, el aprendizaje y la cognición social, todo esto en el contexto de un deterioro intelectual general (Hedman et al., 2013).

Varios estudios que utilizan la batería cognitiva de consenso *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS) (Keefe y Fenton, 2007; Kern et al., 2011; McCleery et al., 2014) han demostrado que los individuos con esquizofrenia tienden a sufrir alteraciones en el rendimiento cognitivo y que las puntuaciones bajas indican un peor pronóstico. A pesar de la relevancia del aspecto cognitivo en la funcionalidad, este es poco controlado por el tratamiento (Green et al., 2000; Targum y Keefe, 2008) y ha sido propuesto como un objetivo clínico y terapéutico crítico (Martínez-Arán y Vieta, 2015).

La disfunción temporal se ha convertido en un foco de interés para la investigación en esquizofrenia. Previamente, se había sugerido que los pacientes con esquizofrenia subestiman o sobreestiman la duración de los intervalos temporales (Lee et al., 2009), pero investigaciones más recientes han obtenido evidencia de una mayor variabilidad en la estimación temporal (Thöenes y Oberfeld, 2017). Las distorsiones temporales parecen acentuarse durante las fases

agudas del trastorno y están asociadas a la desorganización, distorsión cognitiva y a sus sentimientos de confusión (Lee et al., 2009).

La existencia de un déficit temporal en la esquizofrenia es un hallazgo robusto, ya que implica amplias redes cerebrales y diversos sistemas de neurotransmisión que son modulables con agonistas/antagonistas dopaminérgicos (Ciullo et al., 2016). Existe evidencia (Alústiza et al., 2016; Lošák et al., 2016; Montalembert et al., 2015; Radua et al., 2014a) que sugiere que la disfunción del tiempo es subyacente y central al perfil neurocognitivo de la esquizofrenia. En estudios de meta-análisis se observó una significativa reducción del circuito neural de la temporalidad durante la ejecución de tareas de percepción temporal, lo que sugiere una disfunción. Además, se observó una amplia hipoactivación en el hemisferio derecho (Ortuño et al., 2011; Wiener et al., 2010).

La investigación de los déficits temporales en población psiquiátrica ha generado resultados inconsistentes, debido a que existen variaciones entre los métodos de estudio, las tareas utilizadas y la modalidad de los estímulos; sin embargo, hay suficiente evidencia de que la temporalidad se ve implicada en algún grado en la psicopatología (Allman et al., 2012a; Davalos et al., 2018).

**2.5.4.1 Teoría neuromental: Una nueva comprensión de la psicopatología.** Un modelo interesante acerca de la relación entre los mecanismos neurales y la funcionalidad de los estados mentales característicos es el de la relación neuromental, propuesto por Northoff y Tumati (2019). Los investigadores sostienen que existe una relación continua entre los estados normales y patológicos de las medidas mentales y neuronales, en forma de U invertida (no lineal). Esta distribución contempla estados óptimos, sub-óptimos y extremos de funcionamiento. A partir de esta hipótesis y de la distinción temporal propuesta por Fuchs (2013), explican la variabilidad neural y percepción de la velocidad

del tiempo. Fuchs (2013) distingue entre la percepción de la velocidad del tiempo interior (subjetiva) y exterior (objetiva). Northoff y Tumati (2019), sugieren que en los sujetos sanos estas dos están sincronizadas, pero en estados patológicos no (p. ej., depresión: percepción interna de la velocidad del tiempo lenta y externa rápida; manía: patrón inverso).

La velocidad del tiempo a nivel perceptivo se relaciona con el cambio de los eventos y a nivel neural con la variabilidad de la actividad en curso que puede ser considerada como un índice del grado de cambio (Northoff y Tumati, 2019). Por lo tanto, las regiones implicadas en la percepción temporal propuestas como la red neural de temporalidad estarían implicadas en la percepción interna de la velocidad temporal (Ortuño et al, 2011; Wiener et al., 2010; Wittmann, 2013; Stevens et al., 2007; Tipples et al., 2013). Por el contrario, las cortezas sensoriales primarias como la visual podrían mediar la percepción externa de la velocidad temporal, al ser el primer punto de contacto cortical de los estímulos externos (Northoff y Tumati, 2019). Tomando esto en consideración, la hipótesis neuromental sostiene que las desviaciones estándares (DE) altas en la red somato-motora (SMN, del inglés Somato-motor Network), implicada en la red temporal, indicarían grandes cambios en la amplitud de la actividad espontánea que podrían estar asociados con una mayor percepción interna de velocidad temporal (y viceversa). Análogamente, las DE en la red visual (VN, del inglés Visual Network), se esperaría que mediasen la percepción de velocidad externa (Northoff y Tumati, 2019).

Existe evidencia clínica que apoya esta hipótesis, observándose estos patrones de activación y percepción en psicopatología. Por ejemplo, en la depresión ocurre una disminución de la red SMN y un incremento anormal de la red VN, resultando en la percepción de una velocidad temporal interna anormalmente lenta y velocidad del tiempo exterior anormalmente rápida. En la manía se observa el patrón contrario al descrito en la

depresión (Northoff et al., 2018). Esta conceptualización sugiere que la funcionalidad se encuentra en el equilibrio entre diferentes redes neuronales y no en redes independientes. Esta propuesta es una excelente opción para examinar posibles marcadores diagnósticos (Northoff et al., 2018).

### **3. Relación de la Percepción Temporal y otros Dominios Cognitivos**

El procesamiento temporal es fundamental para muchos aspectos de la cognición humana (Alústiza et al., 2016) y contribuye a múltiples procesos como la memoria de trabajo, la atención, la saliencia, el control cognitivo, la toma de decisiones, las emociones, entre muchos otros (Broadway y Engle, 2011; Livesey et al., 2007; Droit-Volet, 2013; Alústiza et al., 2017). Pero ¿cuál es la naturaleza de la relación entre la percepción temporal y otros dominios cognitivos? La investigación ha buscado dilucidar si la percepción temporal es: 1) el resultado de la coordinación de otras funciones cognitivas, o si en realidad se trata más bien de 2) una unidad básica de habilidad que subyace a estas (Allman y Meck, 2012a).

La primera perspectiva que plantea a la percepción temporal como el resultado de la coordinación de otras funciones cognitivas, ha sido fundamentada sobre la evidencia de que el procesamiento temporal emplea funciones como la atención y a la memoria de trabajo (p. ej., SET), contemplando así la posibilidad de que este depende de la interacción y el rendimiento de las funciones cognitivas (Davalos y Oppper, 2015). Adicionalmente, en algunos estudios que evalúan los déficits temporales en psicopatología, se ha considerado que las distorsiones temporales son producto de la disfunción cognitiva característica del trastorno (Roy et al., 2012; Bonnot et al., 2011).

La segunda perspectiva que considera a la temporalidad como primaria (Lewis y Miall, 2003; Alústiza et al., 2016), surge a partir de estudios que han demostrado que los déficits en el procesamiento temporal van más allá de los mecanismos que poseen

modulación de las funciones superiores. Estos déficits mostraron ser persistentes, tanto en tareas cognitivamente controladas en el orden de la duración de segundos (supra-segundos); así como en la ejecución de tareas automáticas y no cognitivamente controladas en la escala de sub-segundos (Ciullo et al., 2015; Alústiza et al., 2016). Estos resultados se alinean con la función oscilatoria de la cognición general (Siegel et al., 2012; Henry et al., 2014). Esta postura sostiene que la percepción temporal constituye uno de los *primitivos cognitivos*, es decir, uno de los procesos neuropsicológicos básicos que influyen ampliamente en otras funciones cognitivas, pero que no pueden separarse en procesos componentes en sí mismos (Head et al., 2008; Allman y Meck, 2012a; Kail y Salthouse, 1994).

Esta noción ha recibido apoyo adicional de estudios en los que se ha evidenciado que los mecanismos neurales de la temporalidad (Stevens et al., 2007; Wiener et al., 2010; Ortuño et al., 2011) se relacionan con los componentes funcionales y neuroanatómicos de varias funciones cognitivas no temporales tanto en sujetos sanos (Radua et al., 2014a), como en pacientes con esquizofrenia (Alústiza et al., 2016, 2017). Un meta-análisis de estudios de neuroimagen funcional realizado por Radua et al. (2014a) proporcionó evidencia de la interrelación entre la percepción temporal y otras funciones cognitivas y sugirió el mecanismo que media esta relación. Los resultados del estudio demuestran que las regiones cerebrales asociadas a funciones ejecutivas se vieron comprometidas durante las tareas de estimación del tiempo, y las regiones asociadas a la percepción del tiempo se vieron comprometidas por un aumento de la dificultad de las tareas no temporales. Por lo tanto, estos procesos comparten bases neuroanatómicas y se vinculan a partir de las fluctuaciones en los niveles de esfuerzo cognitivo exigido por la tarea o control cognitivo necesario para llevarla a cabo.

A partir de estos resultados, y considerando la relevancia de la temporalidad y su vínculo con los déficits cognitivos en la esquizofrenia, Alústiza et al. (2016) llevó a cabo un estudio meta-analítico de neuroimagen exploratorio en pacientes con esquizofrenia. Este estudio buscaba determinar si existe una coincidencia en los patrones disfuncionales de redes dedicadas al control cognitivo, así como en las de temporalidad. Tras el análisis, se encontró el solapamiento de estructuras neuronales involucradas en tareas de temporalidad, así como en tareas cognitivas no temporales que implicaban incremento en los niveles de dificultad en la esquizofrenia (Alústiza et al., 2016). Esta evidencia hace plausible la existencia de una red temporal-de control cognitivo que responde a los cambios en el grado de exigencia de una tarea (Alústiza et al., 2016).

En esta misma línea, Alústiza et al. (2017), realizó un meta-análisis adicional que evaluó la respuesta cerebral a tareas con niveles de incremento en la dificultad cognitiva en contraste a tareas de temporalidad en pacientes con esquizofrenia y en pacientes con trastorno bipolar (Schmidt et al., 2011; Northoff et al., 2017). Los resultados fueron consistentes con el meta-análisis preliminar (Alústiza et al., 2016), ya que este detectó que la activación de la mayoría de las áreas corticales y subcorticales superpuestas en los pacientes con esquizofrenia era inferior a la de los controles (Alústiza et al., 2017).

La propuesta de una red temporal- de control cognitivo derivada de estos estudios vincula a la temporalidad con el cambio, por lo que podría esperarse que los circuitos neuronales implicados en la temporalidad se superpongan con las redes de otras funciones cognitivas, siempre que se produzca un cambio en el grado de dificultad de la tarea (Alústiza et al., 2017). Es decir que la temporalidad podría considerarse como función cognitiva responsable del procesamiento del cambio, la cual que participa en el resto de los dominios cognitivos cuando los niveles de dificultad tareas relacionadas con estos fluctúan.

La noción de que la capacidad de la mente humana para percibir cambios en el entorno depende de la percepción temporal se remonta a la metafísica aristotélica (Aristóteles, 1984). Para afirmar que algo está cambiando debemos hacer referencia a la temporalidad, porque esta dimensión se pone en manifiesto cuando un estímulo presenta un cambio tangible o reconocible a medida que lo experimentamos (Boyle, 2015). Como ha sido establecido antes, el tiempo no constituye una realidad fundamental del mundo, sino un medio para medir una realidad fundamental, “*el cambio*” (Gentry, 2019).

Siguiendo esta línea de pensamiento, si se considera al tiempo como una construcción para medir el mundo objetivo, en lugar de una propiedad independiente al observador, la sensación del tiempo no puede dissociarse de la cognición, ya que se vincula con la experiencia subjetiva de un mundo cambiante (Bruss y Rüschen-dorf, 2010). Por lo tanto, la percepción del tiempo se puede comprender como la suma de estímulos asociados con los procesos cognitivos y los cambios del entorno (Fontes et al., 2016).

En consecuencia, el estudio de la percepción temporal y su implicación en otras funciones cognitivas primarias puede dilucidar procesos fundamentales de la cognición normal y su alteración en los trastornos neuropsicológicos y mentales (Carroll et al., 2008; Head et al., 2008; Piras et al., 2014; Ciullo et al., 2016). Sobre todo, en la esquizofrenia, trastorno que se distingue por alteraciones cognitivas y en el cual la disfunción temporal ha demostrado tener una función central y subyacente de esta capacidad en los mecanismos de la enfermedad y el perfil neurocognitivo de los pacientes (Lošák et al., 2016; Montalembert et al., 2015).

#### **4. Saliencia**

Dado que la temporalidad está relacionada con el cambio, se podría esperar que también esté relacionada con el procesamiento de la saliencia, es decir, con la detección del cambio (p. ej., la detección de un estímulo que se desvía de la norma) (Menon, 2015).

Varios estudios sugieren la existencia de una conexión entre la percepción temporal y el procesamiento de saliencia o novedad (Mikell et al., 2014; New y Scholl, 2009; Wittmann, 2015). Al igual que la percepción temporal, el procesamiento de la saliencia se adquiere gradualmente durante el desarrollo (Buhusi y Meck, 2005; Brannon et al., 2008; Merchant et al., 2013) e implica la asignación de recursos cognitivos a objetivos como una función clave para la supervivencia (Uddin, 2017). La conexión entre ambas funciones involucra bases neuroanatómicas compartidas y el deterioro de cualquiera de estas habilidades se ha asociado a enfermedades psiquiátricas y neurológicas, como la esquizofrenia (Menon, 2015; Ciullo et al., 2015; Alústiza et al., 2018).

Se cree que la red de saliencia (RS; SN del inglés *Salience Network*) permite la detección de cambios a través de las modalidades sensoriales (Menon, 2015). Por tanto, el procesamiento de la saliencia requiere un mecanismo de detección de cambios, capaz de filtrar y amplificar los estímulos infrecuentes, tanto si se encuentran en el espacio como en el tiempo. Uno de los principales diseños experimentales utilizados para examinar los mecanismos de la saliencia o detección de la novedad es el paradigma oddball (Näätänen et al., 2012; Nelken, 2014). Esta técnica consiste en la repetición de un estímulo auditivo o visual, denominado estímulo estándar, y ocasionalmente la aparición de un estímulo diferente, conocido como estímulo desviado u oddball. Este paradigma puede utilizar tareas pasivas ("preatencionales") o activas ("atencionales") que evalúan las respuestas neuronales a los estímulos desviados/infrecuentes. Esto se debe a que la RS opera en dos niveles: un nivel primitivo y automático (ascendente), responsable de la detección de cambio preatencional; y un nivel de orden superior y controlado que implica la atención y las respuestas orientadas a objetivos (Menon, 2015).

Para el procesamiento de la saliencia, las regiones cerebrales que participan son la unión temporo-parietal (TPJ, del inglés *Temporoparietal Junction*), la ínsula anterior,

la circunvolución frontal media anterior, la corteza cingulada anterior (CCA) bilateral y el AMS. Desde el punto de vista electroencefalográfico, los estudios de detección de oddball han revelado dos potenciales relacionados con eventos (PRE; ERPs por sus siglas en inglés Event Related Potentials) distintos durante la detección de saliencia. Uno de ellos es el potencial de disparidad (MMN, por sus siglas en inglés *Mismatch Negativity*), que se genera a nivel preatencional cuando algo cambia (aparece un estímulo extraño) en una secuencia repetida de estímulos (Gaebler et al., 2015). El otro PRE es la onda P300, que es un potencial positivo que culmina alrededor de 300 ms., después de producirse el reconocimiento de un estímulo de baja probabilidad (estímulos raros), pero cognitivamente relevantes (objetivos) a nivel atencional (Bledowski et al., 2004).

#### ***4.1 Saliencia y esquizofrenia***

Como se mencionó anteriormente, los pacientes con esquizofrenia experimentan déficits en diversos dominios cognitivos, incluyendo la habilidad básica requerida en el procesamiento de la saliencia o novedad que nos permite separar lo que es relevante de lo que es una distracción. Una anomalía central en la esquizofrenia es la actividad aberrante en la RS. Los pacientes con esquizofrenia tienen problemas en estas tareas de detección de oddball al igual que en otras tareas de detección de objetivos (Kiehl et al., 2005; Kim et al., 2009). La reducción de la amplitud del MMN en la modalidad auditiva es uno de los déficits neurofisiológicos que ha sido mejor replicado y documentado en este trastorno (Umbricht y Krljes, 2005). Algunos estudios evidencian la existencia de análogos potenciales del MMN en la modalidad visual y somato-sensorial (Garrido et al., 2009). Debido a que el MMN subyace a diversos mecanismos neurobiológicos relacionados con los déficits cognitivos de la esquizofrenia, incluyendo la actividad

aberrante de la RS, se ha propuesto la reducción de la amplitud del MMN como un biomarcador de deficiencias básicas en la esquizofrenia (Gaebler et al., 2015).

La existencia de déficits en la detección de cambio en tareas de oddball en pacientes con esquizofrenia ha sido bien establecida por estudios de RMf (Gur et al., 2007; Kiehl et al., 2005). Tanto las redes atencionales ventrales (saliencia), como dorsales (sostenidas), parecen contribuir a la disfunción en la activación neural ante eventos salientes (Wynn et al., 2015). Los generadores neuronales de la onda P300 se han localizado en varias regiones que se solapan parcialmente con la red atencional ventral; estas regiones incluyen la TPJ, regiones del área parietal superior posterior, la CCA, la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza prefrontal ventrolateral y regiones de la zona temporal medial (Bledowski et al., 2004; Jeon y Polich, 2003; Machado et al., 2014; Mulert et al., 2004).

El vínculo entre el procesamiento del tiempo y de la saliencia no se comprende bien, ya que hay poca investigación sólida disponible. Por lo tanto, la disfunción que implica a ambas funciones está poco estudiada. Tomando en cuenta que se ha establecido que la temporalidad se interrelaciona con otros procesos cognitivos al haber un aumento en el nivel de dificultad o esfuerzo demandado en normalidad (Radua et al., 2012; Radua et al., 2014a) y en esquizofrenia (Alústiza et al., 2016), ¿podría existir alguna interrelación entre la saliencia y la temporalidad en poblaciones normales, así como psiquiátricas? ¿Existen regiones cerebrales implicadas simultáneamente por ambas? A estas preguntas o hipótesis subyace la idea de que la temporalidad está relacionada con el cambio, por lo que cabe esperar que la temporalidad esté relacionada con el procesamiento de la saliencia. Adicionalmente, considerando que las tareas de detección de oddball pueden utilizarse para evaluar el rendimiento de una persona en la detección de cambios, ¿podrían utilizarse tareas de percepción temporal con el mismo fin?

Las tareas de oddball implican dos procesos atencionales distintos: el mantenimiento de la disponibilidad atencional y la detección de un cambio poco frecuente en el entorno. Este último proceso de detección de cambios podría considerarse como un procesamiento de la novedad en el contexto de un marco temporal, y se plantea la cuestión de si las tareas de temporalidad podrían servir -del mismo modo que las tareas de oddball- para evaluar el rendimiento de una persona en la detección de cambios en los procesos perceptivos.

## **II. PLANTEAMIENTO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## 1. Planteamiento

Desde hace más de una década, el grupo de investigación del Departamento de Psiquiatría y Psicología Clínica de la Clínica Universidad de Navarra (CUN) y sus colaboradores, han desarrollado una línea de investigación centrada en el avance del conocimiento sobre el sustrato fisiopatológico y neurobiológico subyacente a las alteraciones cognitivas cardinales en la esquizofrenia (p. ej., Ortuño et al., 2005; Moreno-Iñiguez et al., 2007; López-García et al., 2013; Gómez et al., 2014). A lo largo de la misma, la percepción temporal ha suscitado especial interés por su implicación en procesos de consciencia y en otros dominios cognitivos en normalidad y patología (Carroll et al., 2008; Head et al., 2008).

El estudio de la temporalidad en patología es escaso, pero varios estudios han demostrado su implicación en trastornos mentales y sobre todo en la esquizofrenia (Allman y Meck, 2012a; Davalos et al., 2011; Gómez et al., 2014). Su disfunción en este trastorno se ha convertido en un tema de interés, debido a la amplia evidencia que apoya su función central y subyacente a los mecanismos de la enfermedad y en el perfil neurocognitivo de los pacientes (Lošák et al., 2016; Montalembert et al., 2015).

En este sentido, el grupo de investigación de la CUN ha iniciado un proyecto denominado “Redes cerebrales de procesamiento temporal en pacientes estables con esquizofrenia frente a trastorno bipolar.” El proyecto de investigación es amplio y cuenta con múltiples objetivos y fases que dan origen a varias tesis doctorales. En términos generales el proyecto pretende estudiar la importancia de la percepción temporal y sus circuitos cerebrales en la cognición normal, identificando los patrones conductuales y las redes neuronales implicadas en la discriminación temporal en población normal y clínica (esquizofrenia y trastorno bipolar). Esto permitirá abordar la hipótesis de que una disfunción en las redes cerebrales del procesamiento temporal subyace a las alteraciones

cognitivas presentes en la esquizofrenia. También pretende delimitar en qué sentido está presente en el trastorno bipolar, específicamente en pacientes en periodo de remisión. Adicionalmente, pretende examinar en qué medida la disfunción de la temporalidad muestra especificidad diagnóstica (mayor disfuncionalidad en la esquizofrenia, menor en el trastorno bipolar) y/o bien especificidad sindrómica (la disfuncionalidad se relaciona con peores rendimientos cognitivos en tareas de memoria, atención y funciones ejecutivas).

Esta tesis doctoral se enfocará en algunos de los objetivos del proyecto, en primer lugar, en continuar con la búsqueda de la implicación de la red de temporalidad en otras de las funciones cognitivas primarias mencionadas anteriormente. Específicamente en la detección del cambio, ya que el patrón de activación-desactivación de la temporalidad en respuesta al cambio en el nivel de esfuerzo cognitivo identificado previamente por el equipo de investigación (Alústiza et al., 2016, 2017), sugiere que la temporalidad está conectada con este proceso. Dado que el procesamiento de saliencia se caracteriza por la detección de cambio (Menon, 2015), se hipotetiza que las regiones de temporalidad se solapan con las regiones de procesamiento de la saliencia, constituyendo una red de temporalidad/control cognitivo y detección del cambio.

En segundo lugar, esta tesis doctoral incluye el diseño y pilotaje de una prueba conductual que nos permita estudiar simultáneamente la discriminación temporal y detección de cambio en población normal. La prueba pretende ser una herramienta útil para la investigación, así como para la práctica clínica. Examinar las propiedades de la prueba en población normal, sus correlatos neuropsicológicos y de personalidad podría permitir desarrollar una herramienta para contrastar el perfil conductual de sujetos sanos con el de pacientes. Y posteriormente, adaptar la herramienta a resonancia magnética funcional (RMf) para su aplicación y análisis en población clínica, lo cual ya sería parte

de otra tesis doctoral conducida por otro miembro del mismo equipo de investigación. Si la prueba llegase a ser efectiva, nos podría permitir en un futuro evaluar hasta qué punto la disfunción de la temporalidad muestra especificidad diagnóstica y/o sindrómica (la disfunción se relaciona con peores rendimientos cognitivos en tareas de memoria, atención y funciones ejecutivas) en trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y otros del espectro psicótico.

Bajo este planteamiento, en esta tesis se propone una serie de hipótesis y objetivos contenidos en dos fases: estudios de meta-análisis y diseño y aplicación de la prueba. A continuación, se incluyen las hipótesis de partida del grupo de investigación, así como las hipótesis y objetivos de cada fase.

## **2. Hipótesis**

Las hipótesis de partida de nuestro grupo de investigación proponen que:

- Existe un circuito cerebral integrado por regiones corticales (corteza prefrontal dorsolateral, área motora suplementaria, cíngulo anterior, ínsula/opérculo, corteza parietal), y subcorticales (ganglios basales: putamen y caudado, tálamo y cerebelo), subyacente al procesamiento del tiempo en una muestra de población sana, con una predominancia relativa del hemisferio derecho respecto al izquierdo.
- La temporalidad y la activación cognitiva están interrelacionadas, y comparten una misma neuroanatomía funcional.
- Las fluctuaciones, al menos en forma de incrementos, en los niveles de dificultad y esfuerzo cognitivo (de la tarea en curso) juegan un papel mediador en dicha relación.

- Existe una disfunción cognitiva primaria, correspondiente a la temporalidad / control cognitivo y a los circuitos neuroanatómicos que la sustentan, responsable del déficit cognitivo presente en la esquizofrenia y, en menor grado, en el trastorno bipolar. La activación de esta red disfuncional está mediada por el aumento del nivel de dificultad o esfuerzo cognitivo (de la tarea en curso).
- La disfunción del circuito cerebral, implicado en el procesamiento temporal, está relacionada con la alteración adicional de otros dominios cognitivos (p. ej., memoria de trabajo, función ejecutiva, atención), presente en los trastornos psicóticos, pudiendo subyacer al déficit cognitivo u otra sintomatología.
- Los patrones regionales cerebrales disfuncionales implicados en la ejecución tanto de tareas de temporalidad, como de activación cognitiva en psicosis se solapan, evidencia que sugiere redes cerebrales comunes a ambas funciones.
- La disfunción del procesamiento temporal subyace a las alteraciones cognitivas de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, como el trastorno bipolar.

Con base en la literatura existente y en los hallazgos de nuestro grupo de investigación, el estudio plantea las siguientes hipótesis:

- **Estudio 1:** La disfunción del circuito cerebral, implicado en el procesamiento temporal, subyace a los déficits de detección de cambio en sujetos con esquizofrenia.
- **Estudio 2:** Los paradigmas de detección de cambio, como los paradigmas de oddball, de cambio de contexto y de saliencia, aluden en realidad a una función básica subyacente del procesamiento del tiempo, concretamente, la discriminación del tiempo. Para probar esta hipótesis, buscamos determinar si las

redes neuronales activadas en los estudios de oddball y las activadas en los estudios de discriminación del tiempo son las mismas.

- **Estudio 3:** Un paradigma temporal puede ser empleado como una prueba para medir la detección de cambio. El rendimiento en la prueba se relaciona con el desempeño cognitivo en la evaluación neuropsicológica, el rendimiento en una prueba de discriminación de la duración y con los rasgos de personalidad esquizotípicos.

### 3. Objetivos

El presente estudio tiene como objetivos:

#### Estudio 1:

- Efectuar dos meta-análisis independientes de mapeo diferencial firmado (SDM) de estudios de neuroimagen funcional (uno con tareas de temporalidad y otro con tareas de oddball, efectuados comparativamente entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos), con el fin de identificar las regiones neuronales que subyacen tanto a la alteración del tiempo, como a la alteración en el procesamiento de saliencia.
- Efectuar un tercer meta-análisis multimodal para identificar las regiones cerebrales comunes a los patrones encontrados en los dos meta-análisis SDM específicos de cada tarea.

#### Estudio 2:

- Efectuar dos meta-análisis independientes de mapeo  $d$  basado en semillas con permutación de las imágenes del sujeto (SDM-PSI) de estudios de neuroimagen funcional (uno con tareas de temporalidad y otro con tareas de oddball) en

controles sanos, con el fin de identificar las redes neuronales que se activan para cada tarea.

- Efectuar un tercer meta-análisis multimodal para identificar las regiones cerebrales comunes a los patrones encontrados en los dos meta-análisis SDM-PSI específicos de cada tarea.

### **Estudio 3:**

- Diseñar y programar un paradigma conductual para la detección del cambio de duración y de frecuencia en ordenador.
- Evaluar las propiedades y el rendimiento en la prueba de ordenador diseñada y contrastar los resultados con el desempeño rendimiento en la discriminación (mediante una prueba de referencia de discriminación de la duración), el estado cognitivo (mediante la Batería Cognitiva de Consenso MATRICS) y los rasgos de personalidad esquizotípicos de los participantes (a partir del Cuestionario de Personalidad Esquizotípica, SPQ).

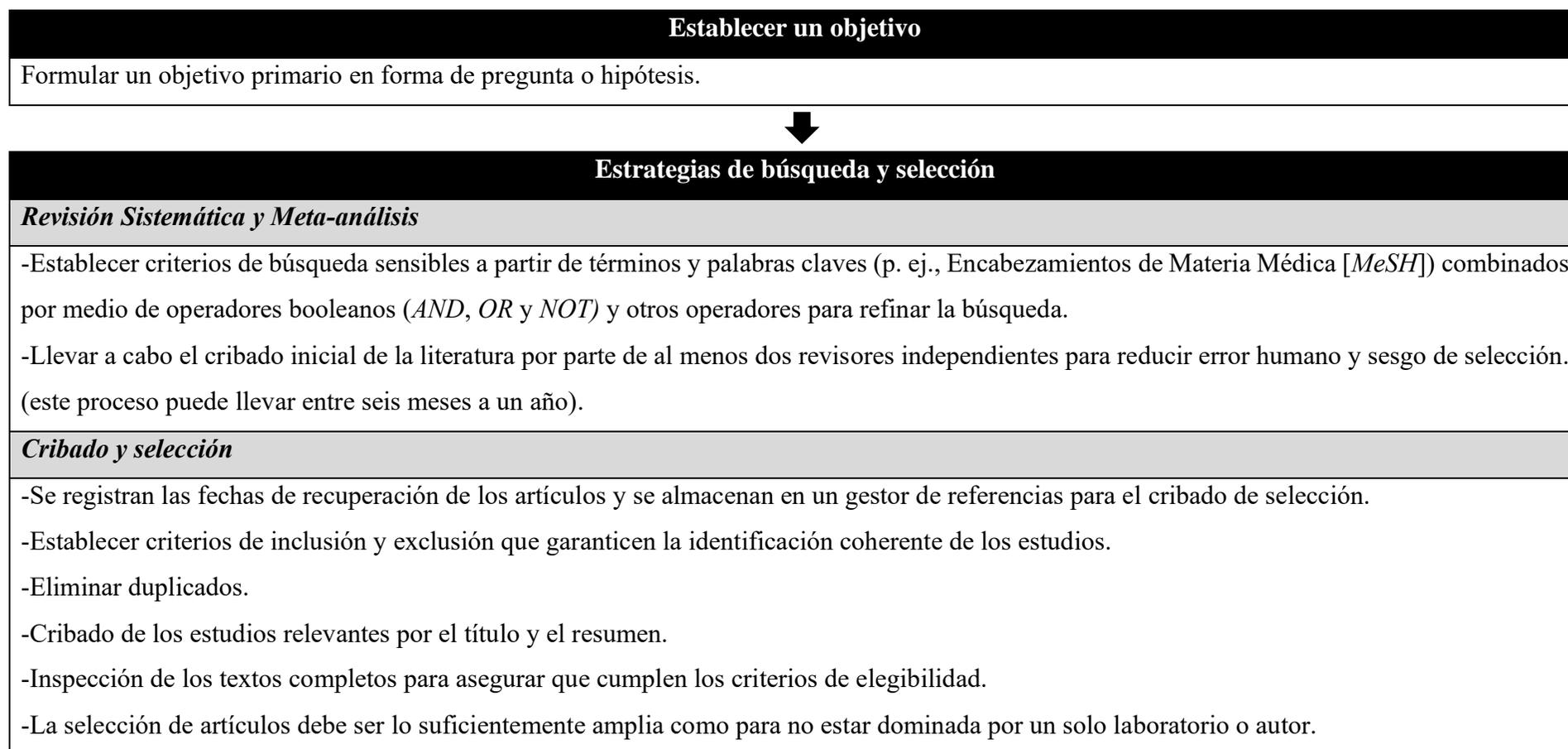
### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

## **1. Material y Métodos de los Estudios de Meta-análisis de Neuroimagen**

### ***1.1 Introducción al método de meta-análisis***

El meta-análisis es una técnica estadística que integra los resultados primarios e independientes de un tema en específico y además posibilita la estimación cuantitativa del fenómeno estudiado (Dekkers, 2018; Haidich, 2010). Esta técnica permite responder a una pregunta de investigación concreta y tiene una serie de características que lo convierten en una herramienta muy útil para la investigación clínica y experimental (González-Castro y Tovilla-Zárate, 2014; Haidich, 2010). El meta-análisis permite la evaluación organizada y científica de información proveniente de múltiples estudios, incluyendo muestras numerosas y considerando la variabilidad de los diseños experimentales empleados (Gopalakrishnan y Ganeshkumar, 2013).

Los estudios de meta-análisis se caracterizan por objetivos claramente definidos y una metodología reproducible. Los estudios incluidos en este se identifican y seleccionan a partir de una revisión sistemática y exhaustiva, en la que se evalúa la calidad y sesgos de los estudios. Los datos para incluir se extraen y sintetizan sistemáticamente (Dekkers, 2018; Mikolajewicz y Komarova, 2019). Ver Figura 12 para más detalle.

**Figura 12***Proceso para la ejecución de meta-análisis*

-Al final del proceso de búsqueda, cribado y selección, el revisor obtiene una lista completa de manuscritos de texto completo elegibles. Todo el proceso de cribado y selección debe ser reportado en un diagrama PRISMA, que mapea el flujo de información a través de la revisión de acuerdo con las directrices prescritas publicadas en otro lugar.



### **Extracción de datos, valoración inicial y preparación**

#### ***Identificación de los parámetros a extraer***

- Predefinir las estrategias analíticas antes de la extracción y el análisis de los datos.
- Identificar los parámetros primarios relevantes a ser extraídos.
- Frente a informes poco claros o incompletos, se puede optar por rechazar los estudios o por emplear hipótesis conservadoras para estimar los datos que faltan.
- Identificar y recoger, en paralelo a la extracción de datos, aquellas características definidas a priori que tienen un potencial para influir en el resultado.

#### ***Evaluación de la calidad***

- Valorar la calidad y rigor científico de los estudios identificados otorgándoles puntuaciones: (a) publicación en revista revisada por pares, (b) informe estadístico completo, (c) aleatorización del tratamiento o control, (d) análisis ciego, (e) cálculo del tamaño de la muestra antes del experimento, (f) investigación de una relación dosis-respuesta, y (g) declaración de cumplimiento de los requisitos normativos.
- Tomar una decisión informada y metódica respecto a la exclusión de los estudios mal realizados.
- Se sugiere que los revisores de los estudios de investigación básica evalúen la alineación objetiva entre el estudio en cuestión y el proyecto meta-analítico.

-Una vez que se han reunido las puntuaciones de los estudios, se determinan las puntuaciones de calidad agregadas a nivel de estudio sumando el número de criterios satisfechos y evaluando después cómo varían las estimaciones de los resultados y la heterogeneidad con la calidad del estudio. La variación significativa que surge de los estudios de menor calidad puede justificar la omisión del estudio en el análisis posterior.

#### ***Extracción de datos tabulares***

-Compilar el conjunto de datos meta-analíticos, que los revisores utilizarán en el análisis posterior. Para cada estudio, es necesario extraer el conjunto de datos completo que incluye los parámetros necesarios para estimar el resultado objetivo, las características del estudio, así como los datos necesarios para la conversión de unidades.

-Los informes de datos en la investigación básica suelen ser tabulares o gráficos. Los revisores pueden extraer con precisión los datos tabulares del texto o las tablas.



#### **Síntesis de los datos**

-Estrategias para calcular y comparar diferentes resultados globales y sus varianzas.

-Evaluar la distribución de los datos de meta-análisis.

-Construir intervalos de confianza.

-Evaluación del rendimiento del meta-análisis.



#### **Análisis de la heterogeneidad**

-Cuantificar la heterogeneidad identificando sesgos en los datos.

-Análisis de sensibilidad de la heterogeneidad.

*Nota.* Resumido de Mikolajewicz y Komarova, 2019

Para la ejecución de la revisión sistemática, a partir de la cual se efectúa el meta-análisis, existe una guía consensuada denominada “Elementos de Información Preferidos para las Revisiones Sistemáticas y los Meta-análisis” (PRISMA, por sus siglas en inglés *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*). Esta declaración fue establecida mediante un proceso de consenso científico en la conferencia de “Calidad de los Informes de Meta-análisis” (QUOROM, por sus siglas en inglés *Quality of Reporting of Meta-analysis*). PRISMA consta de una lista de comprobación de 27 elementos y un diagrama de flujo con cuatro fases (González-Castro y Tovilla-Zárate) para identificar, seleccionar, evaluar y sintetizar estudios de forma precisa y fiable (Page et al., 2021; Moher et al., 1999). Por lo tanto, esta técnica no solo sintetiza la evidencia científica, sino que permite el establecimiento de nuevas hipótesis y guía el diseño experimental (Mikolajewicz y Komarova, 2019).

### **1.1.1 Meta-análisis de estudios de neuroimagen**

La neuroimagen es un método popular para el estudio neuroanatómico funcional, y el meta-análisis es un enfoque eficaz para la síntesis imparcial de la gran cantidad de resultados obtenidos en este tipo de estudios y para la generación de nuevas hipótesis a partir de los resultados (Müller et al., 2018). Existen dos estrategias generales para llevar a cabo meta-análisis de estudios de neuroimagen: los meta-análisis basados en imágenes (imágenes estadísticas completas) y los meta-análisis basados en coordenadas (coordenadas x, y, z de cada ubicación de pico reportada por cada estudio) (Müller et al., 2018).

Los meta-análisis basados en coordenadas se utilizan con mayor frecuencia para responder a preguntas de investigación, ya que a pesar de que incluyen una representación más escasa de los resultados la mayoría de los estudios reportan coordenadas. En contraste, los meta-análisis basados en imágenes por lo general no incluyen los archivos

gráficos (Müller et al., 2018). Existen diferentes enfoques para realizar meta-análisis basados en coordenadas. Müller y colaboradores (2018) organizan efectivamente estos enfoques como se expone en la Tabla 2.

**Tabla 2**

*Tipos de meta-análisis basados en coordenadas*

Nombre	Abreviación	Ejemplos o Autores
Análisis de densidad de núcleo multinivel	KDA, MKDA	Wager et al., 2004; Wager et al., 2007; Pauli et al. 2016
Regresión de proceso gaussiano	GPR	Salimi-Khorshidi et al., 2011
Estimación de probabilidad de activación	ALE	Eickhoff et al., 2012; Eickhoff et al., 2009; Turkeltaub et al., 2002; Turkeltaub et al., 2012
Meta-análisis paramétrico basado en vóxeles	PVM	Costafreda et al., 2009
Mapeo diferencial con firmado	SDM	Radua y Mataix-Cols, 2009
Versión revisada del SDM: SDM del tamaño del efecto	ES-SDM	Radua et al., 2012b
Versión revisada del SDM: SDM del tamaño del efecto con núcleos anisotrópicos	AES-SDM	Radua et al., 2014b
Versión revisada del ES-SDM: Mapeo $d$ basado en semillas con permutación de imágenes de sujetos	SDM-PSI	Albajes-Eizagirre et al., 2019c

*Nota.* ALE, por sus siglas en inglés: *Activation Likelihood Estimation*; KDA, por sus siglas en inglés: *Kernel Density Analysis*, SDM, por sus siglas en inglés *Signed Differential Mapping*.

**1.1.1.1 Mapeo d basado en semilla.** Para fines del proyecto, nos enfocaremos específicamente en el método de *mapeo d basado en semilla* (SDM, por sus siglas en inglés *Signed Differential Mapping*). El SDM es una técnica estadística para el meta-análisis de estudios que utilizan técnicas de neuroimagen (RMf, PET [por sus siglas en inglés, Positron Emission Tomography], VBM [por sus siglas en inglés, *Voxel-based Morphometry*] o DTI [por sus siglas en inglés, *Diffusion Tensor Imaging*]) para diferenciar la actividad o estructura cerebral.

El SDM es una metodología construida a partir de la adaptación y la combinación de las características efectivas de métodos anteriores (ALE, KDA, MKDA) y la adición de mejoras innovadoras. A diferencia de estos métodos previos, el SDM aborda la heterogeneidad entre estudios, incorpora métodos de meta-regresión y permite el meta-análisis multimodal (Radua y Mataix-Cols, 2012a). El desarrollo de esta metodología y del software ha ido evolucionando al incorporar mejoras a cada nueva versión disponible.

En términos generales, la evolución del SDM ha permitido prevenir los hallazgos positivos y negativos en el mismo vóxel obteniendo un mapa diferencial firmado (SDM); generar análisis más precisos a partir de la combinación de coordenadas de picos reportados y mapas paramétricos estadísticos (ES-SDM); considerar la anisotropía en la covarianza espacial al introducir el uso de núcleos anisotrópicos en la recreación de mapas del tamaño del efecto (AES-SDM); y en la última generación del método (SDM-PSI) incluye enfoques estadísticos para

tratar la heterogeneidad entre estudios, la información faltante (técnicas de imputación múltiple) y la corrección del valor  $p$  (pruebas de permutación estándar) (Albajes-Eizagirre et al., 2019c).

El procedimiento consiste en: (1) selección de las coordenadas de los picos de los clústeres; (2) estimación de los límites de las posibles imágenes de tamaño de efecto; (3) creación de varias imputaciones que adicionan el ruido dentro de los límites, a partir de la estimación del tamaño del efecto más probable y su error estándar; (4) meta-análisis de cada conjunto de datos imputados y combinación de los mismos a partir de las reglas de Rubin; y (5) creación de nuevas imágenes de los sujetos para la ejecución de una prueba de permutación estándar y obtención del estadístico máximo de la imagen final, el cual se utiliza para corregir el error por familias en las comparaciones múltiples (Albajes-Eizagirre et al., 2019c).

El SDM proporciona varios análisis estadísticos diferentes para complementar el resultado principal con análisis de sensibilidad y heterogeneidad. A breves rasgos, los análisis disponibles son de media, subgrupos, modelos lineales, significación estadística (para más detalle véase Albajes-Eizagirre et al., 2019b). Müller et al. (2018) proponen recomendaciones para la ejecución correcta de meta-análisis de neuroimagen, descritas en 10 reglas principales expuestas a continuación en la Tabla 3.

**Tabla 3***10 reglas para un meta-análisis de neuroimagen efectivo*

1.	Ser específico con la pregunta de investigación.
2.	Considerar el poder del meta-análisis.
3.	Recolectar y organizar los datos.
4.	Garantizar que todos los experimentos incluidos utilizan la misma cobertura de búsqueda e identificar y ajustar las diferencias en el espacio de referencia.
5.	Ajustar los múltiples contrastes.
6.	Volver a comprobar tus datos e informa de cómo lo has hecho.
7.	Planificar los análisis de antemano y considerar el registro de su protocolo de estudio.
8.	Encontrar un equilibrio entre la sensibilidad y la susceptibilidad a los falsos positivos.
9.	Mostrar diagnósticos.
10.	Reportar los resultados transparentemente.

*Nota.* Resumido de Müller et al., 2018.

## ***1.2 Protocolo general de los estudios de meta-análisis***

Para abordar la hipótesis de la existencia de una relación entre el procesamiento temporal y el de saliencia a partir de la detección de cambio se condujeron dos estudios meta-analíticos, empleando estudios de neuroimagen basados en vóxel. A continuación, se describe el protocolo.

### **1.2.1 Estrategias de búsqueda y selección**

Antes de llevar a cabo los estudios de meta-análisis se establecieron las hipótesis, los objetivos generales y los criterios de inclusión y exclusión de estos.

### **1.2.2 Revisión sistemática**

Se realizaron revisiones de literatura independientes de forma sistemática y exhaustiva. Las búsquedas fueron efectuadas en *PubMed*, por dos investigadores independientes, en función de los criterios de inclusión/exclusión. Se empleó una estrategia de búsqueda por términos *MeSH* (Baumann, 2016), y se aplicaron filtros de edad, tipo y fecha de publicación.

### **1.2.3 Cribado y selección**

Al completar la revisión de literatura se guardaron los artículos recuperados en un administrador de referencias (Rayyan; Ouzzani et al., 2016) con las fechas específicas para su cribado y selección. Posteriormente, los artículos duplicados fueron descartados, se buscaron las palabras clave en los títulos y los resúmenes de los estudios y se revisaron los textos completos para ver si cumplían con los criterios de selección. Cuando las decisiones sobre los criterios de inclusión o exclusión diferían entre los revisores, la decisión final se resolvía por consenso entre ambos. Al concluir el cribado y la selección, se registró este proceso en el diagrama de la declaración PRISMA (Page et al., 2021; Véase Anexos 3).

### **1.2.4 Extracción de datos, valoración inicial y preparación**

Se identificaron los parámetros primarios a ser extraídos y se valoró la calidad y el rigor científico de los estudios. Se generaron bases de datos de los estudios seleccionados en las que se incluyeron los datos de identificación, los contrastes de interés, las condiciones de la tarea e información general relevante. Posteriormente, se extrajeron las coordenadas y se transcribieron en archivos de texto independientes siguiendo las indicaciones del manual del SDM (AES-SDM; Radua et al., 2014b; SDM-PSI; Albajes-Eizagirre et al., 2019a, Albajes-Eizagirre et al., 2019b).

### **1.2.5 Análisis y síntesis de los datos**

Los estudios siguieron las directrices recomendadas por Müller et al. (2018) para la conducción efectiva de meta-análisis de neuroimagen. Ambos estudios fueron efectuados con la estrategia de meta-análisis basada en coordenadas, a partir de un enfoque de mapeo  $d$  basado en semillas- SDM (Albajes-Eizagirre et al., 2019b). Como se mencionó anteriormente, los estudios se llevaron a cabo en periodos de tiempo diferentes, por lo que dependiendo del momento de la ejecución de cada protocolo de investigación los análisis se realizaron empleando la última versión disponible del enfoque y del software de SDM. El primer estudio realizado en el 2017 utilizó el enfoque de AES-SDM y en el segundo estudio llevado a cabo en el 2021 se aplicó el enfoque del SDM-PSI. El software del SDM se distribuye gratuitamente para ayudar al meta-análisis de los datos de neuroimagen basados en vóxeles e incluye una línea de comandos y una interfaz gráfica (Albajes-Eizagirre et al., 2019a). Las versiones del software usado en cada estudio se especificarán en su sección correspondiente.

### ***1.3 Estudio 1: Meta-análisis de estudios de temporalidad y oddball en pacientes con esquizofrenia frente a controles sanos***

El primer estudio, realizado en el 2017, evaluó comparativamente la respuesta cerebral de pacientes con esquizofrenia y de controles sanos en tareas de temporalidad y oddball con el objetivo de evaluar si una red disfuncional de detección de tiempo/cambio subyace al deterioro cognitivo observado en esquizofrenia (Ver Alústiza et al., 2018).

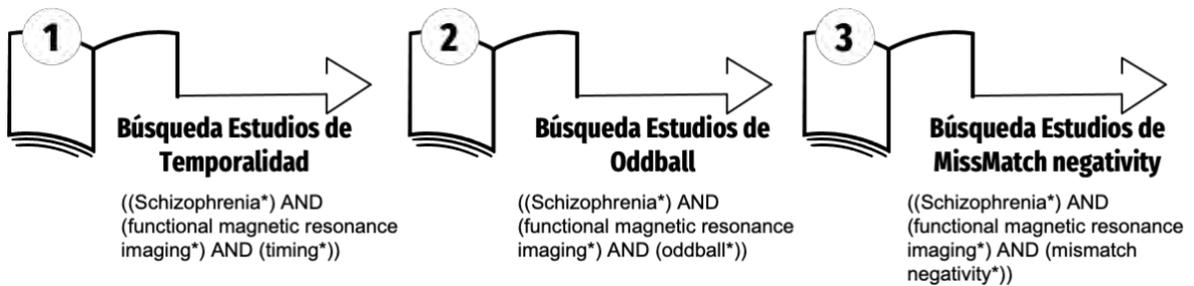
#### **1.3.1 Método**

Para este estudio se llevaron a cabo un total de tres búsquedas bibliográficas, independientes hasta noviembre del 2017. Los estudios que comparaban a pacientes con esquizofrenia y controles sanos en tareas de temporalidad (una búsqueda) y oddball (dos

búsquedas: atencional y preatencional) por medio de RMf utilizando umbrales de cerebro completo. La Figura 13 indica las palabras claves utilizadas en cada una de las búsquedas.

### Figura 13

*Palabras clave empleadas en la búsqueda de artículos en el estudio 1*



*Nota.* La búsqueda se realizó en inglés. La traducción de los términos al castellano es: 1) esquizofrenia y resonancia magnética funcional y temporalidad; 2) esquizofrenia y resonancia magnética funcional y oddball; 3) esquizofrenia y resonancia magnética funcional y potencial negativo de disparidad.

Se incluyeron los estudios que cumplían con los siguientes criterios:

- utilizaban imágenes de RMf (se excluyó cualquier otra técnica de neuroimagen, como PET, SPECT [de las siglas en inglés, *Single Photon Emission Computed Tomography*]);
- utilizaban muestras compuestas tanto por voluntarios sanos como por pacientes con esquizofrenia;
- incluían el uso de una tarea de temporalidad o de oddball, ya fuese estandarizada o diseñada específicamente para el estudio en cuestión; (se excluyeron si eran informes de caso, estudios cualitativos, revisiones o meta-análisis);

- (d) proporcionaban coordenadas de pico o mapas estadísticos paramétricos en el artículo publicado; (se excluyeron si no informaban de las coordenadas de los picos);
- (e) realizaban un análisis de todo el cerebro; (es decir, se han excluido los artículos que solo realizaban análisis de regiones de interés (ROI, de las siglas en inglés *Region of Interest*) o de corrección de volúmenes pequeños (SVM, de las siglas en inglés *Small Volumen Correction*);
- (f) empleaban un umbral estadístico constante para cada región diferente del cerebro (se excluyeron si usaban diferentes umbrales estadísticos para distintas regiones del cerebro).

### 1.3.2 Procedimiento

De cada conjunto de datos se obtuvieron las coordenadas y los valores  $t$  de los picos de los grupos de diferencias de activación entre pacientes y controles. El resumen espacial de los datos se llevó a cabo mediante el software de mapeo anisotrópico basado en el tamaño del efecto de las semillas versión 5.141 (AES-SDM; un método meta-analítico cuantitativo basado en vóxeles conocido anteriormente como *Signed Differential Mapping*, <http://www.sdmproject.com> Radua y Mataix-Cols, 2009; Radua et al., 2011; Radua et al., 2014b).

En primer lugar, se creó un mapa cerebral del tamaño del efecto de la diferencia entre los dos grupos para cada estudio, basado en las coordenadas recogidas y los valores  $t$  de los picos de los clústeres. En segundo lugar, se meta-analizaron los mapas de los estudios ajustando modelos de efectos aleatorios estándar que consideran el tamaño de la muestra, la variabilidad intra-estudios y la heterogeneidad entre estudios. Por último, se ejecutó una prueba de permutación espacial para derivar la significación estadística y

establecer un umbral para los resultados con los parámetros predeterminados del software.

**1.3.2.1 Meta-análisis independientes de los estudios de temporalidad y de oddball atencional.** Se efectuaron dos meta-análisis independientes de los estudios de RMf que evaluaban la respuesta cerebral de los controles sanos y de los pacientes con esquizofrenia por cada tipo de tarea (temporalidad y oddball). Las tareas de oddball evaluadas eran casi exclusivamente atencionales en contraposición a preatencionales; ya que solo hubo un estudio de detección de oddball preatencional que cumplía con los criterios de inclusión.

**1.3.2.2 Meta-análisis multimodal para los estudios de temporalidad y oddball atencional.** Adicionalmente, se realizó un meta-análisis multimodal para combinar los resultados de los meta-análisis anteriores (tiempo y oddball atencional). El objetivo de este análisis multimodal era encontrar regiones cerebrales que mostraran una respuesta anormal tanto en las tareas de temporalidad como en las de oddball. Para ello, se superpusieron los mapas de la respuesta anormal a la temporalidad con los de la respuesta anormal a la detección de oddball. En lugar de utilizar una simple superposición de mapas, se realizó una modificación de la probabilidad de la unión de los mapas (Radua et al., 2013), ya que este método ha evidenciado una mejor acomodación de la presencia de cualquier error de valor  $P$  en los meta-análisis individuales.

**1.3.2.3 Solapamiento exploratorio de los estudios de temporalidad y de oddball preatencional.** No se pudo efectuar un meta-análisis multimodal para los estudios

de temporalidad y oddball preatencional al no conseguir la derivación de los valores  $p$  para los mismos. En su lugar, se realizó un solapamiento exploratorio para detectar las regiones cerebrales que podrían mostrar una respuesta anormal, tanto en las tareas de temporalidad como en las tareas preatencionales de oddball. Se seleccionaron específicamente aquellos vóxeles que mostraban, por lo menos, tamaños de efecto pequeños (0.2) en ambas tareas y se reportaron únicamente clústeres con una extensión de al menos 100 vóxeles.

#### ***1.4 Estudio 2: Meta-análisis de estudios de temporalidad y oddball en población normal***

En el estudio de meta-análisis descrito anteriormente (Alústiza et al., 2018), se encontró una coincidencia parcial de disfunción (hipoactivación en áreas corticales y subcorticales) durante las tareas de temporalidad y detección de cambios en pacientes con esquizofrenia en comparación con los sujetos sanos. El estudio, además, sugirió la existencia de un grupo de regiones cerebrales que se activaban durante las tareas de temporalidad, así como en las de detección de cambio en la cognición normal.

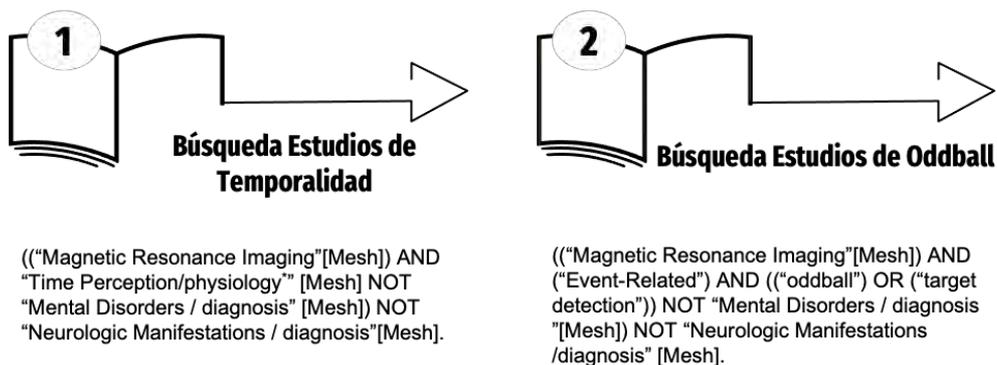
Es por esto por lo que se decidió investigar esta cuestión más a fondo, llevando a cabo un segundo estudio meta-analítico en el año 2021. El objetivo de este segundo meta-análisis fue examinar si las taxonomías tradicionales de las funciones de temporalidad (perceptivo y supra-segundo) y de saliencia, que conforman dominios cognitivos modulares discretos, están respaldadas por un sistema de control cognitivo superordinado que se activa durante la realización de una serie de tareas de discriminación de la duración y de oddball (ver Garcés et al., 2021).

### 1.4.1 Método

Se efectuaron dos búsquedas bibliográficas, independientes y sistemáticas de estudios de RMf en controles sanos que evaluaban tareas de discriminación temporal y de oddball. La revisión empleó una estrategia de búsqueda por términos MeSH (Baumann, 2016) y se aplicaron filtros de edad (adultos mayores a 18 años), tipo (estudio experimental por RMf) y fecha de publicación (publicaciones hasta julio de 2021). La Figura 14 indica las palabras clave usadas para cada una de las búsquedas.

**Figura 14**

*Palabras clave empleadas en la búsqueda de artículos en el estudio 2*



*Nota.* La búsqueda se realizó en inglés. La traducción de los términos al castellano es: 1) imagen por resonancia magnética y temporalidad/fisiología no trastornos mentales/diagnóstico no manifestaciones neurológicas/diagnóstico; 2) imagen por resonancia magnética y relacionado con el evento y oddball o detección de objetivos no trastornos mentales/diagnóstico no manifestaciones neurológicas/diagnóstico.

Se identificaron 132 artículos mediante una búsqueda en la base de datos. Además, se revisaron las referencias de meta-análisis anteriores (Wiener et al., 2010; Ortuño et al., 2011; Nani et al., 2019; Cona et al., 2021) sobre la percepción del tiempo para su

inclusión. En la segunda búsqueda, se identificaron y revisaron 1.186 artículos con tareas de oddball. Se incluyeron en los análisis los estudios que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- (a) estudios que utilizaban imágenes de RMf (se excluyó cualquier otra técnica de neuroimagen, como PET, SPECT);
- (b) estudios que utilizaran muestras de voluntarios sanos (se excluyeron los estudios que incluyeran tanto sujetos sanos como pacientes);
- (c) estudios que incluyeran al menos cinco participantes;
- (d) para el dominio temporal, estudios que incluyeran una tarea de discriminación temporal perceptiva de supra-segundos con al menos un contraste de tarea temporal (no contraste-descanso);
- (e) para el dominio de saliencia, estudios que incluyeran la tarea de oddball con contraste de estímulos estándar frente a objetivo;
- (f) estudios que realizaran un análisis de todo el cerebro (es decir, se han excluido los artículos que solo realizaban análisis ROI o de corrección SVM);
- (g) estudios que proporcionan coordenadas de picos y mapas paramétricos estadísticos en la publicación;
- (h) estudios que utilizan un umbral estadístico constante para todas las regiones del cerebro;
- (i) estudios que son artículos revisados por pares que informan de datos novedosos sobre el procesamiento temporal o de la saliencia (se excluyeron los estudios cualitativos, los informes de casos, las revisiones o los meta-análisis).

## 1.4.2 Procedimiento

**1.4.2.1 Meta-análisis independientes de los estudios de temporalidad y de oddball.** Se llevaron a cabo dos meta-análisis SDM-PSI independientes de estudios de RMf que evaluaron la respuesta cerebral durante las tareas de discriminación temporal y oddball en controles sanos. Para el proceso estadístico del meta-análisis, utilizamos la versión 6.21 del software SDM-PSI; meta-análisis basado en vóxeles mediante permutación de imágenes de sujetos (PSI): Teoría e implementación para SDM, <http://www.sdmproject.com>) (Radua y Mataix-Cols, 2009; Radua et al., 2012b; Radua et al., 2014b; Albajes-Eizagirre et al., 2019c). Basándose en el algoritmo MetaNSUE, SDM-PSI primero imputa los conjuntos de datos a partir de las coordenadas de los picos y los mapas estadísticos de cada estudio, obtenidos de los artículos publicados (Albajes-Eizagirre et al., 2019b).

A continuación, cada conjunto de datos imputados son meta-analizados utilizando modelos estándar de efectos aleatorios. A continuación, se combinan los resultados de los múltiples conjuntos de datos imputados (utilizando las reglas de Rubin). Por último, el SDM-PSI aplica pruebas de permutaciones estándar para obtener valores de significación estadística. En este estudio, los umbrales aplicados a los resultados fueron los valores por defecto propuestos por el software ( $p < .005$  para los valores  $p$  no corregidos y  $p < .05$  para los valores  $p$  corregidos por el TFCE (de las siglas en inglés, *Threshold Free Cluster Enhancement*) de los análisis principales.

**1.4.2.2 Meta-análisis multimodal de los estudios de temporalidad y oddball.** Con el objetivo de identificar las regiones que se activaban o desactivaban simultáneamente en las tareas de temporalidad, así como en las de oddball, se

ejecutó un meta-análisis multimodal a partir de los resultados de los dos meta-análisis independientes. Para esto, los dos mapas BOLD (del inglés, *Blood-oxygen-level-dependent Imaging*), correspondientes a la respuesta a las tareas de temporalidad y de oddball, se superpusieron y compararon. Sin embargo, el programa informático no genera un mapa simplemente calculando el solapamiento más probable, sino que tiene en cuenta las estimaciones de error en los valores  $p$  de cada meta-análisis por separado (Radua et al., 2013).

## **2. Material y Métodos para el Diseño y Aplicación de la Prueba Experimental:**

### **Estudio 3**

#### ***2.1 Fundamentos teóricos para el diseño de la prueba***

A continuación, se describen los fundamentos teóricos en los que se basan el diseño de la prueba: experimentación exploratoria, los métodos psicofísicos y la teoría de detección de señales.

##### **2.1.1 Experimentación exploratoria**

La experimentación exploratoria es clave para el sondeo y establecimiento de nuevas hipótesis y propuestas de investigación sobre un fenómeno de interés (Burian, 2013). Esta metodología es idónea para explicar fenómenos y correlaciones novedosas, establecer y clasificar regularidades relevantes que no han sido caracterizadas; para descubrir patrones desconocidos; para diseñar o calibrar instrumentos o tecnologías para su uso en la investigación; para crear o mejorar protocolos experimentales; para evaluar variables, parámetros y fuentes de error potencialmente relevantes (Burian, 2013).

Los estudios exploratorios se generan a partir de teorías y conocimientos experimentales existentes y de la aplicación de una variedad de estrategias sistemáticas

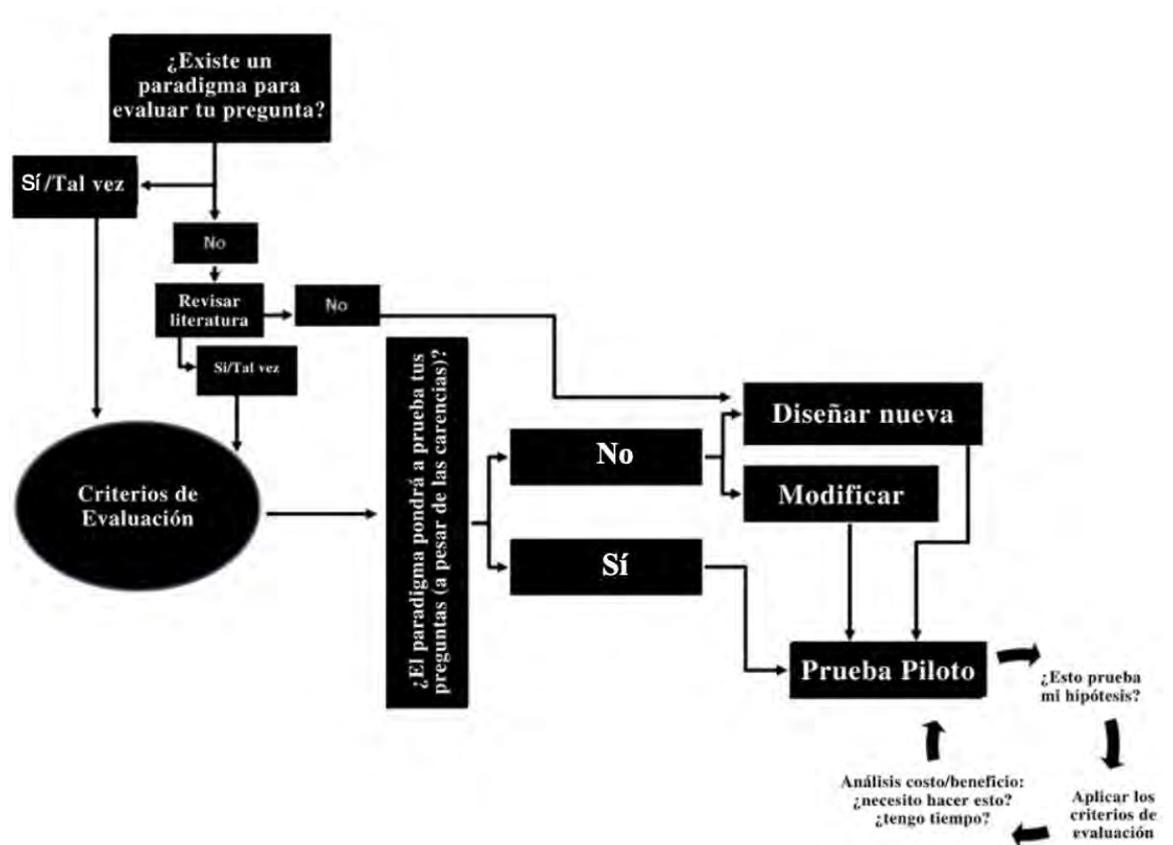
para plantear apropiadamente las preguntas de investigación y para controlar la variación de los parámetros. Estos se caracterizan por la reelaboración de las condiciones experimentales, los protocolos, los instrumentos y las categorías analíticas en las que se describen los experimentos. Adicionalmente, es fundamental reexaminar constantemente los resultados preliminares y la utilidad y aplicabilidad de las técnicas (Burian, 2013).

**2.1.1.1 Nuevos paradigmas.** Los paradigmas experimentales en la neurociencia cognitiva no están estandarizados, son sumamente flexibles y varían en los estímulos presentados, la respuesta esperada y las instrucciones dadas a los sujetos (Turner y Laird, 2012). Existen algunas categorías generales de experimentos que han sido establecidos a partir del desarrollo de un paradigma por un grupo de investigadores que se replican en experimentos posteriores de otros grupos (Tully y Boudewyn, 2018).

Pero los paradigmas no siempre se ajustan a todas las preguntas de investigación, es por esto por lo que se debe seleccionar cuidadosamente el paradigma a utilizar en función del proceso que se quiere estudiar. En caso de que los paradigmas clásicos o previamente utilizados no se ajusten a los objetivos del estudio, estos se pueden adaptar o se pueden desarrollar nuevos paradigmas cuidadosamente diseñados considerando las prácticas recomendadas y procurando ajustar la estructura a los consensos experimentales (Tully y Boudewyn, 2018). A continuación, en la Figura 15, se presentan las recomendaciones para tomar la decisión de adaptar o crear un nuevo paradigma para el estudio de un fenómeno propuestas por Tully y Boudewyn (2018).

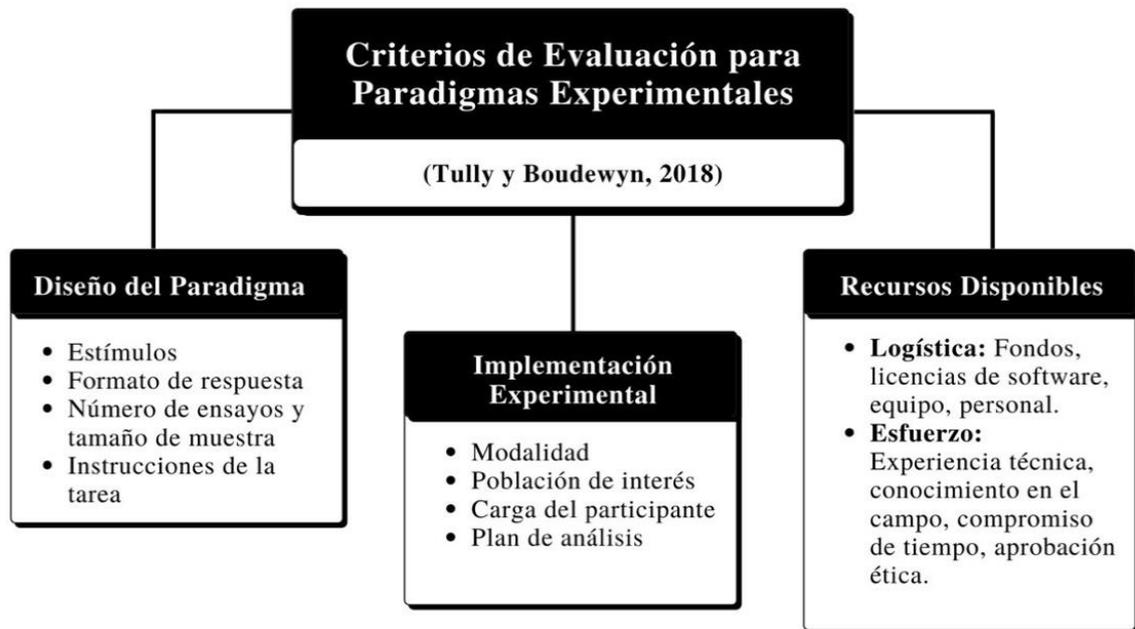
**Figura 15**

*Árbol de decisión para el diseño de paradigmas*



*Nota.* Figura creada por el autor a partir de la adaptación y traducción al castellano de la figura de Tully y Boudewyn, 2018.

Si se considera necesario adaptar o crear un nuevo paradigma, se debe evaluar este proceso siguiendo los criterios de evaluación para paradigmas experimentales propuestos por Tully y Boudewyn (2018) que se exponen en la Figura 16.

**Figura 16***Criterios de evaluación para paradigmas experimentales*

*Nota.* Figura creada por el autor a partir de la adaptación y traducción al castellano de la figura de Tully y Boudewyn, 2018.

La investigación ha desarrollado diferentes técnicas para el estudio simultáneo del comportamiento humano y la actividad neuronal. Las técnicas de neuroimagen son ampliamente utilizadas para evaluar los patrones de activación cerebral en el ámbito de la neurociencia cognitiva (Turner y Laird, 2012). Los recientes avances en la tecnología de neuroimagen han permitido utilizar paradigmas psicofísicos dentro del RMf y medir tanto el rendimiento en la tarea, así como sus correlatos neurales y sus correlaciones. El uso de neuroimagen en la

experimentación es útil para examinar patrones de activación cerebral y comprender las consistencias e inconsistencias en el comportamiento humano (Berman et al., 2006). No obstante, el uso adecuado de esta tecnología y la obtención resultados válidos a partir de datos de la neuroimagen depende de la planificación adecuada de los paradigmas (Berman et al., 2006).

Los experimentos de RMf se basan en el diseño preciso y eficaz de paradigmas, o actividades realizadas a partir de estímulos percibidos por el sujeto (Esper y Meneguzzi, 2021). Los paradigmas pueden ser utilizados para evaluar el rendimiento conductual, y en el ámbito de la neuroimagen, para evocar la respuesta hemodinámica o la activación cerebral en determinadas áreas del cerebro (Amaro y Barker 2006). El diseño de la tarea es el reto más importante para los estudios de neuroimagen (Berman et al., 2006).

Un paradigma debe estar probado y validado a nivel conductual en sujetos sanos antes de su aplicación dentro de RMf (Berman et al., 2006; Esper y Meneguzzi, 2021). Esto permite garantizar que un diseño experimental sea válido para el análisis de las conductas y de las regiones cerebrales de interés. Adicionalmente, permite salvaguardar el bienestar de los participantes al no exponerlos a la carga de un experimento hasta no tener certeza de que el paradigma mide lo que pretende. Por último, la validación minimiza el coste de una exploración de RMf, ya que este es directamente proporcional al tiempo que tarda (Esper y Meneguzzi, 2021).

Si un investigador toma la decisión de modificar un paradigma existente es importante seguir las recomendaciones experimentales para que este sea válido en RMf. Algunos de los principios importantes sugeridos por Amaro y Barker (2006) son: (1) verificar que la pregunta de investigación se ajuste a neuroimagen;

(2) diseñar el paradigma basándose en el modelo de comparación de interés; (3) considerar los niveles de dificultad de la tarea para el diseño paramétrico; (4) seleccionar el tipo de análisis (factorial o de conjunción); (5) establecer un esquema de presentación de los estímulos que sea compatible con la RMf; y (6) definir las técnicas de obtención y análisis de datos.

Adicionalmente, es recomendable utilizar la estructura de la *Ontología del Paradigma Cognitivo* (CogPO) para experimentos de comportamiento humano en estudios de neuroimagen propuesta por Turner y Laird (2012). Esta estructura tiene como objetivo describir de forma homogénea los paradigmas cognitivos para compartir datos entre investigadores e integrar la información entre experimentos. Ver Tabla 4.

**Tabla 4**

*Conceptos básicos de la ontología del paradigma cognitivo*

Concepto	Definición
Comportamiento Experimental	Dentro de un paradigma experimental, el paradigma conductual describe los aspectos conductuales del experimento: qué estímulos se presentan al sujeto, cuándo y en qué condiciones, y cuáles deben ser las respuestas del sujeto.
Condición del paradigma	Una combinación planificada de estímulos e instrucciones sobre las respuestas a los sujetos experimentales (que solo participan una vez que el proceso se pone en práctica).

Rol del estímulo	El papel de un estímulo en un experimento conductual se atribuye al objeto u objetos que se presentan al sujeto de forma controlada en el contexto del experimento.
Rol de la respuesta	El papel de la respuesta se atribuye a la conducta manifiesta o encubierta que se obtiene del sujeto en una condición experimental.
Estímulo	El objeto o conjunto de objetos, internos o externos al sujeto, que pretende generar una respuesta manifiesta o encubierta en el sujeto como parte de una condición experimental.
Respuesta	El comportamiento manifiesto o encubierto que se obtiene del sujeto en una condición experimental.
Instrucciones	Las instrucciones son la entidad portadora de información que establece las reglas para el comportamiento deseado de los sujetos. Es una dirección explícita que guía el comportamiento del sujeto durante las condiciones experimentales. Las instrucciones cumplen la función de establecer cuáles deben ser los comportamientos de respuesta para cualquier conjunto de estímulos en el experimento.
Modalidad del estímulo	La calidad de la percepción sensorial de un estímulo explícito.
Modalidad de la respuesta	Clase de partes del cuerpo utilizadas para realizar las acciones que pueden desempeñar el papel de una respuesta manifiesta.

---

*Nota.* Traducido y adaptado de Turner y Laird, 2012.

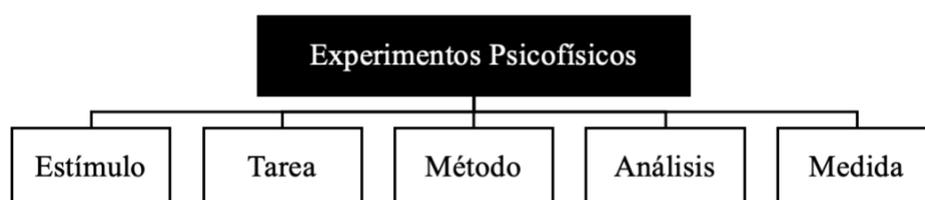
### 2.1.2 Métodos psicofísicos

Los estímulos físicos se pueden medir, pero la medición de su percepción subjetiva es más compleja (Grondin y Rousseau, 1991). Los métodos psicofísicos se utilizan para evaluar la habilidad o tendencia humana para sentir o percibir propiedades de estímulos externos (Kuroda y Hasuo, 2014). A nivel sensorial, la psicofísica puede servir para medir límites sensoriales e inferencias de mecanismos neurales. A nivel perceptivo permite evaluar magnitudes, la atención y puede servir como herramienta diagnóstica o de evaluación (Kingdom y Prins, 2016).

El diseño psicofísico comprende una serie de ensayos, en los que se presentan uno o más estímulos, frente a los cuales el sujeto emite un juicio perceptivo. Siendo la variable independiente el estímulo y la dependiente la respuesta conductual (Kingdom y Prins, 2016). En la psicofísica comúnmente se usa una función psicométrica, que consiste en un modelo inferencial que es aplicado en tareas de detección o discriminación para relacionar la conducta a una determinada tarea (p. ej., proporción de respuestas correctas frente a la intensidad del estímulo). Un experimento psicofísico incluye varios componentes: tarea, método, análisis y medida. Ver Figura 17.

#### Figura 17

*Componentes de los experimentos psicofísicos*



*Nota.* Figura creada por el autor a partir de la adaptación y traducción al castellano de la figura de Kingdom y Prins, 2016.

Con el objetivo de organizar los experimentos psicofísicos y presentar su terminología, a continuación, en la Tabla 5 se muestra un esquema de clasificación psicofísica. Este esquema está basado en algunas de las dicotomías comunes utilizadas para caracterizar diferentes procedimientos y experimentos psicofísicos, propuestas por Kingdom y Prins (2016).

**Tabla 5**

*Clasificación de experimentos psicofísicos*

Dicotomías		
	Clase A	Clase B
Clase de observación	Se refiere a la situación en la que dos estímulos físicamente diferentes son indistinguibles.	Se refiere a todas las demás situaciones.
	Tipo 1	Tipo 2
Tipo de respuesta	Las respuestas pueden ser designadas como "correctas" o "incorrectas".	Juicios del observador sobre sus propias decisiones de tipo 1.
	Desempeño	Apariencia
Medición	Las tareas basadas en el rendimiento miden la aptitud, es decir, qué tan bueno es el sujeto en una tarea concreta.	Mide la magnitud aparente de una dimensión del estímulo.
	Elección forzada	Elección no forzada
Elección	Se debe seleccionar un estímulo de entre dos o más estímulos durante cada ensayo.	No se requiere de la selección forzada de una opción.

	Sin criterio	Dependiente de criterio
Criterio	Tareas en las que el sujeto conoce que aparecerá un estímulo objetivo, por lo que no es menos propenso a un sesgo.	Se puede adoptar un criterio específico de la intensidad de la señal interna para responder "sí", independientemente de la intensidad real de la señal. Propenso a sesgos.
	Objetivo	Subjetivo
Objetividad	La dicotomía objetivo-subjetivo aplicada a la psicofísica es redundante. La distinción objetivo-subjetivo tiene más que ver con el método de recogida de datos que con la naturaleza de la propia medición.	
	Detección	Discriminación
Tarea	Se utiliza para caracterizar los experimentos que miden los umbrales de detección de la presencia de un estímulo.	Ninguno de los dos discriminantes (los estímulos que se discriminan) es un estímulo nulo.
	Umbral	Supraumbral
Umbral	El umbral es la magnitud de estímulo necesaria para producir un nuevo estado perceptivo. Existen umbrales de detección o de discriminación.	Cualquier experimento, tarea, procedimiento o medida sin umbral. Puede medir exactitud o tiempo de reacción.

*Nota.* Figura creada por el autor a partir de la adaptación y traducción al castellano de la figura de Kingdom y Prins, 2016.

La detección de estímulos siempre está sujeta al ruido o a la incertidumbre, por lo que se puede representar en el cerebro como una muestra aleatoria extraída de una

distribución con una media y una varianza, en lugar de un punto único a lo largo de un continuo sensorial (Sumner y Sumner, 2020). La Teoría de la Detección de Señales (TDS, en inglés SDT, *Signal Detection Theory*), surge como una alternativa a los métodos psicofísicos, clásicos que considera variables tales como el ruido y el criterio del observador. Esta teoría busca identificar los valores relacionados con el criterio (variables cognitivas) y la sensibilidad (variables sensoriales) del perceptor, dado que los estímulos se representan probabilísticamente dentro del cerebro (Sumner y Sumner, 2020).

La TDS es probablemente el marco teórico más importante e influyente para modelar la toma de decisiones perceptivas en tareas de elección forzada (AFC) (Kingdom y Prins, 2016). La elección forzada es uno de los métodos psicofísicos más comunes, entre los cuales también se distinguen el método de límites, de ajustes, de estímulos constantes y adaptativos (Kingdom y Prins, 2016). Específicamente, en el método de elección forzada, el sujeto debe seleccionar un estímulo, de dos o más opciones en cada ensayo. Los parámetros utilizados en este procedimiento son: número de alternativas de estímulo presentado en cada ensayo ( $M$ ); número de opciones de respuesta ( $m$ ); y número de estímulos presentados por ensayo ( $N$ ) (Kingdom y Prins, 2016).

En la TDS, la elección forzada hace referencia principalmente a los experimentos en los que uno de los estímulos presentados es el objetivo, como ocurre en los experimentos de sí/no (Kingdom y Prins, 2016). En las tareas de sí/no,  $m$  es equivalente a 2, pero  $M$  es 1 (1AFC), ya que, aunque hay dos opciones de respuesta disponibles solo hay una alternativa de estímulo por ensayo: o bien objetivo-presente u objetivo-ausente (Kingdom y Prins, 2016).

Para aplicar la TDS a un conjunto de datos en el que los estímulos estén presentes o ausentes, las respuestas se clasifican en una de las cuatro categorías expuestas en la Tabla 6.

**Tabla 6***Clasificación de las respuestas de la teoría de detección de señales*

	Señal	Ausencia de Señal
Sí	Acierto (A)	Falsa Alarma (FA)
No	Omisión (O)	Rechazo Correcto (RC)

*Nota.* Figura creada por el autor a partir de la adaptación y traducción al castellano de la figura de Kingdom y Prins, 2016.

A partir de las proporciones de estos tipos de respuesta, se pueden obtener estimaciones numéricas de la sensibilidad con diferentes tipos de estadísticos (Sumner y Sumner, 2020). Debido a que las tareas psicofísicas basadas en el rendimiento pueden ser propensas al sesgo o al ruido, la proporción de acierto no es una medida válida. Como alternativa en estos casos, se usa un estadístico de sensibilidad conocido como "*d*'prime" (*d'*) que contempla el sesgo y expresa una medida que no está afectada por el tipo de procedimiento. Adicionalmente, se puede estimar el sesgo de respuesta con estadísticos como el criterio (*c*) (Kingdom y Prins, 2016).

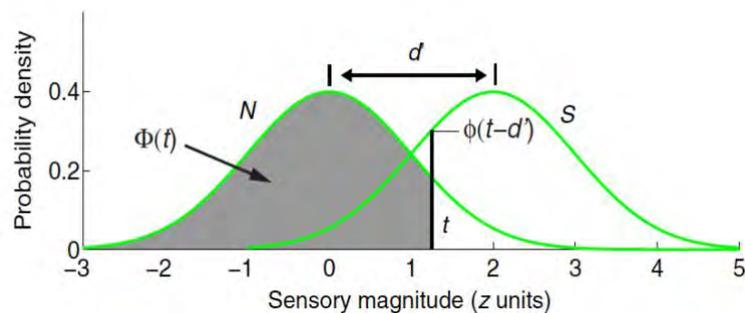
Estos dos parámetros proporcionan información útil sobre la naturaleza de la relación señal-acción. El valor *d'* mide la información de la que dispone el sujeto (señal o indicio) para tomar una decisión, cuantificando la sensibilidad global de la discriminación perceptiva. Este valor depende de la diferencia entre estímulos, así como de la capacidad del sistema nervioso para representar estas diferencias (Sumner y Sumner, 2020). El criterio, en cambio, hace referencia a la decisión del sujeto que puede ser conservadora o laxa y que depende también de las circunstancias (Sumner y Sumner, 2020). La ventaja

de este modelo es que permite el cálculo de estos parámetros sin ambigüedad, directamente de los datos empíricos sobre las tasas de aciertos y falsas alarmas (Sumner y Sumner, 2020).

A continuación, se presentan dos imágenes tomadas de Kingdom y Prins (2016) que ilustran los parámetros que forman la base del cálculo de la proporción de correctos ( $P_c$ ) a partir de  $d'$  (Figura 18) y las distribuciones de la magnitud sensorial en respuesta al ruido  $N$  y a la señal en una tarea 1AFC de sí/no (Figura 19).

### Figura 18

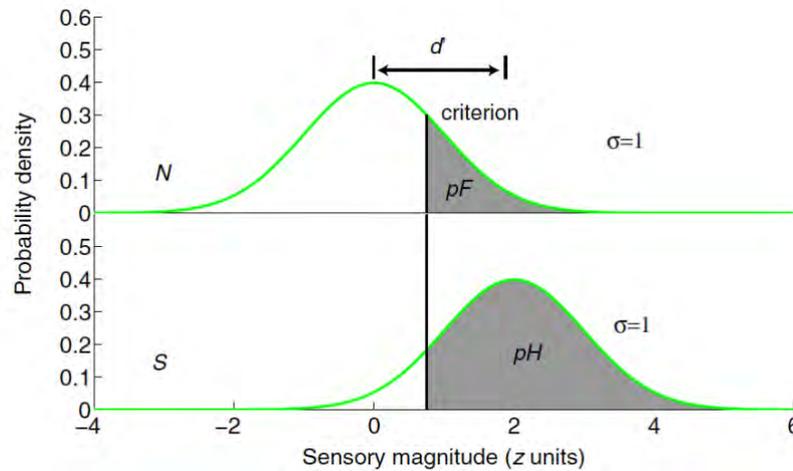
*Parámetros que forman la base del cálculo de  $P_c$  a partir de  $d'$*



*Nota.*  $N$ , ruido;  $S$ , señal más-ruido;  $t$  es una variable aleatoria;  $\Phi(t)$  es el área gris bajo la distribución del ruido; y  $\phi(t-d')$  es la altura de la distribución de la señal en  $t$ . Tomada de Kingdom y Prins, 2016.

**Figura 19**

*Distribuciones de la magnitud sensorial en respuesta al ruido  $N$  y a la señal en una tarea 1AFC sí/no.*



*Nota.* La línea negra vertical muestra la posición del criterio del observador. Las magnitudes sensoriales situadas a la derecha de esta línea dan lugar a una respuesta "sí", mientras que las que se encuentran a la izquierda de esta línea dan lugar a una respuesta "no".  $pH$  es la proporción de "aciertos", o "sí" correctos y  $pF$  es la proporción de "falsas alarmas", o "sí" incorrectos.  $pH$  y  $pF$  están dadas por el área gris a la derecha de la línea de criterio. Tomada de Kingdom y Prins, 2016.

El objetivo de este tercer estudio es establecer la relación entre la detección del cambio y la discriminación temporal. Para poder estudiar esta relación a nivel conductual y eventualmente a nivel neural, se ha identificado la necesidad de diseñar un nuevo instrumento que examine los constructos de interés. Esta herramienta pretende ser una herramienta de investigación útil para neuroimagen y para la evaluación clínica. Con este objetivo se realiza un estudio exploratorio sobre el diseño de una prueba por ordenador, basado en la evidencia obtenida a partir de nuestros estudios previos de meta-análisis y

de la literatura pertinente, así como en las recomendaciones para el diseño de paradigmas, su ontología y las teorías psicofísicas.

Para establecer la viabilidad y utilidad de la herramienta, se requiere de la conducción de un pilotaje conductual para perfeccionar el paradigma y sus parámetros, así como para establecer su relación con otras medidas de interés. Si bien este estudio no se basó en la validación de la prueba, su exploración es el primer paso necesario para determinar si la herramienta es idónea, para su validación y aplicación clínica y de neuroimagen futura. Adicionalmente, la exploración muestra el potencial de uso de programas informáticos para la investigación y evaluación clínica, basada en la evidencia.

## ***2.2 Diseño de la prueba***

### **2.2.1 Definición de la prueba**

La prueba debía consistir en tareas que evalúen los constructos de interés: detección del cambio y temporalidad que además incorporen su interacción con la carga cognitiva generada por el incremento de dificultad de la tarea. Adicionalmente, debía consistir en tareas relativamente sencillas que no generasen una carga alta a los participantes, ya que se pretende a futuro utilizarla en poblaciones psiquiátricas. Por último, el diseño debe considerar principios de la neuroimagen, para que el instrumento pueda ser eventualmente útil en la exploración en RMf.

Por lo tanto, el paradigma propuesto en este estudio es una adaptación del paradigma clásico de oddball auditivo. La tarea clásica de oddball es ampliamente utilizada para medir la detección de cambio o saliencia, que consiste en una secuencia de 11 tonos, cada tono con una duración de 100 ms. Los tonos se reproducen a un intervalo constante y están separados por intervalos inter-estímulo de 500 ms. Se presentan tonos

estándar emitidos a 1000 Hz, un 95% de las veces y el 5% restante se presentan tonos extraños o infrecuentes emitidos a 1200 Hz. Los sujetos tienen que pulsar un botón con el dedo de la mano derecha, cuando detectan el tono infrecuente y no emitir respuesta cuando se presenta el estándar (Ford et al., 2009).

Partiendo de este modelo y para conseguir nuestro objetivo, se modificó el paradigma incluyendo dos tipos de naturaleza de cambio: de duración y de frecuencia. A continuación, se detallarán las modificaciones propuestas para el diseño del nuevo paradigma “*OddTF*” y la definición de su estructura con base en la taxonomía psicofísica y de detección de señales y a la CogPO (Turner y Laird, 2012). Considerar estos marcos conceptuales permitirá la descripción adecuada de los componentes de la prueba y facilitará su comparación con otros paradigmas en la literatura.

## **2.2.2 Descripción de estructura de la prueba**

**2.2.2.1 Tipo de paradigma.** Oddball modificado, clase B, tipo 1, tarea de elección forzada (1AFC) de tipo sí/no, detección subjetiva sin umbral y dependiente de criterio.

**2.2.2.2 Tareas, condiciones y niveles.** El paradigma está compuesto por dos tareas, un oddball temporal y un oddball de frecuencia. Siguiendo la estructura de un paradigma oddball clásico, cada tarea tiene dos condiciones: estímulos estándar y estímulos objetivo o infrecuentes. Adicionalmente, cada tarea tiene dos niveles de carga cognitiva o dificultad: fácil y difícil. El aumento de la dificultad de las tareas se establece modificando la duración o la frecuencia de las condiciones. Para distinguir cada tarea con sus distintos niveles de dificultad, de ahora en

adelante, se hará referencia a los mismos usando las siguientes abreviaciones. Ver Tabla 7.

**Tabla 7**

*Abreviaciones de las tareas de la prueba oddTF y sus niveles de dificultad*

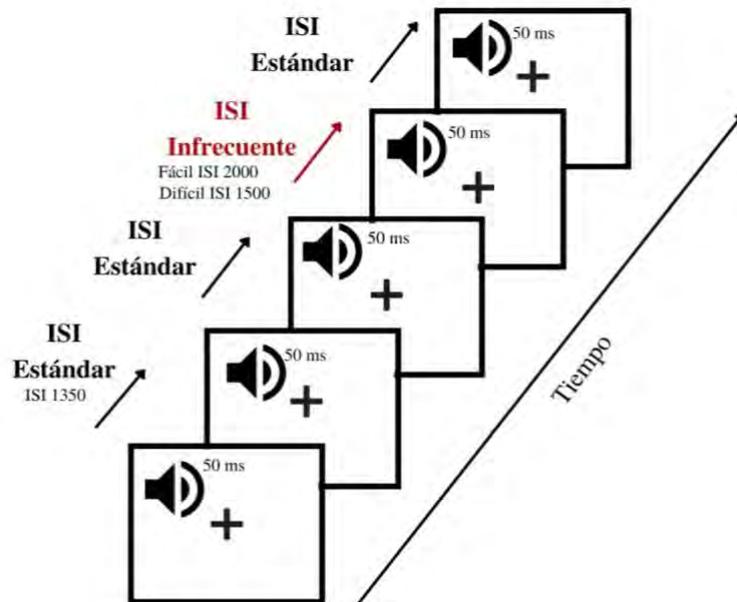
Tarea y nivel de dificultad	Abreviaciones
<i>Oddball</i> Temporal	<i>oddT</i>
<i>oddT</i> fácil	<i>oddT<sub>f</sub></i>
<i>oddT</i> difícil	<i>oddT<sub>d</sub></i>
<i>Oddball</i> de Frecuencia	<i>oddF</i>
<i>oddF</i> fácil	<i>oddF<sub>f</sub></i>
<i>oddF</i> difícil	<i>oddF<sub>d</sub></i>

**2.2.2.3 Estímulos y modalidad.** Como parte del diseño experimental, se utilizaron estímulos auditivos explícitos para provocar una respuesta del sujeto. A diferencia de un paradigma de oddball clásico, en la tarea de *oddT* se definieron como los estímulos a discriminar a los intervalos inter-estímulo (ISIs; un intervalo temporal entre el desplazamiento de un estímulo y el inicio del siguiente) o intervalos vacíos carentes de estimulación sensorial, en lugar de a los sonidos. Se seleccionó este estímulo para que la información de los tonos no interfiriera en la detección del cambio de duración. En el *oddT<sub>f</sub>*, los estímulos (ISIs) estándar tenían una duración de 1350 ms. y los infrecuentes de 2000 ms. En contraste, en el *oddT<sub>d</sub>*, los estímulos estándar tenían la misma duración que en el *oddT<sub>f</sub>*, pero

los infrecuentes de 1500 ms. En ambos niveles los tonos tenían una duración de 50 ms. y una frecuencia de 1000 Hz. Ver Figura 20.

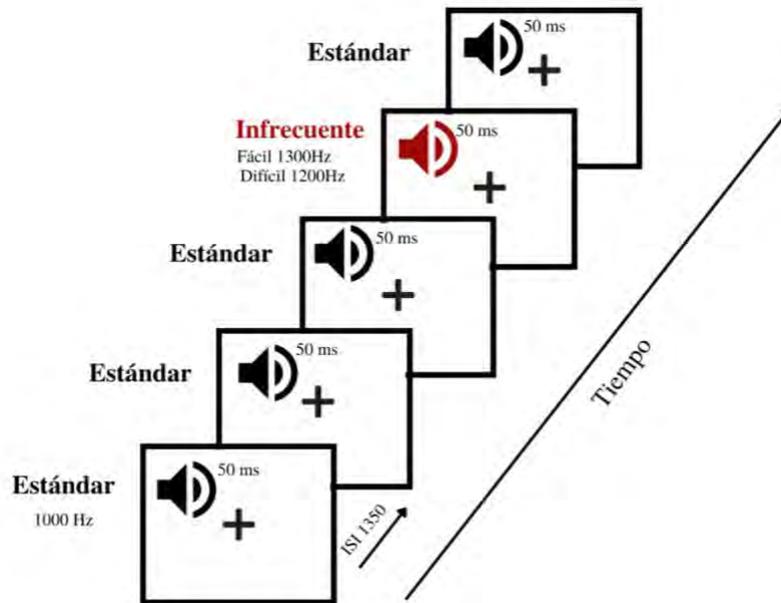
### Figura 20

*Diseño de la tarea de oddT*



*Nota.* ISI, Intervalo inter-estímulo; ms, milisegundos.

En la segunda tarea de *oddF*, se seleccionaron tonos puros con diferentes frecuencias, como en el paradigma clásico, pero con la modificación de algunos parámetros. Todos los estímulos tenían una intensidad de 80 dB SPL, una duración de 50 ms. y estaban separados por un ISI de 1350 ms. En el *oddF<sub>f</sub>* los estímulos estándar tenían una frecuencia de 1000 Hz y los estímulos infrecuentes de 1300 Hz. En cambio, en el *oddF<sub>d</sub>* los estímulos estándar se mantenían en 1000 Hz, pero los estímulos infrecuentes tenían una frecuencia de 1200 Hz. Ver Figura 21.

**Figura 21***Diseño de la tarea de oddF*

*Nota.* ISI, Intervalo inter-estímulo; ms, milisegundos.

Los estímulos y secuencias fueron generados en un ordenador portátil Apple MacBook Pro, utilizando MATLAB y la *Psychophysics Toolbox* (Brainard, 1997).

**2.2.2.4 Secuencias.** En el  $oddT_f$  se presentan 21 tonos y 20 ISIs. Del número total de ISIs, el 80 % son estándar y el 20% infrecuentes (3, 7, 13, 17). En el  $oddT_d$  se presentan 23 sonidos y 22 ISIs, siendo el 77.3 % estímulos estándar y el 22.7% infrecuentes (4, 7, 13, 16, 21). En contraste, los dos niveles de la tarea de  $oddF$  incluyen un total de 22 estímulos. Los tonos estándar se presentan con una

probabilidad de el 80% y de un 20% los infrecuentes ( $oddF_f$ : 5, 8, 13, 17, 19;  $oddF_d$ : 4,7,12, 16, 19). La prueba se organiza en tres bloques de secuencias.

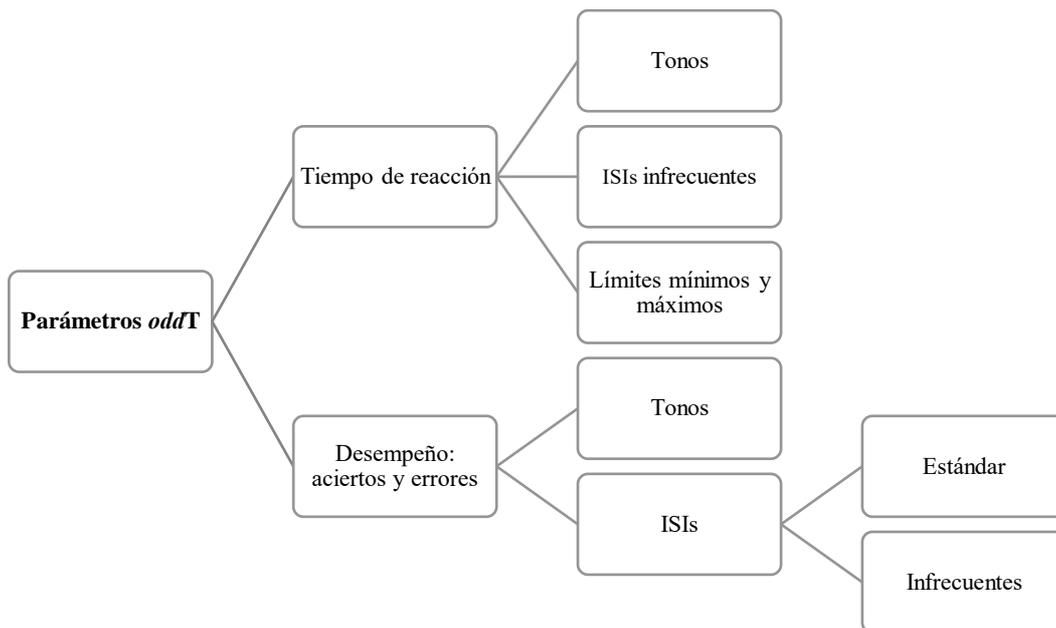
**2.2.2.5 Modalidad de respuesta e instrucciones.** La modalidad de respuesta es abierta o manifiesta, ya que implica la pulsación de teclas. Los sujetos no conocen de antemano cuáles son los silencios más prolongados. En el  $oddT$  se instruyó a los participantes a pulsar el número 1 del teclado con la mano derecha después de escuchar cualquier sonido. El objetivo de esto era proporcionar una línea base de la tarea para la adaptación de la prueba a RMf (Amaro y Barker, 2006). Adicionalmente, los sujetos debían identificar si se producía un cambio de duración en los ISIs (infrecuentes) presionando el número 2 del teclado con cualquiera de las dos manos cuando detectaran un cambio. En el  $oddF$  se instruyó a los participantes a identificar un cambio en el tono de los estímulos auditivos (infrecuentes) mediante la pulsación del número 2 del teclado con la mano derecha.

**2.2.2.6 Parámetros.** Los parámetros para la tarea de  $oddT$  fueron el tiempo medio de reacción (tonos, discriminación de ISIs infrecuentes, límites mínimos y máximos) y el rendimiento o capacidad de discriminación definida por aciertos y errores (tonos, ISIs estándar e infrecuentes). Para definir los aciertos y errores, se fijó el umbral en 1350 ms., ya que este es el tiempo de los ISIs estándar que funciona como el tiempo de comparación estándar a partir del cual los sujetos deben identificar si hay una diferencia cuando se presenta un ISI infrecuente. Si los sujetos dan una respuesta antes de este periodo de tiempo, se considera un

error, puesto que es imposible discriminar una diferencia antes de que haya transcurrido el tiempo de comparación estándar. Ver Figura 22.

**Figura 22**

*Parámetros de la prueba oddT*

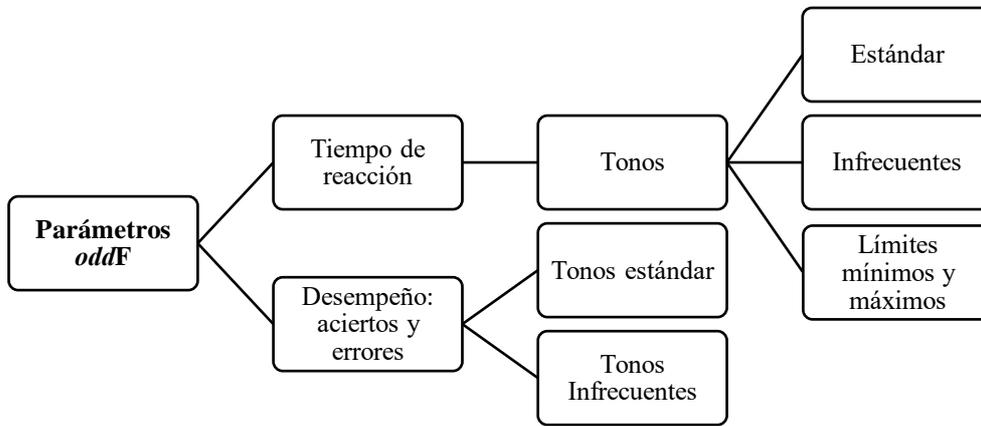


*Nota.* ISIs, Intervalos inter-estímulos.

En cuanto a la tarea de *oddF*, los parámetros fueron el tiempo de reacción (discriminación de tonos estándar e infrecuentes, límites mínimos y máximos) y el desempeño definido por aciertos y errores (tonos estándar e infrecuentes). Ver Figura 23.

**Figura 23**

*Parámetros de la prueba oddF*



El desempeño óptimo en cada tarea y nivel de dificultad se calcula sobre el número de infrecuentes y frecuentes posibles, detectados correctamente. Ver Tabla 8.

**Tabla 8**

*Valores de desempeño óptimo de la prueba*

Tarea	Infrecuentes	Frecuentes	Total
$oddT_f$	4	17	21
$oddT_d$	5	17	22
$oddT_f$	5	17	22
$oddT_d$	5	17	22

### 2.2.3 Prueba de ordenador

La prueba se programó y ejecutó en *PsychoPy3*, un software multiplataforma para el diseño de experimentos de código abierto en lenguaje de programación Python (Peirce et al., 2019). Ha sido demostrado que PsychoPy posee una excelente precisión de cronometraje, con una precisión media por debajo de un milisegundo a través de las medidas de audio, visual y de respuesta (Bridges et al., 2020). La prueba se puede ejecutar en los sistemas operativos de Windows y macOS.

La interfaz gráfica incluye ilustraciones, videos y sonidos dependiendo de la sección de la prueba. La prueba inicia con instrucciones generales y la explicación de las tareas. A continuación, se presentan instrucciones específicas y una demostración audiovisual de cada tarea, iniciando con la *oddT* y posteriormente la *oddF*. Posteriormente, se presenta un ensayo de práctica de la tarea *oddT<sub>f</sub>* y en seguida inicia la fase de evaluación para esta tarea en cada uno de sus niveles de dificultad. Al concluir esta tarea, inicia un ensayo de práctica de la tarea *oddF<sub>f</sub>*, seguida por la fase de evaluación en cada nivel de dificultad de esta. Durante los ensayos de las tareas, la pantalla blanca muestra únicamente una cruz de fijación en el centro de esta para evitar distracciones con elementos visuales. Al concluir la prueba no se provee retroalimentación de desempeño a los sujetos. Véase Anexo 4 para la secuencia gráfica de la prueba.

El software recoge información de las respuestas y el tiempo de reacción en milisegundos. Una vez realizada la prueba, se puede acceder a los resultados en la carpeta del software. Los resultados son exportados a una hoja de cálculo y por defecto los archivos se generan en una sola línea, e incluyen todos los datos de cada nivel de dificultad de cada tarea en una única celda.

## **2.3 Aplicación de la prueba**

### **2.3.1 Participantes y ética**

Un total de 46 individuos sanos fueron reclutados para el estudio llevado a cabo en Ecuador. El estudio se realizó siguiendo todas las leyes locales y de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2013. Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad de Navarra (España) (código de solicitud: 2018.032-2016.043, aprobación concedida el 22 de febrero 2018) y el Comité de Bioética de la Universidad San Francisco de Quito (Ecuador) (código de solicitud: 2018-264M; aprobación concedida el 17 de noviembre de 2019). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos antes de su participación en el estudio. La participación fue voluntaria y sin compensación.

**2.3.1.1 Criterios de inclusión y exclusión.** Se incluyeron adultos entre 18 y 65 años, con audición normal reportada, sin antecedentes psiquiátricos, neurológicos o patología actual. Fueron excluidos aquellos que no cumplían los criterios de inclusión y aquellos de quienes no se pudo recolectar la información necesaria.

**2.3.1.2 Cálculo y técnica de muestreo.** El tamaño de la muestra se calculó a partir de los criterios de correlación expuestos en la Tabla 2 del artículo de Cohen (1992). Se seleccionó un 80% de potencia que es el valor normal utilizado en los cálculos de tamaño de muestra. Se empleó el nivel de significancia de .01 (de dos colas), para corregir el aumento de la tasa de error de tipo I causada por múltiples correlaciones. Por lo tanto, para detectar grandes correlaciones ( $r > .5$ ) se necesitaban al menos 41 participantes. Se reclutaron 45 participantes para dar un margen de error de la pérdida de datos de hasta cuatro participantes.

## 2.3.2 Instrumentos

**2.3.2.1 Cribado para selección de participantes.** Para la inclusión de los participantes se aplicó la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI, del inglés *Mini International Neuropsychiatric Interview*), versión en español 5.0.0 (Ferrando et al., 2000). La MINI es una entrevista diagnóstica, breve y estructurada que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Estudios que compararon este instrumento con otros similares (Entrevista Clínica Estructurada para el DSM III-R–Pacientes [SCID-P], Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta [CIDI]), demuestran que la MINI tiene una puntuación de validez y confiabilidad alta, y puede ser administrada en un período de tiempo mucho más breve (promedio de  $18,7 \pm 11,6$  minutos, media 15 minutos) (Sheehan et al., 2000).

**2.3.2.2 Cuestionario de rasgos de personalidad esquizotípica.** Para la detección y medición de la variabilidad normal y de los grados anormales de esquizotipia se aplicó el Cuestionario de Personalidad Esquizotípica (SPQ-B; Raine, 1991/1995; Davidson et al., 2016). El cuestionario original de Raine (1991) mide rasgos normales en la población adulta sana que, no obstante, están relacionados con problemas psicológicos (por ejemplo, esquizofrenia y trastorno de la personalidad).

La versión breve del SPQ-B, disponible en español (Mata et al., 2005), es un cuestionario de auto-informe estandarizado compuesto por 22 ítems con un formato de respuesta ordinal de cinco puntos ("muy en desacuerdo"- "neutro"- "muy de acuerdo"), se utiliza la respuesta en escala Likert distribuida en tres

subescalas que evalúan los principales factores del trastorno de personalidad esquizotípico: déficits cognitivo-perceptivos e interpersonales, y desorganización (Raine, 1995). Las puntuaciones elevadas del SPQ-B en muestras no clínicas se asocian a muchos de los mismos problemas neuropsicológicos de la esquizofrenia (Ettinger et al., 2017). El tiempo de respuesta del cuestionario es de 5-10 minutos.

**2.3.2.3 Bateria neuropsicológica.** Para la medición cognitiva se aplicó la Bateria Cognitiva de Consenso MATRICS (MCCB, del inglés *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* [MATRICS] *Consensus Cognitive Battery*) desarrollada por el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, del inglés *National Institute of Mental Health*) de los Estados Unidos (MATRICS Assessment Inc., n.f.). La MCCB es una batería de evaluación cognitiva que ha sido estandarizada en varias poblaciones a nivel mundial y es empleada en diferentes ámbitos de la investigación cognitiva, sobre todo con pacientes con esquizofrenia y con trastorno bipolar. La batería está construida a partir de 10 instrumentos con los cuales se evalúan siete dominios cognitivos (velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, razonamiento y solución de problemas y cognición social). El tiempo promedio de aplicación es de 65 minutos En la Tabla 9 se incluyen los 10 instrumentos de los cuales está compuesta la batería.

**Tabla 9***Descripción de las pruebas y dominios de la MCCB*

Dominio	Pruebas
Velocidad de procesamiento	- <i>Trail Making Test</i> (TMT) parte A. - <i>Brief Assessment Cognition in Schizophrenia</i> (BACS): SYMBOL CODING. - <i>Category Fluency Test, animal naming</i> (fluency)
Atención/Vigilancia	- <i>Continuous Performance Test, Identical Pairs</i> (CPT-IP)
Memoria de trabajo	- <i>Wechsler Memory Scale-Third Edition</i> (WMS-III) <i>spatial span</i> - <i>Number Span Test</i> (LNS)
Aprendizaje verbal	- <i>Hopkins Verbal Learning Test-Revised</i> (HVLTR)
Aprendizaje visual	- <i>Brief Visuospatial Memory Test-Revised</i> (BVMT-R)
Razonamiento y resolución de problemas	- <i>Neuropsychological Assessment Battery NAB Mazes</i>
Cognición social	- <i>Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test</i> (MSCEIT): <i>Managing emotions.</i>

**2.3.2.4 Discriminación de la duración.** Para evaluar la capacidad de la discriminación de la duración se aplicó una prueba desarrollada por Grassi y Soranzo (2009) como parte de una caja de herramientas de MATLAB. Esta caja de herramientas “MLP” permite la estimación de umbrales auditivos mediante el procedimiento adaptativo de máxima verosimilitud (MLP, por sus siglas en inglés

*Maximum Likelihood Procedure*). Los experimentos disponibles permiten el ajuste de estímulos y parámetros. Para este estudio se emplearon los parámetros utilizados en uno de los estudios más amplios de percepción temporal realizados hasta la fecha por Bartholomew et al. (2015).

La prueba aplicada consiste en una tarea auditiva, clásica de elección forzada de tres alternativas (3AFC) para la discriminación de la duración a 75 dBA. En cada ensayo se presentan tres tonos puros, aleatorios de 1kHz (Grassi y Soranzano, 2009). Los sujetos deben juzgar cuál de los tres tonos tienen una mayor duración, dando una respuesta inmediata en formato "correcto" o "incorrecto" con el teclado, dependiendo de cuál de los tres estímulos consideran más largo (tecla 1, tecla 2 y tecla, 3 respectivamente).

Se utiliza un tono puro estándar de 250 segundos como línea de base y la duración de los tonos restantes se determina en tiempo real, basándose en las respuestas de los participantes y se presenta con intervalos de silencio de 500 segundos (Bartholomew et al., 2015). El procedimiento de máxima verosimilitud rastreó el 79% de la función psicométrica del participante y se generó un umbral independiente tres veces utilizando 30 ensayos, distribuidos en tres bloques. No se realizan ensayos de entrenamiento (Bartholomew et al., 2015).

**2.3.2.5 Detección del cambio.** Para evaluar la detección del cambio se aplicó la prueba de *oddTF* diseñada. Para su aplicación se utilizó un ordenador MacBook Pro (13 pulgadas y resolución de 2560x1600). La prueba tenía una duración de 10 minutos.

### 2.3.3 Procedimiento

Los participantes fueron reclutados a través de las redes sociales, y los voluntarios interesados se pusieron en contacto con los investigadores. Si los participantes cumplían los criterios de inclusión, se programaba una cita de aproximadamente 120 minutos para la aplicación del protocolo de investigación. La sesión de evaluación se llevó a cabo en una sala privada del Instituto de Neurociencias de la Universidad San Francisco de Quito (USFQ). Todos los participantes fueron informados acerca del procedimiento del estudio antes de obtener su consentimiento informado para su participación. Se recogieron los datos demográficos de los sujetos y se les asignó un código de participante para mantener su anonimato. Posteriormente, para confirmar el estado psiquiátrico de los participantes, se los examinó con la Entrevista MINI (Ferrando et al., 2000; Lecrubier et al., 1997; Sheehan et al., 1998). Si la MINI no indicaba psicopatología, se procedía a la evaluación realizada en una sola sesión. Se aplicaron los instrumentos en el siguiente orden. Ver Tabla 10.

**Tabla 10**

*Instrumentos aplicados*

Instrumentos	Duración (min)	Medida de los Resultados
SPQ-B	5-10	Puntuaciones de cada escala y puntuación total.
MCCB	65	T-scores y puntuaciones directas por dominio y prueba.
Duración de la discriminación	15	Umbral de la discriminación de la duración.

---

Una vez aplicados los instrumentos, se procedió a la evaluación exploratoria de la prueba diseñada para comprender sus parámetros, se crearon puntuaciones para facilitar su uso clínico, y posteriormente se analizó su relación con los otros instrumentos.

### **2.3.4 Análisis de datos**

Los resultados fueron procesados y analizados utilizando los programas informáticos Rstudio version 1.4.1717, JASP versión 0.16.1, *Signal detection theory calculator* 1.0 [Excel workbook] (Gaetano et al., 2015) y MATLAB versión 2010 y R2022 para macOS.

**2.3.4.1 SPQ-B.** Basándonos en el estudio de Pluck et al. (2019) que evaluó la fiabilidad de las propiedades psicométricas del SPQ-B en una muestra ecuatoriana, se eliminaron aquellos ítems que se reportaron previamente con correlaciones bajas o negativas con respecto a otros ítems de la misma escala. Esto permite fortalecer la fiabilidad del instrumento en el contexto demográfico en el que se aplica y así mejorar el poder estadístico entre la detección de asociaciones. Tras estos ítems recomendados se calcularon los valores de las sub-escalas y la puntuación total.

**2.3.4.2 MCCB.** El programa de puntuación automatizada del MCCB calcula las puntuaciones  $t$  para cada dominio del MCCB, utilizando la muestra normativa

publicada de Kern et al. (2008). Sin embargo, se usaron las puntuaciones directas de cada dominio y de la puntuación general para el análisis estadístico.

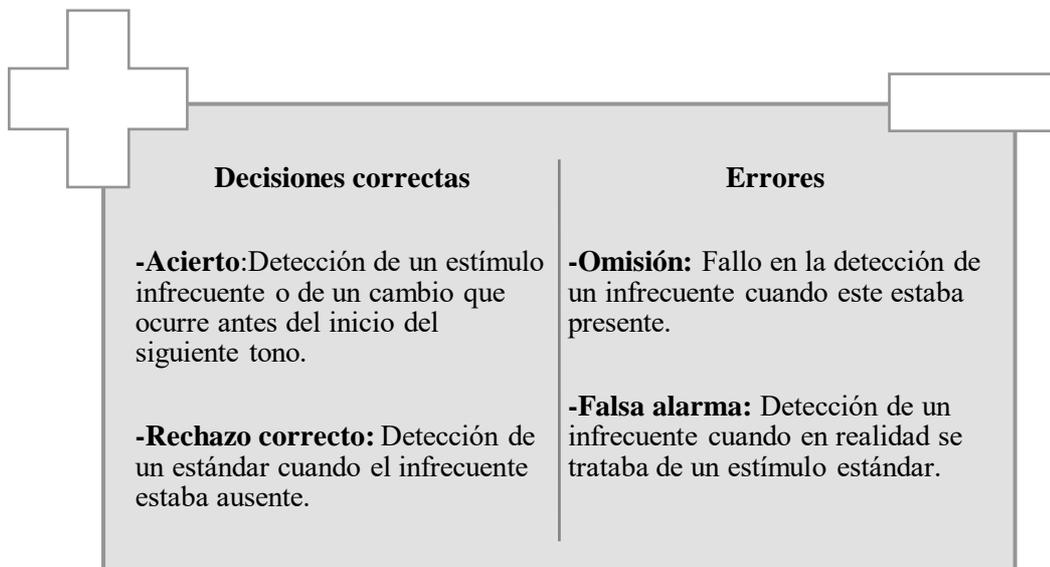
**2.3.4.3 Discriminación de la duración.** Se contabilizaron los aciertos promedios del número total de bloques. Adicionalmente, se obtuvieron los umbrales de discriminación de la duración, a partir del promedio de los valores obtenidos en los tres bloques de la prueba expresados en porcentaje de intervalos de intercalación (IOI, del inglés *Interonset Intervals*), según la ratio de Weber.

**2.3.4.4 Detección del cambio.** Primero se realiza la depuración de datos de los patrones conductuales a partir de la estructura y las definiciones de la prueba, para determinar el procedimiento más adecuado para obtener el rendimiento de los sujetos.

*Análisis descriptivo de la prueba oddTF.* A partir de los datos obtenidos en la prueba *oddTF* se generó una matriz con el objetivo de relacionar el estímulo al que fue expuesto el sujeto con el tiempo y tipo de respuesta dado. Con base en la información desplegada en la matriz, se realizó un análisis descriptivo de los datos para establecer las definiciones de las respuestas de cada tarea, en el marco de la teoría de detección de señales. Esta teoría funciona a base de un sistema binario de respuesta Sí (cambio presente) - No (cambio ausente), ante la señal ruido, dando lugar a una matriz de 2x2: 1) decisiones correctas (aciertos verdaderos y rechazos correctos), 2) errores (omisiones y falsas alarmas). Las respuestas de los sujetos se clasificaron siguiendo esta lógica y cada categoría se describe en la Figura 24.

**Figura 24**

*Definición de respuestas según la teoría de detección de señales*



A partir de los resultados obtenidos en el análisis descriptivo para la evaluación del rendimiento, y con el objetivo de evaluar la viabilidad y utilidad del paradigma experimental para la detección del cambio, se llevan a cabo los siguientes análisis estadísticos.

*Análisis de la exactitud y precisión.* Se calculó el número de respuestas correctas y el tiempo de reacción de la detección de infrecuentes para evaluar las variables dependientes más comunes en las tareas de percepción temporal: exactitud y precisión. La exactitud de los aciertos o buena concordancia entre el parámetro y la media de la distribución de muestreo se calculó a partir de esta fórmula:

Aciertos + Rechazos Correctos

$$\text{Exactitud} = \frac{\text{Aciertos + Rechazos Correctos}}{\text{Aciertos + Rechazos Correctos + Omisiones + Falsas Alarmas}}$$

El concepto de precisión o pequeña varianza de la distribución de muestreo se analizó a partir de la variabilidad del tiempo de respuesta de los sujetos a un infrecuente. Para esto se construyó una variable de tiempo y se calculó su coeficiente de variabilidad ( $CV$ ) que se basa en la relación entre la desviación estándar y la media como lo ilustra la siguiente fórmula:

$$CV = \frac{DE_x}{I \bar{X} I} \times 100$$

*Análisis de probabilidades.* Se realizó un conteo de los aciertos y falsas alarmas obtenidas para cada infrecuente en las dos tareas del *oddTF*. Con esta información se procedió a obtener la cantidad de omisiones y rechazos correctos, a través de una resta simple, y con esta información se obtuvo las probabilidades.

*Análisis de sensibilidad y sesgo.* Debido a que la prueba consiste en tareas de sí/no (1AFC), en la que  $N$  es 1 porque solo se presenta uno de los dos estados del estímulo por ensayo, pero  $m$  es 2 porque hay dos opciones de elección para el objetivo; los sujetos poseen una predisposición a responder "sí" o "no", independientemente de su sensibilidad subyacente al estímulo. En consecuencia,

cuanto mayor sea el sesgo, la proporción de correctos ( $P_c$ ) será menor. Por lo tanto, la  $P_c$  o exactitud es una medida inválida de la sensibilidad (Kingdom y Prins, 2016). Para superar esta dificultad, dado el diseño de la prueba, se utiliza  $d'$  como medida de rendimiento o sensibilidad a la discriminación libre de sesgo y el criterio ( $c$ ) o sesgo como la distancia a la que está el criterio de respuesta de un participante del punto de perfecta indiferencia (representada por 0).

$d'$  es la diferencia entre las probabilidades transformadas en  $z$  de los aciertos y las falsas alarmas y es la suma de las probabilidades transformadas en  $z$  de los aciertos y los rechazos correctos (Kingdom y Prins, 2016). Si los valores  $z$  para los aciertos y las falsas alarmas se desplazan juntos por igual,  $d'$  se mantiene constante; por otro lado, este cambio común representa un desplazamiento de criterio ( $c$ ). El criterio o medida de sesgo va de negativo a positivo, siendo los valores negativos un indicador de sesgo hacia el "sí" ( $c < 0$ ) y los valores positivos un indicador de sesgo hacia el "no" ( $c > 0$ ). Cuando  $c = 0$ , el criterio es imparcial o no posee sesgo (Kingdom y Prins, 2016). Estas medidas se calculan basándose en la proporción de aciertos y de FA, según la rutina de *Palamedes* de MATLAB para diseños de 1AFC asimétricas (Prins y Kingdom, 2018).

*Análisis de predicción.* Adicionalmente, a los métodos estadísticos de la TDS empleados en los análisis para comprender las probabilidades de los distintos estados de las respuestas, se aplicó un método multi-variante adicional, una regresión logística. La regresión logística pertenece a los Modelos Lineales Generalizados (GLM, por sus siglas en inglés *General Linear Model*). Este análisis permite predecir variables y modelar la probabilidad de que ocurra un evento en función de otros factores. La regresión logística proporciona una forma

sencilla de estimar y probar los parámetros de detección de señales con datos de respuestas binarias (Knoblauch y Maloney, 2012). Se procede a realizar una regresión logística utilizando a los estímulos como variable predictora de la probabilidad de detección de los estímulos infrecuentes con base en la siguiente matriz binaria (Tabla 11).

**Tabla 11**

*Matriz binaria para de las variables*

Variable 1	Variable 2
Estímulo si	Respuesta sí
Estímulo no	Respuesta sí
Estímulo si	Respuesta no
Estímulo no	Respuesta no

*Construcción de puntuaciones.* La construcción de puntuaciones pretendía facilitar la interpretación de los resultados de la prueba si se llegase a aplicar en la clínica, ya que calcular los índices de sensibilidad y sesgo puede resultar complejo. Se construyó una puntuación total para cada prueba, con el objetivo de evaluar si existe una relación entre estos y las medidas de rendimiento ( $d'$  y  $c$ ). De ser así, podrían ser usados para calificar el desempeño conductual de forma más sencilla y automatizada. Para la creación de las puntuaciones se clasificaron los tiempos de respuesta en cuartiles, a mayor el tiempo de respuesta el cuartil era más alto. A

estos se les adicionó el número de errores cometidos. Por lo tanto, una puntuación más alta reflejaba un peor rendimiento en la prueba. A partir de los datos también se establecieron límites mínimos y máximos teóricos para cada tarea.

*Análisis de las diferencias de rendimiento entre tareas y niveles de la prueba oddTF.* A partir de una prueba de t para muestras relacionadas, se comparó el rendimiento de los sujetos entre los niveles de dificultad de una misma tarea ( $oddT_f$  y  $oddT_d$ ;  $oddF_f$  y  $oddF_d$ ) y entre el mismo nivel de dificultad de ambas tareas ( $oddT_f$  y  $oddF_f$ ;  $oddT_d$  y  $oddF_d$ ) con el objetivo de determinar si existen diferencias entre las medias.

*Análisis de la relación entre el rendimiento y las puntuaciones de la prueba oddTF.* Con el objetivo de explorar si existe relación entre las medidas de rendimiento ( $d'$ ) y las puntuaciones creadas para la prueba, se realizó una correlación de Rango Spearman (dada la no-normalidad en la distribución de algunas variables).

*Análisis de la relación de la prueba oddTF con otras medidas aplicadas.* Se examinó la relación entre la prueba ( $oddTF$ ) y las otras medidas aplicadas (MCCB, duración de la discriminación y SPQ-B), a partir de la correlación de Rango Spearman (dada la no-normalidad en la distribución de algunas variables). Adicionalmente, con el fin de conocer la interacción entre el desempeño cognitivo y el rendimiento en la prueba de detección del cambio ( $oddTF$ ), se realizó un análisis de regresión lineal progresiva (Stepwise en inglés), con un punto de corte para la inclusión de  $p < .001$  para cada uno de los niveles de las dos tareas de la prueba.

*Análisis de la relación entre las otras medidas aplicadas.* Se exploró la relación entre las otras medidas incluidas en el estudio: MCCB, duración de la discriminación y SPQ-B, a partir de correlaciones de Rango Spearman (dada la no-normalidad en la distribución de algunas variables).

#### **IV. RESULTADOS**

## 1. Resultados de los Estudios de Meta-análisis

Los resultados de los estudios de meta-análisis se encuentran publicados como artículos científicos (Anexo 1 y 2), de los cuales se extraen las imágenes y se adapta el texto correspondiente a cada sección.

### 1.1 Estudio 1: Meta-análisis de estudios de temporalidad y oddball en pacientes con esquizofrenia frente a controles sanos

#### 1.1.1 Descripción de la muestra

La búsqueda inicial en PubMed dio como resultado cientos de artículos relacionados, pero únicamente nueve cumplían los criterios de inclusión establecidos para este estudio. De los nueve artículos, tres correspondían a tareas de temporalidad (Tabla 12), cinco a la detección de oddball atencional (Tabla 13), y uno a la detección preatencional (Tabla 14).

**Tabla 12**

*Estudios de temporalidad en esquizofrenia incluidos en el SDM meta-análisis*

Autor	Muestra	Tarea	Contraste Incluido
1. Davalos et al. (2011)	16 EZ 18 CS	Una tarea de discriminación temporal auditiva	Nivel difícil vs. fácil
2. Lošák et al. (2016)	28 EZ 27 CS	Un paradigma de predicción del tiempo motor: la tarea de interceptación	Contraste MISS
3. Volz et al. (2001)	9 EZ	Una estimación auditiva del tiempo y	Estimación auditiva del tiempo

15 CS	una tarea de discriminación de frecuencias	vs. a la discriminación de la frecuencia
-------	--	--

*Nota.* EZ, pacientes con esquizofrenia; CS, controles sanos.

### Tabla 13

*Estudios sobre oddball atencional en los pacientes con esquizofrenia incluidos en el SDM meta-análisis*

Autor	Muestra	Tarea	Contraste Incluido
1. Collier et al., 2014	20 EZ ----- 22 CS	Una tarea auditiva y visual de oddball	Novedad (auditiva y visual) vs. a la línea de base  Objetivo (visual) vs. a la línea de base
2. Laurens et al. 2005	28 EZ ----- 28 CS	Una tarea auditiva extraña	Novedad vs. a la línea de base (estímulos no objetivo)
3. Ngan et al., 2003	14 EZ ----- 29 CS	Tarea auditiva de oddball (dos tipos)	Objetivo (estímulos no verbales) vs. a la línea de base
4. Wolf et al., 2008	17 EZ ----- 21 CS	Una tarea auditiva de 3 estímulos	Novedad vs. a la línea de base
5. Wynn et al. 2015	21 EZ ----- 22 CS	Una tarea de oddball visual	Objetivo vs. a la línea de base (implícita)

*Nota.* EZ, pacientes con esquizofrenia; CS, controles sanos.

**Tabla 14**

*Estudios sobre oddball preatencional en los pacientes con esquizofrenia incluidos en el SDM meta-análisis*

Autor	Muestra	Tarea	Contraste incluido
1. Gaebler et al. (2015)	24 EZ ----- 24 CS	Una tarea de mismatch auditivo	Mismatch vs. línea base

*Nota.* EZ, pacientes con esquizofrenia; CS, controles sanos.

### 1.1.2 Resultados del meta-análisis de los estudios de temporalidad

En las tareas de temporalidad, los pacientes con esquizofrenia mostraron una hipoactivación significativa en el estriado derecho, la circunvolución frontal media derecha (BA 9 y 45) y la circunvolución cingulada / paracingulada media derecha (BA 32) en comparación con los controles sanos (Tabla 15 y Figura 25). Véase Anexo 5 para el análisis de desglose.

**Tabla 15**

*Regiones cerebrales comprometidas durante tareas de temporalidad: Diferencias entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos*

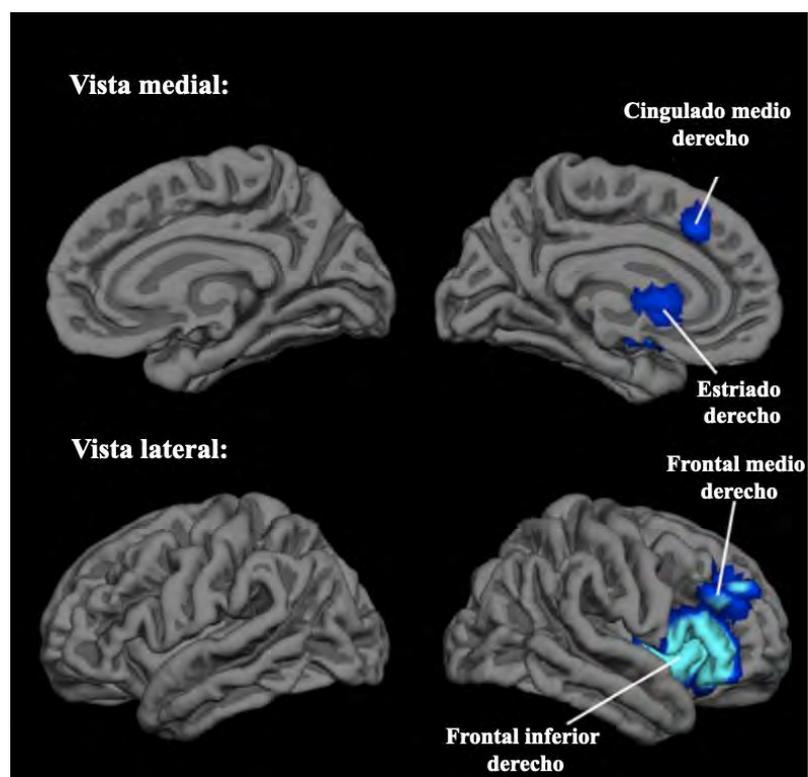
Ubicación	Pico			
	MNI	Z	P	Vóxels
Estriado derecho	26, 14, 0	-3.015	~0	2339

Circunvolución frontal media derecha, BA 9	30, 38, 38	-1.831	0.000851512	88
Circunvolución frontal media derecha, BA 45	48, 32, 22	-1.708	0.001460493	46
Circunvolución mediana derecha, BA 32	4, 26, 40	-1.637	0.001950800	36

*Nota.* Hipoactivaciones. No se encontraron hiperactivaciones ni desactivaciones. Umbral: P del vóxel < 0.00500, pico SDM-Z > 1.000, tamaño de la extensión del clúster  $\geq 10$  vóxeles. Las regiones de desglose con menos de 10 vóxeles no se reportan.

### Figura 25

*Regiones cerebrales activadas durante las tareas de temporalidad: Diferencias entre los pacientes con esquizofrenia y los controles sanos*



*Nota.* Imagen obtenida de Alústiza et al., 2018. Azul para las hipoactivaciones (pacientes < controles en la tarea > línea de base).

### 1.1.3 Resultados del meta-análisis de los estudios de oddball atencional

En las tareas de oddball atencional, los pacientes con esquizofrenia mostraron una activación reducida en la circunvolución parietal inferior derecha (BA 40) y en la circunvolución medial superior izquierda, en relación con los controles sanos. Adicionalmente, mostraron una hiperactivación significativa o una reactivación en la circunvolución frontal superior izquierda, es decir, en la corteza prefrontal dorsolateral (BA 9) (Tabla 16 y Figura 26).

**Tabla 16**

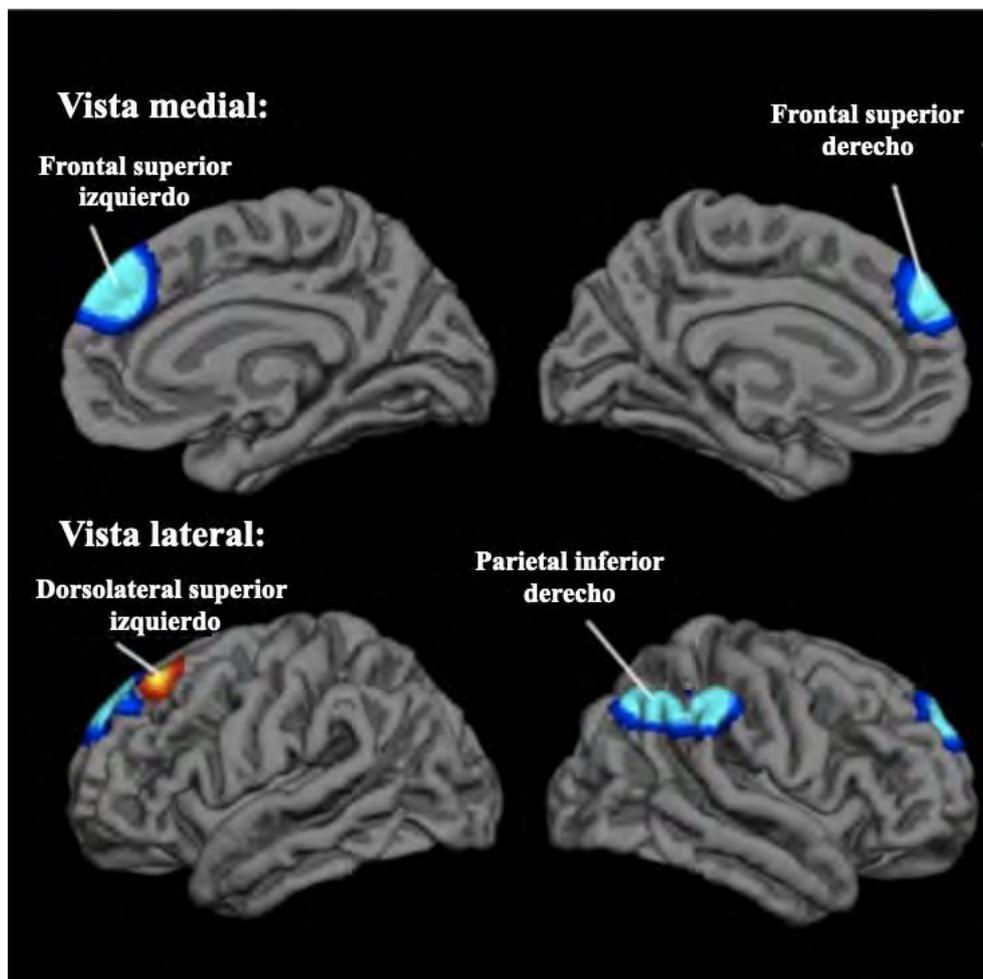
*Regiones cerebrales comprometidas durante las tareas de detección de oddball atencional: Diferencias entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos. Hiperactivaciones/fracasos de desactivación e hipoactivaciones*

Ubicación	Pico			
	MNI	Z	P	Vóxels
<b>Hiperactivaciones</b>				
Circunvolución frontal superior izquierda, dorsolateral, BA 9	-22, 34, 50	1.018	0.002910674	92
(indefinido)	-50, 14	1.106	0.002214015	16
<b>Hipoactivaciones</b>				
Circunvolución parietal inferior derecha (excluyendo supramarginal y angular), BA 40	52, -50, 46	-2.846	0.000216782	506
Circunvolución medial superior izquierda	-8, 44, 38	-2.702	0.000350952	323

*Nota.* Umbral: P del vóxel < 0.00500, pico SDM-Z > 1.000, tamaño de la extensión del clúster  $\geq 10$  vóxeles. Las regiones de desglose con menos de 10 vóxeles no se reportan.

**Figura 26**

*Regiones cerebrales activadas durante las tareas de oddball atencional: Diferencias entre los pacientes con esquizofrenia y los controles sanos*



*Nota.* Imagen obtenida de Alústiza et al., 2018. Azul para hipoactivaciones (pacientes < controles en la tarea > línea de base), y amarillo-rojo para hiperactivaciones o fallos de desactivación (pacientes > controles en la tarea > línea de base; o pacientes < controles en la tarea < línea de base).

**3.1.1.4 Resultados del meta-análisis multimodal para los estudios de temporalidad y oddball atencional.** Tras realizar el análisis multimodal entre los estudios de temporalidad y oddball atencional, se evidenció que las regiones que se hipoactivaban durante las tareas de oddball en esquizofrenia, en comparación con los controles sanos, se superponían a las regiones hipoactivadas por las tareas de temporalidad. El solapamiento se produjo principalmente en la circunvolución frontal inferior derecha, parte triangular (BA 45), pero también se observó en la circunvolución cingulada / paracingulada media derecha (BA 24).

Además, el área correspondiente a la circunvolución parietal inferior derecha (BA 40) que estaba hipoactivada por las tareas de oddball atencional en los sujetos con esquizofrenia en relación con los controles sanos, se encontró que se superponía con el mapa de la respuesta anormal observada con las tareas de temporalidad (en los sujetos con esquizofrenia y controles sanos en general) (Tabla 17 y Fig. 27). Véase Anexo 5 para el análisis de desglose.

**Tabla 17**

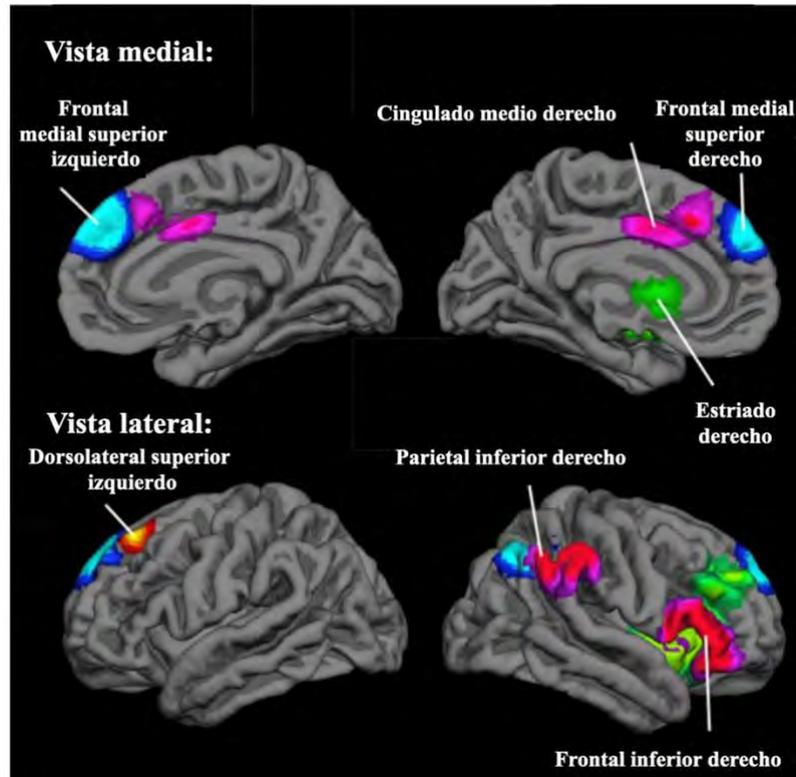
*Regiones cerebrales involucradas durante las tareas de temporalidad y de oddball atencional: Diferencias entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos. Hipoactivaciones. No se encontraron hiperactivaciones ni fallos de desactivación*

Ubicación	Pico	
	MNI	Vóxels
Circunvolución frontal inferior derecha, parte triangular, BA 45	54, 22, 8	731
Circunvolución parietal inferior derecha (excluyendo supramarginal y angular), BA 40	48, -48, 44	484
Circunvolución cingulada / paracingulada derecha, BA 24	2, -4, 40	258

*Nota.* Umbral: P del vóxel < 0.00500, pico SDM-Z > 1.000, tamaño de la extensión del clúster  $\geq 10$  vóxeles. Las regiones de desglose con menos de 10 vóxeles no se informan.

**Figura 27**

*Solapamiento entre las regiones cerebrales activadas durante las tareas de temporalidad y oddball atencional*



*Nota.* Imagen obtenida de Alústiza et al., 2018. Diferencias entre los pacientes con esquizofrenia y los controles sanos (magenta). Regiones cerebrales en la convención neurológica que muestran áreas con una activación estadísticamente significativa solo durante las tareas de temporalidad (verde) y durante las tareas de oddball atencional (azul y rojo). Azul para hipoactivaciones (pacientes < controles en la tarea > línea de base), y rojo para hiperactivaciones o fallos de desactivación (pacientes > controles en la tarea > línea de base; o pacientes < controles en la tarea < línea de base).

**3.1.1.5 Resultados del meta-análisis multimodal para los estudios de temporalidad y de oddball preatencional.** El solapamiento en términos de hipoactivación tanto en la temporalidad como en el oddball preatencional se

produjo principalmente en la ínsula derecha y en la circunvolución frontal inferior. Además, el parietal izquierdo y el área motora suplementaria se solaparon con los mapas de las respuestas anormales observadas cuando los sujetos realizaron ambas tareas. También se produjo un solapamiento en diferentes zonas en las que se encontró una hipoactivación en las tareas preatencionales de oddball y una hiperactivación en la temporalidad.

Este solapamiento se produjo principalmente en la circunvolución frontal superior bilateral, sobre todo en la BA 32. Además, también había solapamiento en la circunvolución temporal lateral derecha y en la materia gris alrededor del surco central. También se encontró solapamiento en la circunvolución fusiforme bilateral, en el occipital medio izquierdo y en la circunvolución frontal superior y media izquierda (Tabla 18 y Figura 28). Véase Anexo 5 para el análisis de desglose.

**Tabla 18**

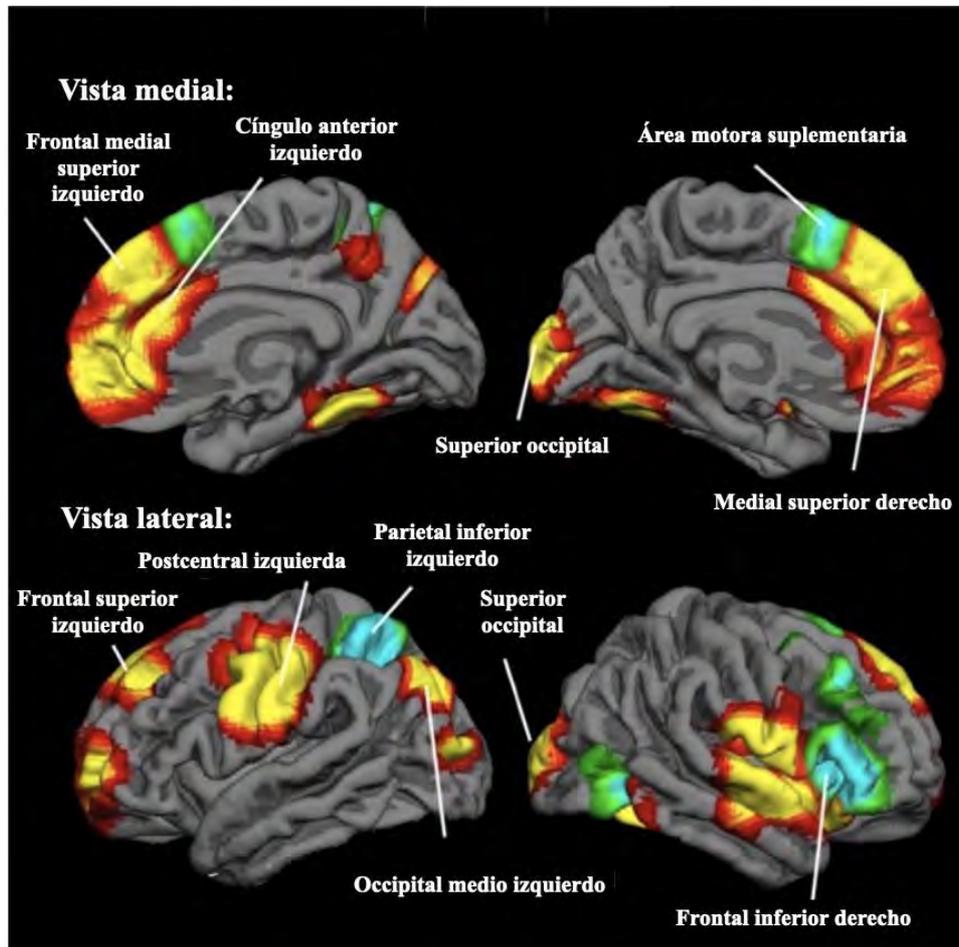
*Regiones cerebrales implicadas durante las tareas de detección de tiempo y de oddball preatencionales*

Ubicación	Pico	
	MNI*	Vóxels
Hipoactivaciones en el oddball preatencional e hiperactivaciones o fallos de desactivación en la temporalidad		
Frontal superior bilateral	0, 42, 20	3363
Temporal lateral derecho	52, -4, 0	1817
Materia gris alrededor del surco central	50, -10, 38	1504
Bilateral fusiforme	36, -66, -18	613
	-28, -46, 16	350
Occipital medio izquierdo	-30, -74, 38	462
	-34, -90, 10	143
Circunvolución frontal superior y media izquierda	-28, 56, 2	317
	-20, 38, 38	113
Hipoactivaciones		
Ínsula derecha y frontal inferior	40, 22, 2	1266
Parietal izquierdo	-30, -54, 52	604
Área motora suplementaria	2, 16, 54	228

*Nota.* \*MNI es igual a los centros de gravedad (COG) como centro calculado mediante clúster FSL (de la abreviatura en inglés *FMRIB Software Library*; Biblioteca de software). Diferencias entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos. Hipoactivaciones en tareas preatencionales de oddball e hiperactivaciones o desactivación en temporalidad. Hipoactivaciones en tareas preatencionales de oddball y temporalidad.

**Figura 28**

*Solapamiento entre las regiones cerebrales implicadas durante las tareas de temporalidad y de oddball preatencional*



*Nota.* Imagen obtenida de Alústiza et al., 2018. Diferencias entre los pacientes con esquizofrenia y los controles sanos. Amarillo-rojo (rojo para los bordes, amarillo para el centro) para el solapamiento entre las hipoactivaciones preatencionales (pacientes < controles en la tarea > línea de base) y las hiperactivaciones temporales o los fallos de desactivación (pacientes > controles en la tarea > línea de base; o pacientes < controles en la tarea < línea de base), y azul-verde (bordes verdes, centro azul) para el solapamiento entre las hipoactivaciones preatencionales y temporales (pacientes < controles en la tarea > línea de base).

## 1.2 Estudio 2: Meta-análisis de estudios de temporalidad y oddball en población normal

### 1.2.1 Descripción de la muestra

De los estudios recuperados de PubMed, solo 29 cumplieron con los criterios de inclusión. De estos, 11 examinaban la temporalidad (un total de 174 sujetos sanos) y 18 evaluaban la detección de oddball (225 sujetos sanos) como se muestra en las Tablas 19 y 20. Se descartaron tres estudios de oddball, debido a dudas relacionadas con las coordenadas reportadas por los autores. Estas dudas no pudieron ser clarificadas por falta de respuesta de los autores tras intentar establecer contacto con los mismos. Por lo tanto, se incluyeron 26 estudios en total (11 estudios de temporalidad y 15 estudios de oddball).

**Tabla 19**

*Estudios de temporalidad en controles sanos incluidos en el SDM-PSI meta-análisis*

Autor	Muestra	Tarea	Contraste incluido
Coull et al., 2004	12	Una tarea de discriminación temporal auditiva	Aumento de la atención al tiempo y aumento de la atención al color
Coull et al., 2008	14	Una tarea de discriminación visual temporal	Tiempo vs. color y color vs. tiempo
Coull et al., 2012	16	Una discriminación visual temporal	Tiempo vs. color
Lewis & Miall 2003 Exp. B	8	Tarea de discriminación temporal	Tiempo vs. longitud
Livesey et al., 2007 Exp. A	10	Una tarea de discriminación visual temporal	Tiempo vs. color

Morillon et al., 2009	17	Una tarea de estimación visual temporal	Duración vs. color y color vs. duración
Pfeuty et al., 2015	29	Una tarea de estimación visual temporal	Duración vs. color y color vs. duración
Pouthas et al., 2005	6	Una tarea de estimación visual temporal	Larga o corta duración
Rao et al., 2001	17	Una tarea de discriminación temporal auditiva	Tiempo vs. control
Smith et al., 2003	20	Una tarea de discriminación visual temporal	Temporalidad vs. orden y orden vs. discriminación
Wiener et al., 2014	25	Una tarea de discriminación visual temporal	Tiempo vs. color y color vs. tiempo

## Tabla 20

*Estudios de oddball en controles sanos incluidos en el SDM-PSI meta-análisis*

Autor	Muestra	Tarea	Contraste incluido
Eichele et al., 2005	15	Tarea de oddball auditivo	Objetivo vs. estándar
Fajkus et al., 2015	34	Tarea de oddball visual de 3 estímulos	Objetivo (infrecuente) vs. línea base (frecuente)
Friedman et al., 2009	15	Tarea de oddball auditivo	Objetivo vs. línea base
Gur et al., 2007	36	Tarea de oddball visual de 3 estímulos	Objetivo vs. estándar
Horovitz et al., 2002	7	Tarea de oddball auditivo	Objetivo vs. línea base

Huettel et al., 2004	14	Tarea de oddball visual	Objetivo vs. frecuente
Linden et al., 1999	5	Tarea de oddball auditivo	Objetivo vs. no objetivo
Mantini et al., 2009	13	Tarea de oddball visual	Raro vs. frecuente
Menon et al., 1997	11	Tarea de oddball auditivo	Objetivo vs. frecuente
Mulert et al., 2004	9	Tarea de oddball auditivo	Objetivo vs. no objetivo
Müller et al., 2003	16	Tarea de oddball auditivo	Objetivo vs. estándar
Petit et al., 2007	8	Tarea de oddball auditivo	Tonos desviados atendidos en comparación con los tonos estándar
Sabri et al., 2013	17	Tarea de oddball auditivo	Efecto principal de tonos desviados vs. estándar
Stevens et al., 2000	10	Tarea de oddball auditivo	Estándar y objetivo
Warbrick et al., 2009	15	Tarea visual híbrida de dos opciones de tiempo de reacción-oddball	Objetivo vs. estándar

### 1.2.2 Resultados del meta-análisis de los estudios sobre el tiempo

Se encontró una activación significativa en la circunvolución frontal inferior derecha, la parte triangular (BA 45) y la circunvolución frontal media derecha (BA 46), como se muestra en la Tabla 21 y la Figura 29. Véase Anexo 6.1 para el análisis de desglose. No se encontraron hipoactivaciones. En un análisis suplementario en el que se

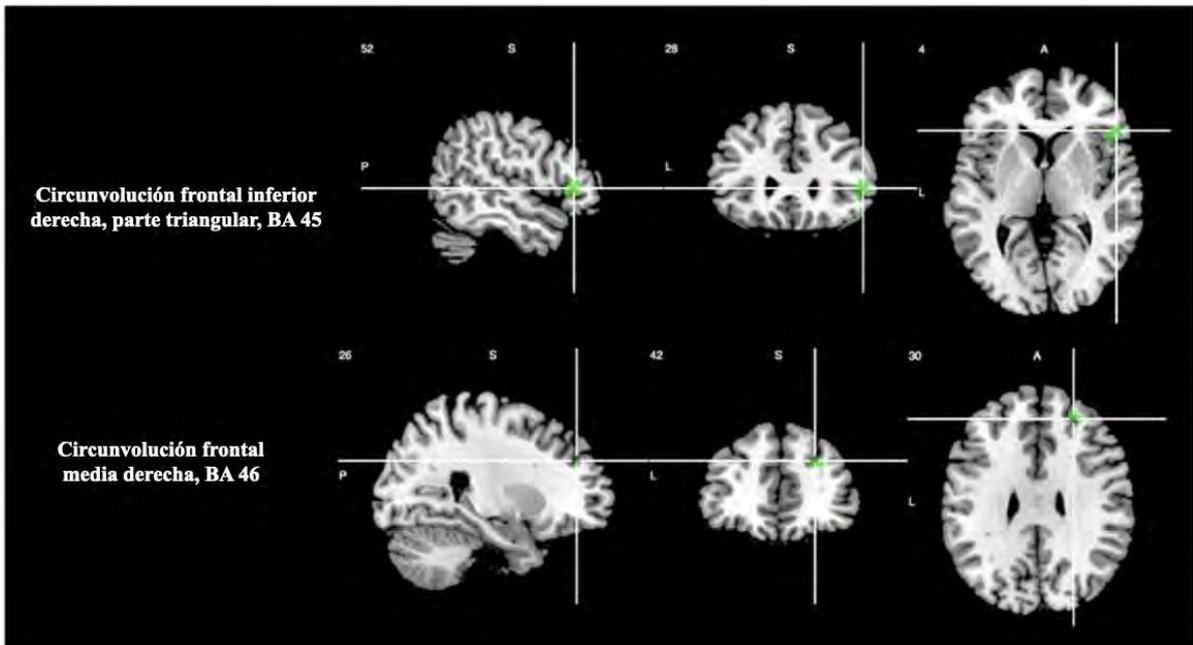
aplicó  $p < .025$  para los valores  $p$  no corregidos de los análisis principales y  $p < .05$  TFCE tras la corrección FWE, se mostró la activación de la AMS (BA 6).

**Tabla 21**

*Regiones cerebrales implicadas en tareas de temporalidad*

Ubicación	Pico			
	MNI	Z	P	Vóxels
Circunvolución frontal inferior derecha, parte triangular, BA 45	52, 28, 4	5.545	0.000999987	1410
Circunvolución frontal media derecha, BA 46	26, 42, 30	4.668	0.000999987	555
	40, 50, 12	3.320	0.037000000	34

*Nota.* Umbral: P del vóxel  $< 0.0500$ , pico SDM-Z  $> 1.000$ , tamaño de la extensión del clúster  $\geq 10$  vóxeles. Las regiones de desglose con menos de 10 vóxeles no se informan.

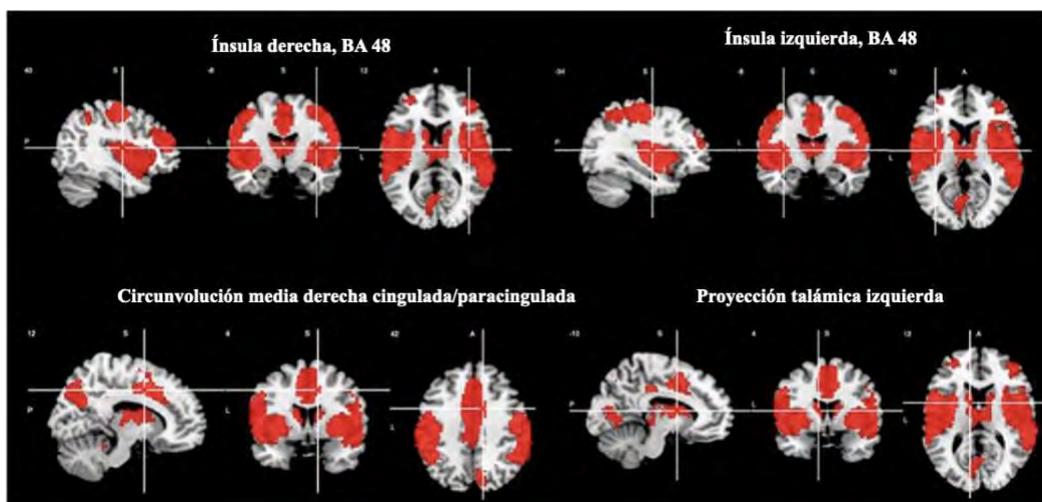
**Figura 29***Regiones cerebrales implicadas en tareas de discriminación temporal**Nota.* Imagen obtenida de Garcés et al., 2021.**1.2.3 Resultados del meta-análisis de los estudios de oddball**

Se evidenció un aumento de la activación en la ínsula derecha e izquierda (BA 48), en la circunvolución cingulada / paracingulada derecha y en las proyecciones talámicas anteriores izquierdas, como se muestra en la Tabla 22 y en la Figura 30. Véase Anexo 6.2 para el análisis de desglose. No se encontraron hipoactivaciones.

**Tabla 22***Regiones cerebrales implicadas en las tareas de detección de oddball*

Ubicación	Pico			
	MNI	Z	P	Vóxels
Ínsula derecha, BA 48	40, -8, 12	6.095	0.000999987	19,652
Ínsula izquierda, BA 48	-34, -8, 10	8.248	~0	13,842
Cíngulo medio derecho de la / circunvolución paracingulada	12, 4, 42	6.779	0.000999987	5,347
Proyección talámica anterior izquierda	-10, 4, 12	4.619	0.007000029	1,193

*Nota.* Umbral: P del vóxel < 0.0500, pico SDM-Z > 1.000, tamaño de la extensión del clúster  $\geq 10$  vóxeles. Las regiones de desglose con menos de 10 vóxeles no se informan.

**Figura 30***Regiones cerebrales implicadas durante las tareas oddball*

*Nota.* Imagen obtenida Garcés et al., 2021.

### 1.2.4 Resultados del meta-análisis multimodal para los estudios combinados de tiempo y de oddball

En el nivel de significación estadística corregido por TFCE  $p < .05$ , las áreas con superposición de activación fueron la circunvolución frontal inferior derecha, la parte opercular (BA 48) y la circunvolución frontal media derecha (BA 46), como se muestra en la Tabla 23 y la Figura 31. Véase Anexo 6.3 para el análisis de desglose. No se encontraron hipoactivaciones.

**Tabla 23**

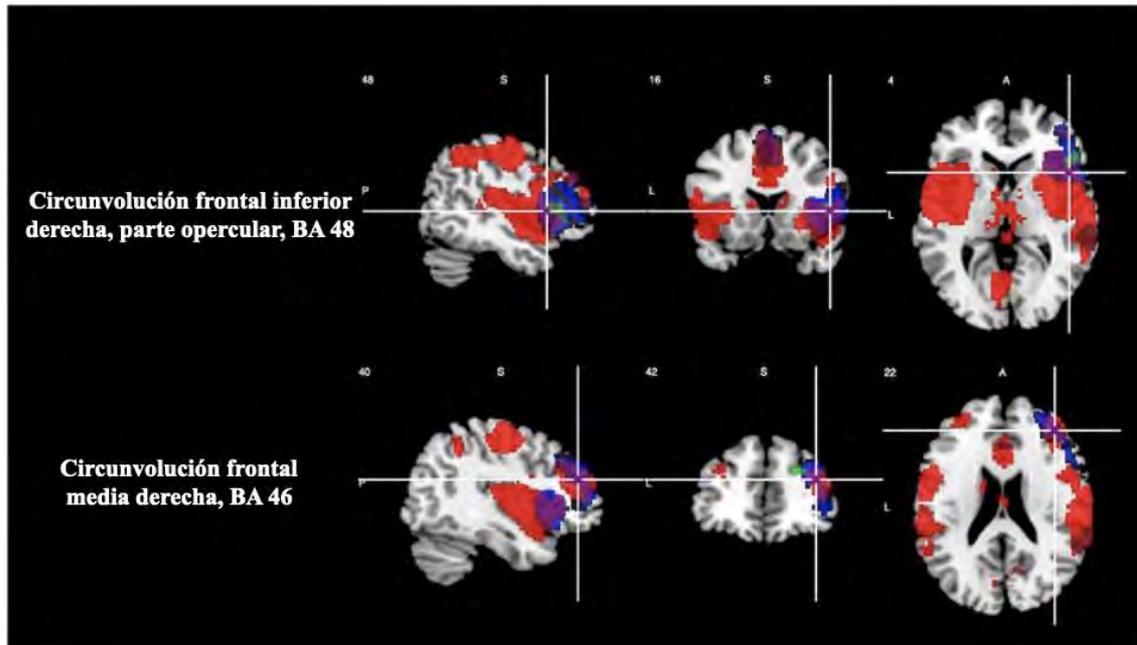
*Regiones cerebrales implicadas en las tareas de detección de tiempo y de oddball*

Ubicación	Pico	
	MNI	Vóxels
Circunvolución frontal inferior derecha, parte triangular, BA 45	50, 26, 2	547
Circunvolución frontal media derecha, BA 46	40, 42, 22	41

*Nota.* Umbral: P del vóxel  $< 0.00500$ , pico SDM-Z  $> 1.000$ , tamaño de la extensión del clúster  $\geq 10$  vóxeles. Las regiones de desglose con menos de 10 vóxeles no se informan.

**Figura 31**

*Solapamiento entre las regiones cerebrales activadas durante las tareas de temporalidad y las tareas de oddball*



*Nota.* Imagen obtenida Garcés et al., 2021. Tareas de temporalidad y tareas de oddball (magenta). Regiones cerebrales que muestran áreas con activación estadísticamente significativas solo durante las tareas de temporalidad (verde) y durante las tareas de oddball (rojo).

## 2. Resultados del Diseño y Aplicación de la Prueba: Estudio 3

### 2.1 Información demográfica de la muestra

De los 46 sujetos que completaron el estudio se excluyeron tres, por falta de consistencia en los datos recolectados. De los 43 sujetos considerados para los resultados, el 60.47% se identificaron como mujeres y el 39.53% como hombres. La edad media fue de 31.47 ( $DE= 12.90$ , rango de edad 18-65 años) y el promedio de años de educación de 15.54 ( $DE= 2.42$ ). Ver Tabla 24.

## 2.2 Resultados de los rasgos de personalidad esquizotípicos y desempeño neuropsicológico

La puntuación media del SPQ-B fue de 37.58 ( $DE= 12.80$ ), la escala con una media más alta fue la dimensión interpersonal (15.91). En relación con el desempeño neuropsicológico basado en la MCCB, se obtiene una puntuación general de 63.93 ( $DE= 5.55$ ). Los resultados de las pruebas de personalidad y del desempeño cognitivo se resumen en la Tabla 24.

**Tabla 24**

*Datos demográficos y resultados de los rasgos de personalidad y del desempeño neuropsicológico de la muestra*

Género	N	%
Femenino	26	60.47%
Masculino	17	39.53%

	N	DE
Edad	31.47	12.90
Años de educación	15.54	2.42

Pruebas	Puntuaciones directas	
	Media	DE
<i>SPQ-B (rango)</i>		
Dimensión cognitiva-perceptiva (6-26)	10.81	5.54
Dimensión interpersonal (7-30)	15.91	5.58
Dimensión desorganizada (6-27)	10.86	4.60
Puntuación total (22-70)	37.58	12.80

<i>MCCB</i>		
Pruebas		
TMT	31.51	14.68
BASC	65.33	11.29
HVLTR	26.44	4.48
WMS	16.79	3.01
LNS	14.56	2.50
NABMazes	21.10	4.63
BVMTR	28.79	4.20
Fluencia	28.28	5.02
MSCEIT	115.74	9.18
CPT	2.63	0.47
Dominios Cognitivos		
Velocidad de procesamiento	66.98	7.52
Atención/vigilancia	56.26	5.01
Memoria de trabajo	59.56	6.75
Aprendizaje verbal	56.58	9.32
Aprendizaje visual	59.21	5.13
Razonamiento y resolución de Problemas	63.26	7.23
Cognición social	61.14	6.60
Puntuación general	63.93	5.55

*Nota.* M, media; DE, desviación estándar; TMT, (del inglés *Trail Making Test*); BASC (del inglés *Brief Assessment Cognition in Schizophrenia*); HVLTR (*Hopkins Verbal Learning Test-Revised*); WMS (del inglés *Wechsler Memory Scale-Third Edition*); LNS (del inglés *Number Span Test*); NABMazes (del inglés *Neuropsychological Assessment Battery NAB Mazes*); BVMTR (del inglés *Brief Visuospatial Memory Test-Revised*); CPT (del inglés *Continuous Performance Test*); MSCEIT (del inglés; *Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test*).

### **2.3 Resultados de la prueba de discriminación de la duración**

El promedio de aciertos para los tres bloques de la prueba de discriminación de la duración fue de 22.40 ( $DE= 2.16$ ). El umbral medio para discriminar tonos temporalmente similares, calculados a partir del promedio del total de bloques de la tarea fue de 309.88 ms. ( $DE= 19.80$ ).

### **2.4 Resultados de la prueba de detección del cambio: *oddTF***

#### **2.4.1 Análisis descriptivo**

Tras el análisis de la estructura de la prueba, se identificaron ciertos patrones de respuesta que ayudaron a comprender cómo interactúan los sujetos con los estímulos. A continuación, se revisan los principales patrones identificados.

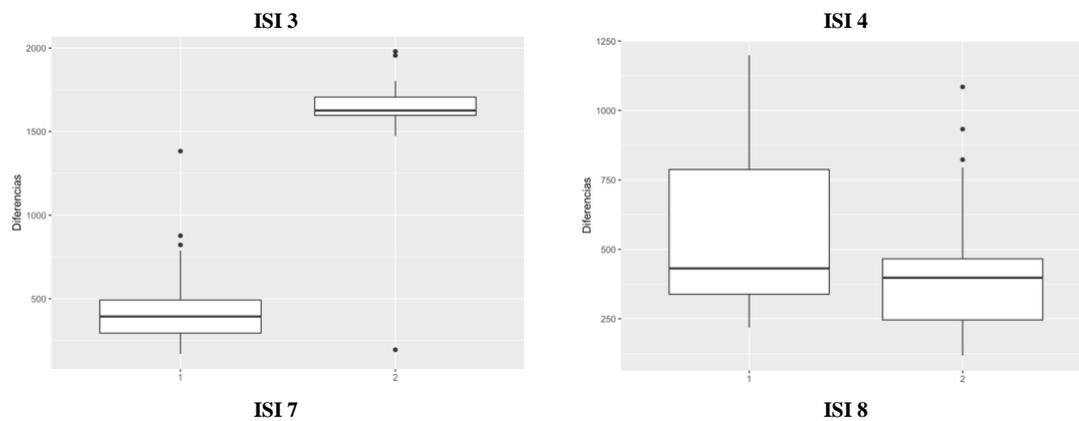
**2.4.1.1 Retrasos.** En los dos niveles de dificultad de la tarea de *oddT*, un acierto fue definido como la detección de un estímulo infrecuente antes de que aparezca el sonido siguiente. Sin embargo, se detectó que varios sujetos estaban identificando el infrecuente tardíamente, es decir que presionaban la tecla 2 en el ISI subsecuente. Esto parece indicar que el tiempo para detectar el cambio fue mayor del esperado.

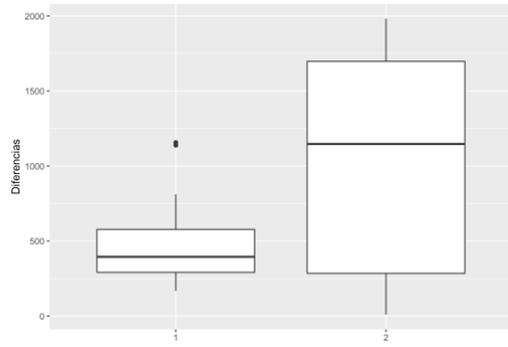
Como se observa en la Tabla 25 y en las Figuras 32 y 33; en la tarea *oddT<sub>f</sub>* se produjo un número bajo de aciertos en los ISIs infrecuentes (3, 7, 13 y 17), y un número alto de respuestas de detección de cambio en los ISIs subsecuentes (4, 8, 14 y 18). Se detecta un patrón similar para la tarea de *oddT<sub>d</sub>* (ISIs infrecuentes: 4, 7, 13, 16, 21; subsecuentes: 5, 8, 14, 17, 22).

**Tabla 25***Retrasos en las respuestas de detección de cambio en la oddT*

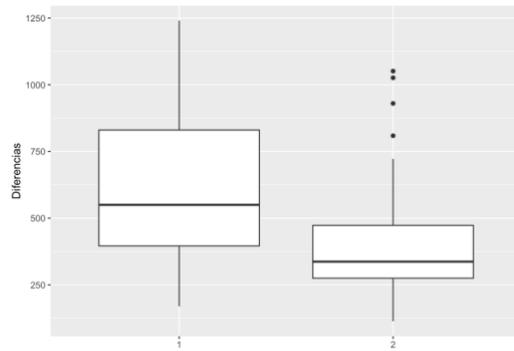
ISIs Infrecuentes	Aciertos	ISIs frecuentes subsecuentes	Aciertos	% de Diferencia
<i>oddT<sub>f</sub></i>				
ISI 3	13	ISI 4	29	38.1
ISI 7	9	ISI 8	29	52.64
ISI 13	11	ISI 14	25	38.89
ISI 17	8	ISI 18	28	55.55
<i>oddT<sub>d</sub></i>				
ISI 4	0	ISI 5	16	100
ISI 7	0	ISI 8	19	100
ISI 13	1	ISI 14	15	87.5
ISI 16	1	ISI 17	15	87.5
ISI 21	0	ISI 22	17	100

*Nota.* ISI, Intervalo inter-estímulo; %, porcentaje.

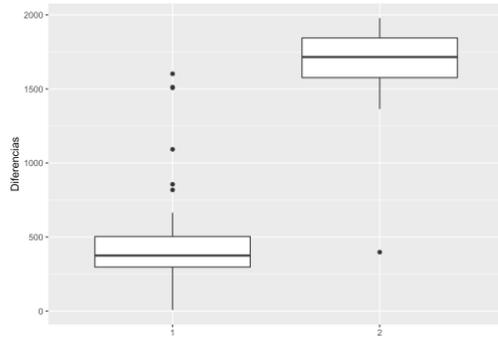
**Figura 32***Gráficos de los retrasos en las respuestas de detección de cambio en la oddT<sub>f</sub>*



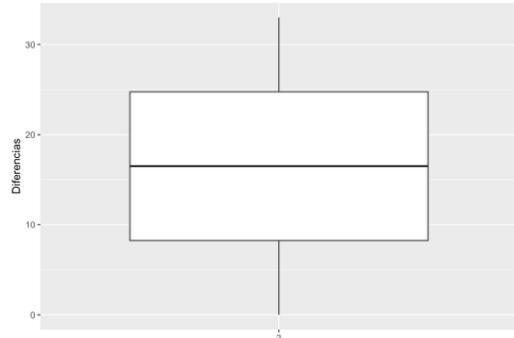
**ISI 13**



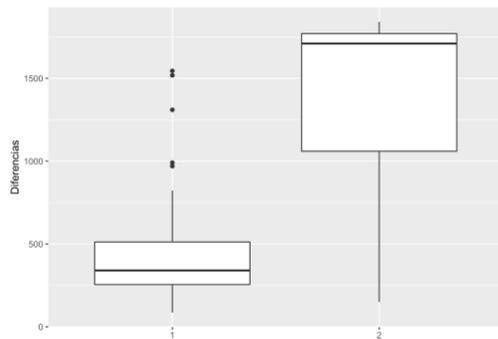
**ISI 14**



**ISI 17**



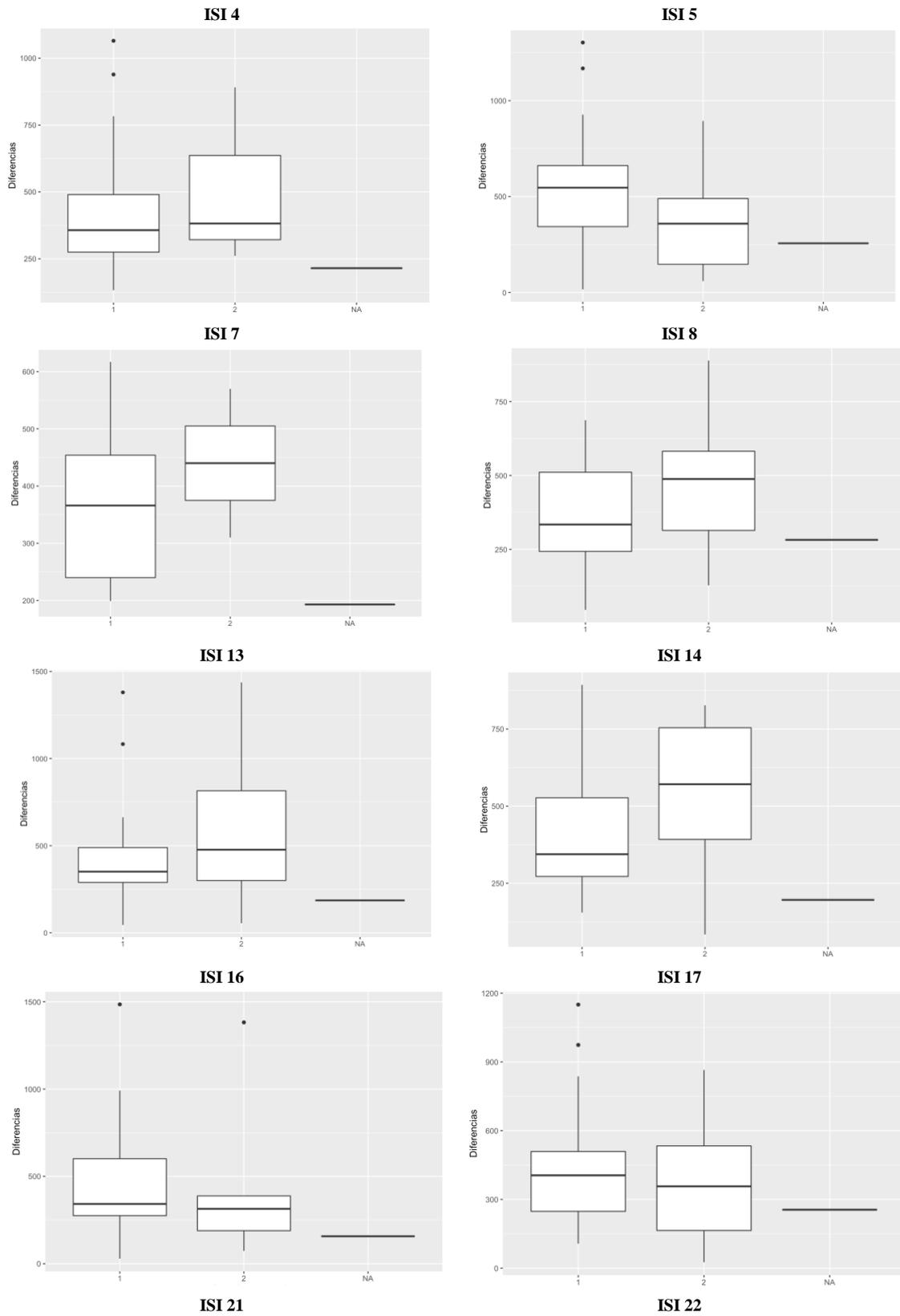
**ISI 18**

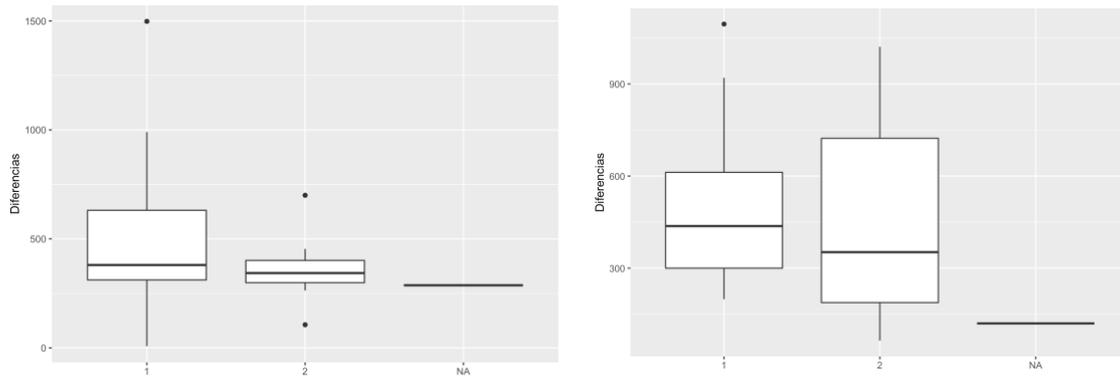


*Nota.* ISI, Intervalo inter-estímulo

**Figura 33**

*Gráficos de los retrasos en las respuestas de detección de cambio en la oddT<sub>d</sub>*





*Nota.* ISI, Intervalo inter-estímulo

Tras determinar que existía un alto número de rezagos entre los participantes, se vio la necesidad de redefinir la variable de aciertos. Se entiende como retraso la identificación de un infrecuente, pero que es registrado en el silencio inmediato posterior al silencio infrecuente, siempre y cuando se produzca antes de los 1350 ms. del siguiente ISI. La cantidad de respuestas que seguían este patrón, y la diferencia de porcentajes entre ISIs, llevan a pensar que es apropiado incluir el concepto de rezago y aceptar este tipo de respuestas como aciertos. Esta redefinición facilita la comprensión de los patrones de discriminación de los ISIs, de lo contrario no se podría realizar una interpretación adecuada de las respuestas. En las tareas *oddF* no se observó este patrón de rezagos, por lo que los aciertos se pudieron calcular como se había establecido inicialmente.

#### 2.4.2 Análisis de detección de señales

Una vez que se agruparon los ISIs infrecuentes con sus respectivos retrasos, se obtuvieron los resultados con base en la TDS. Para cada base de datos se realizó un tratamiento que permite reconocer si los controles realizaron un acierto (detectar un infrecuente), una falsa alarma (decir que hay un infrecuente cuando no hay), una Omisión

(no detectar un infrecuente) o un rechazo correcto (distinguir un silencio frecuente), a partir de la clasificación de respuestas de la TDS (mostrada previamente en la Tabla 6).

**2.4.2.1 Exactitud y precisión.** Se examinaron las variables dependientes más comunes para evaluar el rendimiento en la percepción temporal, la exactitud y la precisión. En relación con la exactitud, calculada a base de las respuestas de los sujetos para todos los estímulos (A, RC, O, FA), se observa una mayor exactitud media para la tarea de  $oddF_f$  y una menor exactitud en la tarea de  $oddT_d$ . En relación con la precisión, calculada sobre el tiempo de respuesta a los estímulos infrecuentes, se evidencia una mayor variabilidad media en las tareas de discriminación de tono ( $oddF$ ). Ver los resultados en las Tablas 26 y 27.

**Tabla 26**

*Exactitud*

Tarea	Aciertos		
	Posibles N	Reales M (DE)	Exactitud %
$oddT_f$	21	19.47 (1.70)	92.69
$oddT_d$	22	16.16 (5.67)	73.46
$oddF_f$	22	21.14 (1.41)	96.09
$oddF_d$	22	18.49 (5.47)	84.00

*Nota.* M, media; DE, desviación estándar; %, porcentaje.

**Tabla 27***Tiempo y precisión*

Tarea	V. Tiempo		Precisión (CV)
	Media	DE	%
<i>oddT<sub>f</sub></i>	2268.979	400.745	17.66
<i>oddT<sub>d</sub></i>	1959.275	261.0.88	13.25
<i>oddF<sub>f</sub></i>	509.879	140.647	27.58
<i>oddF<sub>d</sub></i>	569.389	154.254	27.09

*Nota.* V, variable; CV, coeficiente de variación.

**2.4.2.2 Probabilidades.** Tras calcular las probabilidades de cada tipo de respuesta de la detección de señales, se observa, en términos generales que la probabilidad de aciertos en los niveles fáciles de las dos tareas es igual (0.86), así como la menor probabilidad de acierto (0.38) es presentada por la tarea de discriminación temporal difícil (*oddT<sub>d</sub>*). Ver los resultados en la Tabla 28 y en la Figura 34.

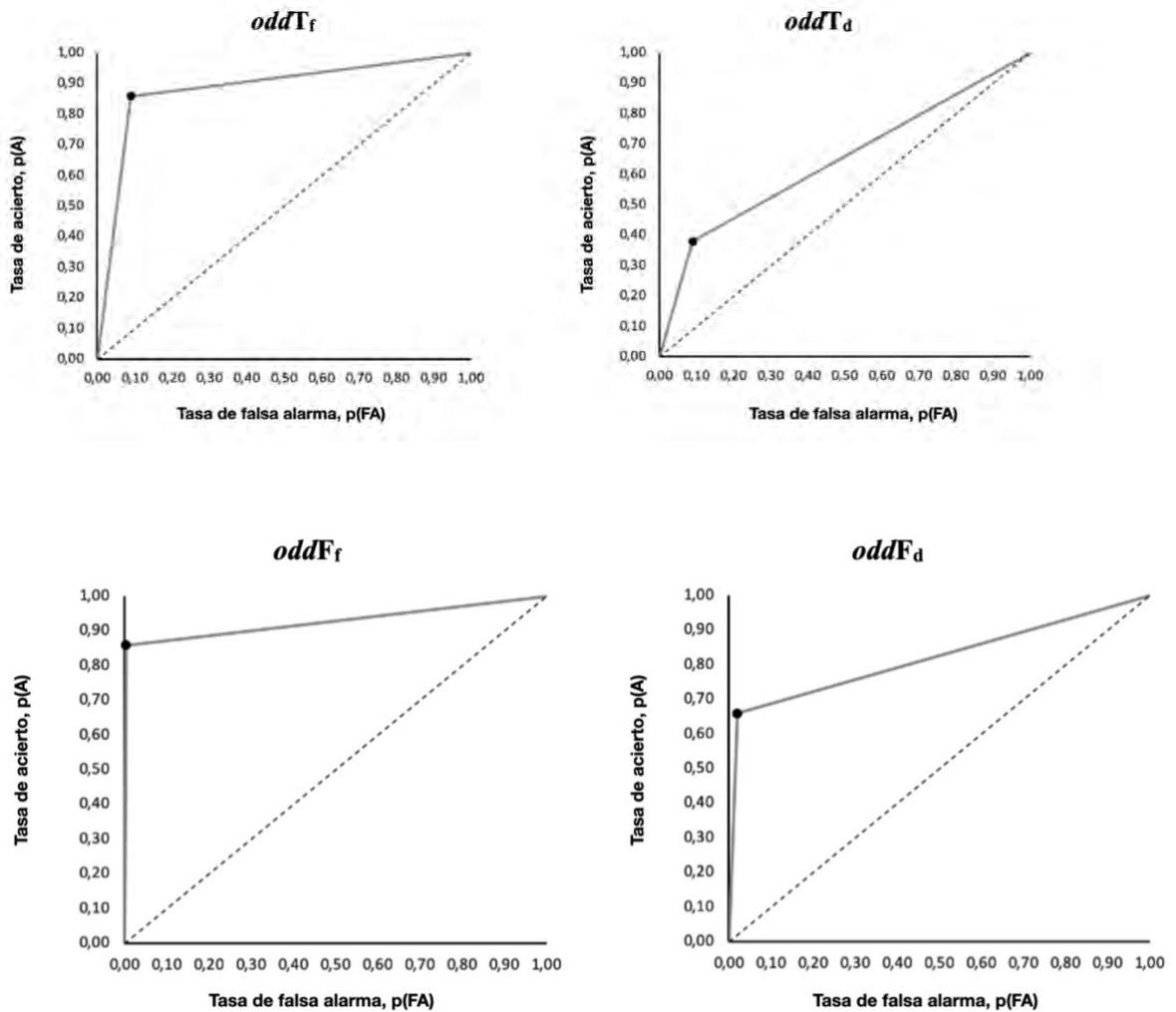
**Tabla 28***Medias de las proporciones de respuestas en la prueba de oddTF*

Tarea	p(A)	p(O)	p(FA)	p(RC)
<i>oddT<sub>f</sub></i>	0.86	0.14	0.09	0.91
<i>oddT<sub>d</sub></i>	0.38	0.62	0.09	0.68
<i>oddF<sub>f</sub></i>	0.86	0.14	0.004	0.99
<i>oddF<sub>d</sub></i>	0.66	0.38	0.02	0.99

*Nota.* A, aciertos; O, omisiones; FA, falsas alarmas; RC, rechazos correctos.

Figura 34

Proporciones de respuestas en la prueba de oddTF



Nota. p(A), tasa de aciertos; p(FA), tasa de falsas alarmas.

**2.4.2.3 Sensibilidad y sesgo.** Se calculó la sensibilidad ( $d'$ ) y el criterio ( $c$ ) a partir de la proporción de aciertos y de FA de cada individuo para cada tarea y nivel de dificultad. Los resultados muestran una mejor sensibilidad o rendimiento en la tarea oddF<sub>f</sub>, o de discriminación de tono fácil (3.39), seguido por la tarea oddT<sub>f</sub>, o discriminación de duración fácil (2.76); mientras que la tarea de duración difícil, oddT<sub>d</sub>, presentó una menor sensibilidad (0.88) en comparación con las otras

tareas. Estos resultados sugieren que ciertos niveles o tipo de tareas resultaron más sensibles para discriminar. Los resultados se muestran en la Tabla 29.

**Tabla 29**

*Sensibilidad y sesgo de las respuestas de la prueba oddTF*

Tarea	$d'$ (DE)	$c$ (DE)
<i>oddT<sub>f</sub></i>	2.76 (1.29)	0.04 (0.34)
<i>oddT<sub>d</sub></i>	0.88 (1.17)	0.87 (0.53)
<i>oddF<sub>f</sub></i>	3.39 (0.88)	0.27 (0.41)
<i>oddF<sub>d</sub></i>	2.29 (1.35)	0.72 (0.64)

*Nota.*  $d'$ , sensibilidad;  $c$ , criterio; DE, desviación estándar.

Se debe tener en cuenta que a medida que  $c$  aumenta, tanto pA como pFA disminuyen y viceversa. La relación entre el pA y el pFA se conoce como característica operativa del receptor o ROC (por sus siglas en inglés, *Receiver Operating Characteristic*) a partir del cual se puede generar una gráfica característica conocida como curva ROC, esta puede generarse únicamente a partir de experimentos cuyas respuestas no sean binarias, sino más bien que incluyan escalas de valoración. Por lo tanto, ya que la tarea es binaria no se puede generar la curva para diferentes sensibilidades.

**2.4.2.4 Regresión logística.** Se realizaron regresiones logísticas para investigar si existía una relación significativa entre el estímulo y la probabilidad de acierto en

la detección de los estímulos infrecuentes. Antes de establecer los resultados, las variables predictoras “estímulos” fueron probadas para verificar que no violasen los supuestos de linealidad de logit. En todas las regresiones realizadas, dos por cada tarea de acuerdo con el nivel de dificultad, la variable predictora “estímulo” contribuyó al modelo. A continuación, se detallan los resultados de la regresión para cada prueba y se expresan en probabilidades para facilitar su comprensión.

Para la prueba de  $oddT_f$  se obtuvo peso el Beta no estandarizado para la Constante;  $B = [-4.10]$ , Error Estándar=  $[0.26]$ ,  $p < .001$ . Esto implica que la probabilidad de detectar un infrecuente  $P(Y=1)$  es de 0.86. Para la prueba de  $oddT_d$  se obtuvo el peso Beta no estandarizado para la Constante;  $B = [-1.54]$ , Error Estándar=  $[0.19]$ ,  $p < .001$ . Lo cual implica que la probabilidad de detectar un infrecuente  $P(Y=1)$  es de 0.38. Para la prueba de  $oddF_f$  se obtuvo el peso Beta no estandarizado para la Constante;  $B = [-7.29]$ , Error Estándar=  $[0.61]$ ,  $p < .001$ .

La probabilidad de detectar un infrecuente  $P(Y=1)$  es de 0.86. Para la prueba de  $oddF_d$  se obtuvo el peso Beta no estandarizado para la Constante;  $B = [-4.44]$ , Error Estándar=  $[0.29]$ ,  $p < .001$ . Siendo la probabilidad de detectar un infrecuente  $P(Y=1)$  de 0.64. Ver Tabla 30. Los resultados coinciden con los obtenidos previamente en el cálculo de probabilidades, pero el valor agregado de la aplicación de esta regresión logística es que se demuestra que la variable “estímulo” es significativa para la detección de los estímulos infrecuentes, es decir que ayuda a que el sujeto reconozca el cambio.

**Tabla 30***Regresión logística*

Tarea	B	EE	P(Y=1)
<i>oddT<sub>f</sub></i>	-4.10	0.26	0.86***
<i>oddT<sub>d</sub></i>	-1.54	0.19	0.38***
<i>oddF<sub>f</sub></i>	-7.29	0.61	0.86***
<i>oddF<sub>d</sub></i>	-4.44	0.29	0.64***

*Nota.* B, coeficiente de regresión; EE, error estándar; P(Y=1), probabilidad.

\*\*\*  $p < .001$

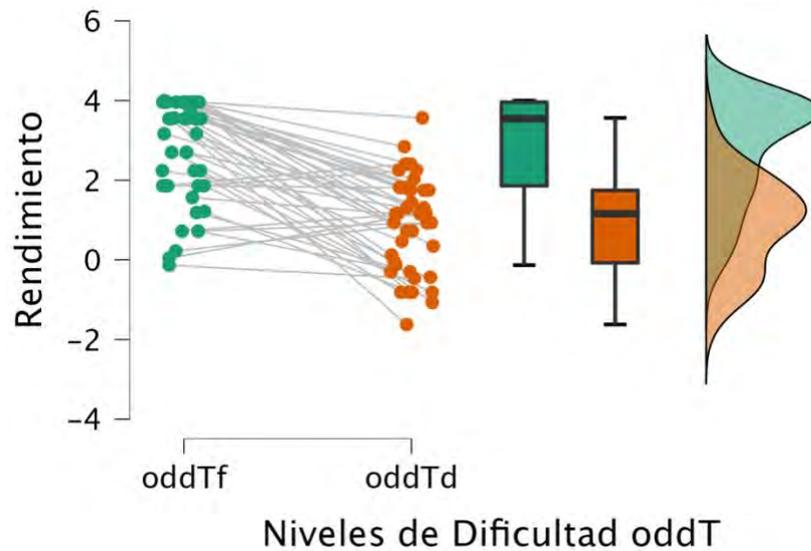
#### ***2.4.2.5 Diferencias del rendimiento entre los niveles de dificultad de cada tarea.***

Para investigar los posibles efectos del incremento de dificultad de las tareas en el rendimiento de los sujetos, se realizaron pruebas de *t* para muestras relacionadas.

En la tarea de *oddT* el rendimiento difirió significativamente,  $t(42) = 8.17$ ,  $p < .001$ , 95% C.I. [1.42, -2.34],  $d = 1.247$ . La media para el rendimiento en la tarea *oddT<sub>f</sub>* ( $M = 2.76$ ,  $DE = 1.29$ ) fue significativamente más alta que la media de rendimiento de *oddT<sub>d</sub>*, ( $M = 0.88$ ,  $DE = 1.17$ ). Como se muestra en la Figura 35 los sujetos se desempeñaron peor en el nivel difícil, posiblemente por el incremento de dificultad.

**Figura 35**

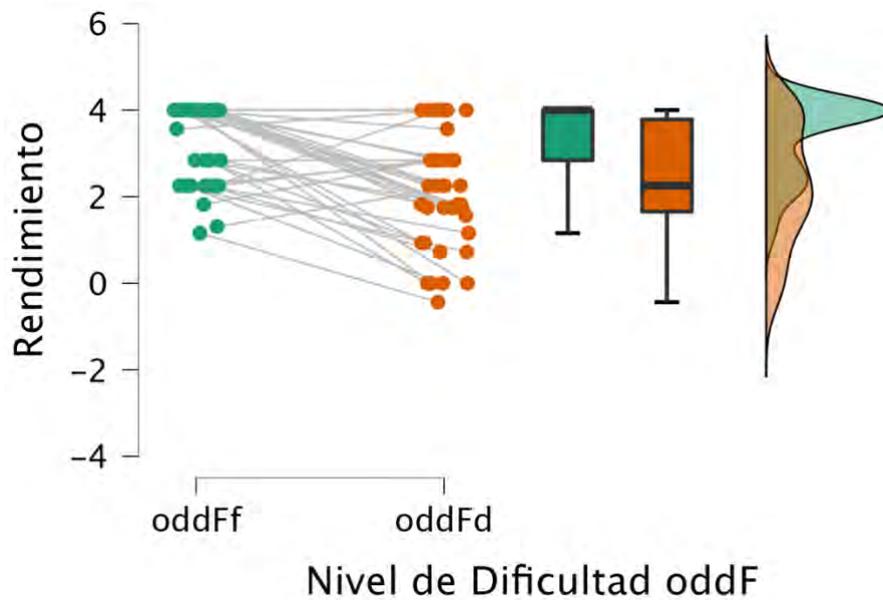
*Diferencias en el rendimiento en los niveles de dificultad de la tarea oddT*



En la tarea de *oddF* el rendimiento difirió significativamente,  $t(42) = 5.41$ ,  $p < .001$ , 95% C.I. [0.69, 1.51],  $d = 0.83$ . La media para el rendimiento en la tarea *oddF<sub>f</sub>* ( $M = 3.39$ ,  $DE = 0.88$ ) fue significativamente más alta que la media de rendimiento de *oddF<sub>d</sub>*, ( $M = 2.3$ ,  $DE = 1.35$ ). Como se muestra en la Figura 36, los sujetos se desempeñaron peor en el nivel difícil. Los resultados apoyan la idea de que la tarea *oddF<sub>d</sub>* era más difícil que la *oddF<sub>f</sub>*.

**Figura 36**

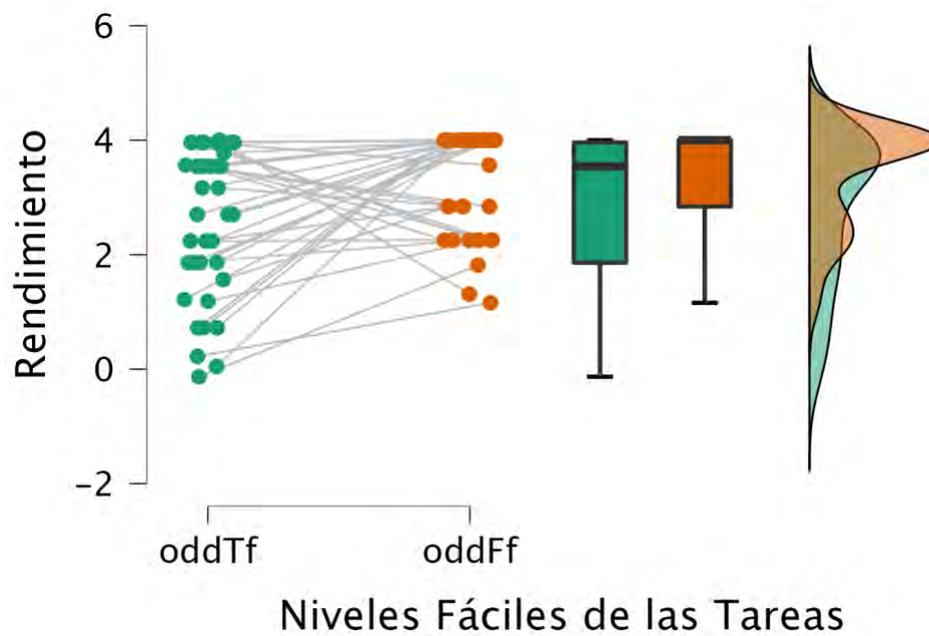
*Diferencias en el rendimiento en los niveles de dificultad de la tarea oddF*



**2.4.2.6 Diferencias entre el mismo nivel de dificultad de ambas tareas.** Para investigar si existen diferencias en el rendimiento entre los niveles de la misma dificultad entre las tareas, se realizaron pruebas de  $t$  para muestras relacionadas. En el nivel de dificultad fácil de las tareas el rendimiento difirió significativamente,  $t(42) = 2.88, p < .05, 95\% \text{ C.I. } [-1.08, -0.19], d = -0.44$ . La media para el rendimiento en la tarea  $oddF_f$  ( $M = 3.39, DE = 0.88$ ) fue significativamente más alta que la media de rendimiento de  $oddT_f$  ( $M = 2.76, DE = 1.29$ ). Como se observa en la Figura 37, los sujetos se desempeñaron peor en la tarea de temporalidad. Los resultados apoyan la idea de que la tarea  $oddT_f$  era más difícil que la  $oddF_f$ .

**Figura 37**

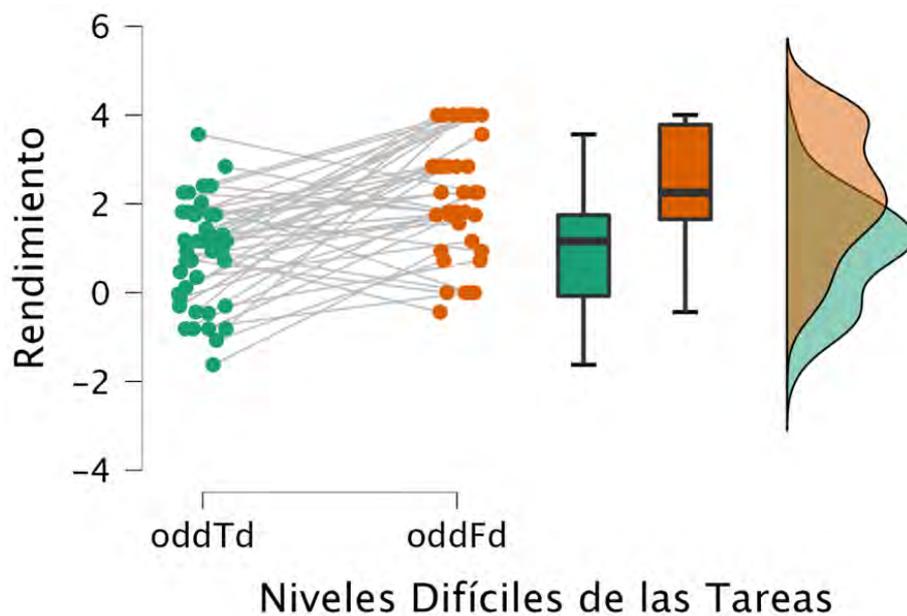
*Diferencias en el rendimiento en el nivel fácil de las dos tareas de la prueba*



En el nivel de dificultad difícil de las tareas, el rendimiento difirió significativamente,  $t(42) = -5.49, p < .001, 95\% \text{ C.I. } [-1.93, -0.89], d = -0.84$ . La media para el rendimiento en la tarea  $oddF_d$  ( $M = 2.29, DE = 1.35$ ) fue significativamente más alta que la media de rendimiento de  $oddT_d$ , ( $M = 0.88, DE = 1.17$ ). Como se observa en la Figura 38, los sujetos se desempeñaron peor en la tarea de temporalidad, ya que la tarea  $oddF_d$  parece ser más difícil que la  $oddT_d$ .

**Figura 38**

*Diferencias en el rendimiento en el nivel difícil de las dos tareas de la prueba*



**2.4.2.7 Relación entre las medidas de rendimiento de las pruebas de oddTF y las puntuaciones creadas.** Una vez construidas las puntuaciones basadas en los cuartiles de tiempo y al número de errores cometidos, y obtenidos los límites mínimos y máximos, como se muestra en la Tabla 31, se realizaron correlaciones de Rango de Spearman (dada la no-normalidad en la distribución de algunas variables), para evaluar la relación entre las medidas de rendimiento y las puntuaciones de cada tarea. Recordemos que en  $d'$  valores más altos indican mejor desempeño y, en cambio, en las puntuaciones, valores más altos indican peor desempeño.

**Tabla 31***Puntuaciones medias y límites*

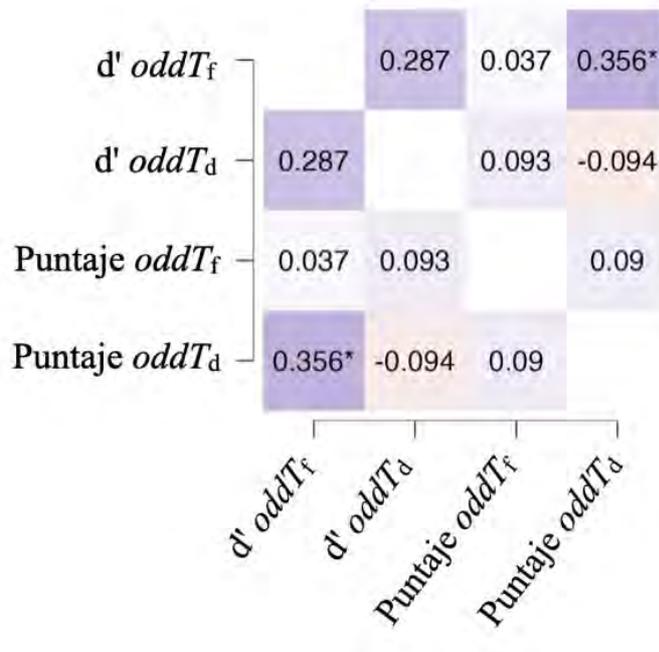
Tarea	Puntuaciones		Límites mínimos y máximos	
	Media	DE	Teóricos	Resultantes
<i>oddT<sub>f</sub></i>	6.51	2.78	2-25	2-12
<i>oddT<sub>d</sub></i>	8.47	3.87	2-26	0-15
<i>oddF<sub>f</sub></i>	5.84	2.54	2-29	2-11
<i>oddF<sub>d</sub></i>	6.44	3.55	2-28	0-14
<i>oddTF Total</i>	27.26	7.84	2-87	14-47

*Nota.* DE, desviación estándar.

Al obtener los resultados, en la tarea de *oddT* únicamente se encontró una correlación positiva entre el rendimiento de *oddT<sub>f</sub>* y la puntuación de *oddT<sub>d</sub>*,  $r(4) = 0.36, p < .05$ . Para la tarea de *oddF*, únicamente se encontró correlación entre las medidas correspondientes a la misma tarea para el *oddF<sub>f</sub>*, se evidenció una correlación negativa entre el rendimiento y la puntuación  $r(4) = -0.52, p < .001$ . No se encontraron correlaciones para el rendimiento y las puntuaciones de *oddF<sub>d</sub>*. Todas las correlaciones se presentan en la Figura 39.

**Figura 39**

Relación entre las medidas de rendimiento de las pruebas de *oddTF* y las puntuaciones creadas



Nota. \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$

### 2.4.3 Relación existe entre la prueba *oddTF* con las otras medidas aplicadas

Para evaluar la relación de la prueba *oddTF* con las otras medidas aplicadas se calcularon correlaciones de Rango de Spearman (dada la no-normalidad en la distribución de algunas variables).

#### 2.4.3.1 Relación entre el rendimiento en la prueba *oddTF* y las puntuaciones de

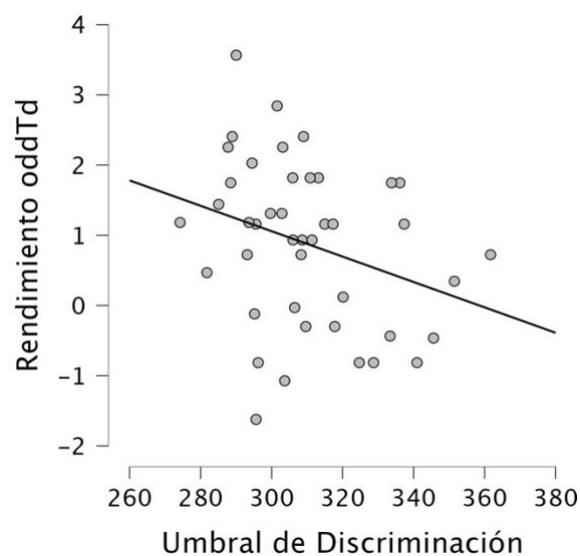
**los dominios de la MCCB.** El rendimiento de la tarea *oddF<sub>f</sub>*, basada en la discriminación de tonos en el nivel fácil, se correlacionó positivamente con cuatro dominios de la MCCB; memoria de trabajo [ $r(64) = 0.49, p < .001$ ], aprendizaje verbal [ $r(64) = 0.38, p < .05$ ], aprendizaje visual [ $r(64) = 0.38, p < .05$ ],

razonamiento y resolución de problemas [ $r(64) = 0.37, p < .05$ ], y con la puntuación general [ $r(64) = 0.50, p = < .001$ ]. El rendimiento de la tarea *oddF<sub>d</sub>*, basada en la discriminación de tonos en el nivel difícil, se correlacionó positivamente con un dominio de la MCCB; razonamiento y resolución de problemas [ $r(64) = 0.30, p < .05$ ].

**2.4.3.2 Relación entre el rendimiento en la prueba *oddTF* y los umbrales de duración de la discriminación.** El umbral de discriminación de la duración se correlacionó negativamente con el rendimiento de la *oddT<sub>d</sub>*, basada en la discriminación de duración en el nivel difícil,  $r(8) = -0.36, p < .05$ ; y de la *oddF<sub>t</sub>*,  $r(8) = -0.46, p < .05$ . No se encontraron otras correlaciones. Ver Figura 40.

#### Figura 40

*Relación entre el rendimiento en la tarea *oddT<sub>d</sub>* y los umbrales de duración de la discriminación*



**2.4.3.3 Relación entre el rendimiento de la prueba *oddTF* y las puntuaciones de la *SPQ-B*.** No se encontraron correlaciones entre el rendimiento de la prueba y ninguna de las dimensiones del *SPQ-B*.

**2.4.3.4 Predicción del desempeño en la *MCCB* a partir del rendimiento en la prueba *oddTF*.** Se realizó una regresión lineal para examinar qué tan bien las tareas de la prueba *oddTF* pueden predecir el desempeño general en la *MCCB*. La tarea fácil del *oddball* de frecuencia (*oddF<sub>f</sub>*) predijo significativamente el desempeño total en la *MCCB*,  $F = 17.71$ ,  $p < .001$ , explicando el 30.2% con una  $R^2$  ajustada=28.5%. La correlación entre la puntuación total de la *MCCB* y *oddF<sub>f</sub>* fue estadísticamente significativa,  $r(41) = 0.55$ ,  $p < .001$ .

La ecuación de regresión para predecir la puntuación total de la *MCCB* a partir del rendimiento en la tarea de *oddF<sub>f</sub>* fue  $\hat{Y} = 52.154 - 3.47x(\text{oddF}_f)$ . Los intervalos de confianza para predecir la puntuación de la *MCCB* a partir del rendimiento de *oddF<sub>f</sub>* fue del 95% CI [1.80, 5.13] con una  $B = 3.47$ ; por lo tanto, por cada unidad de incremento del rendimiento de *oddF<sub>f</sub>*, la puntuación total de la *MCCB* aumenta entre 1.8 y 5 puntos.

#### **2.4.4 Relación entre las otras medidas aplicadas**

Para evaluar la relación de la prueba *oddTF* con las otras medidas aplicadas se calcularon correlaciones de Rango de Spearman (dada la no-normalidad en la distribución de algunas variables).

**2.4.4.1 Relación entre el umbral de discriminación de la duración y las puntuaciones de los dominios de la *MCCB*.** El umbral de discriminación de la duración se correlacionó negativamente con dos de los dominios de la *MCCB*,

memoria de trabajo [ $r(34) = -0.51, p < .001$ ], razonamiento y resolución de problemas [ $r(34) = -0.49, p < .001$ ], y con la puntuación general [ $r(34) = -0.36, p < .05$ ].

**2.4.4.2 Relación entre el SPQ-B y las puntuaciones de los dominios de la MCCB.** La dimensión cognitivo-perceptiva del SPQ-B se correlacionó negativamente con dos dominios de la MCCB; atención-vigilancia [ $r(64) = -0.33, p < .05$ ] y cognición social [ $r(64) = -0.31, p < .05$ ].

**2.4.4.3 Relación entre el umbral de discriminación de la duración y las puntuaciones de la SPQ-B.** No se encontraron correlaciones entre el rendimiento de la prueba de detección de cambio y ninguna escala del SPQ-B.

## 2.5 Consideraciones especiales

La primera consideración para los resultados obtenidos es la interpretación de los coeficientes de correlación. Es común el uso de correlaciones para la investigación basada en las diferencias individuales. Las directrices de la interpretación de las correlaciones y el establecimiento de potencia fueron establecidas por Cohen (1988). Las directrices normativas señalan que  $r=0.10$ ,  $r=0.30$  y  $r=0.50$  se consideraran pequeña, mediana y grande, respectivamente. Sin embargo, es importante tomar en cuenta que el establecimiento de estos criterios se basó en enfoques cualitativos (Cohen, 1988).

Sin embargo, para análisis cuantitativos y sistemáticos de datos, la investigación sugiere que estos criterios se consideran muy exigentes. Gignac y Szodorai (2016), basándose en los hallazgos de su investigación, recomiendan que para investigaciones de diferencias individuales las directrices normativas para las correlaciones de puntuación verdaderas pequeñas, medianas y grandes deben establecerse en 0.15, 0.25 y 0.35,

respectivamente. Por lo tanto, tomando en cuenta que nuestro estudio se basa en las diferencias individuales, se asume este segundo criterio alternativo para la interpretación de las correlaciones encontradas.

Otra consideración importante para los resultados de este estudio fueron las comparaciones múltiples de los datos. Cuando se realiza más de una prueba estadística para analizar datos se suelen utilizar criterios de significación estadística, más estrictos que el convencional  $p < .05$ . Para esto se han introducido los ajustes para pruebas múltiples (o ajustes de Bonferroni). Este tipo de corrección, como sostiene Perneger (1998), se refiere a la hipótesis nula general (es decir que todas las hipótesis nulas son verdaderas simultáneamente), lo cual rara vez es de interés o utilidad para los investigadores.

Por lo tanto, los ajustes de Bonferroni pueden tener aplicaciones limitadas en la investigación biomédica, y se recomienda una política de no realizar ajustes para las comparaciones múltiples cuando se evalúan pruebas sobre hipótesis específicas (Perneger, 1998; Rothman, 1990). De esta manera se evitan errores de interpretación cuando los datos evaluados no son números aleatorios, sino que provienen de observaciones reales sobre un fenómeno (Perneger, 1998; Rothman, 1990). Estos autores consideran que la mejor manera de tratar con comparaciones múltiples es escribir simplemente qué pruebas de significación se han realizado y por qué (para más detalle ver Perneger, 1998; Rothman, 1990).

Basándonos en este criterio y siguiendo estas recomendaciones, se reportan los niveles de significancia seleccionados con base en las convenciones estadísticas y no se reportan ajustes de Bonferroni para los datos obtenidos. Sin embargo, no está de más mencionar que las correlaciones reportadas como significativas, no sobrevivieron a dichas correcciones por las múltiples comparaciones realizadas.

## **V. DISCUSIÓN**

## 1. Discusión de los Estudios de Meta-análisis

Nuestros resultados apoyan la hipótesis de trabajo que las regiones de temporalidad se solapan con las de procesamiento de la saliencia. Los meta-análisis, evidenciaron un compromiso común de ciertas regiones neuronales cuando los sujetos realizaban tareas de temporalidad y de detección de cambios en población normal. Adicionalmente, obtuvimos evidencia de que estos procesos también están interrelacionados en la esquizofrenia (tanto de los estímulos atencionales, como preatencionales). Ambas tareas implican, o no, ciertas regiones neuronales en común en los sujetos con esquizofrenia. Estos hallazgos proporcionan pruebas de que el procesamiento de la temporalidad y el de detección de cambio están conectados siempre que haya un esfuerzo cognitivo implicado.

El tiempo es un dominio cognitivo primario que subyace o influye ampliamente en otros procesos cognitivos, afectivos y de regulación (Alústiza et al., 2017). En estudios anteriores (Alústiza et al., 2016; 2017) investigamos el reclutamiento de los circuitos temporales en una amplia gama de procesos cognitivos que implican control cognitivo en sujetos sanos. Se encontró un vínculo funcional y un solapamiento entre regiones siempre que se produjo un cambio en el nivel de esfuerzo cognitivo. La realización de cualquier tarea cognitiva requiere una modulación constante del nivel de esfuerzo para hacer frente a los cambios que se producen a nuestro alrededor (Ortuño y Alústiza, 2014). Así, parece que un funcionamiento cognitivo adecuado a través de diferentes niveles de dificultad requiere la participación de componentes funcionales y anatómicos de la percepción del tiempo (Radua et al., 2014a).

Para explicar este hallazgo sugerimos la existencia de una red temporal-de control cognitivo (Alústiza et al., 2016), proponiendo que esta red responde a cambios en el grado de exigencia de una tarea. La idea de una red temporal-de control cognitivo conduce a la

noción de que, dado que la temporalidad está relacionada con el cambio, se podría esperar que los circuitos neuronales implicados en la temporalidad se solapen con otras redes implicadas en las funciones cognitivas siempre que se produzca un cambio en el grado de dificultad de la tarea (Alústiza et al., 2017). Este es el razonamiento por el que llegamos a considerar el mecanismo de detección de cambios como objetivo de estudio. Dado que el mecanismo de detección de cambios es una característica central del procesamiento de la novedad, hipotetizamos que las regiones implicadas en la temporalidad pueden solaparse con la red de saliencia.

Estos hallazgos anteriores de nuestro equipo son consistentes con el estudio de Livesey et al. (2007), quienes informaron que un aumento en la dificultad de las tareas no temporales invocaba la participación de la red de temporalidad. Esto refuerza el punto de que la temporalidad y la detección de cambios están interrelacionadas. Por lo tanto, cualquier proceso mental que implique la detección de cambios o que se active por la detección de cambios necesita utilizar el procesamiento del tiempo que, según nuestra hipótesis, es proporcionado por una red temporal-de saliencia subyacente.

### ***1.1 Estudio 1: Meta-análisis de estudios de temporalidad y oddball en esquizofrenia frente a controles sanos***

El primer meta-análisis proporciona pruebas de que, en los sujetos con esquizofrenia, las tareas que implican temporalidad y aquellas que implican detección de cambio, involucran o no ciertas regiones neuronales en común. El estudio, por lo tanto, apoya la idea de una interrelación entre el procesamiento temporal y el procesamiento de saliencia (tanto de los estímulos atencionales como preatencionales) en la esquizofrenia.

### **1.1.1 Patrones en tareas atencionales**

Nuestros resultados muestran una participación disfuncional de las regiones frontales, cinguladas y parietales durante las tareas de temporalidad y de oddball atencional en la esquizofrenia. En línea con estudios previos de RMf (Duncan, 2010), observamos un patrón de actividad frontal y parietal asociado a demandas cognitivas heterogéneas (p. ej., atención, memoria de trabajo, control ejecutivo, selección de respuestas). Esto concuerda con un "sistema de demandas múltiples" que se cree que se extiende sobre un grupo de regiones en la corteza prefrontal y parietal. Estas regiones, para ser más precisos, comprenden la corteza en y alrededor de la parte posterior del surco frontal inferior, la corteza en la ínsula anterior y el opérculo frontal adyacente, la corteza en el área motora pre-suplementaria (pre-AMS) y el cíngulo anterior dorsal y la corteza en el área del surco intraparietal (Duncan, 2010). Por esta razón, y en conjunción con el hecho de que las tareas de temporalidad y de oddball de los diversos estudios involucran diferentes demandas cognitivas, nuestra observación de la activación fronto-parietal general en relación con la actividad atencional no es sorprendente.

### **1.1.2 Patrones en tareas preatencionales**

A nivel preatencional, la superposición de la RMf observada con las tareas de temporalidad y de oddball en los sujetos con esquizofrenia, mostraron una hipoactivación significativa en relación con los controles sanos. Esta se produjo en las áreas corticales-subcorticales relacionadas con el tiempo (particularmente en la región frontal derecha, la región parietal, la ínsula, el AMS, el cíngulo anterior, el estriado y el tálamo). Este hallazgo concuerda con meta-análisis previos (Ortuño et al., 2011; Wiener et al., 2010) realizados para explorar las bases neuroanatómicas de la temporalidad: Los sujetos con esquizofrenia mostraron, en comparación con los controles sanos, una activación

significativamente menor de la mayoría de las regiones del hemisferio derecho del circuito temporal.

### **1.1.3 Función cerebral durante funciones cognitivas en la esquizofrenia**

Los estudios de neuroimagen que comparan la activación cerebral, entre sujetos con esquizofrenia y controles sanos, durante las funciones cognitivas han revelado patrones de activación aberrantes en los pacientes con esquizofrenia. Los resultados publicados con respecto a la naturaleza de las activaciones cerebrales (si son hipo o hiperactivaciones) en la esquizofrenia no son concluyentes (Nygard et al., 2012). Aunque varios estudios han encontrado una menor activación en las redes relacionadas con los procesos cognitivos y lo han interpretado como evidencia de un funcionamiento deficiente en los sujetos con esquizofrenia (Ortuño et al., 2011; Alústiza et al., 2016, 2017), otros autores (Hugdahl et al., 2009; Guerrero-Pedraza et al., 2012) han sugerido que tanto la hipo como la hiperactivación, podrían ser necesarias para el funcionamiento cognitivo eficiente, ya que la regulación al alza de una red requerirá la regulación a la baja de otra (Nygard et al., 2012). A la luz de esta última teoría y para explicar los resultados más bien equívocos de la investigación, se ha planteado la hipótesis de que los sujetos con esquizofrenia presentan dificultades para pasar de una red de actividad de línea base a redes implicadas en el desempeño de la tarea. Esta hipótesis es explorada por Kim et al. (2009) en su estudio de una tarea de oddball auditivo.

Nygard et al. (2012) realizaron una investigación para comparar la disminución y el aumento de la señal durante las épocas de RMf que se alternan en función de la presencia o ausencia de tareas. Encontraron una hiperactivación sostenida del modo por defecto de una red y una reducción de la señal en algunas redes implicadas durante las tareas cognitivas. Sus resultados sugieren que los sujetos con esquizofrenia tienen dificultades para reasignar los recursos cognitivos, cuando pasan de un estado cognitivo

relativo a una situación que requiere un procesamiento activo. Dado que la mayoría de las funciones cognitivas están relacionadas con la temporalidad, nuestra hipótesis es que la desactivación o baja activación en los sujetos con esquizofrenia está relacionada con los déficits de temporalidad. Según un meta-análisis previo de grupo de investigación, un menor reclutamiento en las regiones de temporalidad, especialmente en el hemisferio derecho, se asocia con un peor rendimiento en tareas de temporalidad (Ortuño et al., 2011; Alústiza et al., 2017).

#### **1.1.4 Temporalidad y saliencia en la esquizofrenia**

Varios estudios informan de la implicación de un circuito neurofisiológico cortical-subcortical disfuncional conectado con el procesamiento temporal y de la saliencia en la esquizofrenia (Mikell et al., 2014; New y Scholl, 2009; Wittmann, 2015). El presente estudio proporciona más apoyo a estas observaciones. Encontramos que las regiones disfuncionales asociadas con la temporalidad fueron comprometidas por tareas de tipo oddball en la esquizofrenia (particularmente con estímulos preatencionales durante MMN). Este solapamiento iba más allá de las regiones que se esperan para un "sistema de demanda múltiple" operativo para la actividad atencional (frontal dorsolateral y parietal) (Duncan, 2010), lo que sugiere un denominador común más amplio. Además, nuestro estudio encontró que los pacientes con esquizofrenia tenían déficits en áreas conocidas por mediar la función de la RS en controles sanos (la región frontal, parietal, ínsula, cingulada y el AMS). Por lo tanto, nuestros resultados están de acuerdo con otros estudios de neuroimagen que han encontrado que los sujetos con esquizofrenia tienen una activación significativamente menor, en relación con los controles, de la mayoría de las regiones de la RS (Menon, 2015).

En concordancia con estudios previos combinados de PRE y RMf (Wynn et al., 2015), nuestros hallazgos refuerzan la idea de que los déficits hallados durante tareas de

oddball en pacientes con esquizofrenia, están vinculados con una red específica de la disfunción: la red atencional ventral (saliencia). Al igual que Wynn et al. (2015) también descubrimos que los sujetos con esquizofrenia mostraban una menor activación neuronal por RMf, en comparación con los controles, no solo en la red atencional ventral sino también en la dorsal. En contraste con la red dorsal que se cree que centra la atención en una tarea en sentido general en relación con otras tareas, la red ventral está implicada en la detección de cambios destacados dentro de una tarea que ya está en marcha (Corbetta y Shulman, 2002). Mientras que la red dorsal comprende la activación en la unión frontal inferior, el surco intraparietal medial, el lóbulo parietal superior y el área temporal media, la red ventral comprende la activación en la unión parietal temporal, la ínsula anterior, la circunvolución frontal media anterior, el córtex cingulado anterior bilateral y el AMS (Wynn et al., 2015).

Laurens et al. (2005) sugirieron que los pacientes con esquizofrenia son menos eficientes cuando se trata de la reorientación de los recursos de procesamiento utilizados por una tarea en curso que implica la detección y la respuesta a los estímulos objetivo relevantes para la tarea. Los resultados del presente estudio apoyan esta hipótesis. Durante el procesamiento de estímulos novedosos, los sujetos con esquizofrenia se caracterizaban, en relación con los controles sanos, por una hipoactividad en la amígdala-hipocampo derecha, dentro de la corteza paralímbica en las cortezas cinguladas anterior y posterior rostrales y el opérculo frontal derecho, y en la corteza de asociación en la unión temporo-parietal-occipital derecha, el surco intraparietal bilateral y la corteza frontal dorsal bilateral. En cuanto al subcórtex, la hipoactivación relativa durante el procesamiento de estímulos novedosos se produjo en el cerebelo, el tálamo y los ganglios basales. Nuestros resultados no muestran diferencias significativas de grupo entre los controles sanos y los pacientes con esquizofrenia en la activación del cerebelo. En este sentido, Lewis y Miall

(2006) también informaron de la ausencia de participación del cerebelo en tareas de temporalidad.

La RS, además de desempeñar un papel importante en la detección de eventos salientes y en la reacción a los mismos, también facilita el acceso a los recursos de atención y de memoria de trabajo cuando se detecta un evento saliente (Menon, 2015). El solapamiento entre las regiones implicadas en el procesamiento temporal y de la saliencia podría interpretarse como un indicio de que ambas funciones requieren habilidades cognitivas similares, como la atención, o las funciones ejecutivas. Paralelamente a la observación de que ciertas regiones cerebrales que tradicionalmente se han considerado implicadas en la temporalidad (como el frontal, el tálamo y el cuerpo estriado), se activan durante las tareas de detección de objetivos, nuestra hipótesis es que regiones cerebrales específicas normalmente asociadas con dominios cognitivos (como el córtex prefrontal y las regiones fronto-parietales) se activan durante las tareas de temporalidad.

Adicionalmente, sugerimos la posibilidad de que la disfunción de la percepción temporal (variabilidad e inexactitud) y las deficiencias en la detección de cambios observadas en los pacientes están interrelacionadas en la esquizofrenia. Nuestros hallazgos actuales concuerdan con estudios anteriores -Livesey et al. (2007) informaron del compromiso de la red de temporalidad por un aumento en la dificultad de las tareas no temporales- que apoyan la noción de que la temporalidad está relacionada con el cambio. Por lo tanto, la red temporal-de saliencia podría subyacer a todos los procesos mentales implicados o activados por la detección del cambio.

Sabri et al. (2006), utilizando técnicas simultáneas de RMf y PRE, examinaron la modulación atencional que se producía durante una tarea, cuya dificultad variaba, y que se basaba en un paradigma de tipo oddball que requería la detección de desviaciones irrelevantes. Descubrieron que el procesamiento de los estímulos que no eran el foco

principal de atención dependía de la naturaleza y la escala de las demandas atencionales requeridas para procesar las características del estímulo. Además, y en consonancia con nuestros resultados, descubrieron que el grado de dificultad de una tarea afectaba a varios componentes críticos de los PRE, como el MMN y N1 y P3a. El MMN, que mide la detección de desviaciones pasivas ascendentes, fue relativamente mayor para una versión fácil de la tarea y se asoció con una mayor activación dorsal del plano supra-temporal. Los componentes N1 y P3a que están relacionados con los cambios involuntarios descendentes de la atención a los estímulos desviados, fueron relativamente más altos para versiones difíciles de la tarea. El procesamiento de la desviación sensorial se asoció con activaciones cerebrales en las áreas ventrales de la corteza temporal superior. Por lo tanto, estos resultados muestran que las regiones dorsales se activan principalmente en respuesta a la detección pasiva del MMN entre los estímulos estándar y los estímulos desviados entrantes.

En un sentido más amplio, los resultados de Sabri et al. (2006) sugieren que tanto las regiones auditivas dorsales como ventrales de la circunvolución temporal superior están moduladas por las demandas atencionales en curso. Por lo tanto, se podría argumentar que la MMN es preatencional, y que el control cognitivo es un factor que participa en la regulación y transición entre las tareas preatencionales y atencionales. Es por esto que concluimos con una hipótesis de trabajo según la cual, mientras que la detección preatencional de oddball está relacionada con un sistema automático de temporalidad que mide el tiempo sin recurrir a la modulación cognitiva (y se ocupa principalmente de los tiempos de menos de un segundo de duración), la detección atencional de oddball se relaciona con un sistema de temporalidad controlado cognitivamente, que se basa en circuitos cognitivos de nivel superior (que son necesarios principalmente para medir intervalos de tiempo de varios segundos o más).

Walsh (2003) sugirió la existencia de un sistema general que subyace a la percepción de diferentes magnitudes, como el espacio, la cantidad y el tiempo. Aparentemente, estas funciones perceptivas están interrelacionadas y comparten bases neuroanatómicas (Magnani et al., 2014). Nuestra propuesta de un denominador cognitivo común en el procesamiento de la temporalidad y la saliencia va más allá del "Sistema General de Magnitudes" de Walsh. Sugerimos además que la red de temporalidad implica tanto el procesamiento de la información de magnitud como el cognitivo (preatencional y atencional).

La noción filosófica de que el tiempo está relacionado con la forma en que percibimos los cambios en lo que nos resulta relevante ha existido desde los días de Aristóteles. El cambio y, por tanto, el tiempo es omnipresente en la naturaleza y en el entorno y, en consecuencia, la mente humana necesita ser capaz de percibir lo que cambia y responder adecuadamente (Ortuño y Alústiza, 2014). En este contexto, no sería de extrañar la existencia de redes neurológicas comunes para tratar el tiempo y la saliencia.

### **1.1.5 Limitaciones y recomendaciones**

Los meta-análisis, en general, adolecen de limitaciones, y este estudio no es una excepción. En particular, el hecho de que los meta-análisis basados en picos se basen en las coordenadas de los estudios publicados y no en los mapas cerebrales estadísticos en bruto hace que los datos sean menos precisos. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que los métodos de meta-análisis basados en vóxeles, como los utilizados aquí, tienden más a los falsos negativos que a los falsos positivos (Radua et al., 2013). Una desventaja principal de nuestro meta-análisis es el pequeño número de estudios incluidos, esto se debió a la escasez de publicaciones adecuadas. Se necesitan más estudios para verificar la exactitud y fiabilidad de nuestros resultados.

## ***1.2. Estudio 2: Meta-análisis de estudios de temporalidad y oddball en población normal***

En el estudio previo de SDM meta-análisis, abordamos la cuestión de si una red disfuncional de detección de tiempo/cambio subyace al deterioro cognitivo observado en la esquizofrenia. Encontramos una coincidencia parcial de la disfunción (hipoactivación en áreas corticales y subcorticales) durante las tareas de temporalidad y detección de cambios en la esquizofrenia en comparación con los sujetos sanos (Alústiza et al., 2018). El estudio también sugirió la existencia de un grupo de regiones cerebrales que se activaban tanto durante las tareas de temporalidad como de detección de cambios en la cognición normal, y fue con el fin de investigar esto más a fondo que realizamos este segundo meta-análisis. Más concretamente, el objetivo de este meta-análisis adicional fue examinar si las taxonomías tradicionales de las funciones de temporalidad (perceptivo y supra-segundo) y de saliencia, que pretenden dominios cognitivos modulares discretos, están respaldadas por un sistema de control cognitivo superordinado que se compromete durante la realización de una serie de tareas de temporalidad y de oddball.

El principal hallazgo del presente estudio fue que hubo un compromiso común de ciertas regiones neuronales cuando los sujetos sanos realizaban tareas de temporalidad y de detección de cambio. Estos resultados proporcionan pruebas de que el procesamiento de temporalidad y el de detección de cambio están conectados, siempre que haya un esfuerzo cognitivo.

### **1.2.1 Patrones en tareas de temporalidad**

En las tareas de temporalidad, nuestros resultados, basados en un mayor número de datos de RMf publicados que nuestro anterior meta-análisis (Ortuño et al., 2011), que también se llevó a cabo para explorar las bases neuroanatómicas de la temporalidad, confirman aún más la participación de regiones del circuito de temporalidad. Estas

regiones incluyen la circunvolución frontal derecha media (BA 46) e inferior, parte triangular (BA 45). En contraste con nuestro meta-análisis anterior, el actual no detectó las regiones cerebelosas, parietales, temporales y subcorticales. Una interpretación para este fallo es que, a diferencia del primero, el presente meta-análisis incluyó solo estudios con tareas de discriminación temporal perceptiva y de supra-segundos (requiere que los participantes comparen dos intervalos de tiempo).

Nuestros resultados también coinciden con los mostrados por Wiener et al. (2010), Nani et al. (2019) y Cona et al. (2021). Por ejemplo, el área frontal mencionada (BA45, BA46) está implicada en su análisis de las tareas de temporalidad perceptiva supra-segundo. En cambio, las regiones ausentes en nuestro análisis (cerebelo, parietal, temporal y subcortical) se muestran en su análisis de las dimensiones de datos de temporalidad sub-segundo o motor: la duración del estímulo (sub- frente a supra-segundo) y la naturaleza de la respuesta (motora frente a perceptiva). Por lo tanto, las diferencias en cuanto a la participación de las regiones congruentes con el circuito de temporalidad entre nuestros hallazgos y los reportados por meta-análisis anteriores pueden deberse a la inclusión de estudios que abordan diferentes modalidades de tareas de temporalidad.

Nuestro análisis de las tareas de discriminación temporal no produjo una activación significativa del AMS al nivel de  $p < 0.005$  valores  $p$  no corregidos y TFCE  $p < 0.05$  valores  $p$  corregidos, no pudiendo replicar los resultados de numerosos meta-análisis (Wiener et al., 2010; Nani et al., 2019; Cona et al., 2021). Sin embargo, la activación de la AMS se mostró al nivel de  $p < 0.025$  valores  $p$  no corregidos y TFCE  $p < 0.05$  valores  $p$  corregidos. Una posible explicación de esta discrepancia podría encontrarse en la prueba de convergencia espacial utilizada para estimar la significación estadística de los resultados por la mayoría de las metodologías de meta-análisis basados en coordenadas

(CBMA, del inglés *Coordinate-based Meta-analyses*) disponibles. Como se ha demostrado recientemente, esta prueba de convergencia espacial puede basarse en supuestos que normalmente no cumplen los datos reales. Se ha demostrado que la violación de tales supuestos hace que los resultados de esta prueba de permutación sean conservadores o liberales, dependiendo de qué supuesto no se cumpla (Albajes-Eizagirre et al., 2019c). Además, se ha demostrado que la significación estadística de los resultados estimados por la prueba es sensible al número de efectos presentes en el cerebro: cuantos más efectos estén presentes, menor será la significación estimada (Albajes-Eizagirre et al., 2019c).

Aplicamos un nuevo algoritmo (SDM-PSI) que incluye permutaciones estándar de las imágenes de los sujetos, un control preciso de los pocos y el uso de la mejora de clústeres sin umbral (TFCE) (Smith y Nichols, 2009). Así, el SDM-PSI supera los inconvenientes de la prueba de permutaciones estándar para estimar los valores  $p$  de significación estadística, aumentando la sensibilidad y la potencia. Hubo un patrón de activación en varias regiones frontales superiores, medias e inferiores, en regiones de los lóbulos parietal y occipital y en la ínsula con las tareas de oddball. Estas áreas se corresponden con las áreas que median el circuito de saliencia (como el córtex cingulado anterior, la ínsula anterior y la amígdala extendida sublenticular) (Williams, 2017).

Los meta-análisis para las tareas de temporalidad y para tareas de oddball, indican que las tareas de tipo oddball involucran algunas regiones asociadas con la temporalidad. El meta-análisis multimodal para los estudios combinados de temporalidad y oddball confirma esta observación: los sujetos mostraron una activación significativa ( $p < 0.05$ ) en las áreas relacionadas con la temporalidad (particularmente, la circunvolución frontal media e inferior) y en el nivel máximo local de la ínsula. No se detectó la activación de todas las regiones neuronales de los circuitos de procesamiento del tiempo y de la

saliencia; sin embargo, el grado de superposición de los patrones de activación registrados durante las tareas de tiempo y de cambio apoya la hipótesis de la existencia de un circuito integral de procesamiento del tiempo y de la saliencia/cambio.

La existencia de un circuito integral de procesamiento del tiempo y el cambio conduce a la idea de que dicho circuito puede ser utilizado por y subyace a otros tipos de tareas cognitivas: cualquier tarea que implique la detección de cambios. Dado que el control cognitivo depende de la detección del cambio en el nivel de esfuerzo cognitivo exigido, sugerimos que el control cognitivo también debe invocar el circuito de procesamiento de tiempo y cambio, y esta idea nos lleva a una red putativa de control cognitivo de saliencia temporal.

Nuestros hallazgos muestran similitudes regionales con tres de los seis circuitos neuronales diferenciados sugeridos por Williams (2017) ("Modo por defecto", "Saliencia", "Amenaza", "Recompensa", "Atención" y "Control cognitivo"), concretamente con las redes de Saliencia, Atención y Control cognitivo. Una implicación de esto es que las tareas que hacen uso de las redes de Saliencia, Atención y Control Cognitivo implican aspectos de temporalidad y/o cambio.

La observación de que el procesamiento de la temporalidad y el procesamiento de la detección del cambio utilizan el mismo conjunto de regiones cerebrales puede explicarse suponiendo que ambos tipos de procesamiento dependen del mismo o similar conjunto de capacidades cognitivas; ambos requieren, por ejemplo, memoria de trabajo y atención, y ambos implican funciones ejecutivas. Nuestros resultados apoyan, en cierta medida, esta explicación. Encontramos que las regiones cerebrales (como la frontal) que clásicamente se consideran relacionadas con lo cognitivo estaban activas durante las tareas de temporalidad, y las regiones (como las regiones frontales y la ínsula) que se consideran principalmente relacionadas con la temporalidad estaban ocupadas durante las

tareas de oddball. Ambos grupos de regiones se engloban parcialmente en el circuito de la atención, que incluye regiones de la corteza frontal superior media, la ínsula anterior, el lóbulo parietal inferior anterior y el precuneus (William, 2017).

Matthews y Meck (2016) propusieron un marco que conecta la percepción del tiempo con otros dominios cognitivos, sugiriendo un principio de procesamiento que esboza algunos de los vínculos entre ellos. Aunque afirman que las variables no temporales afectan a la estimación subjetiva del tiempo, no descartan la posibilidad de que la estimación subjetiva de la duración pueda afectar a la saliencia perceptiva de los estímulos y a la extracción de información, como se deduce de nuestra hipótesis de que el circuito de tiempo y cambio modula otras funciones cognitivas no temporales.

Karmakar y Buenomano (2007) examinan una alternativa a un mecanismo de tiempo basado en el reloj para el procesamiento mental. Proponen que los circuitos neuronales responsables de la temporalidad, además de representar intrínsecamente el tiempo, procesan principalmente otra información no temporal, como las características del estímulo. En relación con este punto de vista, Muller y Nobre (2014) sugieren que un mecanismo de temporalidad dedicado puede estar integrado en el procesamiento de otros atributos de los estímulos; por lo tanto, los procesos de temporalidad tienen lugar en el tiempo, sin codificar necesariamente el tiempo per se. Gell (1992) postula que la percepción es intrínsecamente tiempo-percepción, ya que el tiempo es una característica inextricable de cualquier proceso perceptivo. Anteriormente, Fraisse (1984) propuso que la percepción del tiempo reside en la detección del cambio a través de la integración de los estímulos.

### **1.2.2 Red de saliencia**

En cuanto a la relación entre la red de saliencia y el esfuerzo cognitivo, Lamichhane et al. (2016) mostraron que la actividad de la RS está vinculada a la dificultad

de la tarea, ya que la integración sensorial de un estímulo saliente a la tarea requiere un mayor nivel de esfuerzo y compromiso de la red. Nuestros resultados coinciden. Lamichhane et al. (2016) encontraron pruebas de una relación entre un aumento de la actividad en la ínsula anterior (IA) junto con la corteza cingulada anterior dorsal (CCAd) y un aumento de la dificultad de la tarea, lo que sugiere un papel central de la IA en la integración de las entradas sensoriales y la cognición. El procesamiento de la información descrito no solo depende de la IA, sino que se apoya en las proyecciones eferentes y aferentes frontales, parietales y temporales de la IA y en su conectividad funcional con otras redes (Lamichhane et al., 2016; Chang et al., 2012; Namkung et al., 2017).

La ínsula humana está implicada en múltiples funciones cerebrales (Faillenot et al., 2017). Nieuwenhuys (2012) describió unas 20 funciones insulares diferentes. La IA es un miembro estructural de la RS, responsable de la detección de objetivos (Menon y Uddin, 2010). Dentro de las funciones de saliencia, la IA está implicada en la detección ascendente de novedades, la modulación de la reactividad autonómica a los estímulos salientes y la accesibilidad a los recursos de la memoria de trabajo atencional durante la detección de saliencia (Menon y Uddin, 2010). Además, la IA coordina los cambios de actividad en las redes, un aspecto del control cognitivo al que contribuye la RS (Ham et al., 2013). Obsérvese que nuestros resultados encontraron la activación de la ínsula izquierda sin especificar las subdivisiones; la ínsula izquierda incluye componentes anteriores y posteriores (Varjačić et al., 2018).

### **1.2.3 Control cognitivo**

El patrón de activación para el control cognitivo se solapa y se extiende más allá de las regiones que se esperan en un "sistema de demanda múltiple" operativo para la actividad atencional (Duncan, 2010). Esto sugiere la existencia de algún otro proceso común que está más demandado que la atención. Varios estudios (Radua et al., 2014a;

Minzenberg et al., 2009; Niendam et al., 2012) sugieren la existencia de una red de control cognitivo supra-ordenada que implica a la corteza dorsolateral prefrontal (CPFDL, DLPFC del inglés dorsolateral prefrontal cortex), la corteza frontal medial (incluida la corteza cingulada anterior [ACC]), la corteza parietal, las áreas motoras y el cerebelo) que apoyan una amplia gama de funciones cognitivas superiores (es decir, las funciones ejecutivas). Los estudios anteriores de nuestro equipo aportaron pruebas de la existencia de la red mencionada e indicaron que incluía regiones adicionales (AMS frontal medial, ínsula temporal y ganglios basales). Propusimos que la red era esencialmente un circuito de temporal- de control cognitivo más que un circuito que controlara específicamente las funciones ejecutivas (Alústiza et al., 2016; Radua et al., 2014a). Esta idea de una red temporal- de control cognitivo derivó de las observaciones de que había una participación de varios procesos cognitivos durante las tareas de percepción del tiempo y que había una participación del procesamiento temporal durante las tareas cognitivas no temporales cuando esas tareas cambiaban de nivel de dificultad (Radua et al., 2014a).

Algunos investigadores consideran que las distintas áreas que componen la red de demanda múltiple (frontal y parietal) forman parte de una única red dedicada. Sin embargo, hay pruebas de que estas regiones también participan en redes de control parcialmente separadas: la cíngulo-opercular (CO), la frontoparietal (FP) (Dosenbach et al., 2007), la de saliencia (Seeley et al., 2007) y las redes de atención dorsal y ventral (Corbetta y Shulman, 2002). Sobre la base de los hallazgos en los estudios de estimulación magnética transcraneal (Gratton et al., 2013), es razonable sugerir que estas redes interactúan dinámicamente y se integran en determinados contextos cuando aumenta la complejidad de la tarea. Esta interacción puede ser necesaria para la coordinación, actualización y mantenimiento de la información relevante para la tarea, así como para la ejecución de esta (Sridharan et al., 2008).

De las redes mencionadas, la RS puede estar implicada en la regulación de los cambios en la conectividad funcional entre otras redes de todo el cerebro (Menon y Uddin, 2010). Gratton et al. (2018) discuten cómo se producen las interacciones de las redes y si algunas regiones particulares son críticas para esta interacción. Los autores proponen la existencia de núcleos específicos que actúan como mediadores de la interacción y que desempeñan un papel en la transferencia de información entre las redes.

Proponemos que la red de temporalidad que implican nuestros resultados se considere como una más de las redes de control parcialmente separadas que se han discutido anteriormente. Desde este punto de vista, y con respecto a las funciones cognitivas ejecutivas, la red de temporalidad interactúa con otras redes cerebrales para hacer frente a los cambios en la dificultad de la tarea. En nuestros resultados, no todas las estructuras de la red de control cognitivo global se activaron. Por lo tanto, sugerimos que las estructuras que se activaron y que se solaparon con las estructuras de la red de saliencia se consideren provisionalmente como los centros de la red de temporalidad porque son las estructuras que parecen participar en las diferentes interacciones de la red de temporalidad con otras regiones.

En resumen, nuestros hallazgos apoyan la hipótesis de la existencia de una red de detección del tiempo y del cambio que se solapa con otras redes cognitivas y que se utiliza durante las tareas cognitivas en general para la temporalidad y la detección del cambio y que también se evoca cuando se produce una variación de la dificultad de la tarea. Además, creemos que este marco puede proporcionar una explicación de la temporalidad en adultos neurotípicos y puede proporcionar nuevas ideas sobre la base neural de los trastornos de la percepción temporal, como un dominio cognitivo primario que subyace o influye ampliamente en otros procesos cognitivos.

### **1.2.4 Limitaciones y recomendaciones**

El estudio de la temporalidad es un reto debido a las marcadas diferencias individuales, así como a la variación a través de las tareas experimentales (Matthews y Meck, 2014). Para abordar esta heterogeneidad en la investigación, están surgiendo nuevos enfoques integradores. Los investigadores complementan cada vez más los enfoques tradicionales y aplican simultáneamente técnicas conductuales, de neuroimagen, farmacológicas y genéticas. Las diferencias individuales podrían vincularse a la percepción del tiempo mediante el estudio de la variación genética, ya que el rendimiento cognitivo humano es muy variable y está sometido a un fuerte control genético, así como el sincronismo cerebral en la percepción del tiempo ha mostrado una influencia genética (Marinho et al., 2018). Los estudios de diferentes trastornos relacionados con el deterioro cognitivo (p. ej., enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y distrofia muscular) han demostrado que los modelos animales son adecuados para estudiar varias dimensiones de las vías genéticas, conductuales y neuronales que subyacen a la expresión de la psicopatología (Anand et al., 2012, 2015; Marinho et al., 2018; Arguello et al., 2010). La integración de los métodos permitirá una mejor comprensión del procesamiento temporal neurotípico y psicopatológico.

Como se mencionó anteriormente, el meta-análisis tiene varias limitaciones. Los datos al proceder de varios estudios independientes y al basarse en coordenadas publicadas en contraposición a los mapas cerebrales estadísticos en bruto, son menos precisos. Otra consideración importante, a la hora de interpretar nuestros resultados es que, si bien las técnicas de RMf nos permiten detectar regiones implicadas en funciones cognitivas de las que inferimos relaciones, no podemos establecer una interconectividad funcional en el sentido definido por la teoría de grafos. Sólo hubo un pequeño número de publicaciones apropiadas para su inclusión en nuestro meta-análisis, y por lo tanto los

resultados deben ser considerados con circunspección hasta que sean confirmados por estudios adicionales.

El presente estudio se centra en la relación entre la discriminación temporal y la detección de cambios atencionales, pero también sería interesante estudiar la relación entre la discriminación temporal y los paradigmas neurofisiológicos de potenciales evocados, como el MMN. Lamentablemente, no pudimos incluir estudios de NMM en nuestro metaanálisis porque solo encontramos tres trabajos que cumplían los criterios de inclusión.

Para verificar nuestra hipótesis y permitir la aplicación de la teoría de los grafos, se requieren estudios de neuroimagen sobre la ejecución concurrente de tareas de discriminación de tiempo y de oddball. Mientras tanto, la hipótesis de la existencia de una red de detección del tiempo y del cambio podría ser útil para las iniciativas que se centran en mejorar nuestro conocimiento del conectoma tanto en la salud (es decir, el Conectoma Humano funcional) como en la enfermedad [es decir, los Criterios de Dominio de Investigación (RdoC)] (Van Essen y Barch, 2015).

Se han propuesto modelos comunes de cognición humana como candidatos para la arquitectura funcional del cerebro a gran escala. Estos modelos pueden utilizarse para reproducir una inteligencia artificial, similar a la humana, con fines de investigación y clínicos (Stocco et al., 2021). Al identificar los dominios cognitivos primarios que subsiguen la funcionalidad de la cognición superior, se pueden refinar los modelos de neuroarquitectura y establecer un marco para comprender mejor el deterioro cognitivo en varias psicopatologías. Desentrañar los bloques de construcción de la cognición, como propusimos en el presente estudio con la red de detección de cambios, contribuiría a ampliar nuestra comprensión de la neurociencia cognitiva y a encontrar nuevos enfoques para la intervención clínica.

## 2. Discusión del Diseño y Aplicación de la Prueba

Este tercer estudio consistió en una “prueba de concepto” o investigación exploratoria para el diseño de una prueba que evalué la detección del cambio. La prueba fue construida a base de una adaptación del paradigma clásico de oddball auditivo e incorporó discriminación temporal (duración) y de frecuencia (tono). Tomando en cuenta que las redes de temporalidad subyacen a otras tareas cognitivas (Radua et al., 2014; Alústiza et al., 2016, 2017), y puesto que la red de saliencia está vinculada con la detección de cambios y la adaptación del organismo a los mismos (Alústiza et al., 2018; Garcés et al., 2021), contrastar estos dos procesos a nivel conductual y neuroanatómico podría permitir obtener evidencia más concreta que apoye los hallazgos de nuestros estudios de meta-análisis. Adicionalmente, puede contribuir a la comprensión de la relación entre la percepción temporal y otros procesos cognitivos en normalidad y psicopatología.

Los datos para esta investigación se obtuvieron de un grupo de 43 sujetos sanos, a quienes adicionalmente a la prueba *oddTF* se les aplicó medidas de personalidad de rasgos esquizotípicos, neuropsicológicas y una tarea perceptiva de discriminación temporal clásica, con el objetivo de establecer diferencias individuales y la relación existente entre estos constructos y la capacidad de detección de cambio. El interés en la relación entre estas medidas se basa en los siguientes argumentos:

- 1) La esquizotipia es considerada como un rasgo de personalidad que se distribuye de forma continua en la población general, sin ser necesariamente un indicio de psicopatología latente (Claridge y Beech, 1995). La esquizotipia ha despertado interés como un candidato potencial para predecir las diferencias individuales en la cognición temporal (Corcoran et al., 2018), debido a que involucra una variedad

de características similares a las presentadas por pacientes psicóticos (Kwapil y Barrantes-Vidal, 2014).

2) Existe un vínculo entre la cognición temporal y otros dominios cognitivos (Radua et al., 2014a; Block Gruber, 2014; Bartholomew et al., 2015; Matthews y Meck, 2016), por lo que la percepción del tiempo implica el estudio de diversos procesos perceptivos, cognitivos y cerebrales.

3) Existe una implicación de las redes de temporalidad y saliencia entre tareas de discriminación temporal y tareas de oddball (Alústiza et al., 2018; Garcés et al., 2021).

A partir de la incorporación de dos tareas distintas, relacionadas con el cambio, se pretendía evaluar los patrones conductuales y en última instancia permitir el diseño futuro de un paradigma útil y válido para explorar la relación en la activación neural de ambas tareas. Para llegar a esto se necesita una construcción y evaluación minuciosa de la estructura y la sensibilidad de la prueba para no generar resultados imprecisos o inválidos.

El uso de la RMf en la investigación de la percepción temporal persigue la búsqueda de biomarcadores en los patrones de activación relacionados con las medidas de las diferencias individuales de interés. Esto debe ser tomado con cierta precaución, ya que estudios recientes han advertido sobre una fiabilidad escasa de muchas medidas biológicas, como las medidas de conectividad funcional basadas en la RMf (Noble et al., 2019; Dang et al., 2020). Esto puede deberse a las múltiples fuentes de error, incluidas las escalas de tiempo y el tipo de tarea utilizada, por lo que es aconsejable diseñar los experimentos de forma sistemática para medir constructos válidos y maximizar la generalización a otros estudios (Noble et al., 2019). Es por esto por lo que el objetivo de este trabajo es evaluar cómo interactúan los parámetros de la prueba *oddTF* con los

patrones conductuales para asegurarnos de que el diseño sea funcional y efectivo para la medición de variables de interés.

### ***2.1 Selección del paradigma***

El diseño de la prueba implicó una comprensión exhaustiva de los métodos psicofísicos y su relación con el estudio de la percepción temporal y la detección de cambio en la frecuencia de sonidos. A pesar de que las tareas de temporalidad más utilizadas en este campo de investigación son las de discriminación de la duración, nos inclinamos por utilizar un paradigma de oddball adaptado, ya que es una tarea estándar para la detección del cambio (Ford et al., 2009). Esta decisión fue influenciada por nuestra investigación previa, por el interés en comparar los constructos tiempo/cambio, y por la flexibilidad característica del paradigma de oddball, que permite evaluar cambio usando estímulos temporales y sensoriales en diferentes modalidades y ser adaptado fácilmente a técnicas de neuroimagen (Rusiniak et al., 2013; Birngruber et al., 2015).

Al tener la intención de utilizar la prueba para la evaluación en población normal, así como psiquiátrica; y eventualmente adaptarla a RMf; la simplicidad del paradigma era una característica fundamental en el diseño. Existe evidencia de que el rendimiento bajo de los pacientes con esquizofrenia en distintas tareas puede ser influenciado en ocasiones por un mayor nivel de fatiga en comparación con los controles (Bourdet et al., 2003). El uso de paradigmas experimentales desarrollados anteriormente para estudiar el procesamiento temporal auditivo con sujetos normales ha suscitado una preocupación metodológica. Debido a que estos son invariablemente largos y requieren niveles de concentración relativamente altos, lo que los hace potencialmente inapropiados para una población de pacientes (Bourdet et al., 2003). Por lo tanto, nuestro objetivo fue adaptar el paradigma acortando y simplificando el procedimiento, sin dejar de evaluar si esto genera algún impacto en validez de la prueba.

La tarea de discriminación de frecuencia auditiva es la modalidad clásica de oddball para la detección del cambio auditivo, por lo que su diseño fue sencillo. En contraste, la adaptación de la tarea temporal al paradigma de oddball implicó un mayor reto, ya que la estructura requerida para la prueba no es la convencional para el estudio de la percepción temporal. Para determinar el diseño de esta, se realizó una búsqueda exhaustiva en la literatura científica. Estudios de meta-análisis de la percepción temporal reportan que, entre las tareas más utilizadas para estudiar la percepción del tiempo en población general y psiquiátrica, sobre todo en la esquizofrenia son: a) estimación verbal del tiempo, b) producción del tiempo, c) reproducción del tiempo, d) discriminación de la duración, y e) tareas de producción de ritmo (Thöenes y Oberfeld, 2017). Fue difícil encontrar tareas análogas o similares a las empleadas en nuestra prueba, ya que, como sostienen Thöenes y Oberfeld (2017), a nivel perceptivo se utilizan más las tareas de discriminación de la duración de dos intervalos. Se identificó una categoría de tareas similares, la detección de desviaciones temporales. Este tipo de pruebas estudian la sensibilidad o precisión de la discriminación de la duración. Tras identificar estudios que empleaban este tipo de tareas, se pudieron determinar las similitudes y diferencias de estas con la tarea *oddT* de nuestra prueba.

En un estudio relacionado con el procesamiento temporal auditivo en pacientes con esquizofrenia y controles sanos, Bourdet et al. (2003) aplicaron una tarea de detección de irregularidades temporales locales dentro de una secuencia. Esta tarea consistía en escuchar una secuencia (simple o compleja) e indicar cuál de las dos secuencias contenía una irregularidad temporal. Para valorar el rendimiento se midió el porcentaje de detección de irregularidades. Los autores encontraron que la tarea funcionó en ambos grupos, aunque se evidenció un rendimiento menos eficiente en pacientes. Esta tarea, al igual que la *oddT*, es binaria y compara niveles de dificultad, pero la diferencia radica en

el tipo de estímulo a discriminar. En la prueba de detección de irregularidades temporales (Bourdet et al., 2003) los estímulos a discriminar eran auditivos (intervalos llenos) y consistían en dos secuencias (de nueve estímulos cada una) a comparar. En contraste, en nuestra prueba los estímulos a discriminar eran silencios (intervalos vacíos) presentados entre dos señales sensoriales que marcan el comienzo y el final del intervalo. Adicionalmente, la comparación y formato de respuesta de la *oddT* se basa en la discriminación de estímulos únicos.

Otro estudio que utilizaba este tipo de tareas fue el de Turgeon et al. (2012), quienes evaluaron la integridad de los mecanismos de predicción del tiempo en individuos con esquizofrenia, a partir de una tarea de detección de cambios de fase. Esta tarea implicaba la presentación de una disparidad temporal dentro de un contexto y los sujetos debían detectar esta disparidad. La medida dependiente fue el desplazamiento de fase mínimo detectable, también conocido como diferencia apenas perceptible (JND, del inglés *just noticeable difference*), expresada como una proporción del IOI y estimada a partir de un procedimiento adaptativo en escalera para umbrales (Turgeon et al., 2012). Los resultados revelaron un deterioro significativo de la capacidad de los pacientes en todos los intervalos evaluados en relación con los controles. Esta tarea se enfocó más en la predicción temporal y no en la percepción temporal que es el constructo que nos interesa, por lo que la estructura de la tarea es diferente y estima umbrales.

Los estudios que emplearon tareas más similares a la nuestra fueron el de Davalos et al. (2003) y Davalos et al. (2005). El primero evaluaba el modo en el que pacientes con esquizofrenia y controles diferencian los cambios temporales en una serie de intervalos inter-estímulos (ISIs). La tarea consistía en dos tipos de intervalos, un estándar y un experimental, el estándar implicaba la comparación de intervalos sucesivos de dos pares de tonos (con la misma duración y frecuencia), el primer par de tonos se utiliza como

intervalo estándar y el ISI entre el par de sonidos estándar era siempre de la misma duración. Después se presentaba el intervalo experimental que en la mitad de los ensayos el ISI era más corto que el estándar y en la otra mitad era más largo. Los sujetos debían clasificar los ISIs como cortos o largos y el rendimiento, medido a partir del número de errores, en general disminuyó cuando el intervalo experimental era lo más parecido al intervalo estándar. Los pacientes presentaron déficits en la diferenciación de las duraciones de los intervalos en comparación a los controles (Davalos et al., 2003).

El segundo estudio, exploraba la relación entre los juicios de tiempo a nivel conductual y electrofisiológico, usando un paradigma de MMN basado en el tiempo en pacientes con esquizofrenia y controles. Los investigadores manipularon únicamente las duraciones de los ISIs, en lugar de manipular la duración de varios tipos de estímulos y se presentaron dos niveles de dificultad (fácil y difícil). Los sujetos debían clasificar los ISIs como cortos o largos y el desempeño se evaluó a partir de la media de errores de todas las condiciones. A nivel conductual, los pacientes cometieron significativamente más errores que los controles en todas las condiciones y a nivel neurofisiológico los pacientes mostraron una disminución de la amplitud del MMN en el intervalo desviado difícil (Davalos et al., 2005).

Las tareas de ambos estudios muestran mucha similitud con nuestra tarea de temporalidad, ya que manipulan los ISIs, son binarios y requieren de la detección de la desviación temporal en diferentes niveles de dificultad. Las diferencias más pronunciadas con el primer estudio de Davalos et al. (2003), fueron la presentación explícita de los estímulos estándar y la inclusión de una mayor variedad de estímulos y la alternancia de estos (largos y cortos). Por otro lado, la tarea diseñada, en relación con la tarea empleada en el estudio de Davalos et al. (2005), no requería de la categorización de las respuestas, solo de la detección de cambio.

Tras revisar estos estudios, se pudo apreciar que todos, con excepción del estudio de Turgeon et al. (2012), evaluaban el rendimiento a base del número o proporción de errores. Esta medida de exactitud ha demostrado no ser válida para evaluar el rendimiento en tareas de elección forzada binarias (1AFC) debido a que son más propensas al sesgo (Kingdom y Prins, 2016). Estos estudios, al igual que muchos otros incluidos en la investigación de la temporalidad, miden el rendimiento a partir de variables que no consideran la probabilidad de respuestas sesgadas o de azar. Para tareas perceptivas y subjetivas que implican incertidumbre y ruido, como las de percepción temporal, la psicofísica recomienda el uso del índice  $d'$  como la mejor medida de rendimiento libre de sesgos (Kingdom y Prins, 2016). Para evitar estos inconvenientes, nosotros hemos incluido este índice para la obtención de una medida de rendimiento válida. A continuación, se describen las características y resultados obtenidos de la prueba.

## ***2.2 Estructura de la prueba***

La discriminación sensorial se estudia con métodos psicofísicos de tipo subjetivos o semi-objetivos. La prueba se basó en un método semi-objetivo, ya que los participantes debían emitir juicios comparativos del cambio de la duración y de tono (García-Pérez, 2014). Las tareas semi-objetivas, por lo general, se basan en el modelo de la TDS, la cual empleamos para interpretar los resultados conductuales de la prueba. Este modelo incluye un estímulo y un componente de decisión para determinar cómo los sujetos usan al estímulo para emitir un juicio (Sumner y Sumner, 2020).

La TDS puede proporcionar un marco útil para el análisis de la detección del cambio, ya que se desarrolló para examinar la conducta de un sujeto en la presencia de estímulos ambiguos (Sumner y Sumner, 2020). La prueba consiste en dos tareas auditivas: una de discriminación temporal y otra de frecuencia. Cada tarea incluye dos condiciones: estímulos estándar y estímulos objetivo o infrecuentes y dos niveles de

dificultad: fácil y difícil. Los sujetos deben identificar si se producía un cambio de duración en estímulos infrecuentes. Para comprender la estructura y el rendimiento en la prueba -tanto el correcto como el deficitario- es necesario analizar las tareas empleadas, las exigencias que esas tareas imponen a los procesos cognitivos, las fortalezas y limitaciones del diseño utilizado, la información de la que disponían los sujetos y los criterios utilizados para la emisión de juicios de detección y discriminación. En esta sección discutiremos los resultados obtenidos acerca de las diferencias de rendimiento dependiendo del tipo de tarea y su dificultad y de los estímulos empleados.

### 2.2.1 Exactitud y precisión

Como se mencionó anteriormente, la exactitud y la precisión son las dos variables dependientes más comunes en el estudio de la temporalidad, a pesar de que se ha establecido que el estudio subjetivo del tiempo es propenso al sesgo. Para poder contrastar nuestros resultados con el de otros estudios obtuvimos estas variables para la prueba *oddTF*.

Entre las condiciones fáciles de la tarea de detección de cambio de duración y de tono no se evidenció una diferencia marcada en la exactitud, sin embargo, la tarea *oddT<sub>f</sub>* muestra menor exactitud que la *oddF<sub>f</sub>*. Esta diferencia de exactitud incrementa con la dificultad, pronunciándose en la tarea *oddT<sub>d</sub>*. En relación con la precisión, los patrones conductuales son peculiares, ya que a pesar de que existió mayor exactitud en las tareas de detección de cambio de tono, frente a las de duración, estas primeras mostraron mayor variabilidad o imprecisión. Un estudio, realizado en una gran muestra de población normal (Bartholomew et al., 2015), reportó variaciones individuales en el desempeño medido a partir de la exactitud y la precisión en diferentes tareas de percepción temporal. Esto demuestra la existencia de diferencias individuales en el desempeño temporal dentro de normalidad. No obstante, se ha demostrado que puede haber una variación mayor en

trastornos como la esquizofrenia. En un estudio meta-analítico, realizado por Thöenes y Oberfeld (2017), acerca de la percepción temporal en pacientes con esquizofrenia y sujetos normales, se evidenció que la exactitud no difirió significativamente entre pacientes y controles, pero la precisión sí presentó una mayor variabilidad y deterioro significativo en pacientes.

Al igual que en la capacidad temporal, se ha documentado que la capacidad de discriminación de tonos puede variar de una persona a otra y existen factores que están implicados en estas diferencias. Smith et al. (2017) evaluaron los factores que afectan al rendimiento de la discriminación del tono en una amplia cohorte de voluntarios sanos. Encontraron que la capacidad de discriminación de tono se asociaba a la discriminación de la duración y a la inteligencia general.

La diferencia observada en la precisión puede deberse al hecho de que más sujetos cometieron errores en las tareas de temporalidad y los cálculos del coeficiente de variación para esta incluyen menos datos. Por lo tanto, esto nos lleva a pensar que la tarea de frecuencia no necesariamente generó más variabilidad, sino que más bien incluyó más datos. Es posible entonces que la dificultad de la tarea temporal esté distorsionando los resultados, lo cual refuerza la necesidad de usar un indicador de desempeño libre de sesgos como  $d'$  y  $c$ .

### **2.2.2 Sensibilidad y sesgo**

Las respuestas de los sujetos en términos generales demostraron una sensibilidad media. La tarea de  $oddF$ , en sus dos niveles de dificultad, presentó una mayor sensibilidad a los estímulos frente a la tarea  $oddT$ , y la tarea con menor sensibilidad fue la tarea temporal difícil. En relación con el criterio que hace referencia a la acción del sujeto para tomar una decisión, se observó un sesgo a responder “no” a la detección de cambio y esta tendencia se acentuó más en las tareas difíciles frente a las fáciles. Pero ¿qué significan

estas diferencias? ¿Es posible que algunos estímulos no estuvieran prediciendo la detección de un estímulo infrecuente? La regresión logística permitió verificar que la variable estímulo es significativa para la detección del cambio para todas las tareas. Sin embargo, cabe mencionar que el nivel fácil de ambas tareas presentó igual probabilidad y más alta que el nivel difícil de detectar un infrecuente. La tarea de temporalidad difícil presentó la menor probabilidad entre todas las tareas de la detección de un infrecuente.

Un problema identificado al interpretar los resultados de sensibilidad y sesgo fue que los sujetos produjeron más respuestas de las esperadas en la prueba, por lo que existieron valores supra-óptimos que rebasaban la sensibilidad. Esto puede deberse a rectificaciones de respuestas o a que las instrucciones pudieron percibirse como ambiguas, según reportaron los participantes. Es importante tomar esto en cuenta para poder registrar apropiadamente las respuestas y que la interpretación de la prueba no resulte compleja y confusa. Esta situación produjo un aumento en los valores de  $d'$  y  $c$  que no pudieron ser controlados por el método de detección de señales con los instrumentos disponibles.

Existieron diferencias significativas entre los niveles de dificultad de las tareas, lo cual sugiere que sí existía un incremento de la dificultad en la estructura de la prueba. Las tareas de temporalidad parecen haber sido más complejas en función del rendimiento observado entre tareas. Un factor que pudo contribuir a esta discriminación de la duración es que pesar de que se realizaba un ensayo de práctica antes de la evaluación, nunca se especificó cuál era la duración del estímulo estándar y por ende los sujetos no sabían de antemano cuáles eran las diferencias de duración. Lo más probable es que el primer ISI haya sido tomado como el referente de un silencio frecuente. Adicionalmente, no se proporcionó ninguna información tras las respuestas de los participantes, lo que probablemente hace más difícil.

Otro factor que pudo contribuir a la mayor dificultad de la tarea temporal fue el tipo de estímulo empleado para la discriminación de la duración, los ISIs o intervalos vacíos de silencio, sin estimulación sensorial, incluidos entre dos señales sensoriales (Grondin, 1993). Estos intervalos fueron seleccionados, ya que permitían ajustar la tarea al paradigma de oddball y con el objetivo de no implicar otros sistemas sensoriales. Esto es un factor importante para el uso futuro de la prueba en RMf para no generar la activación de múltiples redes y poder observar los patrones (Esper et al., 2021). Pero este formato, ¿afecta el rendimiento de los sujetos?

Existe evidencia que establece que el desempeño con intervalos llenos frente a los vacíos depende del rango de duración investigado, de la metodología aplicada y de los marcadores del rango de duración (Bratzke et al., 2017). Grondin (1993) realizó una serie de experimentos para comprender mejor el desempeño entre ambas condiciones. Para tareas de duraciones cortas se observó una superioridad al usar intervalos vacíos sobre todo en tareas visuales y para algunas condiciones en tareas auditivas. El autor propone la explicación de este fenómeno a partir de la teoría del marcador interno. Esta hipótesis supone que el tiempo necesario para eliminar el rastro interno de una señal física es mayor que el tiempo necesario para generar un inicio interno de una señal física.

Partiendo de esta hipótesis, las diferencias de rendimiento entre estas condiciones se deben a que, frente a intervalos llenos, la discriminación temporal ocurrirá tan pronto como la señal física se convirtiera en una señal de inicio interna, y el desplazamiento interno se produciría al desaparecer el rastro de la señal física. Por el contrario, en los intervalos vacíos, el inicio interno se produce tras la desaparición del rastro del primer marcador, y el desplazamiento interno se produciría a partir de la detección de una segunda señal física (Grondin, 1993). Esta hipótesis apoya la decisión del tipo de estímulo

seleccionado en la prueba para no generar retrasos en la discriminación dependiendo del procesamiento sensorial aludido (Grondin, 1993).

### **2.2.3 Puntuaciones para la interpretación del rendimiento**

La construcción de puntuaciones tenía como objetivo permitir la calificación del rendimiento de forma más sencilla y automatizada, por prueba si se llegase a aplicar en la clínica. Ya que no es fácil calcular los índices de sensibilidad y sesgo, estos podrían facilitar la interpretación de los resultados de la prueba. Tras evaluar la relación entre las puntuaciones y la sensibilidad, solo se observó correlación con la prueba de detección de cambio de frecuencia fácil ( $oddF_f$ ). Esto podría implicar dos cosas: que el cálculo de las puntuaciones debe ser revisado o que las puntuaciones son correctas, pero que las características de los estímulos y las secuencias necesitan calibrarse. De todas formas, se explorará la posibilidad de crear un formato más sencillo de calificación para pruebas conductuales, ya que podrían promover su uso en la práctica.

Habiendo reportado los resultados más relevantes de la estructura de la prueba  $oddTF$ , revisaremos la relación de esta con las otras medidas aplicadas y la relación entre estas medidas adicionales, lo cual nos puede aportar información valiosa para el estudio de la temporalidad.

## ***2.3 Relación entre la prueba $oddTF$ y otras medidas aplicadas***

### **2.3.1 Desempeño neuropsicológico**

Un resultado interesante es que la tarea fácil frecuencia ( $oddF_f$ ) predice el 30% de la varianza del desempeño general de la MCCB, siendo la única que contribuyó al modelo de regresión. Esto quiere decir que por cada unidad de incremento del rendimiento de  $oddF_f$ , la puntuación total de la MCCB aumenta entre 1.8 y 5 puntos. Los análisis de

correlación revelaron una relación positiva entre la  $oddF_f$  y la puntuación general de MCCB y específicamente en los dominios de memoria de trabajo, el aprendizaje verbal y visual, el razonamiento y la resolución de problemas. Existe evidencia de la relación entre la discriminación de tono y funciones cognitivas. Helmbold et al. (2006) encontró una relación funcional entre la inteligencia psicométrica y la agudeza de discriminación tonal y temporal.

Ghazaly et al. (2021) encontraron que las habilidades de memoria de trabajo mostraron una fuerte relación positiva con las habilidades de discriminación del habla que depende de la discriminación de tono. Lu et al. (2020) mencionan que la identificación del tono es importante en el proceso de retroalimentación auditiva al percibir el habla y calibrar la comprensión del lenguaje. Møller et al. (2018) observaron que las señales visuales mejoraron significativamente la discriminación del tono, lo cual implica que hay relación entre estos procesos. A pesar de que existe poca investigación acerca de la relación de la discriminación de tono y el razonamiento y resolución de problemas, se ha reportado que el procesamiento prosódico se correlacionó significativamente con la gravedad de la desorganización conceptual y los síntomas negativos en la esquizofrenia, así como con la capacidad de resolución de problemas (Leitman et al., 2005).

Es interesante explorar la relación entre procesos sensoriales básicos y otras funciones superiores, ya que puede ser que los vínculos entre estas estén mediados por procesos primarios de detección de cambio. Cabe mencionar que es factible que debido a la dificultad en las tareas temporales y al reducido número de aciertos obtenidos, sobre todo en la tarea difícil que las respuestas de la temporalidad no se correlacionen con otras medidas de interés.

### 2.3.2 Discriminación de la duración

El umbral de discriminación de la duración es la diferencia mínima detectable entre dos estímulos (Gescheider, 1997). Esta variable se correlacionó negativamente con el rendimiento de la tarea temporal difícil. Basándonos en los resultados observados del rendimiento en esta tarea es probable que la relación no sea de constructo, sino que más bien implique otro proceso subyacente relacionado con la dificultad. La tarea de duración de la discriminación es una tarea de elección forzada entre tres estímulos (3AFC) que estima umbrales, en contraste la tarea de detección de cambio de la duración es de elección forzada 1AFC que evalúa sensibilidad. Estas diferencias metodológicas pueden explicar por qué no se encontró correlación con la tarea temporal fácil.

En un estudio del desarrollo de una batería para la evaluación de las capacidades auditivas, sensorio-motoras y temporalidad, en la que se aplicó la misma tarea de duración de la discriminación MLP MATLAB; se reportó la ausencia de correlación en esta medida y otras de percepción temporal. Concluyeron que los resultados, de las diferentes tareas, no están sistemáticamente correlacionados (Dalla Bella et al., 2017). Adicionalmente, la discriminación de la duración se correlacionó negativamente con la tarea de la detección de frecuencia fácil. Existe evidencia de la relación entre la discriminación de la duración y la discriminación de frecuencias. Un estudio realizado acerca de los factores que afectan al rendimiento de la discriminación del tono, en una amplia cohorte de voluntarios sanos, reveló que el rendimiento en la discriminación de la duración explicaba el 16% de la varianza en el rendimiento de discriminación de tono (Smith et al., 2017). Pero esta es una relación que debe ser más explorada, ya que los autores mencionan que el desempeño cognitivo también está vinculado.

### 2.3.3 Rasgos de personalidad esquizotípicos

La literatura sugiere que sujetos con rasgos esquizotípicos altos, inclusive en rango subclínico, presentan alteraciones cognitivas (Karamaouna et al., 2021) y del procesamiento temporal (Reed y Randell, 2014; Cai et al., 2019). Es por esta razón que nos pareció interesante incluir esta medida y evaluar su relación con el rendimiento de las pruebas perceptivas. No se observó ninguna correlación con la *oddTF*, esto puede deberse a que la muestra estuvo compuesta por sujetos normales evaluados previamente para descartar enfermedades psiquiátricas, ya que era uno de los criterios de inclusión del estudio. Las puntuaciones medias de la SPQ-B no fueron altas, y aunque hubo algunos sujetos con rasgos atípicos, no fueron suficientes como para crear clasificaciones por niveles de esquizotipia (bajo, medio y alto). Otra explicación plausible para la ausencia de correlación de estas medidas es la evidencia científica que indica correlaciones débiles entre instrumentos de auto-informe y las medidas conductuales (Dang et al., 2020).

Las medidas de auto-informe generalmente se caracterizan por su alta fiabilidad, a diferencia de muchas medidas conductuales empleadas en investigación. Dang et al. (2020) sugieren que las correlaciones débiles o inexistentes entre estas medidas pueden ser atribuidas a esta diferencia de fiabilidad, así como a los distintos procesos de respuesta que intervienen en cada tipo de medición. Se pueden distinguir algunas diferencias fundamentales entre este tipo de instrumentos que afectan su relación métrica. Las medidas conductuales, por ejemplo, evocan respuestas a estímulos poco comunes a partir de un escenario estructurado, por el contrario, las medidas de auto-informe implican una reflexión por parte de los sujetos acerca de su propio comportamiento en situaciones poco estructuradas de la vida real (Dang et al., 2020). Adicionalmente, las medidas conductuales tienen expectativas de rendimiento, y, por el contrario, las medidas de auto-informe buscan obtener información sobre el comportamiento habitual. Finalmente, la

fiabilidad de las mediciones conductuales se reduce al maximizar la varianza intrapersonal y reducir la varianza interpersonal (Dang et al., 2020).

Comprender las diferencias entre estos instrumentos de medición puede guiar el uso adecuado de ambas para investigación. Esto no implica que no se puedan usar en conjunto, pero si el objetivo es evaluar un constructo relacionado se debe seleccionar medidas conductuales con alta fiabilidad como lo son las pruebas de funciones cognitivas estandarizadas.

## ***2.4 Relación entre las medidas aplicadas***

### **2.4.1 Duración de la discriminación y desempeño neuropsicológico**

En concordancia con el estudio de Smith et al. (2017) en el que se empleó la misma tarea de discriminación de la duración MLP MATLAB, encontramos una asociación negativa entre el umbral de discriminación y el rendimiento cognitivo general. A pesar de que no se utilizaron las mismas medidas cognitivas en ambos estudios, muchos de los dominios evaluados fueron los mismos. Otra asociación común encontrada entre los estudios es con tareas de memoria de trabajo. Los estudios difirieron en que Smith et al. (2017), encontró una asociación fuerte del umbral con la tarea de Stroop que mide atención y control ejecutivo, que no obtuvimos en nuestro estudio. Por otro lado, encontramos una correlación negativa del umbral con la dimensión de razonamiento y resolución de problemas. Por último, la relación entre la memoria de trabajo y los umbrales de discriminación, se encuentran respaldados por la literatura que ha vinculado a estas dos habilidades (Matthews y Meck, 2016; Üstün et al., 2017).

#### **2.4.2 Rasgos de personalidad esquizotípicos, desempeño neuropsicológico y discriminación de la duración**

Nuestros resultados mostraron correlaciones negativas entre la dimensión cognitivo-perceptiva del SPQ-B, caracterizada por distorsiones y experiencias perceptivas inusuales, y las dimensiones de atención/vigilancia y de cognición social de la MCCB. La correlación con la dimensión de cognición social puede deberse a que esta está basada en la prueba de Inteligencia Emocional de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT) que es una medida de auto-informe igual que la SPQ-B y, por lo tanto, ambas poseen fiabilidad en su constructo. En términos de la naturaleza de la relación, al incrementar la puntuación en la dimensión de la SPQ-B se produce una disminución en la puntuación de la MSCEIT, probablemente porque las funciones cognitivas ayudan a formar y mantener las relaciones sociales (Wascher et al., 2018).

Por otro lado, la correlación de la SPQ-B con la dimensión de atención/vigilancia que está basada en las pruebas continuas de rendimiento (CPT, del inglés *Continuous Performance Task*) y miden atención sostenida e inhibición de la respuesta, pueden deberse a que este segundo instrumento es ampliamente utilizado y validado para la medición de su constructo (Egeland et al., 2009; Raz et al., 2012). Adicionalmente, otros estudios han encontrado un desempeño más pobre en tareas de atención en grupos con esquizotipia alta (Barrantes-Vidal et al., 2003; Giráldez et al., 1999), sugiriendo que esta es una función cognitiva más sensible a ciertos rasgos de personalidad dependiendo de la carga cognitiva (Stotesbury et al., 2017).

No se encontró ninguna relación entre la puntuación del SPQ-B y la discriminación de la duración. Como ya se mencionó, existe evidencia de que los instrumentos de auto-reporte no se correlacionan bien con tareas conductuales. Sin embargo, instrumentos como el SPQ-B han demostrado ser sensibles a los rasgos

subclínicos, por lo que puede ser de utilidad para realizar clasificación de grupos muestrales en los estudios de temporalidad y eventualmente ajustar medidas conductuales para que posean mayor fiabilidad.

### ***2.5 Limitaciones y recomendaciones***

Las principales limitaciones de este estudio fueron:

- 1) El número muestral pequeño.
- 2) Una subrepresentación de la población general. La muestra estuvo compuesta de más participantes mujeres e incluyó únicamente personas ecuatorianas de nivel educativo superior. Existe evidencia de que un mayor número de años de educación se asocia con un mayor nivel cognitivo (Zahodne et al., 2015). Se han reportado también diferencias en la discriminación temporal dependiendo de la cultura y el género (Bartholomew et al., 2015). Por tanto, estos factores deben ser considerados para futuros estudios.
- 3) El tiempo que toma evaluar detenidamente los paradigmas a ser aplicados a nivel conductual antes de realizar un ensayo experimental conductual o neuro funcional. Sin embargo, esto puede precautelar el reporte de resultados inválidos a causa de problemas metodológicos o de constructo.

Después de haber realizado una exploración exhaustiva de las características, variables y parámetros de la prueba se comprobó que los estímulos predecían la detección de infrecuentes y que existían diferencias de dificultad. Sin embargo, se recomienda la revisión de las tareas y sus parámetros, sobre todo la de temporalidad que presentó el peor desempeño y sensibilidad. Esta prueba debe ser redefinida, debido a su complejidad, ya que, dada su estructura, puede estar produciendo un error de interpretación de los resultados de la prueba *oddTF*, así como su relación con las otras medidas de interés. Los

tiempos de respuesta establecidos deben ser reconsiderados porque produjeron muchos retrasos, sobreponiéndose al siguiente intervalo, generando confusión a los participantes, una mayor tasa de errores y causar inconvenientes en la interpretación de la conducta.

Adicionalmente, se recomienda que se mejoren las instrucciones para que sean menos ambiguas; se incluyan “estímulos ancla” que permita tener una referencia de las diferencias a discriminar; se incorporen más niveles de estímulos para poder calcular umbrales; se añadan más modalidades de estímulos sensoriales para caracterizar los patrones conductuales de cada uno (auditivo frente a visual), ya que se ha reportado que existen diferencias.

Finalmente, se debe tomar en cuenta las recomendaciones de incluir una tercera opción de respuesta para las indecisiones, y así separar fácilmente la percepción de los efectos de sesgo y no sacrificar la validez interna del estudio (García-Pérez y Alcalá-Quintana, 2013). Esto resolvería el principal inconveniente de sesgo que presentan las tareas 1AFC basadas en respuestas binarias de sí/no que ocurren cuando los sujetos al no estar seguros de su respuesta pueden utilizar distintas estrategias y en consecuencia desplazar la ubicación de la función psicométrica. Lamentablemente si esto ocurre es difícil distinguir el sesgo de la respuesta de un efecto perceptivo real.

## **VI. CONCLUSIONES**

## 1. Conclusiones de los Estudios de Meta-análisis

- 1) Tras realizar nuestra investigación, concluimos que la disfunción de la percepción temporal puede estar relacionada con cualquier tipo de tarea cognitiva, ya sea de detección de saliencia o de control cognitivo, siempre que implique la detección de cambios. Estos resultados apoyan la hipótesis de la existencia de una red más amplia de detección de tiempo y cambio que sirve como recurso subyacente común para otros dominios cognitivos. Sin embargo, nuestros resultados son preliminares y se necesitan más estudios para evaluar el papel específico del tiempo en la cognición normal y alterada.
  
- 2) Los sujetos con esquizofrenia muestran déficits de actividad cerebral consistentes en regiones cerebrales que están convencionalmente asociadas no solo con la temporalidad, sino también con la detección de cambios. A partir de nuestros hallazgos, sugerimos que la alteración temporal/de detección de cambios, mostrada en los sujetos con esquizofrenia, está conectada específicamente con una disfunción fronto-talamo-estriatal. La implicación de los resultados es que la disfunción temporal podría subyacer a una RS y MMN aberrantes, y, por lo tanto, ser un déficit cognitivo primario en la esquizofrenia. Es por esto por lo que la evaluación de los déficits de temporalidad como un potencial biomarcador para la esquizofrenia puede tener una implicación clínica en el diagnóstico de la patología y el curso del tratamiento. Sin embargo, los resultados presentados aquí son preliminares, y se necesitan más estudios para abordar el papel específico del tiempo en la cognición en la esquizofrenia.

- 3) Los estudios de meta-análisis llevados a cabo como parte de esta tesis doctoral, no solo proporcionaron una síntesis de las áreas de interés, sino que brindaron evidencia para una nueva comprensión teórica del fenómeno estudiado. Adicionalmente, los resultados de los meta-análisis guiaron la investigación experimental realizada posteriormente, sobre el diseño y aplicación de una prueba experimental.

## **2. Conclusiones del Diseño y Aplicación de la Prueba**

- 1) La prueba *oddTF* mostró resultados prometedores, con un rendimiento en las tareas significativamente asociado a distintas variables perceptivas y neuropsicológicas. Si bien consideramos que la prueba necesita ajustes, la prueba tiene un potencial interesante para la investigación y posiblemente para la práctica clínica.
- 2) Los resultados de este estudio demuestran que los sujetos son capaces de distinguir el cambio en las variables de la prueba *oddTF*. Existe un efecto significativo del incremento de dificultad en el rendimiento de los sujetos, al incrementar la dificultad disminuye el desempeño. Sin embargo, los niveles de dificultad de cada tarea necesitan ser calibrados, sobre todo en la tarea de temporalidad.
- 3) La tarea de discriminación de frecuencia de la prueba *oddTF* predice mejor el desempeño neuropsicológico frente a la tarea de discriminación de duración.

- 4) El rendimiento en la tarea de discriminación de duración de la prueba *oddTF* es menor si el umbral de la prueba de discriminación de la duración MLP incrementa.
- 5) Los rasgos de personalidad esquizotípica, medidos a partir del cuestionario de autoinforme SPQ-B, no se relaciona con las medidas conductuales perceptivas de discriminación de la duración y detección de cambio. Aunque sí se encontró una relación entre la dimensión cognitivo-perceptivo del SPQ-B y dos dominios neuropsicológicos (atención-vigilancia y cognición social).
- 6) Sería útil realizar más estudios para establecer estándares psicométricos y datos normativos en diferentes poblaciones para promover una aplicación más amplia en entornos clínicos y de investigación.
- 7) Los futuros estudios sobre la temporalidad podrían beneficiarse de las numerosas ventajas de las pruebas computarizadas autoadministradas, ya que son automatizadas y rápidas de administrar, tanto en persona como a distancia, lo que podría ayudar a aumentar la accesibilidad a las pruebas y la detección temprana de déficits de temporalidad.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Agostino, P. V., Bussi, I. L., & Caldart, C. S. (2018). Circadian timing: From genetics to behavior. In A. Vatakis, F. Balci, M. Di Luca, & A. Correa (Eds.). *Timing and time perception: Procedures, measures, & applications*. (1-31). Brill.  
<http://www.jstor.org/stable/10.1163/j.ctvbqs54b>
- Albajes-Eizagirre, A., Solanes, A., Fullana, M. A., Ioannidis, J. P. A., Fusar-Poli, P., Torrent, C., Solé, B., Bonnín, C. M., Vieta, E., Mataix-Cols, D., & Radua, J. (2019a). Meta-analysis of voxel-based neuroimaging studies using Seed-based d Mapping with Permutation of Subject Images (SDM-PSI). *Journal of Visualized Experiments*, 153. <https://doi.org/10.3791/59841>
- Albajes-Eizagirre, A., Solanes, A., & Radua, J. (2019b). Meta-analysis of non-statistically significant unreported effects. *Statistical Methods in Medical Research*, 28(12), 3741–3754. <https://doi.org/10.1177/0962280218811349>
- Albajes-Eizagirre, A., Solanes, A., Vieta, E., & Radua, J. (2019c). Voxel-based meta-analysis via permutation of subject images (PSI): Theory and implementation for SDM. *NeuroImage*, 186, 174–184.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.077>
- Allman, M. J. & Meck, W. H. (2012a). Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. *Brain*, 135, 656–677;  
<https://doi.org/10.1093/brain/awr210>
- Allman, M. J., Pelphrey, K. A., & Meck, W. H. (2012b). Developmental neuroscience of time and number: Implications for autism and other neurodevelopmental disabilities. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 6, 7.  
<https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00007>
- Allman, M. J., Teki, S., Griffiths, T. D., & Meck, W. H. (2014). Properties of the

internal clock: First- and second-order principles of subjective time. *Annual Review of Psychology*, 65(1), 743–771. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115117>

Alústiza, I., Radua, J., Albajes-Eizagirre, A., Domínguez, M., Aubá, E., & Ortuño, F. (2016). Meta-analysis of functional neuroimaging and cognitive control studies in schizophrenia: Preliminary elucidation of a core dysfunctional timing network. *Frontiers in Psychology*, 7, 192. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00192>

Alústiza, I., Radua, J., Pla, M., Martín, R., & Ortuño, F. (2017). Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of timing and cognitive control in schizophrenia and bipolar disorder: Evidence of a primary time deficit. *Schizophrenia Research*, 188, 21–32. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.039>

Alústiza, I., Garcés, M. S., Solanes, A., Goena, J., Ortuño, M., Molero, P., Radua, J., & Ortuño, F. (2018). Aberrant timing and oddball detection in Schizophrenia: Findings from a signed differential mapping meta-analysis. *Heliyon*, 4(12), e01004. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01004>

Amaro, E., Jr, & Barker, G. J. (2006). Study design in fMRI: Basic principles. *Brain and cognition*, 60(3), 220–232. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.11.009>

Anand, A., Banik, A., Thakur, K., & Masters, C. L. (2012). The animal models of dementia and Alzheimer's disease for pre-clinical testing and clinical translation. *Current Alzheimer Research*, 9(9), 1010–1029. <https://doi.org/10.2174/156720512803569055>

Anand, A., Tyagi, R., Mohanty, M., Goyal, M., Silva, K. R., & Wijekoon, N. (2015).

- Dystrophin induced cognitive impairment: mechanisms, models and therapeutic strategies. *Annals of Neurosciences*, 22(2), 108–118.  
<https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.221210>
- Arguello, P. A., Markx, S., Gogos, J. A., & Karayiorgou, M. (2010). Development of animal models for schizophrenia. *Disease Models & Mechanisms*, 3(1-2), 22–26. <https://doi.org/10.1242/dmm.003996>
- Aristotle. (1984). Physics. In: J. Barnes (Ed). *The Complete Works of Aristotle: The Revised Oxford Translation* (pp. 315–416). Princeton University Press.  
<https://doi.org/10.1515/9781400835843-010>
- Aubry, F., Guillaume, N., Mogenicato, G., Bergeret, L., & Celsis, P. (2008). Stimulus complexity and prospective timing: clues for a parallel process model of time perception. *Acta Psychologica*, 128(1), 63–74.  
<https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2007.09.011>
- Barrantes-Vidal, N., Fan~Ana’S, L., Rosa, A., & Obiols, J. (2003). Neurocognitive, behavioural, and neurodevelopmental correlates of schizotypy clusters in adolescents from the general population. *Schizophrenia Research*, 60(1), 123.  
[https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(03\)80890-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(03)80890-3)
- Bartholomew, A.J., Meck, W.H., & Cirulli, E.T. (2015). Analysis of genetic and non-genetic factors influencing timing and time perception. *PLoS ONE*, 10(12): e0143873. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143873>
- Basgol, H., Ayhan, I., & Ugur, E. (2021). Time perception: A review on psychological, computational and robotic models. *IEEE Transactions on Cognitive and Developmental Systems*, 1. <https://doi.org/10.1109/tcds.2021.3059045>
- Baumann, N. (2016). How to use the medical subject headings (MeSH). *International Journal of Clinical Practice*, 70(2), 171–174. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12767>

- Bausenhart, K. M., de la Rosa, M. D., & Ulrich, R. (2014). Multimodal integration of time. *Experimental Psychology*, *61*(4), 310–322. <https://doi.org/10.1027/1618-3169/a000249>
- Berman, M. G., Jonides, J., & Nee, D. E. (2006). Studying mind and brain with fMRI. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *1*(2), 158–161. <https://doi.org/10.1093/scan/nsl019>
- Bindra, D., & Waksberg, H. (1956). Methods and terminology in studies of time estimation. *Psychological Bulletin*, *53*(2), 155–159. <https://doi.org/10.1037/h0041810>
- Birngruber, T., Schröter, H., & Ulrich, R. (2015). Introducing a control condition in the classic oddball paradigm: Oddballs are overestimated in duration not only because of their oddness. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *77*(5), 1737–1749. <https://doi.org/10.3758/s13414-015-0868-7>
- Bledowski, C., Prvulovic, D., Hoechstetter, K., Scherg, M., Wibrall, M., Goebel, R., & Linden, D. E. (2004). Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: A combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *24*(42), 9353–9360. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1897-04.2004>
- Block, R. A., & Gruber, R. P. (2014). Time perception, attention, and memory: A review. *Acta Psychologica*, *149*, 129–133. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2013.11.003>
- Bolbecker, A. R., Westfall, D. R., Howell, J. M., Lackner, R. J., Carroll, C. A.,

- O'Donnell, B. F., & Hetrick, W. P. (2014). Increased timing variability in schizophrenia and bipolar disorder. *PLoS ONE*, *9*(5), e97964.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097964>
- Bonnot, O., Montalembert, M. D., Kermarrec, S., Botbol, M., Walter, M., & Coulon, N. (2011). Are impairments of time perception in schizophrenia a neglected phenomenon? *Journal of Physiology-Paris*, *105*(4–6), 164–169.  
<https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2011.07.006>
- Bourdet, C., Brochard, R., Rouillon, F., & Drake, C. (2003). Auditory temporal processing in schizophrenia: High level rather than low level deficits? *Cognitive Neuropsychiatry*, *8*(2), 89–106. <https://doi.org/10.1080/13546800244000238>
- Boyle, R. (2015). *Natural Novelty: The Newness Manifest in Existence*. University Press of America.
- Brainard, D. H. (1997). The Psychophysics Toolbox. *Spatial Vision*, *10*(4), 433–436.  
<https://doi.org/10.1163/156856897X00357>
- Brannon, E. M., Roussel, L. W., Meck, W. H., & Woldorff, M. (2004). Timing in the baby brain. *Cognitive Brain Research*, *21*(2), 227–233.  
<https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.04.007>
- Brannon, E. M., Libertus, M. E., Meck, W. H., & Woldorff, M. G. (2008). Electrophysiological measures of time processing in infant and adult brains: Weber's Law holds. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(2), 193–203.  
<https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20016>
- Bratzke, D., Birngruber, T., Durst, M., & Schröter, H. (2017). Filled and empty motor reproductions of filled and empty intervals: Is there also a filled - reproduction illusion? *Attention, Perception, & Psychophysics*, *79*(7), 2143–2152.  
<https://doi.org/10.3758/s13414-017-1370-1>

- Bridges, D., Pitiot, A., MacAskill, M.R., & Peirce, J.W. (2020). The timing mega-study: Comparing a range of experiment generators, both lab-based and online. *PeerJ*, 8, Article e9414. <https://doi.org/10.7717/peerj.9414>
- Broadway, J. M., & Engle, R. W. (2011). Individual differences in working memory capacity and temporal discrimination. *PLoS ONE*, 6(10), Article e25422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025422>
- Bruss, F. T., & Rüschemdorf, L. (2010). On the perception of time. *Gerontology*, 56(4), 3, 61–370. <https://doi.org/10.1159/000272315>
- Bueti D. (2011). The sensory representation of time. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 5, 34. <https://doi.org/10.3389/fnint.2011.00034>
- Buhusi, C. V., & Meck, W. H. (2005). What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nature reviews. Neuroscience*, 6(10), 755–765. <https://doi.org/10.1038/nrn1764>
- Buonomano, D. (2017). *Your brain is a time machine: The neuroscience and physics of time* (Illustrated ed.). W. W. Norton & Company.
- Burian R.M. (2013). Exploratory experimentation. In W. Dubitzky, O. Wolkenhauer, K. H. Cho, H. Yokota. (Eds) *Encyclopedia of Systems Biology*. Springer. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9863-7\\_60](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9863-7_60)
- Cai, X. L., Weigl, M., Liu, B. H., Cheung, E. F., Ding, J. H., & Chan, R. C. (2019). Delay discounting and affective priming in individuals with negative schizotypy. *Schizophrenia Research*, 210, 180–187. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.12.040>
- Carroll, C. A., Boggs, J., O'Donnell, B. F., Shekhar, A. & Hetrick, W. P. (2008). Temporal processing dysfunction in schizophrenia. *Brain Cognition*. 67, 150-61. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2007.12.005>.

- Chang, L. J., Yarkoni, T., Khaw, M. W., & Sanfey, A. G. (2013). Decoding the role of the insula in human cognition: functional parcellation and large-scale reverse inference. *Cerebral Cortex*, *23*(3), 739–749.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhs065>
- Chapman, M. (1997). Time in Human Life. In H. Pollio, T. Henley, & C. Thompson (Eds.), *The phenomenology of everyday life: Empirical investigations of human experience* (pp. 93-123). Cambridge University Press.  
<https://doi.org/10.1017/CBO9780511752919.005>
- Church, R. M. (2003). A concise introduction to scalar timing theory. In W. H. Meck (Ed.), *Functional and neural mechanisms of interval timing* (pp. 3–22). CRC Press/Routledge/Taylor & Francis Group.  
<https://doi.org/10.1201/9780203009574.sec1>
- Ciria, A., López, F., & Lara, B. (2019). Perceived duration: The interplay of top-down attention and task-relevant information. *Frontiers in Psychology*, *10*, 490.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00490>
- Ciullo, V., Spalletta, G., Caltagirone, C., Jorge, R. E., & Piras, F. (2016). Explicit time deficit in schizophrenia: Systematic review and meta-Analysis indicate it is primary and not domain specific. *Schizophrenia Bulletin*, *42*(2), 505–518.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbv104>
- Ciullo, V., Piras, F., Vecchio, D., Banaj, N., Coull, J. T., & Spalletta, G. (2018). Predictive timing disturbance is a precise marker of schizophrenia. *Schizophrenia Research; Cognition*, *12*, 42–49.  
<https://doi.org/10.1016/j.scog.2018.04.001>
- Claridge, G., & Beech, T. (1995). Fully and quasi-dimensional constructions of schizotypy In A. Raine, T. Lencz, S. A. Mednick (Eds), *Schizotypal personality*

- (pp. 192–216). Cambridge University Press.
- Coelho, M., Ferreira, J. J., Dias, B., Sampaio, C., Pavão Martins, I., & Castro-Caldas, A. (2004). Assessment of time perception: the effect of aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*(3), 332–341.  
<https://doi.org/10.1017/S1355617704103019>
- Cohen, J. (1988). Set correlation and contingency tables. *Applied Psychological Measurement*, *12*(4), 425–434. <https://doi.org/10.1177/014662168801200410>
- Collier, A. K., Wolf, D. H., Valdez, J. N., Turetsky, B. I., Elliott, M. A., Gur, R. E., & Gur, R. C. (2014). Comparison of auditory and visual oddball fMRI in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *158*(1-3), 183–188.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.019>
- Cona, G., Wiener, M., & Scarpazza, C. (2021). From ATOM to GradiATOM: Cortical gradients support time and space processing as revealed by a meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage*, *224*, 117407.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117407>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, *3*(3), 201–215.  
<https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Corcoran, A. W., Groot, C., Bruno, A., Johnston, A., & Cropper, S. J. (2018). Individual differences in first- and second-order temporal judgment. *PloS one*, *13*(2), e0191422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191422>
- Correa, N., Lupiáñez, J., & Tudela, P. (2006). La percepción del tiempo: Una revisión desde la Neurociencia Cognitiva. *Cognitiva*, *18*(2), 145–168.  
<https://doi.org/10.1174/021435506778148667>
- Costafreda, S. (2009). Pooling fMRI data: Meta-analysis, mega-analysis and multi-

- center studies. *Frontiers in Neuroinformatics*, 3.  
<https://doi.org/10.3389/neuro.11.033.2009>
- Coull, J. T., Vidal, F., Nazarian, B., & Macar, F. (2004). Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation. *Science*, 303(5663), 1506–1508.  
<https://doi.org/10.1126/science.1091573>
- 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., Hwang, H. J., Leyton, M., & Dagher, A. (2012). Dopamine precursor depletion impairs timing in healthy volunteers by attenuating activity in putamen and supplementary motor area. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(47), 16704–16715.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1258-12.2012>
- Coull, J. T., Vidal, F., & Burle, B. (2016). When to act, or not to act: That's the SMA's question. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 8, 14–21.  
<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.01.003>
- Dang, J., King, K. M., & Inzlicht, M. (2020). Why are self-report and behavioral measures weakly correlated? *Trends in Cognitive Sciences*, 24(4), 267–269.  
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.01.007>
- Davalos, D. B., Kiskeya, M. A., & Ross, R. G. (2003). Effects of interval duration on temporal processing in schizophrenia. *Brain and Cognition*, 52(3), 295–301.  
[https://doi.org/10.1016/s0278-2626\(03\)00157-x](https://doi.org/10.1016/s0278-2626(03)00157-x)
- Davalos, D. B., Kiskeya, M. A., & Freedman, R. (2005). Behavioral and

- electrophysiological indices of temporal processing dysfunction in schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17(4), 517–525. <https://doi.org/10.1176/jnp.17.4.517> 10.1176/jnp.17.4.517
- Davalos, D. B., Rojas, D. C., & Tregellas, J. R. (2011). Temporal processing in schizophrenia: Effects of task-difficulty on behavioral discrimination and neuronal responses. *Schizophrenia Research*, 127(1-3), 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.06.020>
- Davalos, D. B., & Opper, J. (2015). Time processing in schizophrenia. In A. Vatakis & M. J. Allman (Eds.), *Time distortions in mind: Temporal processing in clinical populations* (pp. 94-114). Brill. <https://www.jstor.org/stable/10.1163/j.ctt1w8h2wk.9>
- Davalos, D. B., Mioni, G., Grondin, S., & Ortuño, F. (2018). Time perception and dysfunction: Clinical and practical implications [Editorial]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 435. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00435>
- Davidson, C. A., Hoffman, L., & Spaulding, W. D. (2016). Schizotypal personality questionnaire--brief revised (updated): An update of norms, factor structure, and item content in a large non-clinical young adult sample. *Psychiatry Research*, 238, 345–355. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.01.053>
- Davidson M. (2019). Cognitive impairment as a diagnostic criterion and treatment target in schizophrenia. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 18(2), 171–172. <https://doi.org/10.1002/wps.20651>
- Dekkers, O. M. (2018). Meta-analysis: Key features, potentials and misunderstandings. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 2(4), 658–663. <https://doi.org/10.1002/rth2.12153>

- Di Lernia, D., Serino, S., Pezzulo, G., Pedroli, E., Cipresso, P., & Riva, G. (2018). Feel the time. Time perception as a function of interoceptive processing. *Frontiers in Human Neuroscience*, *12*, 74. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00074>
- Dosenbach, N. U., Fair, D. A., Miezin, F. M., Cohen, A. L., Wenger, K. K., Dosenbach, R. A., Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Raichle, M. E., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(26), 11073–11078. <https://doi.org/10.1073/pnas.0704320104>
- Droit-Volet, S., & Wearden, J. (2002). Speeding up an internal clock in children? Effects of visual flicker on subjective duration. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*, *55*(3), 193–211. <https://doi.org/10.1080/02724990143000252>
- Droit-Volet S. (2013). Time perception, emotions and mood disorders. *Journal of Physiology*, *107*(4), 255–264. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.03.005>
- Droit-Volet, S., & Zélandi, P. (2013). Development of time sensitivity: Duration ratios time bisection. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *66*(4), 671–686. <https://doi.org/10.1080/17470218.2012.712148>
- Droit-Volet, S., Wearden, J. H., & Zélandi, P. S. (2015). Cognitive abilities required in time judgment depending on the temporal tasks used: A comparison of children and adults. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* (2006), *68*(11), 2216–2242. <https://doi.org/10.1080/17470218.2015.1012087>
- Duncan J. (2010). The multiple-demand (MD) system of the primate brain: Mental programs for intelligent behaviour. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(4), 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.01.004>

- Eagleman D. M. (2008). Human time perception and its illusions. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2), 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.06.002>
- Egeland, J., & Kovalik-Gran, I. (2009). Validity of the factor structure of Conners' CPT. *Journal of Attention Disorders*, 13(4), 347–357. <https://doi.org/10.1177/1087054709332477>
- Eichele, T., Specht, K., Moosmann, M., Jongsma, M. L., Quiroga, R. Q., Nordby, H., & Hugdahl, K. (2005). Assessing the spatiotemporal evolution of neuronal activation with single-trial event-related potentials and functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(49), 17798–17803. <https://doi.org/10.1073/pnas.0505508102>
- Eickhoff, S. B., Laird, A. R., Grefkes, C., Wang, L. E., Zilles, K., & Fox, P. T. (2009). Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: A random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Human Brain Mapping*, 30(9), 2907–2926. <https://doi.org/10.1002/hbm.20718>
- Eickhoff, S. B., Bzdok, D., Laird, A. R., Kurth, F., & Fox, P. T. (2012). Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. *NeuroImage*, 59(3), 2349–2361. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.017>
- Esper, K. B., & Meneguzzi, F. (August 2–13, 2021). *Automated design of fMRI paradigms* [Conference presentation]. Proceedings of the International Conference on Automated Planning and Scheduling, Guangzhou, China. <https://ojs.aaai.org/index.php/ICAPS/issue/view/380>
- Ettinger, U., Aichert, D. S., Wöstmann, N., Dehning, S., Riedel, M., & Kumari, V.

- (2017). Response inhibition and interference control: Effects of schizophrenia, genetic risk, and schizotypy. *Journal of Neuropsychology*, *12*(3), 484–510.  
<https://doi.org/10.1111/jnp.12126>
- Faillenot, I., Heckemann, R. A., Frot, M., & Hammers, A. (2017). Macroanatomy and 3D probabilistic atlas of the human insula. *NeuroImage*, *150*, 88–98.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.073>
- Fajkus, J., Mikl, M., Shaw, D. J., & Brázdil, M. (2015). An fMRI investigation into the effect of preceding stimuli during visual oddball tasks. *Journal of Neuroscience Methods*, *251*, 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.05.005>
- Ferrando, L., Bobes, J., Gibert, J., Soto, M., & Soto, O. (2000). 1.1. MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI International Neuropsychiatric Interview, MINI). Instrum. Detección Orientación Diagnóstica, 1-25.
- Fiscaletti, D. (2016). *Timeless Approach, The: Frontier Perspectives in 21st Century Physics*. World Scientific Publishing Company.
- Fontes, R., Ribeiro, J., Gupta, D. S., Machado, D., Lopes-Júnior, F., Magalhães, F., Bastos, V. H., Rocha, K., Marinho, V., Lima, G., Velasques, B., Ribeiro, P., Orsini, M., Pessoa, B., Leite, M. A., & Teixeira, S. (2016). Time perception mechanisms at central nervous system. *Neurology International*, *8*(1), 5939.  
<https://doi.org/10.4081/ni.2016.5939>
- Ford, J. M., Roach, B. J., Jorgensen, K. W., Turner, J. A., Brown, G. G., Notestine, R., Bischoff-Grethe, A., Greve, D., Wible, C., Lauriello, J., Belger, A., Mueller, B. A., Calhoun, V., Preda, A., Keator, D., O'Leary, D. S., Lim, K. O., Glover, G., Potkin, S. G., FBIRN, ... Mathalon, D. H. (2009). Tuning in to the voices: A multisite FMRI study of auditory hallucinations. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(1), 58–66. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn140>

- Fraisse, P. (1984). Perception and estimation of time. *Annual Review of Psychology*, 35(1), 1–37. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.35.020184.000245>
- Friedman, D., Goldman, R., Stern, Y., & Brown, T. R. (2009). The brain's orienting response: An event-related functional magnetic resonance imaging investigation. *Human Brain Mapping*, 30(4), 1144–1154. <https://doi.org/10.1002/hbm.20587>
- Gaebler, A. J., Mathiak, K., Koten, J. W., Jr, König, A. A., Koush, Y., Weyer, D., Depner, C., Matentzoglou, S., Edgar, J. C., Willmes, K., & Zvyagintsev, M. (2015). Auditory mismatch impairments are characterized by core neural dysfunctions in schizophrenia. *Brain: A Journal of Neurology*, 138(Pt 5), 1410–1423. <https://doi.org/10.1093/brain/awv049>
- Gaetano, J. M., Lancaster, S., & Tindle, R. (2015). Signal detection theory calculator 1.0 [Excel workbook]. [https://www.researchgate.net/profile/Justin\\_Gaetano2/](https://www.researchgate.net/profile/Justin_Gaetano2/)
- Garrido, M. I., Kilner, J. M., Stephan, K. E., & Friston, K. J. (2009). The mismatch negativity: A review of underlying mechanisms. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(3), 453–463. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.11.029>
- Gell A. (1992). *The anthropology of time: Cultural constructions of temporal maps and images*. Oxford.
- Gentry, B. A. (2019). *Time: A measure of change*. [Doctoral dissertation, University of South Carolina]. Scholar Commons. <https://scholarcommons.sc.edu/etd/5247>
- Gescheider, G. A. (1997). *Psychophysics: The fundamentals* (3rd ed.) Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- el Ghazaly, M. M., Mourad, M. I., Hamouda, N. H., & Talaat, M. A. (2021). Evaluation

- of working memory in relation to cochlear implant consonant speech discrimination. *The Egyptian Journal of Otolaryngology*, 37(1).  
<https://doi.org/10.1186/s43163-021-00078-w>
- Gibbon, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychological Review*, 84(3), 279–325. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.84.3.279>
- Gibbon, J., Church, R. M., & Meck, W. H. (1984). Scalar timing in memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 423, 52–77. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23417.x>
- Gignac, G. E., & Szodorai, E. T. (2016). Effect size guidelines for individual differences researchers. *Personality and Individual Differences*, 102, 74-78.  
<https://doi.org/10.1016/j.paid.2016.06.069>
- Giráldez, S.L., Caro, M.I., Rodrigo, A.M., Piñeiro, M.P., & González, J.L. (1999). Valoración de los componentes esenciales de la esquizotipia a través de medidas neurocognitivas. *Psicothema*, 11, 477-494.
- Gómez, J., Marín-Méndez, J., Molero, P., Atakan, Z., & Ortuño, F. (2014). Time perception networks and cognition in schizophrenia: A review and a proposal. *Psychiatry Research*, 220(3), 737–744.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.07.048>
- González-Castro, T. B., & Tovilla-Zárate, C. A. (2014). Meta-analysis: a tool for clinical and experimental research in psychiatry. *Nordic Journal of Psychiatry*, 68(4), 243–250. <https://doi.org/10.3109/08039488.2013.830773>
- Gopalakrishnan, S., & Ganeshkumar, P. (2013). Systematic reviews and meta-analysis:

- Understanding the best evidence in primary healthcare. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2(1), 9–14. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.109934>
- Grassi, M., & Soranzo, A. (2009). MLP: A MATLAB toolbox for rapid and reliable auditory threshold estimation. *Behavior Research Methods*, 41(1), 20–28. <https://doi.org/10.3758/brm.41.1.20>
- Gratton, C., Lee, T. G., Nomura, E. M., & D'Esposito, M. (2013). The effect of theta-burst TMS on cognitive control networks measured with resting state fMRI. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7, 124. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00124>
- Gratton, C., Sun, H., & Petersen, S. E. (2018). Control networks and hubs. *Psychophysiology*, 55(3), 10.1111/psyp.13032. <https://doi.org/10.1111/psyp.13032>
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119–136. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033430>
- 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>
- Grondin, S. (2008). *Psychology of time*. Elsevier Science.
- Grondin S. (2010). Timing and time perception: A review of recent behavioral and neuroscience findings and theoretical directions. *Attention, Perception & Psychophysics*, 72(3), 561–582. <https://doi.org/10.3758/APP.72.3.561>
- Grondin S. (2014). About the (non)scalar property for time perception. *Advances in*

*Experimental Medicine and Biology*, 829, 17–32. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1782-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1782-2_2)

Grondin, S. (2020). *The perception of time: Your questions answered*. Routledge.

Guerrero-Pedraza, A., McKenna, P. J., Gomar, J. J., Sarró, S., Salvador, R., Amann, B., Carrión, M. I., Landin-Romero, R., Blanch, J., & Pomarol-Clotet, E. (2012). First-episode psychosis is characterized by failure of deactivation but not by hypo- or hyperfrontality. *Psychological Medicine*, 42(1), 73–84. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001073>

Gur, R. E., Turetsky, B. I., Loughead, J., Snyder, W., Kohler, C., Elliott, M., Pratiwadi, R., Ragland, J. D., Bilker, W. B., Siegel, S. J., Kanes, S. J., Arnold, S. E., & Gur, R. C. (2007). Visual attention circuitry in schizophrenia investigated with oddball event-related functional magnetic resonance imaging. *The American Journal of Psychiatry*, 164(3), 442–449. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.442>

Haidich A. B. (2010). Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*, 14(1), 29–37.

Ham, T., Leff, A., de Boissezon, X., Joffe, A., & Sharp, D. J. (2013). Cognitive control and the salience network: An investigation of error processing and effective connectivity. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(16), 7091–7098. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4692-12.2013>

Hanley, J. A., & McNeil, B. J. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143(1), 29–36. <https://doi.org/10.1148/radiology.143.1.7063747>

Head, D., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., & Raz, N. (2008). Neuroanatomical and

- cognitive mediators of age-related differences in episodic memory. *Neuropsychology*, 22(4), 491–507. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.22.4.491>
- Hedman, A. M., van Haren, N. E., van Baal, C. G., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2013). IQ change over time in schizophrenia and healthy individuals: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 146(1-3), 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.01.027>
- Helmbold, N., Troche, S., & Rammsayer, T. (2006). Temporal information processing and pitch discrimination as predictors of general intelligence. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 60(4), 294–306. <https://doi.org/10.1037/cjep2006027>
- Henry, M. J., Herrmann, B., & Obleser, J. (2014). Entrained neural oscillations in multiple frequency bands comodulate behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(41), 14935–14940. <https://doi.org/10.1073/pnas.1408741111>
- Horovitz, S. G., Skudlarski, P., & Gore, J. C. (2002). Correlations and dissociations between BOLD signal and P300 amplitude in an auditory oddball task: a parametric approach to combining fMRI and ERP. *Magnetic Resonance Imaging*, 20(4), 319–325. [https://doi.org/10.1016/s0730-725x\(02\)00496-4](https://doi.org/10.1016/s0730-725x(02)00496-4)
- Hugdahl, K., Løberg, E. M., & Nygård, M. (2009). Left temporal lobe structural and functional abnormality underlying auditory hallucinations in schizophrenia. *Frontiers in Neuroscience*, 3(1), 34–45. <https://doi.org/10.3389/neuro.01.001.2009>
- Huettel, S. A., Misiurek, J., Jurkowski, A. J., & McCarthy, G. (2004). Dynamic and strategic aspects of executive processing. *Brain Research*, 1000(1-2), 78–84. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.11.041>

- Ivry, R. B., & Schlerf, J. E. (2008). Dedicated and intrinsic models of time perception. *Trends in Cognitive Sciences, 12*(7), 273–280.  
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.04.002>
- Jeon, Y. W., & Polich, J. (2003). Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology, 40*(5), 684–701.  
<https://doi.org/10.1111/1469-8986.00070>
- Jones, C. R. G., & Jahanshahi, M. (2014). Motor and perceptual timing in Parkinson's disease. In: Merchant, H., de Lafuente, V. (Eds.), *Neurobiology of interval timing. Advances in Experimental Medicine and Biology, 829*. Springer. .  
[https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1782-2\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1782-2_14)
- Kail, R., & Salthouse, T. A. (1994). Processing speed as a mental capacity. *Acta Psychologica, 86*(2–3), 199–225. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(94\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0001-6918(94)90003-5)
- Kanai, R., Dalmaijer, E. S., Sherman, M. T., Kawakita, G., & Paffen, C. L. E. (2017). Larger stimuli require longer processing time for perception. *Perception, 46*(5), 605–623. <https://doi.org/10.1177/0301006617695573>
- Karamaouna, P., Zouraraki, C., & Giakoumaki, S. G. (2021). Cognitive functioning and schizotypy: A four-years study. *Frontiers in Psychiatry, 11*.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.613015>
- Karmarkar, U. R., & Buonomano, D. V. (2007). Timing in the absence of clocks: encoding time in neural network states. *Neuron, 53*(3), 427–438.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.01.006>
- Keefe, R. S., & Fenton, W. S. (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophrenia Bulletin, 33*(4), 912–920.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbm046>
- Kern, R. S., Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Baade, L. E., Fenton, W. S., Gold, J. M.,

- Keefe, R. S., Mesholam-Gately, R., Mintz, J., Seidman, L. J., Stover, E., & Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: Co-norming and standardization. *The American Journal of Psychiatry*, *165*(2), 214–220. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010043>
- Kern, R. S., Gold, J. M., Dickinson, D., Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Baade, L. E., Keefe, R. S., Mesholam-Gately, R. I., Seidman, L. J., Lee, C., Sugar, C. A., & Marder, S. R. (2011). The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients: Results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Schizophrenia Research*, *126*(1-3), 124–131. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.008>
- Kiehl, K. A., Stevens, M. C., Celone, K., Kurtz, M., & Krystal, J. H. (2005). Abnormal hemodynamics in schizophrenia during an auditory oddball task. *Biological Psychiatry*, *57*(9), 1029–1040. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.035>
- Kim, D. I., Mathalon, D. H., Ford, J. M., Mannell, M., Turner, J. A., Brown, G. G., Belger, A., Gollub, R., Lauriello, J., Wible, C., O'Leary, D., Lim, K., Toga, A., Potkin, S. G., Birn, F., & Calhoun, V. D. (2009). Auditory oddball deficits in schizophrenia: An independent component analysis of the fMRI multisite function BIRN study. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(1), 67–81. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn133>
- Kingdom, F. A. A., & Prins, N. (2016). *Psychophysics: A practical introduction* (2nd revised ed.). Academic Press.
- Klostermann, E. C., Braskie, M. N., Landau, S. M., O'Neil, J. P., & Jagust, W. J. (2012). Dopamine and frontostriatal networks in cognitive aging. *Neurobiology of Aging*, *33*(3), 623.e15–623.e6.23E24. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.002>

- Knoblauch, K., & Maloney, L. T. (2012). *Modeling psychophysical data in R*. Springer.
- Kock, R.D., Gladhill, K.A., Ali, M.N., Joiner, W.M., & Wiener, M. (2021). How movements shape the perception of time. *Trends in Cognitive Sciences*, 25, 950-963.
- Kuroda, T., & Hasuo, E. (2014). The very first step to start psychophysical experiments. *Acoustical Science and Technology*, 35(1), 1–9. <https://doi.org/10.1250/ast.35.1>
- Kwapil, T. R., & Barrantes-Vidal, N. (2014). Schizotypy: Looking back and moving forward. *Schizophrenia Bulletin*, 41(suppl 2), S366-S373. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu186>
- Lad, S. S., Hurley, R. A., & Taber, K. H. (2020). Temporal processing: Neural correlates and clinical relevance. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 32(2), A6-108. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.19120342>
- Lake, J. I., LaBar, K. S., & Meck, W. H. (2016). Emotional modulation of interval timing and time perception. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 64, 403–420. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.003>
- Lamichhane, B., Adhikari, B. M., & Dhamala, M. (2016). Salience network activity in perceptual decisions. *Brain Connectivity*, 6(7), 558–571. <https://doi.org/10.1089/brain.2015.0392>
- Laurens, K. R., Kiehl, K. A., Ngan, E. T., & Liddle, P. F. (2005). Attention orienting dysfunction during salient novel stimulus processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 75(2-3), 159–171. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.12.010>
- Lee, K. H., Dixon, J. K., Spence, S. A., & Woodruff, P. W. (2006). Time perception

- dysfunction in psychometric schizotypy. *Personality and Individual Differences*, *40*(7), 1363–1373. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2005.10.021>
- Lee, K. H., Bhaker, R. S., Mysore, A., Parks, R. W., Birkett, P. B., & Woodruff, P. W. (2009). Time perception and its neuropsychological correlates in patients with schizophrenia and in healthy volunteers. *Psychiatry Research*, *166*(2–3), 174–183. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.03.004>
- Leitman, D. I., Foxe, J. J., Butler, P. D., Saperstein, A., Revheim, N., & Javitt, D. C. (2005). Sensory contributions to impaired prosodic processing in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *58*(1), 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.034>
- 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., & Miall, R. C. (2006). Remembering the time: A continuous clock. *Trends in Cognitive Sciences*, *10*(9), 401–406. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.07.006>
- Linden, D. E., Prvulovic, D., Formisano, E., Völlinger, M., Zanella, F. E., Goebel, R., & Dierks, T. (1999). The functional neuroanatomy of target detection: An fMRI study of visual and auditory oddball tasks. *Cerebral Cortex*, *9*(8), 815–823. <https://doi.org/10.1093/cercor/9.8.815>
- Livesey, A. C., Wall, M. B., & Smith, A. T. (2007). Time perception: Manipulation of task difficulty dissociates clock functions from other cognitive demands. *Neuropsychologia*, *45*(2), 321–331. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.033>
- Lopez-Garcia, P., Young Espinoza, L., Molero Santos, P., Marin, J., & Ortuño Sanchez-

- Pedreño, F. (2013). Impact of COMT genotype on cognition in schizophrenia spectrum patients and their relatives. *Psychiatry Research*, *208*(2), 118–124. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.09.043>
- Lošák, J., Hüttllová, J., Lipová, P., Marecek, R., Bareš, M., Filip, P., Žubor, J., Ustohal, L., Vaníček, J., & Kašpárek, T. (2016). Predictive motor timing and the cerebellar vermis in schizophrenia: An fMRI study. *Schizophrenia Bulletin*, *42*(6), 1517–1527. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw065>
- Lu, H., Zhang, K., & Liu, Q. (2020). Reading fluency and pitch discrimination abilities in children with learning disabilities. *Technology and Health care: Official Journal of the European Society for Engineering and Medicine*, *28*(S1), 361–370. <https://doi.org/10.3233/THC-209037>
- Machado, S., Arias-Carrión, O., Sampaio, I., Bittencourt, J., Velasques, B., Teixeira, S., Nardi, A. E., Piedade, R., & Ribeiro, P. (2014). Source imaging of P300 visual evoked potentials and cognitive functions in healthy subjects. *Clinical EEG and Neuroscience*, *45*(4), 262–268. <https://doi.org/10.1177/1550059413514389>
- Maniatakis, M., & Trahanias, P. (2011). Temporal cognition: A key ingredient of intelligent systems. *Frontiers in Neurobotics*, *5*. <https://doi.org/10.3389/fnbot.2011.00002>
- Maniatakis, M., & Trahanias, P. (2014). Time models and cognitive processes: A review. *Frontiers in Neurobotics*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fnbot.2014.00007>
- Maniatakis, M., & Trahanias, P. (2016). When and how-long: A unified approach for time perception. *Frontiers in Psychology*, *7*, 466. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00466>
- Mantini, D., Corbetta, M., Perrucci, M. G., Romani, G. L., & Del Gratta, C. (2009).

- Large-scale brain networks account for sustained and transient activity during target detection. *NeuroImage*, 44(1), 265–274.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.019>
- Marinho, V., Oliveira, T., Bandeira, J., Pinto, G. R., Gomes, A., Lima, V., Magalhães, F., Rocha, K., Ayres, C., Carvalho, V., Velasques, B., Ribeiro, P., Orsini, M., Bastos, V. H., Gupta, D., & Teixeira, S. (2018). Genetic influence alters the brain synchronism in perception and timing. *Journal of Biomedical Science*, 25(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0463-z>
- Marr, D. (1982). *Vision: A computational investigation into the human representation and processing of visual information*. W.H. Freeman & Co.
- Martinez-Aran, A., & Vieta, E. (2015). Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(2), 151–157.  
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.01.007>
- Mata, I., Mataix-Cols, D., & Peralta, V. (2005). Schizotypal Personality Questionnaire-Brief: Factor structure and influence of sex and age in a nonclinical population. *Personality and Individual Differences*, 38(5), 1183–1192.  
<https://doi.org/10.1016/j.paid.2004.08.001>
- MATRICS Assessment In. (n.d). *MATRICS Consensus Cognitive Battery*.  
<https://www.matricsinc.org>
- Matthews, W. J., & Meck, W. H. (2014). Time perception: The bad news and the good. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Cognitive Science*, 5(4), 429–446.  
<https://doi.org/10.1002/wcs.1298>
- Matthews, W. J., & Gheorghiu, A. I. (2016). Repetition, expectation, and the perception

- of time. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 8, 110–116.  
<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.02.019>
- Matthews, W. J., & Meck, W. H. (2016). Temporal cognition: Connecting subjective time to perception, attention, and memory. *Psychological Bulletin*, 142(8), 865–907. <https://doi.org/10.1037/bul0000045>
- McCleery, A., Ventura, J., Kern, R. S., Subotnik, K. L., Gretchen-Doorly, D., Green, M. F., Helleman, G. S., & Nuechterlein, K. H. (2014). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment. *Schizophrenia Research*, 157(1-3), 33–39.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.039>
- Meck, W. H., & Ivry, R. B. (2016). Editorial overview: Time in perception and action. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 8, vi-x.  
<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.03.001>
- Menon, V., Ford, J. M., Lim, K. O., Glover, G. H., & Pfefferbaum, A. (1997). Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection. *Neuroreport*, 8(14), 3029–3037.  
<https://doi.org/10.1097/00001756-199709290-00007>
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: A network model of insula function. *Brain Structure & Function*, 214(5-6), 655–667. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- Menon V. Saliency network (2015). In A. W. Toga (Ed.), *Brain Mapping: An encyclopedic reference* (pp. 597–611) Academic Press: Elsevier.
- 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>

- Michon, J. A. (1990). Implicit and explicit representation of time. In R. Block (Ed.) *Cognitive models of psychological time* (pp. 37-54). Psychology Press.
- Mikell, C. B., Sheehy, J. P., Youngerman, B. E., McGovern, R. A., Wojtasiewicz, T. J., Chan, A. K., Pullman, S. L., Yu, Q., Goodman, R. R., Schevon, C. A., & McKhann, G. M. (2014). Features and timing of the response of single neurons to novelty in the substantia nigra. *Brain Research, 1542*, 79–84.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.10.033>
- Mikolajewicz, N., & Komarova, S. V. (2019). Meta-analytic methodology for basic research: A practical guide. *Frontiers in Physiology, 10*, 203.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00203>
- Minzenberg, M. J., Laird, A. R., Thelen, S., Carter, C. S., & Glahn, D. C. (2009). Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 66*(8), 811–822.  
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.91>
- Mioni, G., Grondin, S., Bardi, L., & Stablum, F. (2020). Understanding time perception through non-invasive brain stimulation techniques: A review of studies. *Behavioural Brain Research, 377*, 112232.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112232>
- Moher, D., Cook, D. J., Eastwood, S., Olkin, I., Rennie, D., & Stroup, D. F. (1999). Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: The QUOROM statement. *British Journal of Surgery, 87*(11), 1448–1454.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2000.01610.x>
- Møller, C., Højlund, A., Bærentsen, K. B., Hansen, N. C., Skewes, J. C., & Vuust, P.

- (2018). Visually induced gains in pitch discrimination: Linking audio-visual processing with auditory abilities. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 80(4), 999–1010. <https://doi.org/10.3758/s13414-017-1481-8>
- de Montalembert, M., Tordjman, S., Bonnot, O., & Coulon, N. (2015). Perception temporelle et schizophrénie: Approche phénoménologique et neuropsychologique [Time perception and schizophrenia: Phenomenological and neuropsychological approach]. *L'Encephale*, 41(4 Suppl 1), S56–S61. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(15\)30008-7](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(15)30008-7)
- Moreno-Iñiguez, M., Ortuño, F., Bonelli, R. M., Millán, M., Soutullo, C. A., & Cervera-Enguiz, S. (2007). Perseverative error in schizophrenia: Correlation with cortical blood flow by SPECT. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 35(1), 20–28.
- Morillon, B., Kell, C. A., & Giraud, A. L. (2009). Three stages and four neural systems in time estimation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(47), 14803–14811. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3222-09.2009>
- Mulert, C., Jäger, L., Schmitt, R., Bussfeld, P., Pogarell, O., Möller, H. J., Juckel, G., & Hegerl, U. (2004). Integration of fMRI and simultaneous EEG: Towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *NeuroImage*, 22(1), 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.051>
- Muller, T., & Nobre, A. C. (2014). Perceiving the passage of time: Neural possibilities. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1326(1), 60–71. <https://doi.org/10.1111/nyas.12545>
- Müller, B. W., Stude, P., Nebel, K., Wiese, H., Ladd, M. E., Forsting, M., & Jueptner,

- M. (2003). Sparse imaging of the auditory oddball task with functional MRI. *Neuroreport*, *14*(12), 1597–1601. <https://doi.org/10.1097/00001756-200308260-00011>
- Müller, V. I., Cieslik, E. C., Laird, A. R., Fox, P. T., Radua, J., Mataix-Cols, D., Tench, C. R., Yarkoni, T., Nichols, T. E., Turkeltaub, P. E., Wager, T. D., & Eickhoff, S. B. (2018). Ten simple rules for neuroimaging meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *84*, 151–161.
- Näätänen, R., Kujala, T., Escera, C., Baldeweg, T., Kreegipuu, K., Carlson, S., & Ponton, C. (2012). The mismatch negativity (MMN)--a unique window to disturbed central auditory processing in ageing and different clinical conditions. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *123*(3), 424–458. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.09.020>
- Namkung, H., Kim, S. H., & Sawa, A. (2018). The insula: An underestimated brain area in clinical neuroscience, psychiatry, and neurology: *Trends in Neuroscience*, *41*(8), 551–554. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.05.004>
- 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](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01459)
- Nelken I. (2014). Stimulus-specific adaptation and deviance detection in the auditory system: experiments and models. *Biological Cybernetics*, *108*(5), 655–663. <https://doi.org/10.1007/s00422-014-0585-7>
- New, J. J., & Scholl, B. J. (2009). Subjective time dilation: spatially local, object-based,

or a global visual experience? *Journal of Vision*, 9(2), 1–11.

<https://doi.org/10.1167/9.2.4>

Ngan, E. T., Vouloumanos, A., Cairo, T. A., Laurens, K. R., Bates, A. T., Anderson, C. M., Werker, J. F., & Liddle, P. F. (2003). Abnormal processing of speech during oddball target detection in schizophrenia. *NeuroImage*, 20(2), 889–897.

[https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00385-9](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00385-9)

Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C., & Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 12(2), 241–268.

<https://doi.org/10.3758/s13415-011-0083-5>

Nieuwenhuys, R. (2012). The insular cortex: A review. *Progress in Brain Research*, 195, 123–163.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53860-4.00007-6>

Noble, S., Scheinost, D., & Constable, R. T. (2019). A decade of test-retest reliability of functional connectivity: A systematic review and meta-analysis. *NeuroImage*, 203, 116157.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116157>

Northoff, G., Magioncalda, P., Martino, M., Lee, H. C., Tseng, Y. C., & Lane, T. (2017). Too fast or too slow? Time and neuronal variability in bipolar disorder—A combined theoretical and empirical investigation. *Schizophrenia Bulletin*, 44(1), 54–64.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbx050>

Northoff, G., & Tumati, S. (2019). "Average is good, extremes are bad" - Non-linear inverted U-shaped relationship between neural mechanisms and functionality of mental features. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 104, 11–25.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.06.030>

Nygård, M., Eichele, T., Løberg, E. M., Jørgensen, H. A., Johnsen, E., Kroken, R. A.,

- Berle, J. Ø., & Hugdahl, K. (2012). Patients with schizophrenia fail to up-regulate task-positive and down-regulate task-negative brain networks: An fMRI study using an ICA analysis approach. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 149. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00149>
- Ortuño, F. M., Lopez, P., Ojeda, N., & Cervera, S. (2005). Dysfunctional supplementary motor area implication during attention and time estimation tasks in schizophrenia: A PET-O15 water study. *NeuroImage*, 24(2), 575–579. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.09.010>
- Ortuño, F., & Alústiza, I. (2014). Aristotle got it right again! *Medical Hypotheses*, 83(4), 509–510. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.07.014>
- Ortuño, F., Guillén-Grima, F., López-García, P., Gómez, J., & Pla, J. (2011). Functional neural networks of time perception: Challenge and opportunity for schizophrenia research. *Schizophrenia Research*, 125(2-3), 129–135. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.10.003>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(210). <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
- O'Regan, L., Spapé, M. M., & Serrien, D. J. (2017). Motor timing and covariation with time perception: Investigating the role of handedness. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00147>
- Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372(71). <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Paton, J. J., & Buonomano, D. V. (2018). The neural basis of timing: Distributed

- mechanisms for diverse functions. *Neuron*, 98(4), 687–705.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.03.045>
- Pauli, W. M., O'Reilly, R. C., Yarkoni, T., & Wager, T. D. (2016). Regional specialization within the human striatum for diverse psychological functions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(7), 1907–1912.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1507610113>
- Peirce, J. W., Gray, J. R., Simpson, S., MacAskill, M. R., Höchenberger, R., Sogo, H., Kastman, E., Lindeløv, J. (2019). PsychoPy2: Experiments in behavior made easy. *Behavior Research Methods*. <https://doi.org/10.3758/s13428-018-01193-y>
- Perneger T. V. (1998). What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ*, 316(7139), 1236–1238. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7139.1236>
- Petit, L., Simon, G., Joliot, M., Andersson, F., Bertin, T., Zago, L., Mellet, E., & Tzourio-Mazoyer, N. (2007). Right hemisphere dominance for auditory attention and its modulation by eye position: An event related fMRI study. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 25(3-4), 211–225.
- Pfeuty, M., Dilharreguy, B., Gerlier, L., & Allard, M. (2015). fMRI identifies the right inferior frontal cortex as the brain region where time interval processing is altered by negative emotional arousal. *Human Brain Mapping*, 36(3), 981–995.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.22680>
- Piras, F., Piras, F., Ciullo, V., Danese, E., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2014). Time dysperception perspective for acquired brain injury. *Frontiers in Neurology*, 4.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00217>
- Pöppel, E. (1978). Time perception. In R. Held, H.W. Leibowitz, H.L. Teuber (Eds.), *Perception: Handbook of sensory physiology* (vol 8). Springer.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-642-46354-9\\_23](https://doi.org/10.1007/978-3-642-46354-9_23)

- Pouthas, V., George, N., Poline, J. B., Pfeuty, M., Vandemoortele, P. F., Hugueville, L., Ferrandez, A. M., Lehericy, S., Lebihan, D., & Renault, B. (2005). Neural network involved in time perception: An fMRI study comparing long and short interval estimation. *Human Brain Mapping, 25*(4), 433–441.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.20126>
- Prins, N. & Kingdom, F.A.A. (2018). Applying the model-comparison approach to test specific research hypotheses in psychophysical research using the Palamedes Toolbox. *Frontiers in Psychology, 9*:1250.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01250>
- Ptacek, R., Weissenberger, S., Braaten, E., Klicperova-Baker, M., Goetz, M., Raboch, J., Vnukova, M., & Stefano, G. B. (2019). Clinical implications of the perception of time in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A review. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 25*, 3918–3924. <https://doi.org/10.12659/MSM.914225>
- Qu, F., Shi, X., Zhang, A., & Gu, C. (2021). Development of young children's time perception: Effect of age and emotional localization. *Frontiers in Psychology, 12*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.688165>
- Radua, J., & Mataix-Cols, D. (2009). Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science, 195*(5), 393–402.  
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.055046>
- Radua, J., & Mataix-Cols, D. (2012a). Meta-analytic methods for neuroimaging data explained. *Biology of Mood & Anxiety Disorders, 2*, 6.  
<https://doi.org/10.1186/2045-5380-2-6>
- Radua, J., Mataix-Cols, D., Phillips, M. L., El-Hage, W., Kronhaus, D. M., Cardoner,

- N., & Surguladze, S. (2012b). A new meta-analytic method for neuroimaging studies that combines reported peak coordinates and statistical parametric maps. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 27(8), 605–611. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.04.001>
- Radua, J., Romeo, M., Mataix-Cols, D., & Fusar-Poli, P. (2013). A general approach for combining voxel-based meta-analyses conducted in different neuroimaging modalities. *Current Medicinal Chemistry*, 20(3), 462–466.
- Radua, J., Del Pozo, N. O., Gómez, J., Guillen-Grima, F., & Ortuño, F. (2014a). Meta-analysis of functional neuroimaging studies indicates that an increase of cognitive difficulty during executive tasks engages brain regions associated with time perception. *Neuropsychologia*, 58, 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.03.016>
- Radua, J., Rubia, K., Canales-Rodríguez, E. J., Pomarol-Clotet, E., Fusar-Poli, P., & Mataix-Cols, D. (2014b). Anisotropic kernels for coordinate-based meta-analyses of neuroimaging studies. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00013>
- Raine, A. (1991). The SPQ: A scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophrenia Bulletin*, 17(4):555–564.
- Raine, A., & Benishay, D. (1995). The SPQ-B: A brief screening instrument for schizotypal personality disorder. *Journal of Personality Disorders*, 9(4), 346–355. <https://doi.org/10.1521/pedi.1995.9.4.346>
- Rammsayer, T. H. (1999). Neuropharmacological evidence for different timing mechanisms in humans. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*, 52(3b), 273–286. <https://doi.org/10.1080/713932708>
- Rammsayer, T. H., & Brandler, S. (2002). On the relationship between general fluid

- intelligence and psychophysical indicators of temporal resolution in the brain. *Journal of Research in Personality*, 36(5), 507–530.  
[https://doi.org/10.1016/s0092-6566\(02\)00006-5](https://doi.org/10.1016/s0092-6566(02)00006-5)
- Rammsayer, T. H., & Brandler, S. (2007). Performance on temporal information processing as an index of general intelligence. *Intelligence*, 35(2), 123–139.  
<https://doi.org/10.1016/j.intell.2006.04.007>
- Rammsayer, T. H. (2008). Neuropharmacological approaches to human timing. In S. Grondin (Ed.), *Psychology of time* (pp. 295–320). Emerald Group Publishing
- Rao, S. M., Mayer, A. R., & Harrington, D. L. (2001). The evolution of brain activation during temporal processing. *Nature Neuroscience*, 4(3), 317–323.  
<https://doi.org/10.1038/85191>
- Raz, S., Bar-Haim, Y., Sadeh, A., & Dan, O. (2012). Reliability and validity of the online Continuous Performance Test among young adults. *Assessment*, 21(1), 108–118. <https://doi.org/10.1177/1073191112443409>
- Reed, P., & Randell, J. (2014). Altered time-perception performance in individuals with high schizotypy levels. *Psychiatry Research*, 220(1–2), 211–216.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.08.007>
- Riemer, M., Wolbers, T., & van Rijn, H. (2021). Age-related changes in time perception: The impact of naturalistic environments and retrospective judgements on timing performance. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 74(11), 2002–2012. <https://doi.org/10.1177/17470218211023362>
- Rothman K. J. (1990). No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology*, 1(1), 43–46.
- Rovelli, C. (2018). *The order of time* (Illustrated ed.). Riverhead Books.
- Roy, M., Grondin, S., & Roy, M. A. (2012). Time perception disorders are related to

- working memory impairment in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 200(2-3), 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.06.008>
- Rubia, K., & Smith, A. (2004). The neural correlates of cognitive time management: A review. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 64(3), 329–340.
- Rusiniak, M., Lewandowska, M., Wolak, T., Pluta, A., Milner, R., Ganc, M., Włodarczyk, A., Senderski, A., ŚLiwa, L., & Skarżyński, H. (2013). A modified oddball paradigm for investigation of neural correlates of attention: A simultaneous ERP–fMRI study. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 26(6), 511–526. <https://doi.org/10.1007/s10334-013-0374-7>
- Sabri, M., Liebenthal, E., Waldron, E. J., Medler, D. A., & Binder, J. R. (2006). Attentional modulation in the detection of irrelevant deviance: A simultaneous ERP/fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(5), 689–700. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.5.689>
- Sabri, M., Humphries, C., Binder, J. R., & Liebenthal, E. (2013). Neural events leading to and associated with detection of sounds under high processing load. *Human Brain Mapping*, 34(3), 587–597. <https://doi.org/10.1002/hbm.21457>
- Salimi-Khorshidi, G., Nichols, T. E., Smith, S. M., & Woolrich, M. W. (2011). Using gaussian-process regression for meta-analytic neuroimaging inference based on sparse observations. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 30(7), 1401–1416. <https://doi.org/10.1109/tmi.2011.2122341>
- Schirmer, A. (2004). Timing speech: A review of lesion and neuroimaging findings. *Cognitive Brain Research*, 21(2), 269–287. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.04.003>
- Schmidt, H., McFarland, J., Ahmed, M., McDonald, C., & Elliott, M. A. (2011). Low-

- level temporal coding impairments in psychosis: Preliminary findings and recommendations for further studies. *Journal of Abnormal Psychology*, 120(2), 476–482. <https://doi.org/10.1037/a0023387>
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., & Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(9), 2349–2356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
- Shahabifar, A., & Movahedinia, A. (2016). Comparing time perception among morphine-derived drugs addicts and controls. *Addiction & Health*, 8(1), 32–40.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Harnett Sheehan, K., Janavs, J., Weiller, E., Keskiner, A., Schinka, J., Knapp, E., Sheehan, M. F., & Dunbar, G. C. (1998). La validez de la Entrevista Neuropsiquiátrica Intemacional Reducida (MINI) según la SCID-P y su fiabilidad. *European Psychiatry (Ed. Española)*, 5(1), 25-35. <https://doi.org/10.1017/S1134066500008559>
- Siegel, M., Donner, T. H., & Engel, A. K. (2012). Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(2), 121–134. <https://doi.org/10.1038/nrn3137>
- Smieskova, R., Roiser, J. P., Chaddock, C. A., Schmidt, A., Harrisberger, F., Bendfeldt, K., Simon, A., Walter, A., Fusar-Poli, P., McGuire, P. K., Lang, U. E., Riecher-Rössler, A., & Borgwardt, S. (2015). Modulation of motivational salience processing during the early stages of psychosis. *Schizophrenia Research*, 166(1-3), 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.036>
- Smith, A., Taylor, E., Lidzba, K., & Rubia, K. (2003). A right hemispheric

- frontocerebellar network for time discrimination of several hundreds of milliseconds. *NeuroImage*, *20*(1), 344–350. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00337-9](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00337-9)
- Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*, *44*(1), 83–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.061>
- Sorli A., & Sorli I. (2005). Consciousness as a research tool into space and time. *Electronic Journal of Theoretical Physics*, *2*(6). [www.ejtp.com](http://www.ejtp.com)
- Stotesbury, H., Gaigg, S. B., Kirhan, S., & Haenschel, C. (2017). The influence of schizotypal traits on attention under high perceptual load. Schizophrenia research. *Cognition*, *11*, 6–10. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2017.10.002>
- Suárez, I., Moreno, M., & Casini, L. (2018). Un reloj interno: Modelos, neurociencias y Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. *Revista Iberoamericana de Neuropsicología*, *1*(2), 180-1791.
- Sridharan, D., Levitin, D. J., & Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(34), 12569–12574. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800005105>
- Stevens, A. A., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., & Gore, J. C. (2000). Event-related fMRI of auditory and visual oddball tasks. *Magnetic Resonance Imaging*, *18*(5), 495–502. [https://doi.org/10.1016/s0730-725x\(00\)00128-4](https://doi.org/10.1016/s0730-725x(00)00128-4)
- Stevens, M.C., Kiehl, K.A., Pearlson, G., & Calhoun, V.D. (2007). Functional neural circuits for mental timekeeping. *Human Brain Mapping*, *28*(5), 394–408.
- Stocco, A., Sibert, C., Steine-Hanson, Z., Koh, N., Laird, J. E., Lebiere, C. J., &

- Rosenbloom, P. (2021). Analysis of the human connectome data supports the notion of a "Common Model of Cognition" for human and human-like intelligence across domains. *NeuroImage*, 235, 118035.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118035>
- Sumner, C. J., & Sumner, S. (2020). Signal detection: Applying analysis methods from psychology to animal behaviour. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 375(1802), 20190480.  
<https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0480>
- Szelag, E., Dreszer, J., Lewandowska, M., Szymaszek, A. (2009). Neural representation of time and timing processes. In: Kraft, E., Gulyás, B., Pöppel, E. (Eds.), Neural correlates of thinking. *On Thinking, I*. Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-68044-4\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-540-68044-4_12)
- Tapia, J. L., Rocabado, F., & Duñabeitia, J. A. (2022). Cognitive estimation of speed, movement and time across the lifespan. *Journal of Integrative Neuroscience*, 21(1), 010. <https://doi.org/10.31083/j.jin2101010>
- Targum, S. D., & Keefe, R. S. (2008). Cognition and schizophrenia: Is there a role for cognitive assessments in diagnosis and treatment? *Psychiatry*, 5(12), 55–59.
- Thönes, S., & Oberfeld, D. (2017). Meta-analysis of time perception and temporal processing in schizophrenia: Differential effects on precision and accuracy. *Clinical Psychology Review*, 54, 44–64.  
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.03.007>
- Thönes, S., von Castell, C., Iflinger, J., & Oberfeld, D. (2018). Color and time perception: Evidence for temporal overestimation of blue stimuli. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19892-z>
- Tipples, J., Brattan, V., & Johnston, P. (2013). Neural bases for individual differences

- in the subjective experience of short durations (less than 2 Seconds). *PLoS ONE*, 8(1), e54669. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054669>
- Treisman M. (1963). Temporal discrimination and the indifference interval. Implications for a model of the "internal clock". *Psychological Monographs*, 77(13), 1–31. <https://doi.org/10.1037/h0093864>
- Treutwein, B., & Strasburger, H. (1999). Fitting the psychometric function. *Perception & Psychophysics*, 61(1), 87–106. <https://doi.org/10.3758/bf03211951>
- Tully, L., & Boudewyn, M. (2018). Creating a novel experimental paradigm: A practical guide. In SAGE Research Methods Cases. <https://dx.doi.org/10.4135/9781526437495>
- Turgeon, M., Giersch, A., Delevoeye-Turrell, Y., & Wing, A. M. (2012). Impaired predictive timing with spared time interval production in individual with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 197(1-2), 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.03.003>
- 10.1016/j.psychres.2012.03.003
- Turgeon, M., Lustig, C., & Meck, W. H. (2016). Cognitive aging and time perception: Roles of bayesian optimization and degeneracy. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 102. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00102>
- Turkeltaub, P. E., Eden, G. F., Jones, K. M., & Zeffiro, T. A. (2002). Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: Method and validation. *NeuroImage*, 16(3), 765–780. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1131>
- Turkeltaub, P. E., Eickhoff, S. B., Laird, A. R., Fox, M., Wiener, M., & Fox, P. (2012). Minimizing within-experiment and within-group effects in activation likelihood estimation meta-analyses. *Human Brain Mapping*, 33(1), 1–13. <https://doi.org/10.1002/hbm.21186>

- Turner, J. A., & Laird, A. R. (2012). The cognitive paradigm ontology: Design and application. *Neuroinformatics*, *10*(1), 57–66. <https://doi.org/10.1007/s12021-011-9126-x>
- Uddin L.Q. (2017). What is salience? In *Salience network and the human brain* (pp. 1-4). Elsevier
- Umbricht, D., & Krljes, S. (2005). Mismatch negativity in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *76*(1), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.12.002>
- Üstün, S., Kale, E. H., & Çiçek, M. (2017). Neural networks for time perception and working memory. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*, 83. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00083>
- Van Essen, D. C., & Barch, D. M. (2015). The human connectome in health and psychopathology. *World Psychiatry*, *14*(2), 154–157. <https://doi.org/10.1002/wps.20228>
- Varjačić, A., Mantini, D., Levenstein, J., Slavkova, E. D., Demeyere, N., & Gillebert, C. R. (2018). The role of left insula in executive set-switching: Lesion evidence from an acute stroke cohort. *Cortex*, *107*, 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.11.009>
- Villate, S., & Buonanotte, C. F. (2016). Neurología y percepción de tiempo. *Neurología Argentina*, *8*(2), 130–137. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2016.02.004>
- Vogeley, K., & Kupke, C. (2007). Disturbances of time consciousness from a phenomenological and a neuroscientific perspective. *Schizophrenia Bulletin*, *33*(1), 157–165. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl056>
- Volz, H. P., Nenadic, I., Gaser, C., Rammsayer, T., Häger, F., & Sauer, H. (2001). Time

- estimation in schizophrenia: An fMRI study at adjusted levels of difficulty. *Neuroreport*, 12(2), 313–316. <https://doi.org/10.1097/00001756-200102120-00026>
- Vroomen, J., & Keetels, M. (2010). Perception of intersensory synchrony: A tutorial review. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 72(4), 871–884. <https://doi.org/10.3758/app.72.4.871>
- Wager, T. D., Jonides, J., & Reading, S. (2004). Neuroimaging studies of shifting attention: A meta-analysis. *NeuroImage*, 22(4), 1679–1693. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.052>
- Wager, T. D., Lindquist, M., & Kaplan, L. (2007). Meta-analysis of functional neuroimaging data: Current and future directions. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2(2), 150–158. <https://doi.org/10.1093/scan/nsm015>
- Walsh V. (2003). A theory of magnitude: Common cortical metrics of time, space and quantity. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(11), 483–488. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2003.09.002>
- Warbrick, T., Mobascher, A., Brinkmeyer, J., Musso, F., Richter, N., Stoecker, T., Fink, G. R., Shah, N. J., & Winterer, G. (2009). Single-trial P3 amplitude and latency informed event-related fMRI models yield different BOLD response patterns to a target detection task. *NeuroImage*, 47(4), 1532–1544. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.082>
- Wascher, C. A. F., Kulahci, I. G., Langley, E. J. G., & Shaw, R. C. (2018). How does cognition shape social relationships? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 373(1756), 20170293. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0293>
- Wearden, J. H., & Jones, L. A. (2021). Judgements of the duration of auditory and

- visual stimuli. *Timing & Time Perception*, 9(2), 199–224.  
<https://doi.org/10.1163/22134468-bja10008>
- 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>
- Wiener, M., Lee, Y. S., Lohoff, F. W., & Coslett, H. B. (2014). Individual differences in the morphometry and activation of time perception networks are influenced by dopamine genotype. *NeuroImage*, 89, 10–22.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.019>
- Wiener, M., Zhou, W., Bader, F., & Joiner, W. M. (2019). Movement improves the quality of temporal perception and decision-making. *eNeuro*, 6(4), ENEURO.0042-19.2019. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0042-19.2019>
- Williams L. M. (2017). Defining biotypes for depression and anxiety based on large-scale circuit dysfunction: a theoretical review of the evidence and future directions for clinical translation. *Depression and Anxiety*, 34(1), 9–24.  
<https://doi.org/10.1002/da.22556>
- Witowska, J., & Zajenkowski, M. (2018). How is perception of time associated with cognitive functioning? The relationship between time perspective and executive control. *Time & Society*, 28(3), 1124–1147.  
<https://doi.org/10.1177/0961463x18763693>
- Wittmann, M. (1999). Time perception and temporal processing levels of the brain. *Chronobiology International*, 16(1), 17–32.  
<https://doi.org/10.3109/07420529908998709>
- Wittmann M. (2009). The inner experience of time. *Philosophical Transactions of the*

*Royal Society of London, Series B, 364*(1525), 1955–1967.

<https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0003>

Wittmann, M. (2013). The inner sense of time: How the brain creates a representation of duration. *Nature Reviews Neuroscience, 14*(3), 217–223.

<https://doi.org/10.1038/nrn3452>

Wittmann M. (2015). Modulations of the experience of self and time. *Consciousness and Cognition, 38*, 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2015.06.008>

Wolf, D. H., Turetsky, B. I., Loughead, J., Elliott, M. A., Pratiwadi, R., Gur, R. E., & Gur, R. C. (2008). Auditory oddball fMRI in schizophrenia: Association of negative symptoms with regional hypoactivation to novel distractors. *Brain Imaging and Behavior, 2*(2), 132–145. <https://doi.org/10.1007/s11682-008-9022-7>

Wojtczak, M., Beim, J. A., Michey, C., & Oxenham, A. J. (2013). Effects of temporal stimulus properties on the perception of across-frequency asynchrony. *The Journal of the Acoustical Society of America, 133*(2), 982–997.

<https://doi.org/10.1121/1.4773350>

Wynn, J. K., Jimenez, A. M., Roach, B. J., Korb, A., Lee, J., Horan, W. P., Ford, J. M., & Green, M. F. (2015). Impaired target detection in schizophrenia and the ventral attentional network: Findings from a joint event-related potential-functional MRI analysis. *NeuroImage. Clinical, 9*, 95–102.

<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.07.004>

Zahodne, L. B., Stern, Y., & Manly, J. J. (2015). Differing effects of education on cognitive decline in diverse elders with low versus high educational attainment. *Neuropsychology, 29*(4), 649–657. <https://doi.org/10.1037/neu0000141>

Zakay, D. (2014). Psychological time as information: The case of boredom. *Frontiers in*

*Psychology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00917>

Zhang, M., Zhao, D., Zhang, Z., Cao, X., Yin, L., Liu, Y., Yuan, T. F., & Luo, W. (2019).

Time perception deficits and its dose-dependent effect in methamphetamine dependents with short-term abstinence. *Science Advances*, 5(10).

<https://doi.org/10.1126/sciadv.aax6916>

Zélanti, P. S., & Droit-Volet, S. (2011). Cognitive abilities explaining age-related

changes in time perception of short and long durations. *Journal of Experimental*

*Child Psychology*, 109(2), 143–157. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2011.01.003>

**ANEXOS**

# Anexo 1. Publicación 1: Aberrant timing and oddball detection in Schizophrenia: Findings from a signed differential mapping meta-analysis.

Heliyon



Received:  
27 June 2018  
Revised:  
29 October 2018  
Accepted:  
29 November 2018

Cite as: Irene Alústiza,  
María Sol Garcés,  
Aleix Solanes, Javier Goena,  
Marta Ortuño,  
Patricio Molero,  
Joaquim Radua,  
Felipe Ortuño. Aberrant  
timing and oddball detection  
in Schizophrenia: findings  
from a signed differential  
mapping meta-analysis.  
Heliyon 4 (2018) e01004.  
doi: 10.1016/j.heliyon.2018.  
e01004



## Aberrant timing and oddball detection in Schizophrenia: findings from a signed differential mapping meta-analysis

Irene Alústiza <sup>a,b,\*</sup>, María Sol Garcés <sup>a</sup>, Aleix Solanes <sup>c,f</sup>, Javier Goena <sup>a</sup>,  
Marta Ortuño <sup>a</sup>, Patricio Molero <sup>a,b</sup>, Joaquim Radua <sup>c,d,e,f</sup>, Felipe Ortuño <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry and Clinical Psychology, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, Spain

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), Navarra, Spain

<sup>c</sup> Early Psychosis: Interventions & Clinical-detection (EPIC) Laboratory, King's College London, Institute of Psychiatry Psychology and Neuroscience, London, United Kingdom

<sup>d</sup> Centre for Psychiatry Research, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

<sup>e</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona, Spain

<sup>f</sup> FIDMAG Germanes Hospitalaries, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Saint Boi de Llobregat, Barcelona, Spain

\* Corresponding author.

E-mail address: [ilustiza@unav.es](mailto:ilustiza@unav.es) (I. Alústiza).

### Abstract

Schizophrenia (SZ) is associated with deficits in both temporal and salience processing. The underlying neurological dysfunctions in both processes, which are interrelated and share neuroanatomical bases, remain poorly understood. The principal objective of this study was to elucidate whether there are any brain regions that show abnormal response during timing and oddball tasks in patients with SZ. To this end, we conducted a signed differential mapping (SDM) meta-analysis of functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies assessing abnormal responses elicited by tasks based on the oddball paradigm in patients with SZ. We conducted a similar SDM meta-analysis of neuroimaging studies of

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01004>

2405-8440/© 2018 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

timing tasks in SZ. Finally, we undertook a multimodal meta-analysis to detect the common findings of the two previous meta-analyses. We found that SZ patients showed hypoactivation in cortical and subcortical areas related to timing. The dysfunction observed during timing tasks partially coincided with deficiencies in change-detection functions (particularly in the case of preattentive processing in the mismatch negativity response). We hypothesize that a dysfunctional timing/change detection network underlies the cognitive impairment observed in SZ.

Keywords: Clinical psychology, Psychiatry, Neuroscience

## 1. Introduction

Schizophrenia (SZ) is characterized by various types of disturbance in perception, emotion, and cognition. Cognitive impairment, a core symptom in this disorder, is highly relevant for prognosis and functional outcome but poorly controlled by treatment (Green et al., 2000; Targum and Keefe, 2008) and has been proposed as a critical clinical and therapeutic target (Martinez-Aran and Vieta, 2015).

The neurocognitive profile of SZ comprises deficits across multiple domains, which include learning and memory, attention, working memory (WM), executive function, and social cognition, all within the context of general intellectual impairment (Hedman et al., 2013). Several studies using the *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS) consensus cognitive battery (Keefe and Fenton, 2007; Kern et al., 2011; McCleery et al., 2014) have shown that individuals with SZ tend to suffer from disturbance in cognitive performance and that low scores indicate a worse prognosis.

Over recent years, timing dysfunction has become a focus of research interest in SZ. Extensive evidence (Alústiza et al., 2016; Lošák et al., 2016; Montalembert et al., 2015; Radua et al., 2014a,b) suggests that timing dysfunction is something underlying and at the core of the neurocognitive profile of SZ. Two recent meta-analyses of neuroimaging studies on timing identified a *neural timing circuit* that involved a group of cortical and subcortical regions: the supplementary motor area (SMA), the insula, the left inferior frontal region, the middle frontal gyrus, the left inferior parietal region, the left superior temporal gyrus, the right thalamus, the cerebellum, and the left putamen. This circuit was found in healthy subjects; in SZ, however, the participation of this neural timing circuit was significantly reduced, suggesting dysfunction, and there was broad hypoactivation in the right hemisphere (Ortuno et al., 2011; Wiener et al., 2010). It has been established that timing and other cognitive processes, such as attention, the automatic or controlled modification of behavior, the use of WM, and the adjustment of levels of concentration to task difficulty, employ the same brain networks (Gómez et al., 2014). Both of these broad

categories of function have been reported to become interlinked when there is an increase in the level of cognitive effort demanded, both in healthy control subjects (Radua et al., 2014a,b) and in SZ patients (Alústiza et al., 2016).

As mentioned above, SZ patients experience deficits in diverse cognitive domains, including the basic ability, required in salience or novelty processing, that enables us to separate what is relevant from what is a distraction. A central abnormality in SZ is aberrant activity in the salience network (SN), which is thought to detect salient changes within a task and to respond to novel stimuli across sensory modalities (Menon, 2015). It involves activations in the temporal parietal junction (TPJ), the anterior insula, the anterior middle frontal gyrus, the bilateral anterior cingulate cortex (ACC), and the SMA. The SN operates on two levels: a primitive, automatic (bottom-up) level responsible for preattentive change detection; and a higher-order, controlled level, which involves attention and goal-oriented responses (Menon, 2015).

An experimental design widely used in the investigation of dysfunctional target processing is the oddball paradigm, in which infrequent target (*oddball*) stimuli are interspersed in a sequence of more numerous non-target (*standard*) stimuli. This paradigm can use either passive (“preattentive”) or active (“attentional”) tasks that assess neural responses to deviant/infrequent stimuli. SZ patients are impaired at such oddball detection tasks, as they are at other tasks of target detection (Kiehl et al., 2005; Kim et al., 2009). Oddball tasks involve two separate attentional processes: maintenance of attentional readiness, and detection of an infrequent change in the environment. This latter process of change detection might be regarded as novelty processing in the context of a framework of time, and the question arises of whether timing tasks might serve - in the same way that oddball tasks do - to assess a person’s performance at change detection in perceptual processes.

Oddball detection studies have revealed two highly characteristic event-related potentials (ERP): the P300 wave, which is elicited by rare, cognitively relevant (target) stimuli; and mismatch negativity (MMN), which is the type of ERP elicited by deviants within a sequence of repetitive preattentive stimuli (Gaebler et al., 2015). Reduced MMN amplitude in the auditory modality is one of the best-replicated and documented neurophysiological deficits in SZ (Umbricht and Krnjević, 2005). Some studies show evidence for the existence of MMN potential analogues in the visual and somatosensory modalities (Garrido et al., 2009). Because MMN underlies diverse neurobiological mechanisms connected with SZ cognitive deficits, including aberrant SN activity, reduced MMN amplitude has been proposed as a biomarker for different core impairments in SZ (Gaebler et al., 2015).

Deficits in target detection during oddball tasks in SZ have been well established by functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies (Gur et al., 2007; Kiehl et al., 2005). Both the ventral (salience) and dorsal (sustained) attentional networks appear to contribute to the dysfunction in neural activation to salient events (Wynn et al.,

2015). Neural generators of the P300 wave have been localized to several regions that partially overlap with the ventral attentional network; these regions include the TPJ, regions in the posterior superior parietal area, the ACC, the dorsolateral prefrontal cortex, the ventrolateral prefrontal cortex, and regions of the medial temporal zone (Bledowski et al., 2004; Jeon and Polich, 2003; Machado et al., 2014; Mulert et al., 2004).

Several studies suggest that there exists a connection between timing and saliency or novelty processing (Mikell et al., 2014; New and Scholl, 2009; Wittmann, 2015). Saliency processing requires a change detection mechanism capable of filtering and amplifying infrequent stimuli whether encountered in space or in time. The connection also involves shared neuroanatomical bases but can also be addressed from the perspective of allocation of cognitive resources to targets that imply a key function for survival (Uddin, 2017). The link between timing and saliency processing is not well understood as there is little solid research available. Therefore, dysfunctions involving both functions are little-studied.

The present study addresses the question of whether a dysfunctional timing network is associated with change detection deficits in SZ. We hypothesize that an aberrant timing network underlies the change detection network dysfunction in SZ subjects.

Our strategy is to identify, for SZ subjects, the neural regions underlying impaired timing in timing tasks and impaired change detection in oddball detection tasks and then to determine whether the dysfunctional timing activity pattern matches that observed for tasks based on the oddball paradigm. To this end, we carried out two signed differential mapping (SDM) meta-analyses - both of fMRI studies - in which SZ and HC subjects are compared in terms of brain response to timing tasks and to oddball detection tasks. After this, we undertook a third, multimodal, meta-analysis to identify brain regions common to patterns found in the two task-specific SDM meta-analyses.

## 2. Material and methods

We conducted three independent comprehensive literature searches for whole-brain fMRI studies that compared patients with SZ and HC using timing and oddball tasks. The searches were applied to the PubMed search engine up to November 2017. Keywords used in the first search were: ((Schizophrenia\*) AND (functional magnetic resonance imaging\*) AND (timing\*)). In the second search, keywords used were: ((Schizophrenia\*) AND (functional magnetic resonance imaging\*) AND (oddball\*)). Keywords used in the last search were: ((Schizophrenia\*) AND (functional magnetic resonance imaging\*) AND (mismatch negativity\*)).

Inclusion criteria were that studies 1) used samples composed of both healthy volunteers and patients with SZ; 2) included use of a timing or oddball task whether

standardized or designed specifically for the study concerned; 3) provided peak coordinates or statistical parametric maps in the published article; 4) made use of whole brain analyses; 5) employed a constant statistical threshold for each different region of the brain. A study was excluded if it 1) used a region-of-interest (ROI) approach; 2) did not report peak coordinates; 3) used different statistical thresholds for different brain regions; 4) was based on techniques other than fMRI (e.g., PET, SPECT); 5) was a case report, a qualitative study, a review or meta-analysis. Two reviewers independently assessed the studies in terms of the inclusion/exclusion criteria. The title and abstract were first screened for keywords, and after that, if the study was eligible, the full text was analyzed. When reviewers' independent decisions about inclusion or exclusion differed, the final decision was determined by discussion between the two reviewers.

From each dataset were obtained coordinates and t-values of the peaks of the clusters of activation differences between patients and controls. Spatial summarization of the data was carried out using anisotropic effect-size seed-based mapping software version 5.141 (AES-SDM; a quantitative voxel-based meta-analytic method formerly known as Signed Differential Mapping, <http://www.sdmproject.com> Radua and Mataix-Cols, 2009; Radua et al., 2011; Radua et al., 2014b). The SDM is a statistical technique for meta-analyzing studies that use neuroimage techniques (fMRI, PET, VBM or DTI) to differentiate brain activity or structure. In contrast to previous metanalytic methods (ALE or Kernel Density Analysis (KDA)), SDM addresses between-studies heterogeneity, incorporates meta-regression methods and allows multimodal meta-analysis (Radua and Mataix-Cols, 2012). First, we created a brain map of the effect size of the difference between the two groups for each study, based on the collected coordinates and t-values of cluster peaks. Second, we meta-analyzed these study maps fitting models for standard random-effects, which consider sample-size, intra-study variability, and between-study heterogeneity. Finally, we used a spatial permutation test to derive the statistical significance and we thresholded the results with the default parameters of the software.

### 2.1. Meta-analysis for timing studies

We conducted a SDM meta-analysis of fMRI studies that assessed HC and SZ subjects for brain response during timing tasks.

### 2.2. Meta-analysis for attentional oddball studies

For tasks based on the oddball paradigm, we did a similar SDM meta-analysis study to the one described above for timing. The analysis was of fMRI studies assessing HC and SZ subjects during oddball tasks that were almost exclusively attentional

as opposed to pre-attentive; there was only one study of preattentive oddball detection that met our inclusion criteria.

### 2.3. Multimodal meta-analysis for timing and attentional oddball studies

We performed a multimodal meta-analysis to conflate the results of the timing meta-analysis with the results of the attentional oddball detection meta-analysis. The goal of this multimodal analysis was to find brain regions that show an abnormal response both in timing and in oddball tasks. To this end, the maps of the abnormal response to timing were overlapped with the map of the abnormal response to oddball detection. Rather than using a simple overlap of maps, the method used was a modification of the probability of the union of the maps (Radua et al., 2013) because this latter method is reported to better accommodate the presence of any P-value error in individual meta-analyses.

### 2.4. Multimodal meta-analysis for timing and preattentive oddball studies

We could not conduct a similar multimodal meta-analysis for timing and preattentive oddball studies because we had not been able to derive p-values for the latter. We conducted instead an exploratory overlap to detect brain regions that might show an abnormal response both in timing and in preattentive oddball tasks. Specifically, we selected those voxels that showed at least small effect sizes (0.2) in both the timing and preattentive oddball tasks. We only report clusters with an extent of at least 100 voxels.

## 3. Results

### 3.1. Studies included and their characteristics

Initial searching found several hundred papers, but only nine conformed to the inclusion criteria. Of these, three studied timing (a total of 53 SZ patients and 60 HC subjects), five examined attentional oddball detection (100 SZ; 122 HC), and one examined preattentive oddball detection (24 SZ; 24 HC) (see Supplementary Material, Tables 1, 2, and 3).

### 3.2. Meta-analysis results for timing studies

Relative to HC subjects, those with SZ demonstrated significant hypoactivation in the right striatum, the right middle frontal gyrus (BA 9 and 45), and the right median cingulate/paracingulate gyri (BA 32) (Table 4 and Fig. 1). Please see supplementary material for breakdown analysis.

**Table 1.** Studies of timing in SZ included in our SDM meta-analysis.

Author	Sample	Task	Included contrast
1. Davalos et al. (2011)	16 SZ 18 HC	An auditory time discrimination task	Difficult vs. easy level
2. Lósák et al. (2016)	28 SZ 27 HC	A predictive motor timing paradigm: the Interception task	MISS contrast
3. Volz et al. (2001)	9 SZ 15 HC	An auditory time estimation and a frequency discrimination task	Auditory time estimation vs. frequency discrimination

*Note:* SZ, schizophrenia patients; HC, healthy controls.

**Table 2.** Studies of attentional oddball in SZ included in our SDM meta-analysis.

Author	Sample	Task	Included contrast
1. Collier et al. (2014)	20 SZ 22 HC	An auditory and visual oddball task	Novel (auditory and visual) vs. baseline Target (visual) vs. baseline
2. Laurens et al. (2005)	28 SZ 28 HC	An auditory oddball task	Novel vs. baseline (non target stimuli)
3. Ngan et al. (2003)	14 SZ 29 HC	Auditory oddball task (two types)	Target (non speech stimuli) vs. baseline
4. Wolf et al. (2008)	17 SZ 21 HC	An auditory 3-stimulus oddball task	Novel vs. baseline
5. Wynn et al. (2015)	21 SZ 22 HC	A visual oddball task	Target vs. baseline (implicit)

*Note:* SZ, schizophrenia patients; HC, healthy controls.

**Table 3.** Studies of preattentive oddball in SZ included in our SDM meta-analysis.

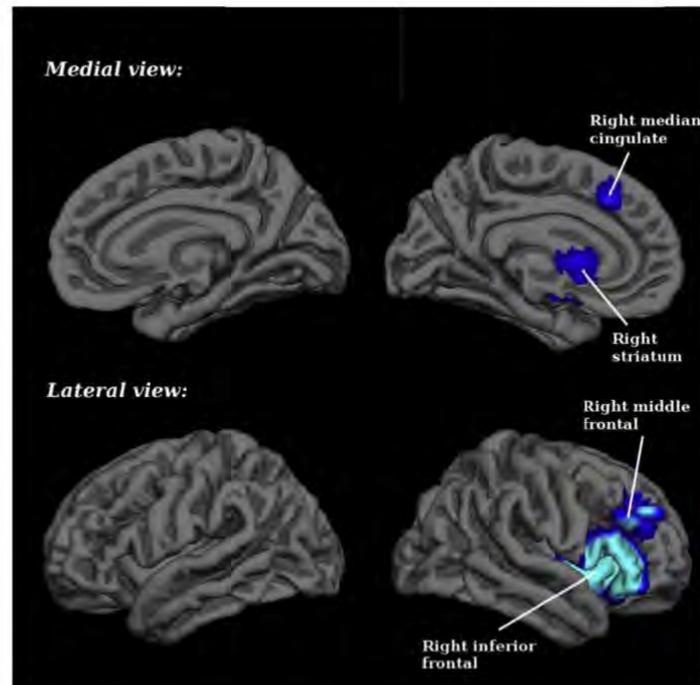
Author	Sample	Task	Included contrast
1. Gaebler et al. (2015)	24 SZ 24 HC	An auditory mismatch task	Mismatch vs. baseline

*Note:* SZ, schizophrenia patients; HC, healthy controls.

**Table 4.** Brain regions engaged during timing tasks: differences between schizophrenia patients and healthy controls. Hypoactivations. No hyperactivations or failures of deactivation found.

Location	Peak			
	MNI	Z	P	Voxels
Right striatum	26,14,0	-3.015	~0	2339
Right middle frontal gyrus, BA 9	30,38,38	-1.831	0.000851512	88
Right middle frontal gyrus, BA 45	48,32,22	-1.708	0.001460493	46
Right median cingulate/paracingulate gyri, BA 32	4,26,40	-1.637	0.001950800	36

Threshold: voxel  $P < 0.00500$ , peak  $SDM-Z > 1.000$ , cluster extent size  $\geq 10$  voxels. Breakdown regions with less than 10 voxels are not reported.



**Fig. 1.** Brain regions engaged during timing tasks: differences between schizophrenia patients and healthy controls. Blue for hypoactivations (patients < controls in task > baseline).

### 3.3. Meta-analysis results for attentional oddball studies

Relative to controls, SZ subjects had significantly decreased activation in the right inferior parietal gyri (BA 40) and the left superior medial gyrus. They also had significant hyperactivation or failure of deactivation in the left superior frontal gyrus, that is, in the dorsolateral prefrontal cortex (BA 9) (Table 5 and Fig. 2). Please see supplementary material for breakdown analysis.

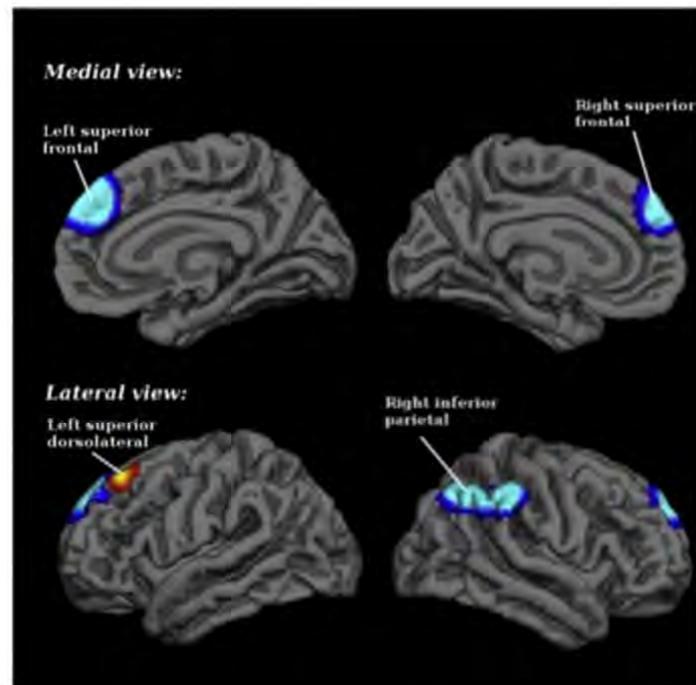
### 3.4. Multimodal meta-analysis results for timing and attentional oddball studies

Regions that were hypoactivated by attentional oddball detection tasks in SZ patients relative to HC were found to overlap regions that were hypoactivated by timing tasks in these subjects. This overlapping occurred mainly in the right inferior frontal gyrus, triangular part (BA 45), but was also observed in the right median cingulate/paracingulate gyri (BA 24). In addition, the area corresponding to the right inferior parietal gyrus (BA 40), which was hypoactivated by attentional oddball tasks in SZ subjects

**Table 5.** Brain regions engaged during oddball detection tasks: differences between schizophrenia patients and healthy controls. Hyperactivations/failures of deactivation and hypoactivations.

Location	Peak			Voxels
	MNI	Z	P	
<b>Hyperactivations or failures of deactivation</b>				
Left superior frontal gyrus, dorsolateral, BA 9	-22,34,50	1.018	0.002910674	92
(undefined)	-18,-32,14	1.106	0.002214015	16
<b>Hypoactivations</b>				
Right inferior parietal (excluding supramarginal and angular) gyri, BA 40	52,-50,46	-2.846	0.000216782	506
Left superior medial gyrus	-8,44,38	-2.702	0.000350952	323

Threshold: voxel  $P < 0.00500$ , peak SDM-Z  $> 1.000$ , cluster extent size  $\geq 10$  voxels. Breakdown regions with less than 10 voxels are not reported.



**Fig. 2.** Brain regions engaged during attentional oddball tasks: differences between schizophrenia patients and healthy controls. Blue for hypoactivations (patients  $<$  controls in task  $>$  baseline), and yellow-red for hyperactivations or failures of deactivation (patients  $>$  controls in task  $>$  baseline; or patients  $<$  controls in task  $<$  baseline).

relative to controls, was found to overlap with the map of the abnormal response observed with timing tasks (in SZ and HC subjects in general) (Table 6 and Fig. 3). Please see supplementary material for breakdown analysis.

### 3.5. Multimodal meta-analysis results for timing and preattentive oddball studies

Overlapping in terms of hypoactivation in both timing and preattentive oddball occurred mainly in right insula and inferior frontal gyrus. In addition, the left parietal and the supplementary motor area overlapped with the maps of the abnormal responses observed when subjects performed both tasks. An overlap occurred also in different zones where an hypoactivation in preattentive oddball tasks and an hyperactivation in timing was found. This overlapping occurred mainly in bilateral superior frontal gyrus, mostly in BA 32. In addition, there was also overlapping in the right lateral temporal gyrus and in the gray matter around the central sulcus. Overlapping was also found in bilateral fusiform gyrus, in left middle occipital and in the left superior and middle frontal gyrus (Table 7 and Fig. 4). Please see supplementary material for breakdown analysis.

## 4. Discussion

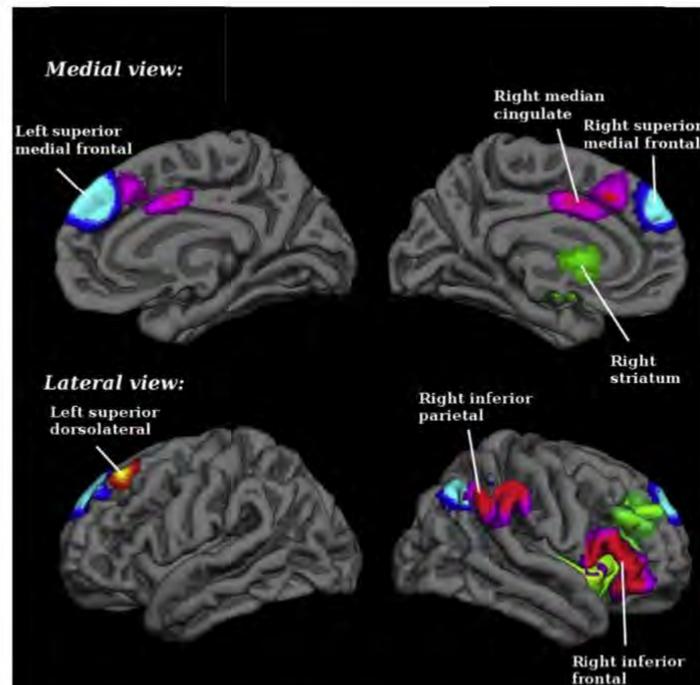
The current study provides evidence that, in SZ subjects, tasks that involve timing and those that involve oddball detection engage or fail to engage certain neural regions in common. The study, therefore, supports the idea of an interrelationship between temporal processing and salience processing (of both attentional and preattentive stimuli) in SZ.

Timing is a primary cognitive domain that underlies or broadly influences other cognitive processes (Alústiza et al., 2017). In previous studies, we established that timing structures can be activated by cognitive demands such as cognitive control

**Table 6.** Brain regions engaged during timing and attentional oddball detection tasks: differences between schizophrenia patients and healthy controls. Hypoactivations. No hyperactivations or failures of deactivation found.

Location	Peak	
	MNI	Voxels
Right inferior frontal gyrus, triangular part, BA 45	54,22,8	731
Right inferior parietal (excluding supramarginal and angular) gyri, BA 40	48,-48,44	484
Right median cingulate/paracingulate gyri, BA 24	2,-4,40	258

Threshold: voxel  $P < 0.00500$ , peak SDM- $Z > 1.000$ , cluster extent size  $\geq 10$  voxels. Breakdown regions with less than 10 voxels are not reported.



**Fig. 3.** Overlap between brain regions engaged during timing and attentional oddball tasks: differences between schizophrenia patients and healthy controls (magenta). Brain regions in neurological convention showing areas with statistically significant activation only during timing tasks (green) and during attentional oddball tasks (blue and red). Blue for hypoactivations (patients < controls in task > baseline), and red for hyperactivations or failures of deactivation (patients > controls in task > baseline; or patients < controls in task < baseline).

tasks in which there is variation in the degree of difficulty (Alústiza et al., 2016). To explain this finding, we suggested the existence of a temporal-cognitive control network (Alústiza et al., 2016), proposing that this network responds to changes in how demanding a task is. The idea of a temporal-cognitive control network leads on to the notion that, because temporality is change related, neural circuits involved in timing might be expected to overlap with other networks involved in cognitive functions whenever a change in the degree of task difficulty occurs (Alústiza et al., 2017). This is the reasoning by which we came to look at the change detection mechanism as a target for study. As the change detection mechanism is a core feature of novelty processing, we hypothesized that regions implicated in timing may overlap with the cognitive saliency network. Having carried out our research, we conclude that timing dysfunction can be related to any kind of cognitive task, whether it is saliency detection or cognitive control, as long as it involves change detection.

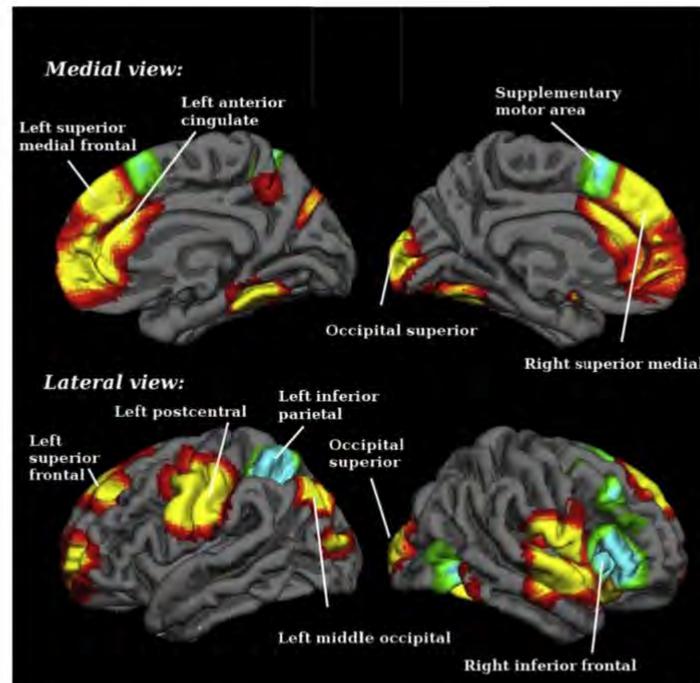
**Table 7.** Brain regions engaged during timing and preattentive oddball detection tasks: differences between schizophrenia patients and healthy controls. Hypoactivations in preattentive oddball and hyperactivations or failures of deactivation in timing. Hypoactivations in preattentive oddball and timing.

Location	Peak	
	MNI <sup>a</sup>	Voxels
<b>Hypoactivations in preattentive oddball and hyperactivations or failures of deactivation in timing</b>		
Bilateral superior frontal	0,42,20	3363
Right lateral temporal	52,-4,0	1817
Gray matter around central sulcus	50,-10,38	1504
Bilateral fusiform	36,-66,-18 -28,-46,-16	613 350
Left middle occipital	-30,-74,38 -34,-90,10	462 143
Left superior and middle frontal gyrus	-28,56,2 -20,38,38	317 113
<b>Hypoactivations</b>		
Right insula and inferior frontal	40,22,2	1266
Left parietal	-30,-54,52	604
Supplementary motor area	2,16,54	228

<sup>a</sup> MNI equals centers of gravity (COG) as center calculated using fsf cluster.

Our results show dysfunctional participation of frontal, cingulate, and parietal regions during both timing and attentional oddball tasks in SZ. In line with previous fMRI studies (Duncan, 2010), we observed a pattern of frontal and parietal activity associated with heterogeneous cognitive demands (i.e., attention, WM, executive control, response selection). This is in agreement with a “multiple-demand system” thought to extend over a group of regions in the prefrontal and parietal cortex. These regions - to be more precise - comprise the cortex in and surrounding the posterior part of the inferior frontal sulcus, the cortex in the anterior insula and the adjacent frontal operculum, the cortex in the pre-SMA and the dorsal anterior cingulate, and the cortex in the area of the intraparietal sulcus (Duncan, 2010). For this reason, and in conjunction with the fact that the timing and oddball tasks involved in the various studies all engage diverse cognitive demands, our observation of general fronto-parietal activation in connection with attentional activity is not surprising.

Regarding the fMRI overlapping observed with timing and preattentive oddball paradigm-based tasks, SZ subjects showed significant hypoactivation, relative to HC subjects, in timing-related cortical-subcortical areas (particularly in the right frontal region, parietal region, insula, SMA, anterior cingulate, striatum, and thalamus). This finding is in agreement with previous meta-analyses (Ortuño et al., 2011; Wiener et al., 2010) carried out to explore the neuroanatomical basis of timing:



**Fig. 4.** Overlap between brain regions engaged during timing and preattentive oddball tasks: differences between schizophrenia patients and healthy controls. Yellow-red (red for edges, yellow for center) for overlapping between preattentive oddball hypoactivations (patients < controls in task > baseline) and timing hyperactivations or failures of deactivation (patients > controls in task > baseline; or patients < controls in task < baseline), and blue-green (green edges, blue center) for overlapping between preattentive oddball and timing hypoactivations (patients < controls in task > baseline).

SZ subjects showed, in comparison to controls, significantly lower activation of most right hemisphere regions of the time circuit.

Neuroimaging studies comparing brain activation in SZ and HC subjects during cognitive functions have revealed aberrant activations patterns in SZ patients. The published results are inconclusive with regard to the nature of brain activations in SZ and whether they are hypo- or hyper-activations (Nygard et al., 2012). Although several studies have found lower activation in networks related to cognitive processes and interpreted this as evidence of deficient functioning in SZ subjects (Ortuño et al., 2011; Alústiza et al., 2016, 2017), other authors (Hugdahl et al., 2009; Guerrero-Pedraza et al., 2012) have suggested that both hypo- and hyper-activation might be necessary for efficient cognitive functioning because the up-regulation of one network will require the down-regulation of another (Nygard et al., 2012). In the light of this latter theory and in explanation of the rather

equivocal research results, it has been hypothesized that SZ subjects present difficulties in shifting from a baseline network activity to networks implicated in task performance. This hypothesis is explored by Kim et al. (2009) in their study of an auditory oddball task. Nygard et al. (2012) conducted research to compare the decrease and increase of signal during fMRI epochs that alternate in terms of whether tasks are present or absent. They found sustained hyper-activation of the default mode of a network and a reduced signal in some networks implicated during cognitive tasks. Their results suggest that SZ subjects have difficulty in reallocating cognitive resources when transitioning between a state of relative cognitive rest to a situation that requires active processing. Since most cognitive functions are related to timing, we hypothesize that the deactivation or low activation in SZ subjects is related to timing deficits. According to our own previous meta-analysis, lower recruitment in timing regions, especially in the right hemisphere is associated with worse performance in temporality tasks (Ortuño et al., 2011; Alústiza et al., 2017).

Several studies report the involvement of a dysfunctional, neurophysiological cortical-subcortical circuit connected with temporal and salience processing in SZ (Mikell et al., 2014; New and Scholl, 2009; Wittmann, 2015). The current study provides further support to these observations. We found that the dysfunctional regions associated with timing were engaged by oddball style tasks in SZ (particularly with preattentive stimuli during MMN). This overlap went beyond regions that are expected for a “multiple-demand system” operative for attentional activity (frontal dorsolateral and parietal) (Duncan, 2010), suggesting a wider common denominator. Furthermore, our study found that SZ patients had deficits in areas (i.e., the frontal region, parietal, insula, cingulate, SMA) that are known to mediate SN in HC subject. Thus, our results are in agreement with other neuroimaging studies that have found SZ subjects to have significantly lower activation, relative to controls, of most regions of the SN (Menon, 2015).

In line with previous combined ERP and fMRI studies (Wynn et al., 2015), our findings reinforce the idea that deficits during an oddball task in SZ are linked with a specific location of dysfunction: the ventral (salience) attentional network. Like Wynn et al., we also found that SZ subjects exhibited reduced fMRI neural activation, compared with controls, not just in the ventral but also in the dorsal attentional network. In contrast with the dorsal network, which is believed to focus attention to a task in a general sense relative to other tasks, the ventral network is involved in the detection of salient changes within a task that is already underway (Corbetta and Shulman, 2002). Whereas the dorsal network comprises activation in the inferior frontal junction, medial intraparietal sulcus, superior parietal lobule, and middle temporal area, the ventral network comprises activation in the temporal parietal junction, anterior insula, anterior middle frontal gyrus, bilateral anterior cingulate cortex, and SMA (Wynn et al., 2015).

Laurens et al. (2005) suggested that SZ patients are less efficient when it comes to the reorientation of processing resources used by an ongoing task that involves the detection of and response to task-relevant target stimuli. The results of the current study support this hypothesis. During novel stimulus processing, SZ subjects were characterized, relative to HC subjects, by hypoactivity in the right amygdala–hippocampus, within the paralimbic cortex in the rostral anterior and posterior cingulate cortices and the right frontal operculum, and in the association cortex at the right temporo-parietal-occipital junction, bilateral intraparietal sulcus, and the bilateral dorsal frontal cortex. With regard to the subcortex, relative hypoactivation during the processing of novel stimuli occurred in the cerebellum, thalamus, and basal ganglia. Our results show no significant group differences between HC and SZ subjects in cerebellum activation. In this respect, an absence of cerebellar participation when dealing with timing tasks was also reported by Lewis and Miall (2006).

In addition to playing an important role in the detection of salient events and reacting to them, the SN also facilitates access to attention and WM resources when a salient event is detected (Menon, 2015). The overlap between regions involved in both temporal and salience processing could be interpreted to indicate that both functions require similar cognitive abilities, such as attention, WM, or executive functions. Parallel to the observation that certain brain regions traditionally thought to be involved with timing (such as frontal, thalamus, and striatum) are engaged during oddball tasks in response to target detection, we hypothesize that specific brain regions usually associated with cognitive domains (such as the prefrontal cortex and fronto-parietal regions) are engaged during timing tasks. We also suggest the possibility that the timing dysfunction (variability and inaccuracy) and the change detection impairments observed in SZ subjects are interrelated in SZ. Our current findings agree with previous studies - Livesey et al. (2007) reported the engagement of timing network by an increase in the difficulty of non-temporal tasks - that support the notion that timing is change-related. Thus, the temporal-salience network might underlie all mental processes involved in or activated by change detection.

Sabri et al. (2006), using simultaneous fMRI and ERP techniques, examined attentional modulation as it occurred during a task whose difficulty was varied, and which was based on an oddball-like paradigm requiring detection of irrelevant deviance. They found that processing of stimuli that were not the main focus of attention depended on the nature and scale of the attentional demands required to process features of the stimulus. Additionally, and in line with our results, they found that the degree of difficulty of a task affected several critical ERP components, such as MMN and N1 and P3a. MMN, which measures bottom-up passive deviance detection, was relatively higher for an easy version of the task and was associated with more dorsal activation of the supratemporal plane. N1 and P3a components, which

are related to top-down involuntary shifts of attention to deviant stimuli, were relatively higher for a difficult version of the task. Processing of sensory deviance was associated with brain activations in the ventral areas of the superior temporal cortex. Therefore, these results show that dorsal regions are primarily activated in response to passive detection of MMN between the standard stimuli and the incoming deviant stimuli. In a broader sense, Sabri et al.'s results suggest that both dorsal and ventral auditory regions in the superior temporal gyrus are modulated by ongoing attentional demands. Thus, it could be argued that MMN is preattentive, and cognitive control is a factor that participates in the regulation of and transition between preattentive and attentional tasks.

We, therefore, conclude with a working hypothesis that whereas preattentive oddball detection is related to an *automatic* timing system, which gauges time without recourse to cognitive modulation (and is mainly concerned with time of less than a second in duration), attentional oddball detection relates to a *cognitively-controlled* timing system, which is based on higher-level cognitive circuits (that are primarily needed for gauging time intervals that last for several seconds or longer).

Walsh (2003) suggested that there exists a general system that underlies perception of different magnitudes, such as space, quantity, and time. Apparently, these perceptual functions are interrelated and share neuroanatomical bases (Magnani et al., 2014). Our proposal of a cognitive common denominator in timing and salience processing goes beyond the Walsh "General Magnitude System." We further suggest that the timing network involves both magnitude and cognitive (preattentive and attentional) information processing.

The philosophical notion that time is related to how we perceive changes in what is salient to us has been around since the days of Aristotle. Change and hence time is ubiquitous in nature and in the human environment, and consequently, the human mind needs to be able to perceive what is changing and respond appropriately (Ortuño and Alústiza, 2014). In this context, the existence of neurological networks in common to deal with time and salience would hardly be surprising.

Meta-analyses, in general, suffer from limitations, and this study is no exception. In particular, the fact that peak-based meta-analyses are based on coordinates from published studies rather than raw statistical brain maps makes data less accurate. It should be born in mind; however, that voxel-wise meta-analytical methods, such as those used here, tend towards false negatives rather than the false positives (Radua et al., 2013). A principal drawback of our meta-analysis is the small number of studies included; this was due to the scarcity of suitable publications. Further studies are required to verify the accuracy and reliability of our results.

## 5. Conclusions

In conclusion, SZ subjects show consistent brain activity deficits in brain regions that are conventionally associated not only with timing but also with change detection. The implication is that timing dysfunction might underlie aberrant SN and MMN, and therefore be a primary cognitive deficit in SZ. From our findings, we suggest that the temporal/change-detection impairment displayed in SZ subjects is connected specifically with a fronto-thalamo-striatal dysfunction. Our findings indicate that disruption in time processing is the central cognitive deficit in this disorder. The results reported here are, however, preliminary, and further studies are needed to address the specific role of timing on cognition in SZ.

## Declarations

### Author contribution statement

Irene Alústiza, María Sol Garcés, Javier Goena: Conceived and designed the experiments; Performed the experiments; Wrote the paper.

Aleix Solanes, Joaquim Radua: Analyzed and interpreted the data; Contributed reagents, materials, analysis tools or data.

Marta Ortuño, Patricio Molero, Felipe Ortuño: Conceived and designed the experiments; Analyzed and interpreted the data.

### Funding statement

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### Competing interest statement

The authors declare no conflict of interest.

### Additional information

Supplementary content related to this article has been published online at <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01004>.

### Acknowledgements

We thank David Burdon for English proofreading.

## References

- Alústiza, I., Radua, J., Albajes-Eizagirre, A., Domínguez, M., Aubá, E., Ortuño, F., 2016. Meta-analysis of functional neuroimaging and cognitive control studies in schizophrenia: preliminary elucidation of a core dysfunctional timing network. *Front. Psychol.* 7, 1–12.
- Alústiza, I., Radua, J., Pla, M., Martín, R., Ortuño, F., 2017. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of timing and cognitive control in schizophrenia and bipolar disorder: evidence of a primary time deficit. *Schizophr. Res.* 188, 21–32.
- Bledowski, C., Prvulovic, D., Hoechstetter, K., Scherg, M., Wibral, M., Goebel, R., et al., 2004. Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: a combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci.* 24, 9353–9360.
- Collier, A.K., Wolf, D.H., Valdez, J.N., Turetsky, B.I., Elliott, M.A., Gur, R.E., Gur, R.C., 2014. Comparison of auditory and visual oddball fMRI in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 158 (1–3), 183–188.
- Corbetta, M., Shulman, G.L., 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 201–215.
- Davalos, D., Rojas, D., Tregellas, J., 2011. Temporal processing in schizophrenia: effects of task-difficulty on behavioral discrimination and neuronal responses. *Schizophr. Res.* 127, 123–130.
- Duncan, J., 2010. The multiple-demand (MD) system of the primate brain: mental programs for intelligent behaviour. *Trends Cognit. Sci.* 14, 172–179.
- Gaebler, A.J., Mathiak, K., Koten Jr., J.W., Konig, A.A., Koush, Y., Weyer, D., et al., 2015. Auditory mismatch impairments are characterized by core neural dysfunctions in schizophrenia. *Brain* 138, 1410–1423.
- Garrido, M.I., Kílner, J.M., Stephan, K.E., Friston, K.J., 2009. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin. Neurophysiol.* 120 (3), 453–463.
- Gómez, J., Marín-Méndez, J., Molero, P., Atakan, Z., Ortuño, F., 2014. Time perception net-works and cognition in schizophrenia: a review and a proposal. *Psychiatr. Res.* 220, 737–744.
- Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., Mintz, J., 2000. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff?”. *Schizophr. Bull.* 26, 119–136.

Guerrero-Pedraza, A., McKenna, P.J., Gomar, J.J., Sarró, S., Salvador, R., Amann, B., Carrión, M.I., Landin-Romero, R., Blanch, J., Pomarol-Clotet, E., 2012. First-episode psychosis is characterized by failure of deactivation but not by hypo- or hyperfrontality. *Psychol. Med.* 42 (01), 73–84.

Gur, R.E., Turetsky, B.I., Loughead, J., Snyder, W., Kohler, C., Elliott, M., et al., 2007. Visual attention circuitry in schizophrenia investigated with oddball event-related functional magnetic resonances imaging. *Am. J. Psychol.* 164, 442–229.

Hedman, A.M., van Haren, N.E., van Baal, C.G., Kahn, R.S., Hulshoff Pol, H.E., 2013. IQ change over time in schizophrenia and healthy individuals: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 146, 201–208.

Hugdahl, K., Løberg, E.-M., Nygård, M., 2009. Left temporal lobe structural and functional abnormality underlying auditory hallucinations in schizophrenia. *Front. Neurosci.* 3 (1), 34–45.

Jeon, Y.W., Polich, J., 2003. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology* 40, 684–701.

Keefe, R.S., Fenton, W.S., 2007. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr. Bull.* 33, 912–920.

Kern, R.S., Gold, J.M., Dickinson, D., Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Baade, L.E., et al., 2011. The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients: results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Schizophr. Res.* 126, 124–131.

Kiehl, K., Stevens, M., Celone, K., Kurtz, M., Krystal, J., 2005. Abnormal hemodynamics in schizophrenia during an auditory oddball task. *Biol. Psychiatry* 57, 1029–1040.

Kim, D.I., Mathalon, D.H., Ford, J.M., Mannell, M., Turner, J.A., Brown, G.G., et al., 2009. Auditory oddball deficits in schizophrenia: an independent component analysis of the fMRI multisite function BIRN study. *Schizophr. Bull.* 35, 67–81.

Laurens, K.R., Kiehl, K.A., Ngan, E.T., Liddle, P.F., 2005. Attention orientation dysfunction during salient novel stimulus processing in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 75, 159–171.

Lewis, P.A., Miall, R.C., 2006. Remembering the time: a continuous clock. *Trends Cognit. Sci.* 10, 401–406.

Livesey, A.C., Wall, M.B., Smith, A.T., 2007. Time perception: manipulation of task difficulty dissociates clock functions from other cognitive demands. *Neuropsychologia* 45, 321–331.

- Lošák, J., Huttlova, J., Lipova, P., Marecek, R., Bares, M., Filip, P., et al., 2016. Predictive motor timing and the cerebellar vermis in schizophrenia: an fMRI study. *Schizophr. Bull.* 42, 1517–1527.
- Machado, S., Arias-Carrión, O., Sampaio, I., Bittencourt, J., Velasques, B., Teixeira, S., et al., 2014. Source imaging of P300 visual evoked potentials and cognitive functions in healthy subjects. *Clin. EEG Neurosci.* 45, 262–268.
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., 2015. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 151–157.
- McCleery, A., Ventura, J., Kern, R.S., Subotnik, K.L., Gretchen-Doorly, D., Green, M.F., et al., 2014. Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS consensus cognitive battery (MCCB) profile of impairment. *Schizophr. Res.* 157, 33–39.
- Menon, V., 2015. Salience network. In: Toga, Arthur W. (Ed.), *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*, 2. Academic Press: Elsevier, pp. 597–611.
- Mikell, C.B., Sheehy, J.P., Youngerman, B.E., McGovern, R.A., Wojtasiewicz, T.J., Chan, A., et al., 2014. Features and timing of the response of single neurons to novelty in the substantia nigra. *Brain Res.* 1542, 79–84.
- Montalembert, M., Tordjman, S., Bonnot, O., Coulon, N., 2015. Perception temporelle et schizophrénie: approche phénoménologique et neuropsychologique. *Encéphale* 41, S56–S61.
- Mulert, C., Jäger, L., Schmitt, R., Bussfeld, P., Pogarell, O., Möller, et al., 2004. Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage* 22, 83–94.
- New, J.J., Scholl, B.J., 2009. Subjective time dilation: spatially local, object-based, or a global visual experience? *J. Vis.* 4, 1–11.
- Ngan, E.T., Vouloumanos, A., Cairo, T.A., Laurens, K.R., Bates, A.T., Anderson, C.M., Werker, J.F., Liddle, P.F., 2003. Abnormal processing of speech during oddball target detection in schizophrenia. *NeuroImage* 20 (2), 889–897.
- Nygaard, M., Eichele, T., Loberg, E.M., Jorgensen, H.A., Johnsen, E., Kroken, R.A., Berle, J.O., Hugdahl, K., 2012. Patients with schizophrenia fail to up-regulate task-positive and down-regulate task-negative brain networks: an fMRI study using ICA analysis approach. *Front. Hum. Neurosci.* 6, 149.
- Ortuño, F., Alústiza, I., 2014. Aristotle got it right again! *Med. Hypotheses* 83, 509–510.

- Ortuño, F., Guillén-Grima, F., López-García, P., Gómez, J., Pla, J., 2011. Functional neural networks of time perception: challenge and opportunity for schizophrenia research. *Schizophr. Res.* 125 (2–3), 129–135.
- Radua, J., Mataix-Cols, D., 2009. Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br. J. Psychiatry* 195, 393–402.
- Radua, J., Mataix-Cols, D., 2012. Meta-analytic methods for neuroimaging data explained. *Biol. Mood Anxiety Disord.* 2, 2–6, 2012.
- Radua, J., Mataix-Cols, D., Phillips, M.L., El-Hage, W., Kronhaus, D.M., Cardoner, N., Surguladze, S., 2011. A new meta-analytic method for neuroimaging studies that combines reported peak coordinates and statistical parametric maps. *Eur. Psychiatr.* 27, 605–611.
- Radua, J., Romeo, M., Mataix-Cols, D., Fusar-Poli, P., 2013. A general approach for combining voxel-based meta-analysis conducted in different neuroimaging modalities. *Curr. Med. Chem.* 20, 462–466.
- Radua, J., Ojeda Del Pozo, N., Gómez, J., Guillén-Grima, F., Ortuño, F., 2014a. Meta-analysis of functional neuroimaging studies indicates that an increase of cognitive difficulty during executive tasks engages brain regions associated with time perception. *Neuropsychologia* 58, 14–22.
- Radua, J., Rubia, K., Canales-Rodríguez, E.J., Pomarol-Clotet, E., Fusar-Poli, P., Mataix-Cols, D., 2014b. Anisotropic kernels for coordinate based meta-analyses of neuroimaging studies. *Front. Psychiatr.* 5, 13.
- Sabri, M., Liebenthal, E., Waldron, E.J., Medler, D.A., Binder, J.R., 2006. Attentional modulation in the detection of irrelevant deviance: a simultaneous ERP/fMRI study. *J. Cognit. Neurosci.* 18, 689–700.
- Targum, S.D., Keefe, R.S., 2008. Cognition and schizophrenia: is there a role for cognitive assessments in diagnosis and treatment? *Psychiatry (Edgmont)* 5, 55–59.
- Uddin, L.Q., 2017. What is salience? Salience Network and the Human Brain. Elsevier, London, pp. 1–4.
- Umbricht, D., Krljes, S., 2005. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 76, 1–23.
- Volz, H.P., Nenadic, I., Gaser, C., Rammsayer, T., Häger, F., Sauer, H., 2001. Time estimation in schizophrenia: an fMRI study at adjusted levels of difficulty. *Neuroreport* 12, 313–316.
- Walsh, V., 2003. A theory of magnitude: common cortical metrics of time, space and quantity. *Trends Cogn. Sci.* 7, 483–488.

Wiener, M., Turkeltaub, P., Coslett, H.B., 2010. The image of time: a voxel-wise meta-analysis. *Neuroimage* 49, 1728–1740.

Wittmann, M., 2015. Modulations of the experience of self and time. *Conscious. Cogn.* 38, 172–181. Academic Press.

Wolf, D.H., Turetsky, B.I., Loughead, J., Elliott, M.A., Pratiwadi, R., Gur, R.E., Gur, R.C., 2008. Auditory oddball fMRI in schizophrenia: association of negative symptoms with regional hypoactivation to novel distractors. *Brain Imaging Behav.* 2 (2), 132–145.

Wynn, J.K., Jiménez, A.M., Roach, B.J., Korb, A., Lee, J., Horan, W.P., Ford, J.M., et al., 2015. Impaired target detection in schizophrenia and the ventral attentional network: findings from a joint event-related potential-functional MRI analysis. *Neuroimage Clin.* 9, 95–102.

## Anexo 2. Publicación 2: An fMRI Study Using a Combined Task of Interval Discrimination and Oddball Could Reveal Common Brain Circuits of Cognitive Change.



ORIGINAL RESEARCH  
published: 20 December 2021  
doi: 10.3389/fpsy.2021.786113



# An fMRI Study Using a Combined Task of Interval Discrimination and Oddball Could Reveal Common Brain Circuits of Cognitive Change

María Sol Garcés<sup>1,2,3</sup>, Irene Alústiza<sup>1,4\*</sup>, Anton Albajes-Eizaguirre<sup>5</sup>, Javier Goena<sup>3,4</sup>, Patricio Molero<sup>1,4</sup>, Joaquim Radua<sup>5,6,7</sup> and Felipe Ortuño<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Psychiatry and Clinical Psychology, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain, <sup>2</sup> Colegio de Ciencias Sociales y Humanidades, Universidad San Francisco de Quito USFQ, Quito, Ecuador, <sup>3</sup> Instituto de Neurociencias, Universidad San Francisco de Quito USFQ, Quito, Ecuador, <sup>4</sup> Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), Pamplona, Spain, <sup>5</sup> Imaging of Mood and Anxiety Related Disorders (IMARD) Group, d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBERSAM ES, Barcelona, Spain, <sup>6</sup> Early Psychosis: Interventions and Clinical-Detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, United Kingdom, <sup>7</sup> Department of Clinical Neuroscience, Centre for Psychiatric Research and Education, Karolinska Institutet SE, Solna, Sweden

### OPEN ACCESS

#### Edited by:

Patrice Páran,  
Institut National de la Santé et de la  
Recherche Médicale (INSERM), France

#### Reviewed by:

Valentina Clivio,  
Santa Lucia Foundation (FICCS), Italy  
Antoine Yrondi,  
Centre Hospitalier Universitaire de  
Toulouse, France

#### \*Correspondence:

Irene Alústiza  
iralustiza@unav.es  
Felipe Ortuño  
fortunos@unav.es

#### Specialty section:

This article was submitted to  
Aging Psychiatry,  
a section of the journal  
Frontiers in Psychiatry

Received: 29 September 2021

Accepted: 02 November 2021

Published: 20 December 2021

#### Citation:

Garcés MS, Alústiza I,  
Albajes-Eizaguirre A, Goena J,  
Molero P, Radua J and Ortuño F  
(2021) An fMRI Study Using a  
Combined Task of Interval  
Discrimination and Oddball Could  
Reveal Common Brain Circuits of  
Cognitive Change.  
Front. Psychiatry 12:786113.  
doi: 10.3389/fpsy.2021.786113

Recent functional neuroimaging studies suggest that the brain networks responsible for time processing are involved during other cognitive processes, leading to a hypothesis that time-related processing is needed to perform a range of tasks across various cognitive functions. To examine this hypothesis, we analyze whether, in healthy subjects, the brain structures activated or deactivated during performance of timing and oddball-detection type tasks coincide. To this end, we conducted two independent signed differential mapping (SDM) meta-analyses of functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies assessing the cerebral generators of the responses elicited by tasks based on timing and oddball-detection paradigms. Finally, we undertook a multimodal meta-analysis to detect brain regions common to the findings of the two previous meta-analyses. We found that healthy subjects showed significant activation in cortical areas related to timing and salience networks. The patterns of activation and deactivation corresponding to each task type partially coincided. We hypothesize that there exists a *time and change-detection* network that serves as a common underlying resource used in a broad range of cognitive processes.

**Keywords:** timing, oddball, saliency network, cognitive control, fMRI, SDM-PSI meta-analysis

## INTRODUCTION

The notion that the ability of the human mind to perceive changes in the environment depends on perception of time can be traced right back to the ancient philosopher Aristotle (1). We now distinguish two aspects to the perception of time, and, in modern terminology, the word *timing* refers to two subjective experiences: the impression of passage of time and the impression of how much time has passed, for example, the perceived duration of an event (2). As temporality is related to change, timing might be expected to be related to saliency processing, that is, to the detection of change, for example, detection of a stimulus that deviates from the norm (3).

It is well-documented that in humans, both timing and saliency processing are gradually acquired during normal development (4–6). Impairment in either ability has been associated with psychiatric and neurologic disease, such as schizophrenia (SZ) (3, 7–9). Other than the above correlations between timing and saliency processing, there are also a few studies that suggest the connection in a more direct manner (10–12). Both functions share neuroanatomical bases, and the way cognitive resources are allocated to each is joined (13).

The specific set of brain regions that constitute the neural substrate for timing have been elucidated by means of two meta-analysis studies of neuroimaging research (14, 15) and other relevant studies (16, 17). This infrastructure comprises cortical and subcortical regions: the supplementary motor area (SMA), the insula, the left inferior frontal region, the middle frontal gyrus, the left inferior parietal region, the left superior temporal gyrus, the right thalamus, the cerebellum, and the left putamen.

Timing clearly affects other cognitive functions, and this is reflected in the well-known Scalar Expectancy Theory (SET), for example, where timing is central to the model, which comprises a clock, working memory, and executive function (18, 19). It has been established that the cognitive domains for attention, working memory and executive functions require participation of functional aspects of timing and neuro-anatomical components of timing regions (20–22). A meta-analysis of functional neuroimaging studies (23) indicated that timing and other cognitive processes demanding cognitive control become interlinked when there is an increase in the level of difficulty or effort required.

For saliency processing, brain regions found to participate are the temporal parietal junction (TPJ), the anterior insula, the anterior middle frontal gyrus, the bilateral anterior cingulate cortex (ACC), and the SMA. The brain deals with saliency at two levels: there is a primitive level which operates before attention is invoked and at which change is simply detected, and there is a higher-order level which involves attention and links change with its implications such as goal-oriented responses (3). One of the main experimental designs used to examine the mechanisms of saliency or novelty detection is the oddball paradigm (24, 25). This technique consists in repeating an auditory or visual stimulus, referred to as the *standard* stimulus, and occasionally including a different stimulus, known as the *deviant* or *oddball* stimulus. Electroencephalographically, there are two distinct event-related potentials (ERPs) observed during saliency detection. One of these is the so-called P300 wave, which is generated infrequently in response to a stimulus that has cognitive relevance (i.e., a target stimulus); the other ERP is the mismatch negativity (MMN) potential, which is generated when something changes (an oddball stimulus) in a repeated sequence of pre-attentional stimuli (26).

Oddball detection tasks can be used to assess a person's performance at change detection. Might timing tasks be used for the same end? Underlying this question or hypothesis is the idea, introduced in the first paragraph, that temporality is related to change, and so timing might be expected to be related to saliency processing. To try to answer the question, we might determine whether the Saliency Network (SN) overlaps

neuro-anatomically with the timing network, that is, attempt to identify the functional regions active during saliency processing and timing in isolation of each other. Furthermore, it is also of interest to analyze the interrelationship between these two theoretically-separate cognitive functions: Are there any brain regions involved simultaneously by both?

We hypothesize that change detection paradigms such as oddball, context change deviants, and saliency paradigms are actually alluding to a basic underlying function of time processing, specifically, time discrimination. To test this hypothesis, we sought to determine whether the neural networks activated in oddball studies and those activated in time discrimination studies are the same. The main goal of this study was to identify any structures activated during both timing and oddball tasks. To this end, we carried out two Seed-based d-mapping (SDM-PSI) meta-analyses of neuroimaging studies assessing the brain response to temporal discrimination and oddball tasks. After this, we undertook a multimodal meta-analysis to identify any possible common features in the findings of the two previous task-specific SDM-PSI meta-analyses.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Selection

Two independent systematic, comprehensive literature searches were conducted for functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies in healthy volunteers using temporal discrimination and oddball tasks. The literature searches were conducted by means of the PubMed search engine from publications up to July 2021. A MeSH terms search strategy was adopted and filters for age and publication type were applied.

The search string for the timing studies search was: ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]) AND "Time Perception/physiology"[Mesh] NOT "Mental Disorders/diagnosis"[Mesh] NOT "Neurologic Manifestations/5diagnosis"[Mesh].

Two 132 papers were identified through a database search. Additionally, references from previous meta-analyses (14, 15, 27, 28) about time perception were reviewed for inclusion.

In the second search, for oddball studies, the search string (with corresponding keywords) used was: ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]) AND ("Event-Related") AND ("oddball") OR ("target detection") NOT "Mental Disorders/diagnosis"[Mesh] NOT "Neurologic Manifestations/diagnosis"[Mesh].

One 186 papers with oddball tasks were identified through database search and reviewed.

The studies that met the following inclusion criteria had been included in the analyses:

(a) studies using functional magnetic resonance imaging (fMRI) (any other neuroimaging technique were excluded, i.e., PET, SPECT); (b) studies using samples of healthy volunteers (studies that included both healthy and non-healthy subjects were excluded); (c) studies including more than five participants; (d) for the temporal domain, studies including a temporal discrimination perceptual supra-second task with at least one contrast of timing task (not contrast-rest); (e) for the saliency

domain, studies including oddball task with standard vs. target contrast (not standard-novel or target novel); (f) studies performed a whole-brain analyses (i.e., articles that performed only region of interest (ROI) or small volume correction (SVM) analysis have been excluded); (g) studies that provide peak coordinates and statistical parametric maps in the publication; (h) studies that use a constant statistical threshold for all regions of the brain; (i) studies that are peer-reviewed articles reporting novel data on temporal or saliency processing (qualitative studies, case reports, reviews, or meta-analyses, were excluded).

### Systematic Review

We applied the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) guidelines (29) for the literature screening and final selection. The procedure flow diagrams are available within the files: "Supplementary Material 1.1" (for temporal discrimination and oddball). Two independent researchers conducted the PubMed searches. Initially, the title and abstract of the studies were screened for keywords, if the study was eligible, the full text was analyzed. When decisions about inclusion or exclusion criteria differed between reviewers, the final decision was resolved by a consensus between the two reviewers.

### The Meta-Analyses

The current study followed the most recent guidelines for the meta-analysis (30). We conducted two independent SDM-PSI meta-analyses of fMRI studies that assessed brain response during temporal discrimination and oddball tasks in healthy subjects. For the statistical process of meta-analysis, we used version 6.21 of Seed-based d Mapping software (SDM-PSI; Voxel-based meta-analysis *via* permutation of subject images (PSI): Theory and implementation for SDM, <http://www.sdmproject.com>) (31–34).

SDM-PSI is a statistical technique for meta-analysis of neuroimaging studies (fMRI, PET, VBM, or DTI) concerned with brain activity or structure. SDM-PSI improves on older meta-analysis methods [ALE or Kendal Density Analysis (KDA)] by including statistical approaches to deal with between-study heterogeneity, missing information (multiple imputation techniques), and *p*-value correction (standard permutation tests); in addition, SDM-PSI makes it possible to do meta-regression and multimodal meta-analysis (23, 34).

Based on the MetaNSUE algorithm, SDM-PSI first imputes datasets from each study's peak coordinates and statistical maps, which we obtained from the published papers (35). Next, each imputed dataset is meta-analyzed using standard random-effects models. The results for the multiple imputed datasets are then combined (using Rubin's rules). Finally, SDM-PSI applies standard permutations testing to obtain values of statistical significance. In this study, the thresholds applied to the results were the default values proposed by the software ( $p < 0.005$  for the uncorrected *p*-values and  $p < 0.05$  for Threshold Free Cluster Enhancement (TFCE) corrected *p*-values of main analyses).

### Multimodal Meta-Analysis for Timing and Oddball Studies

The results of the above two independent timing and oddball detection meta-analyses were subjected to multimodal meta-analysis with a view to identifying any regions that became activated or deactivated during both tasks. In order to achieve this, the two BOLD maps, corresponding to the response to timing and the response to oddball detection, were effectively laid on top of each other and compared. The software, however, does not generate a map simply by calculating the most probable overlap; it takes into account the estimates of error in *p*-values in each separate meta-analysis (36).

## RESULTS

### Studies Included and Their Characteristics

Of the several 100 studies returned by PubMed, only 29 met the inclusion criteria. Of these, 11 examined timing (a total of 174 healthy subjects), and the other 18 studied oddball detection (225 healthy subjects), as shown in Tables 1, 2. From the oddball studies three studies were discarded due to some concerns in the reported coordinates and the lack of response from the authors after having contacted them for clarification. Therefore, only 26 studies were included (11 for timing and 15 for oddball). Please see Supplementary Material 1.2 for a report of the excluded studies and associated reasons for exclusion.

### Meta-Analysis Results for Timing Studies

There was significant activation in the right inferior frontal gyrus, triangular part (BA 45), and right middle frontal gyrus (BA 46), as shown in Table 3 and Figure 1. Please see Supplementary Material 2.1 for breakdown analysis. No hypoactivations were found. In a supplementary analysis applying  $p < 0.025$  for the uncorrected *p*-values of the main analyses and  $p < 0.05$  TFCE after the FWE correction, Supplementary Motor Area (SMA) (BA 6) activation was shown.

### Meta-Analysis Results for Oddball Studies

There was increased activation in the right and left insula (BA 48), right median cingulate/ paracingulate gyri, and left anterior thalamic projections as shown in Table 4 and Figure 2. Please see Supplementary Material 2.2 for breakdown analysis. No hypoactivations were found.

### Multimodal Meta-Analysis Results for Combined Timing and Oddball Studies

At TFCE corrected  $p < 0.05$  level of statistical significance, areas with overlapping of activation were right inferior frontal gyrus, opercular part (BA 48), and right middle frontal gyrus (BA 46), as shown in Table 5 and Figure 3. Please see Supplementary Material 2.3 for breakdown analysis. No hypoactivations were found.

## DISCUSSION

The main finding of the current study, that there was common engagement of certain neural regions when healthy subjects were

**TABLE 1 |** Studies of timing in HC included in our SDM-PSI meta-analysis.

References	Sample	Task	Included contrast
Coull et al. (37)	12 HC	A visual time attention task (temporal discrimination)	Increase in attention to time and increase attention to color
Coull et al. (39)	14 HC	A visual temporal discrimination task	Time vs. color and color vs. time
Coull et al. (39)	16 HC	A visual temporal discrimination	Time vs. color
Lewis and Miall (40) Exp. B	8 HC	Temporal discrimination task	Time vs. length
Livesey et al. (41) Exp. A	10 HC	A visual temporal discrimination task	Time vs. color
Monillon et al. (42)	17 HC	A visual temporal estimation task	Duration vs. color and color vs. duration
Pleuty et al. (43)	29 HC	A visual temporal estimation task	Duration vs. color and color vs. duration
Pouthas et al. (44)	6 HC	A visual temporal estimation task	Long vs. short duration
Rao et al. (45)	17 HC	An auditory temporal discrimination task	Time vs. control
Smith et al. (46)	20 HC	A visual temporal discrimination task	Temporal vs. order and order vs. discrimination
Wiener et al. (47)	25 HC	A visual temporal discrimination task	Time vs. color and color vs. time

HC, healthy controls

**TABLE 2 |** Studies of oddball in HC included in our SDM-PSI meta-analysis.

References	Sample	Task	Included contrast
Eichele et al. (48)	15 HC	An auditory oddball task	Target vs. standard
Fajkus et al. (49)	34 HC	A visual 3-stimulus oddball task	Target (infrequent) vs. baseline (frequent)
Friedman et al. (50)	15 HC	Auditory oddball task	Target vs. baseline
Gur et al. (51)	36 HC	A visual 3-stimulus oddball task	Target vs. standard
Horowitz et al. (52)	7 HC	An auditory oddball task	Target vs. baseline
Huettel et al. (53)	14 HC	A visual oddball task	Target vs. frequent
Linden et al. (54)	5 HC	An auditory oddball task	Target vs. non-target
Mantini et al. (55)	13 HC	A visual oddball task	Rare vs. frequent
Menon et al. (56)	11 HC	An auditory oddball task	Target vs. frequent
Mulert et al. (57)	9 HC	An auditory oddball task	Target vs. non-target
Müller et al. (58)	16 HC	An auditory oddball task	Target vs. standard
Petit et al. (59)	8 HC	An auditory oddball task	Attended deviant tones compared to standard tones
Sabri et al. (60)	17 HC	An auditory oddball task	Main effect of deviance vs. standards
Stevens et al. (61)	10 HC	An auditory oddball task	Standard and target
Warbrick et al. (62)	15 HC	A visual hybrid two choice reaction time-oddball task	Target vs. standard

HC, healthy controls

**TABLE 3 |** Brain regions engaged during timing tasks

Location	Peak			
	MNI	Z	P	Voxels
Right inferior frontal gyrus, triangular part, BA 45	52, 28, 4	5.545	0.000999987	1,487
Right middle frontal gyrus, BA 46	26, 42, 30	4.668	0.000999987	678

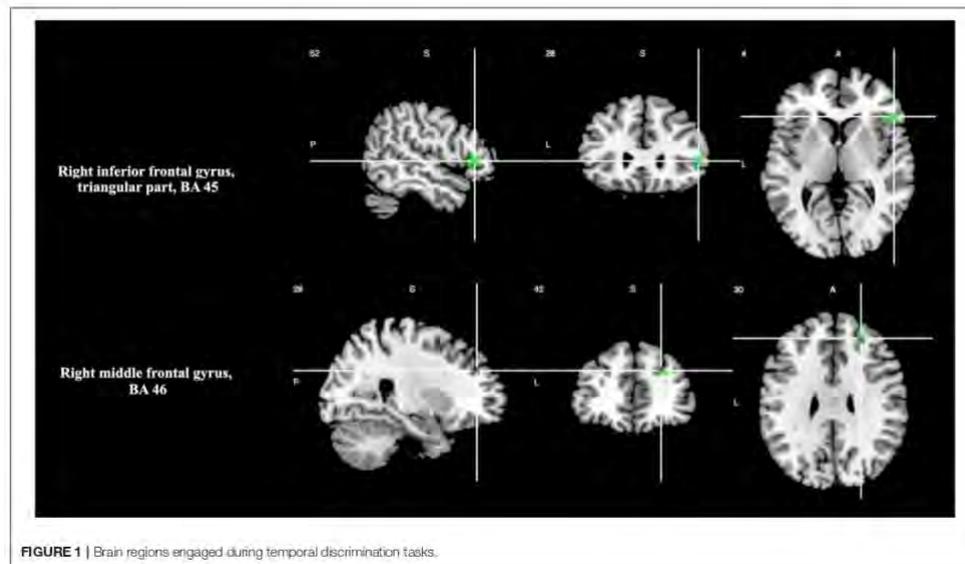
Threshold: voxel  $P < 0.0500$ , peak SDM- $Z > 1.000$ , cluster extent size  $\geq 10$  voxels. Breakdown regions with  $< 10$  voxels are not reported.

doing timing and oddball tasks, provides evidence that timing and salience processing are connected, as long as a cognitive effort is involved.

Our interest in the idea that timing is connected with detection of change originated with the observation that the timing activation-deactivation pattern changes with the level of cognitive effort required by the task, which led on to the

suggestion that there might be a temporal-cognitive control network (63). As salience processing is characterized by change detection, we hypothesized that timing regions overlap with salience processing regions.

Timing is a function implicated in multiple and diverse cognitive, affective, and regulatory processes. Previous studies have shown that the relationship between time perception and



**FIGURE 1** | Brain regions engaged during temporal discrimination tasks.

**TABLE 4** | Brain regions engaged during oddball detection tasks.

Location	Peak				Voxels
	MNI	Z	P		
Right insula, BA 48	40, -8, 12	8.095	0.000999987		19,652
Left insula, BA 48	-34, -8, 10	8.248	~0		13,842
Right median cingulate/paracingulate gyri	12, 4, 42	6.779	0.000999987		5,947
Left anterior thalamic projections	-10, 4, 12	4.619	0.007000029		1,193

Threshold: voxel  $P < 0.0500$ , peak  $SDM-Z > 1.000$ , cluster extent size  $\geq 10$  voxels. Breakdown regions with  $< 10$  voxels are not reported.

a range of cognitive functions is mediated by the increase of cognitive effort demanded by the task (64). Performing any cognitive task requires constant modulation of the level of effort to cope with changes occurring around us (65). In previous studies (9, 63, 66), we looked into the recruitment of temporal circuits in a wide range of cognitive processes involving cognitive control in healthy subjects finding a functional link and overlap between regions whenever a change in the level of cognitive effort occurred. Thus, it seems that appropriate cognitive functioning across different levels of difficulty requires the participation of functional and anatomical components of time perception (64). These previous findings of our team are consistent with the study of Livesey et al. (41), who reported that an increase in the difficulty of non-temporal tasks invoked the participation of the timing network. This reinforces the point that timing and change detection are interrelated. Thus, any mental process that involves change detection or that is activated by detection of change needs

to use timing processing, which, we hypothesize, is provided by an underlying temporal-saliency network.

In a previous SDM meta-analysis study, we addressed the question of whether a dysfunctional timing/change detection network underlies the cognitive impairment observed in SZ. We found a partial coincidence of dysfunction (hypoactivation in cortical and subcortical areas) during timing and change-detection tasks in SZ compared to healthy subjects (9). The study also suggested that there existed a group of brain regions that engaged both during timing and oddball tasks in normal cognition, and it was in order to investigate this further, that we performed the current study. More precisely, the objective of the current meta-analysis is to examine whether traditional taxonomies of timing (perceptual and supra-second) and saliency functions purporting discrete modular cognitive domains are supported by a superordinate cognitive control system that

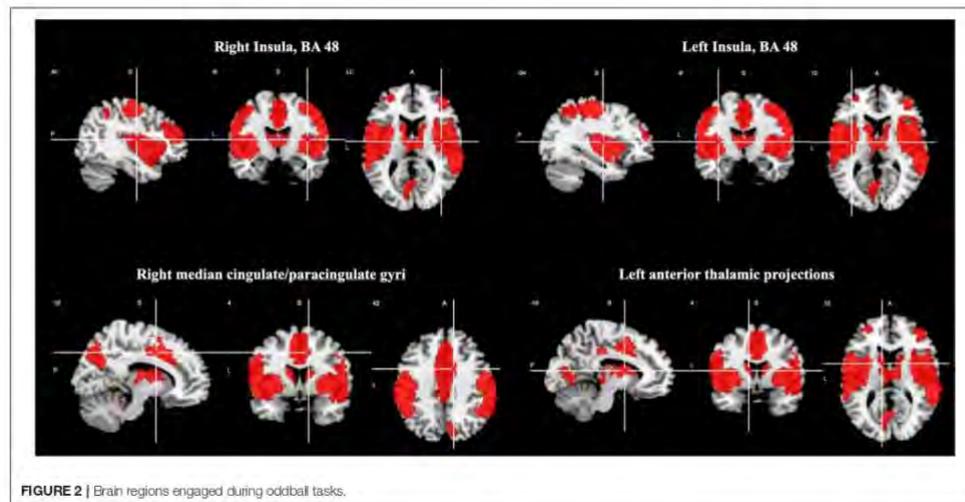


FIGURE 2 | Brain regions engaged during oddball tasks.

TABLE 5 | Brain regions engaged during timing and oddball detection tasks.

Location	Peak	
	MNI	Voxels
Right inferior frontal gyrus, opercular part, BA 48	48, 16, 4	1,012
Right middle frontal gyrus, BA 46	40, 42, 22	271

Threshold: voxel  $P < 0.0500$ , peak  $SDM-Z > 1.000$ , cluster extent size  $\geq 10$  voxels. Breakdown regions with  $< 10$  voxels are not reported.

is engaged during the performance of a range of timing and oddball tasks.

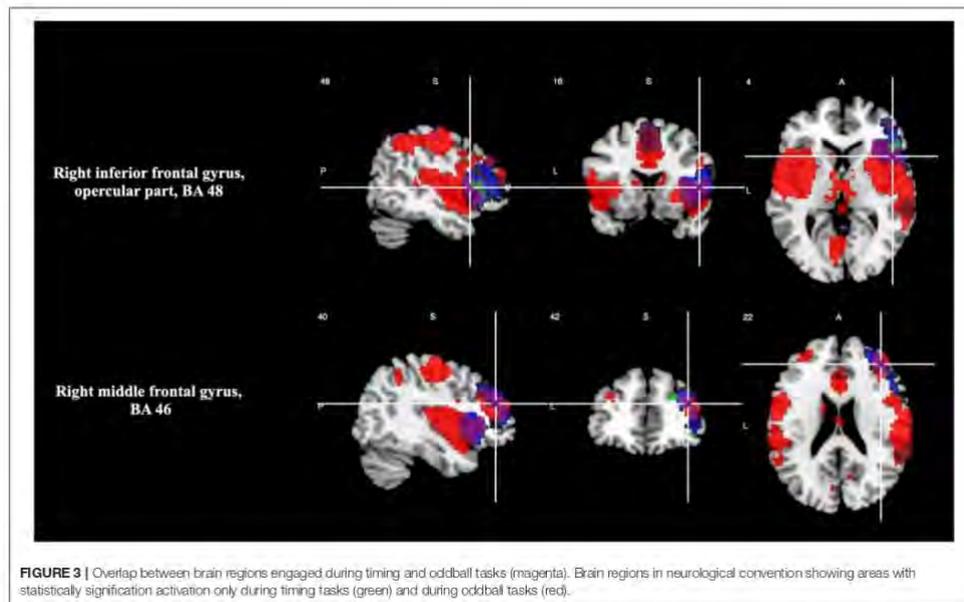
For timing tasks, our results, based on a larger number of published fMRI data sets than our previous meta-analysis (15), which was also carried out to explore the neuroanatomical basis of timing, further confirm the participation of regions of the temporality circuit. These regions include the right middle (BA 46) and inferior frontal gyrus, triangular part (BA 45).

In contrast to our previous meta-analysis, the current one did not detect the cerebellum, parietal, temporal, and subcortical regions. An interpretation for this failure is that unlike the first, the present meta-analysis included only studies with perceptual and suprasedond temporal discrimination tasks (requires participants to compare two-time intervals). Our findings are also in agreement with those shown by Wiener et al. (14), Nani et al. (27), and Cona et al. (28). For example, the mentioned frontal (BA45, BA46) is involved in their analysis of supra-second perceptual timing tasks. In contrast the absent regions in our analysis (cerebellum, parietal, temporal, and subcortical) are showed in their analysis of sub-second or motor timing data dimensions: stimulus duration (sub- vs.

supra-second) and the nature of response (motor vs. perceptual). Therefore, differences regarding the participation of regions congruent with the temporality circuit between our findings and those reported by previous meta-analyses may be due to the inclusion of studies that address different modalities of timing tasks.

Our analysis of temporal discrimination tasks yielded no significant activation of the SMA at the level of  $p < 0.005$  uncorrected  $p$ -values and TFCE  $p < 0.05$  corrected  $p$ -values, failing to replicate the results of numerous meta-analyses (14, 27, 28). However, SMA activation was shown at the level of  $p < 0.025$  uncorrected  $p$ -values and TFCE  $p < 0.05$  corrected  $p$ -values. A possible explanation for this discrepancy could be found in the test of spatial convergence used to estimate the statistical significance of the results by most of the available CBMA methodologies. As recently shown, this test of spatial convergence may rely on assumptions commonly not met by real data. The violation of such assumptions has been proven to make the results of this permutation test either conservative or liberal, depending on which assumption was not met (34). Moreover, the statistical significance of the results estimated by the test has been proven to be sensitive to the number of effects present in the brain: the more effects present, the lower the significance estimated (34). We apply a new algorithm (SDM-PSI) that includes standard permutations of subject images, accurate control of the few, and the usage of Threshold-free Cluster Enhancement (TFCE) (67). Thus, SDM-PSI overcomes the drawbacks by the standard permutations test in order to estimate the statistical significance  $p$ -values, increasing sensibility, and power.

There was a pattern of activation in several superior, middle and lower frontal regions, in regions of the parietal and occipital



lobes and insula with oddball tasks. These areas correspond with the areas that mediate the salience circuit (such as the anterior cingulate cortex, anterior insula, and sub-lenticular extended amygdala) (68).

The meta-analyses for just timing tasks and for just oddball tasks, indicate that oddball style tasks engage some regions associated with timing. The multimodal meta-analysis for combined timing and oddball studies confirms this observation: subjects showed significant ( $p < 0.05$ ) activation in timing-related areas (particularly, the middle and inferior frontal gyrus) and at the local peak level of the insula. Not all neural regions of both the timing and salience processing circuits were detected as being activated; however, the degree of overlapping of activation patterns recorded during timing and oddball tasks supports the hypothesis that an integral timing and salience/change processing circuit exists.

The existence of an integral time and change processing circuit leads to the idea that such a circuit can be used by and underlies other kinds of cognitive task: any task involving change detection. Because cognitive control depends on the detection of change in the level of cognitive effort demanded, we suggest that cognitive control, too, must invoke the time and change processing circuit, and this idea leads on further to a putative temporal-salience-cognitive control network.

Our findings show region similarities with three of the six differentiated neural circuits suggested by Williams (68) ("Default Mode," "Salience," "Threat," "Reward," "Attention," and

"Cognitive Control"), specifically with Salience, Attention and Cognitive Control networks. An implication of this is that tasks that make use of the Salience, Attention, and Cognitive Control networks involve aspects of temporality and/or change.

The observation that the processing of timing and the processing of change detection uses the same set of brain regions can be explained by supposing that both types of processing depend on the same or similar set of cognitive abilities; both require, for example, working memory and attention, and both involve executive functions. Our results, to some degree, support such an explanation. We found that brain regions (such as frontal) that are classically thought of as being cognitive-related were active during timing tasks, and regions (such as frontal regions and insula) that are regarded as being principally concerned with timing were busy during oddball tasks. Both groups of regions are partially subsumed within the circuit for attention, which includes regions in the medial superior frontal cortices, anterior insula, anterior inferior parietal lobule and precuneus (68).

Matthews and Meck (69) proposed a framework that connects time perception with other cognitive domains by suggesting a processing principle that outlines some of the links between them. Even though they claim that non-temporal variables affect subjective estimation of time, they do not rule out the possibility that subjective estimation of duration may affect perceptual saliency of stimuli and information extraction, as is implied to be the case under our hypothesis that

the time and change circuit modulates other non-temporal cognitive functions.

Karmakar and Buonomano (70) examine an alternative to a clock-based timing mechanism for mental processing. They propose that the neural circuits responsible for timing, as well as intrinsically representing time, primarily process other non-temporal information such as stimulus features. Regarding this view, Muller and Nobre (71) suggest that a dedicated timing mechanism may be embedded in the processing of other stimuli attributes; therefore, timing processes take place in time, without necessarily coding time *per se*. Gell (72) postulates that perception is intrinsically time-perception, as time is an inextricable feature of any perceptual process. Previously, Fraisse (73) proposed that time perception resides in the detection of change through the integration of stimuli.

### Saliency Network

Regarding the relationship between the saliency network and cognitive effort, Lamichhane et al. (74) showed that SN activity is linked to task difficulty, as sensory integration of a salient stimulus to the task requires a higher level of effort and network engagement. Our results concur. Lamichhane et al. (74) found evidence of a relationship between an increase in activity in the anterior insula (AI) along with in the dorsal anterior cingulate cortex (dACC) and an increase in task difficulty, suggesting a central role of the AI in the integration of sensory inputs and cognition. The information processing described not only depends on the AI alone; it is supported by the AI's frontal, parietal, and temporal efferent and afferent projections and by its functional connectivity with other networks (74–76).

The human insula is implicated in multiple brain functions (77). Nieuwenhuys (78) described around 20 different insular functions. The AI is a structural member of the SN, responsible for target detection (79). Within saliency functions, the AI is involved in bottom-up novelty detection, modulation of autonomic reactivity to salient stimuli, and accessibility to attentional working memory resources during saliency detection (79). Additionally, the AI coordinates activity changes across networks, an aspect of cognitive control to which the SN contributes (80).

Note that our results found activation of the left insula without specification of subdivisions; the left insula includes both anterior and posterior components (81).

### Cognitive Control

The activation pattern for cognitive control overlaps and extends beyond regions that are expected for a "multiple-demand system" operative for attentional activity (82). This suggests there is some other common process that is even more widely demanded than attention.

Several studies (64, 83, 84) suggest the existence of a superordinate cognitive control network that involves DLPFC, medial frontal cortex (including the anterior cingulate cortex [ACC]), parietal cortex, motor areas, and cerebellum) that support a broad range of high-level cognitive functions (that is, the executive functions). Our team's previous studies provided evidence of the existence of the aforementioned network and

indicated it included additional regions [medial frontal (SMA), temporal insula, and basal ganglia]. We proposed that the network was essentially a temporal-cognitive control circuit rather than a circuit specifically controlling executive functions (63, 64). This idea of a temporal-cognitive control network derived from the observations that there was participation of various cognitive processes during time perception tasks and that there was an engagement of temporal processing during non-temporal cognitive tasks when those tasks switched in level of difficulty (64).

Some researchers regard the various areas that comprise the multiple demand network (frontal and parietal) as part of a single dedicated network. There is, however, evidence that these regions also participate in partially separate control networks: the cingulo-opercular (CO), frontoparietal (FP) (85), salience (86), and dorsal and ventral attention networks (87). On the basis of findings in transcranial magnetic stimulation studies (88), it is reasonable to suggest that these networks dynamically interact and integrate into certain contexts when task complexity increases. This interaction may be required for the coordination, updating, and maintenance of information relevant to the task as well as for execution of the task (89). Of the above-mentioned networks, the SN may be involved in regulating changes in functional connectivity between other networks throughout the brain (79). Gratton et al. (90) discuss how network interactions occur and whether some particular regions are critical for this interaction; the authors propose that there are specific hubs that act as mediators of interaction and that play a role in information transfer between networks.

We propose that the timing network implied by our results be regarded as one more of the partially separate control networks discussed above. Under this view, and with respect to executive cognitive functions, the timing network interacts with other brain networks to deal with changes in task difficulty. In our results, not all of the structures of the overarching cognitive control network were activated. So we suggest that those structures that were activated and that overlapped with structures in the saliency network be provisionally regarded as the hubs of the timing network because they are the structures that appear to participate in the timing network's different interactions with other regions.

### Implications for Schizophrenia

Schizophrenia is associated with deficits in multiple cognitive processes. Previous meta-analyses have shown an interrelationship between temporal, cognitive control (63) and saliency processing in SZ (9). From these findings, we proposed the existence of a temporal-cognitive control network and a temporal-change detection network. Furthermore, exploring if a relationship between these networks is also present in normality allowed us to strengthen the hypothesis that timing is a primary cognitive domain that underlies and influences other cognitive processes. Moreover, timing structures overlap and contribute to other networks, and proper interaction is necessary for normal cognitive functioning. Therefore, assessing timing deficits as a potential biomarker for SZ may have a clinical implication in the pathology's diagnosis and treatment course.

### Additional Considerations

The study of timing is challenging due to the marked individual differences as well as to the liability across changes in experimental tasks (91). To address this heterogeneity in research and study, new integrative approaches are emerging. Researchers are increasingly supplementing the traditional approaches and simultaneously applying behavioral, neuroimaging, pharmacological, and genetic techniques. Individual differences could be linked to time perception through the study of genetic variation as human cognitive performance is highly variable and under strong genetic control, as well brain synchronism in time perception has shown genetic influence (92). Studies of different disorders related to cognitive impairment (Alzheimer's, schizophrenia, and muscular dystrophy) have shown that animal models are suitable for studying several dimensions of genetic, behavioral, and neural pathways underlying the expression of psychopathology (93–95). The integration of methods will allow a better understanding of neurotypical and psychopathological time processing.

In summary, our findings support the hypothesis that there exists a *time and change-detection network* that overlaps with other cognitive networks and is used during cognitive tasks in general for timing and detection of change and is also evoked whenever a variation of task difficulty occurs. Furthermore, we believe that this framework can provide an account of timing in neurotypical adults and may provide novel insights into the neural basis of disorders of timing, as a primary cognitive domain that underlies or broadly influences other cognitive processes.

### Limitations

Meta-analysis as a technique has various limitations. The data is less accurate for coming from various independent studies. Results tend to be less precise, especially with peak-based meta-analysis, because results are based on published coordinates as opposed to raw statistical brain maps. With a voxel-wise approach, as used in this study, the technique errs toward a failure to detect a region rather than to give false positives (34). There was only a small number of publications appropriate for inclusion in our meta-analysis, and therefore the results need to be regarded with circumspection until confirmed by further study.

Another important consideration when interpreting our results is that while fMRI techniques allow us to detect regions involved in cognitive functions from which we infer relationships, we cannot establish functional interconnectivity in a sense defined by graph theory.

The present study focuses on the relationship between temporal discrimination and attentional change detection, but it would also be interesting to study the relationship between temporal discrimination and the neurophysiological paradigms of evoked potentials such as MMN. Unfortunately, we were unable to include MMN studies in our meta-analysis because we found only three papers that complied with the inclusion criteria.

### CONCLUSIONS

By conducting two independent paradigm-specific meta-analyses and a multimodal conjunct analysis, the current study explores

the relationship between the brain networks involved during oddball and time discrimination tasks in healthy subjects. We propose that timing circuits underlie any cognitive task as long as it involves change detection. Our results from this and previous studies suggest that timing is related to cognitive control and salience detection as both implicate change: in cognitive effort and in perceptual content, respectively. These findings support the hypothesis that a wider time and change-detection network that serves as a common underlying resource for other cognitive domains exists. However, our results are preliminary, and further studies are required to assess the specific role of timing in healthy and altered cognition. To verify our hypothesis and to enable application of graph theory, neuroimaging studies into concurrent execution of oddball and time discrimination tasks are required. Meanwhile, the hypothesis that there exists a time and change-detection network might be useful to initiatives focussing on improving our knowledge of the connectome in both health (i.e., functional Human Connectome) and disease [i.e., The Research Domain Criteria (RdoC)] (96).

Common models of human cognition have been proposed as candidates for the large-scale brain functional architecture. These models can be used for reproducing human-like artificial intelligence for research and clinical purposes (97). By identifying the cognitive primary domains that subservise the functionality of higher cognition, it is possible to refine neuroarchitecture models and establish a framework to further understand cognitive impairment in several psychopathologies. Unraveling the building blocks of cognition, as we proposed in the current study with the change-detection network, would contribute to expand our comprehension of cognitive neuroscience and find new approaches for clinical intervention.

### DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/**Supplementary Material**, further inquiries can be directed to the corresponding authors.

### ETHICS STATEMENT

Ethical review and approval was not required for the study on human participants in accordance with the local legislation and institutional requirements. Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

MG, IA, and FO designed and researched the review and meta-analysis. MG, AA-E, and JR conducted the two independent signed differential mapping (SDM) meta-analyses, developed the Images, and supervised the correct application of PRISMA criteria to select articles. MG wrote the first draft of the manuscript and re-drafted the manuscript. IA, FO, PM, and JG

commented and corrected the manuscript and commented and approved the second draft. All authors contributed substantially to the manuscript, addressing different tasks, and have approved the final manuscript.

## FUNDING

This research has been financed by a project of the Carlos III Health Institute. Health Institutions (Project File Number: P117/00240). Funded by Instituto de Salud Carlos III and co-funded by European Union (ERDF/ESF, "A way to make Europe"). Additional funding

was provided by Universidad San Francisco de Quito, USFQ-COCISOH Grants.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank David Burdon for English proofreading.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.786113/full#supplementary-material>

## REFERENCES

- Aristotle. "Physics." In: Barnes J, editor. *The Complete Works of Aristotle: The Revised Oxford Translation*. Princeton, NJ: Princeton University Press (1984). p. 315–416. doi: 10.1515/9781400835843-010
- Buonomano D. *Your Brain is a Time Machine: The Neuroscience and Physics of Time*. New York, NY: W. W. Norton & Company (2017).
- Menon V. "Salience Network." In: Toga AW, editor. *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*. Cambridge, MA: Academic Press; Elsevier (2015). p. 597–611. doi: 10.1016/B978-0-12-397025-1.00052-X
- Buhusi C, Meck W. What makes us tick? functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat Rev Neurosci*. (2005) 6:755–65. doi: 10.1038/nrn1764
- Brannon E, Libertus M, Meck W, Woldorff M. Electrophysiological measures of time processing in infant and adult brains: weber's law holds. *J Cogn Neurosci*. (2008) 20:93–203. doi: 10.1162/jocn.2008.20016
- Merchant H, Harrington DL, Meck WH. Neural basis of the perception and estimation of time. *Annu Rev Neurosci*. (2013) 36:313–36. doi: 10.1146/annurev-neuro-062012-170349
- Ciullo V, Spalletta G, Caltagirone C, Jorge R, Piras F. Explicit time deficit in schizophrenia: systematic review and meta-analysis indicate it is primary and not domain specific. *Schizophr Bull*. (2015) 42:505–18. doi: 10.1093/schbul/sbv104
- Smieskova R, Roiser JP, Chaddock CA, Schmidt A, Harrisberger F, Bendfeldt K, et al. Modulation of motivational salience processing during the early stages of psychosis. *Schizophr Res*. (2015) 166:17–23. doi: 10.1016/j.schres.2015.04.036
- Alústiza I, Garcés MS, Solanes A, Goena J, Ortuño M, Molero R et al. Aberrant timing and oddball detection in schizophrenia: findings from a signed differential mapping meta-analysis. *Heliyon*. (2018) 4:01004. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e01004
- New J, Scholl B. Subjective time dilation: spatially local, object-based, or a global visual experience? *J Vis*. (2009) 9:1–11. doi: 10.1167/9.2.4
- Mikell CB, Sheehy JP, Youngerman BE, McGovern RA, Wojtasiewicz TJ, Chan AK, et al. Features and timing of the response of single neurons to novelty in the substantia nigra. *Brain Res*. (2014) 1542:79–84. doi: 10.1016/j.brainres.2013.10.033
- Wittmann M. Modulations of the experience of self and time. *Conscious Cogn*. (2015) 38:172–81. doi: 10.1016/j.concog.2015.06.008
- Uddin LQ. *Salience Network and the Human Brain*. Cambridge, MA: Academic Press; Elsevier (2017). p. 1–4. doi: 10.1016/B978-0-12-804593-0.00001-1
- Wiener M, Turkeltaub P, Coslett HB. The image of time: a voxel-wise meta-analysis. *Neuroimage*. (2010) 49:1728–40. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.09.064
- Ortuño F, Guillén-Grima E, López-García P, Gómez J, Pla J. Functional neural networks of time perception: challenge and opportunity for schizophrenia research. *Schizophr Res*. (2011) 125:129–35. doi: 10.1016/j.schres.2010.10.003
- Coull JT, Vidal F, Burle B. When to act, or not to act: that's the SMA's question. *Curr Opin Behav Sci*. (2016) 8:14–21. doi: 10.1016/j.cobehs.2016.01.003
- Ciullo V, Piras F, Vecchio D, Banaj N, Coull JT, Spalletta G. Predictive timing disturbance is a precise marker of schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*. (2018). 12:42–9. doi: 10.1016/j.scog.2018.04.001
- Treisman M. Temporal discrimination and the indifference interval: implications for a model of the "internal clock." *Psychol Monogr*. (1963) 77:1–31. doi: 10.1037/h0093864
- Allman MJ, Meck WH. Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. *Brain*. (2012) 135:656–77. doi: 10.1093/brain/awr210
- Gómez J, Marin-Méndez I, Molero R, Atakan Z, Ortuño F. Time perception networks and cognition in schizophrenia: a review and a proposal. *Psychiatry Res*. (2014) 220:737–44. doi: 10.1016/j.psychres.2014.07.048
- Droit-Volet S, Wearden JH, Zelanti PS. Cognitive abilities required in time judgment depending on the temporal tasks used: a comparison of children and adults. *Q J Exp Psychol*. (2015) 68:2216–42. doi: 10.1080/17470218.2015.1012087
- Ustün S, Kale EH, Çiçek M. Neural networks for time perception and working memory. *Front Hum Neurosci*. (2017) 11:83. doi: 10.3389/fnhum.2017.00083
- Radua J, Mataix-Cols D. Meta-analytic methods for neuroimaging data explained. *Biol Mood Anxiety Disord*. (2012) 2:6. doi: 10.1186/2045-5380-2-6
- Näätänen R, Kujala T, Escera C, Baldegweg T, Kreegipuu K, Carlson S, et al. The mismatch negativity (MMN)—a unique window to disturbed central auditory processing in ageing and different clinical conditions. *Clin Neurophysiol*. (2012) 123:424–58. doi: 10.1016/j.clinph.2011.09.020
- Nelken I. Stimulus-specific adaptation and deviance detection in the auditory system: experiments and models. *Biol Cybern*. (2014) 108:655–63. doi: 10.1007/s00422-014-0585-7
- Gaebler AJ, Mathiak K, Koten JW Jr, König AA, Koush Y, Weyer D, et al. Auditory mismatch impairments are characterized by core neural dysfunctions in schizophrenia. *Brain*. (2015) 138:1410–23. doi: 10.1093/brain/awv049
- Nani A, Manuella J, Liloia D, Duca S, Costa T, Cauda E. The neural correlates of time: a meta-analysis of neuroimaging studies. *J Cogn Neurosci*. (2019) 31:1796–826. doi: 10.1162/jocn\_a\_01459
- Goni G, Wiener M, Scarpazza C. From ATOM to GradiATOM: cortical gradients support time and space processing as revealed by a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*. (2021) 224:117407. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117407
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. (2021) 372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
- Müller VI, Cieslik EC, Laird AR, Fox PT, Radua J, Mataix-Cols D, et al. Ten simple rules for neuroimaging meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. (2018) 84:151–61. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.11.012
- Radua J, Mataix-Cols D. Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*. (2009) 195:393–402. doi: 10.1192/bjp.bp.108.055046
- Radua J, Mataix-Cols D, Phillips ML, Eij-Hage W, Kronhaus DM, Cardoner N, et al. A new meta-analytic method for neuroimaging studies that combines reported peak coordinates and statistical parametric maps. *Eur Psychiatry*. (2012) 27:605–11. doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.04.001

33. Radua J, Rubia K, Canales-Rodríguez EJ, Pomarol-Clotet E, Fusar-Poli P, Mataix-Cols D. Anisotropic kernels for coordinate-based meta-analyses of neuroimaging studies. *Front Psychiatry*. (2014) 5:13. doi: 10.3389/fpsy.2014.00013
34. Albajes-Eizaguirre A, Solanes A, Vieta E, Radua J. Voxel-based meta-analysis via permutation of subject images (PSI): theory and implementation for SDM. *NeuroImage*. (2019) 186:174–84. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.10.077
35. Albajes-Eizaguirre A, Solanes A, Radua J. Meta-analysis of non-statistically significant unreported effects. *Stat Methods Med Res*. (2019) 28:3741–54. doi: 10.1177/0962280218811349
36. Radua J, Romeo M, Mataix-Cols D, Fusar-Poli P. A general approach for combining voxel-based meta-analysis conducted in different neuroimaging modalities. *Curr Med Chem*. (2013) 20:462–6. doi: 10.2174/0929867311320030017
37. Coull JT, Vidal F, Nazarian B, Macar F. Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation. *Science*. (2004) 303:1506–8. doi: 10.1126/science.1091573
38. Coull JT, Nazarian B, Vidal F. Timing, storage, and comparison of stimulus duration engage discrete anatomical components of a perceptual timing network. *J Cogn Neurosci*. (2008) 20:2185–97. doi: 10.1162/jocn.2008.20153
39. Coull JT, Hwang HJ, Leyton M, Dagher A. Dopamine precursor depletion impairs timing in healthy volunteers by attenuating activity in putamen and supplementary motor area. *J Neurosci*. (2012) 32:16704–15. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1258-12.2012
40. Lewis PA, Miall RC. Brain activation patterns during measurement of sub- and supra-second intervals. *Neuropsychologia*. (2003) 41:1583–92. doi: 10.1016/S0028-3932(03)00118-0
41. Livesey AC, Wall MB, Smith AT. Time perception: manipulation of task difficulty dissociates clock functions from other cognitive demands. *Neuropsychologia*. (2007) 45:321–31. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.033
42. Morillon B, Kell CA, Giraud AL. Three stages and four neural systems in time estimation. *J Neurosci*. (2009) 29:14803–11. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3222-09.2009
43. Pfeuty M, Dilharreguy B, Gerlier L, Allard M. fMRI identifies the right inferior frontal cortex as the brain region where time interval processing is altered by negative emotional arousal. *Hum Brain Mapp*. (2015) 36:981–95. doi: 10.1002/hbm.22680
44. Pouthas V, George N, Poline JB, Pfeuty M, Vandemoortele PF, Hugueville L, et al. Neural network involved in time perception: an fMRI study comparing long and short interval estimation. *Hum Brain Mapp*. (2005) 25:433–41. doi: 10.1002/hbm.20126
45. Rao SM, Mayer AR, Harrington DL. The evolution of brain activation during temporal processing. *Nat Neurosci*. (2001) 4:317–23. doi: 10.1038/85191
46. Smith A, Taylor E, Lidzba K, Rubia K. A right hemispheric frontocerebellar network for time discrimination of several hundreds of milliseconds. *NeuroImage*. (2003) 20:344–50. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00337-9
47. Wiener M, Lee YS, Lohoff FW, Coslett HB. Individual differences in the morphometry and activation of time perception networks are influenced by dopamine genotype. *NeuroImage*. (2014) 89:10–22. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.11.019
48. Eichele T, Specht K, Moosmann M, Jongsma ML, Quiroga RQ, Nordby H, et al. Assessing the spatiotemporal evolution of neuronal activation with single-trial event-related potentials and functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2005) 102:17798–803. doi: 10.1073/pnas.0505508102
49. Fajkus J, Mikl M, Shaw DJ, Brázdl M. An fMRI investigation into the effect of preceding stimuli during visual oddball tasks. *J Neurosci Methods*. (2015) 251:56–61. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.05.005
50. Friedman D, Goldman R, Stern Y, Brown TR. The brain's orienting response: An event-related functional magnetic resonance imaging investigation. *Hum Brain Mapp*. (2009) 30:1144–54. doi: 10.1002/hbm.20587
51. Gur RC, Turetsky BL, Loughhead J, Waxman J, Snyder W, Ragland JD, et al. Hemodynamic responses in neural circuitries for detection of visual target and novelty: an event-related fMRI study. *Hum Brain Mapp*. (2007) 28:263–74. doi: 10.1002/hbm.20319
52. Horovitz SG, Skudlarski P, Gore JC. Correlations and dissociations between BOLD signal and P300 amplitude in an auditory oddball task: a parametric approach to combining fMRI and ERP. *Magn Reson Imaging*. (2002) 20:319–25. doi: 10.1016/S0730-725X(02)00496-4
53. Huettel SA, Misiurek J, Jurkowski AJ, McCarthy G. Dynamic and strategic aspects of executive processing. *Brain Res*. (2004) 1000:78–84. doi: 10.1016/j.brainres.2003.11.041
54. Linden DE, Prvulovic D, Formisano E, Völlinger M, Zanella FE, Goebel R, et al. The functional neuroanatomy of target detection: an fMRI study of visual and auditory oddball tasks. *Cereb Cortex*. (1999) 9:815–23. doi: 10.1093/cercor/9.8.815
55. Mantini D, Corbetta M, Perrucci MG, Romani GL, del Gratta C. Large-scale brain networks account for sustained and transient activity during target detection. *NeuroImage*. (2009) 44:265–74. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.08.019
56. Menon V, Ford JM, Lim KO, Glover GH, Pfefferbaum A. Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection. *Neuroreport*. (1997) 8:3029–37. doi: 10.1097/00001756-199709290-00007
57. Mulert C, Jäger L, Schmitt R, Busfeld P, Pogarell O, Möller HJ, et al. Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *NeuroImage*. (2004) 22:83–94. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.10.051
58. Müller BW, Stude P, Nebel K, Wiese H, Ladd ME, Forsting M, et al. Sparse imaging of the auditory oddball task with functional MRI. *Neuroreport*. (2003) 14:1597–601. doi: 10.1097/00001756-200308260-00011
59. Petit L, Simon G, Joliot M, Andersson F, Bertin T, Zago L, et al. Right hemisphere dominance for auditory attention and its modulation by eye position: an event related fMRI study. *Restor Neurol Neurosci*. (2007) 25:211–25.
60. Sabri M, Humphries C, Binder JR, Liebenthal E. Neural events leading to and associated with detection of sounds under high processing load. *Hum Brain Mapp*. (2013) 34:587–97.
61. Stevens AA, Skudlarski P, Gatenby JC, Gore JC. Event-related fMRI of auditory and visual oddball tasks. *Magn Reson Imaging*. (2000) 18:495–502. doi: 10.1016/S0730-725X(00)00128-4
62. Warbrick T, Mobascher A, Brinkmeyer J, Musso F, Richter N, Stoecker T, et al. Single-trial P3 amplitude and latency informed event-related fMRI models yield different BOLD response patterns to a target detection task. *NeuroImage*. (2009) 47:1532–44. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.082
63. Alústiza I, Radua J, Albajes-Eizaguirre A, Dominguez M, Aubá E, Ortuño F. Meta-analysis of functional neuroimaging and cognitive control studies in schizophrenia: preliminary elucidation of a core dysfunctional timing network. *Front Psychol*. (2016) 7:192. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00192
64. Radua J, del Pozo NO, Gómez J, Guillen-Grima F, Ortuño F. Meta-analysis of functional neuroimaging studies indicates that an increase of cognitive difficulty during executive tasks engages brain regions associated with time perception. *Neuropsychologia*. (2014) 58:14–22. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.03.016
65. Ortuño F, Alústiza I. Aristotle got it right again! *Med Hypotheses*. (2014) 83:509–10. doi: 10.1016/j.mehy.2014.07.014
66. Alústiza I, Radua J, Pla M, Martín R, Ortuño F. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of timing and cognitive control in schizophrenia and bipolar disorder: evidence of a primary time deficit. *Schizophr Res*. (2017) 188:21–32. doi: 10.1016/j.schres.2017.01.039
67. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*. (2009) 44:83–98. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.03.061
68. Williams L. Defining biotypes for depression and anxiety based on large-scale circuit dysfunction: a theoretical review of the evidence and future directions for clinical translation. *Depress Anxiety*. (2017) 34:9–24. doi: 10.1002/da.22556
69. Matthews WJ, Meck WH. Temporal cognition: connecting subjective time to perception, attention, and memory. *Psychol Bull*. (2016) 142:865–907. doi: 10.1037/bul0000045

70. Karmarkar UR, Buonomano DV. Timing in the absence of clocks: encoding time in neural network states. *Neuron*. (2007) 53:427–38. doi: 10.1016/j.neuron.2007.01.006
71. Muller T, Nobre AC. Perceiving the passage of time: neural possibilities. *Ann N Y Acad Sci*. (2014) 1326:60–71. doi: 10.1111/nyas.12545
72. Gell A. *The Anthropology of Time: Cultural Constructions of Temporal Maps and Images*. Oxford: Berg (1992).
73. Fraisse P. Perception and estimation of time. *Annu Rev Psychol*. (1984) 35:1–36. doi: 10.1146/annurev.ps.35.020184.000245
74. Lamichhane B, Adhikari BM, Dhamala M. Salience network activity in perceptual decisions. *Brain Connect*. (2016) 6:558–71. doi: 10.1089/brain.2015.0392
75. Chang L, Yarkoni T, Khaw M, Sanfey A. Decoding the role of the insula in human cognition: functional parcellation and large-scale reverse inference. *Cereb Cortex*. (2012) 23:739–49. doi: 10.1093/cercor/bh065
76. Namkung H, Kim S, Sawa A. The insula: an underestimated brain area in clinical neuroscience, psychiatry, and neurology. *Trends Neurosci*. (2017) 40:200–7. doi: 10.1016/j.tins.2017.02.002
77. Faillenot I, Heckemann RA, Frot M, Hammers A. Macroanatomy and 3D probabilistic atlas of the human insula. *Neuroimage*. (2017) 150:88–98. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.01.073
78. Nieuwenhuis R. The insular cortex: a review. *Prog Brain Res*. (2012) 195:123–63. doi: 10.1016/B978-0-444-53860-4.00007-6
79. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*. (2010) 214:655–67. doi: 10.1007/s00429-010-0262-0
80. Ham T, Leff A, de Boissezon X, Joffe A, Sharp DJ. Cognitive control and the salience network: an investigation of error processing and effective connectivity. *J Neurosci*. (2013) 33:7091–8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4692-12.2013
81. Varjačić A, Mantini D, Levenstein J, Slavkova ED, Demeyere N, Gillebert CR. The role of left insula in executive set-switching: lesion evidence from an acute stroke cohort. *Cortex*. (2018) 107:92–101. doi: 10.1016/j.cortex.2017.11.009
82. Duncan J. The multiple-demand (MD) system of the primate brain: mental programs for intelligent behaviour. *Trends Cogn Sci*. (2010) 14:172–9. doi: 10.1016/j.tics.2010.01.004
83. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. (2009) 66:811–22. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.91
84. Niendam TA, Laird AR, Ray KL, Dean YM, Glahn DC, Carter CS. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cogn Affect Behav Neurosci*. (2012) 12:241–68. doi: 10.3758/s13415-011-0083-5
85. Dosenbach NU, Fair DA, Miezin FM, Cohen AL, Wenger KK, Dosenbach RA, et al. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2007) 104:11073–8. doi: 10.1073/pnas.0704320104
86. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*. (2007) 27:2349–56. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007
87. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*. (2002) 3:201–15. doi: 10.1038/nrn755
88. Gratton C, Lee TG, Nomura EM, D'Esposito M. The effect of theta-burst TMS on cognitive control networks measured with resting state fMRI. *Front Syst Neurosci*. (2013) 7:124. doi: 10.3389/fnsys.2013.00124
89. Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2008) 105:12569–74. doi: 10.1073/pnas.080005105
90. Gratton C, Sun H, Petersen SE. Control networks and hubs. *Psychophysiology*. (2018) 55:e13032. doi: 10.1111/psyp.13032
91. Matthews WJ, Meck WH. Time perception: the bad news and the good. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. (2014) 5:429–46. doi: 10.1002/wcs.1298
92. Marinho V, Oliveira T, Bandeira J, Pinto GR, Gomes A, Lima V, et al. Genetic influence alters the brain synchronism in perception and timing. *J Biomed Sci*. (2018) 25:61. doi: 10.1186/s12929-018-0463-z
93. Anand A, Banik A, Thakur K, Masters CL. The animal models of dementia and Alzheimer's disease for pre-clinical testing and clinical translation. *Curr Alzheimer Res*. (2012) 9:1010–29. doi: 10.2174/156720512803569055
94. Anand A, Tyagi R, Mohanty M, Goyal M, Silva KR, Wijekoon N. Dystrophin induced cognitive impairment: mechanisms, models and therapeutic strategies. *Ann Neurosci*. (2015) 22:108–18. doi: 10.5214/ans.0972.7531.221210
95. Arguello PA, Marx S, Gogos JA, Karayiorgou M. Development of animal models for schizophrenia. *Dis Model Mech*. (2010) 3:22–6. doi: 10.1242/dmm.003996
96. Van Essen DC, Barch DM. The human connectome in health and psychopathology. *World Psychiatry*. (2015) 14:154–7. doi: 10.1002/wps.20228
97. Stocco A, Sibert C, Steine-Hanson Z, Koh N, Laird JE, LeBriere CJ, et al. Analysis of the human connectome data supports the notion of a "Common Model of Cognition" for human and human-like intelligence across domains. *Neuroimage*. (2021) 235:118035. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118035

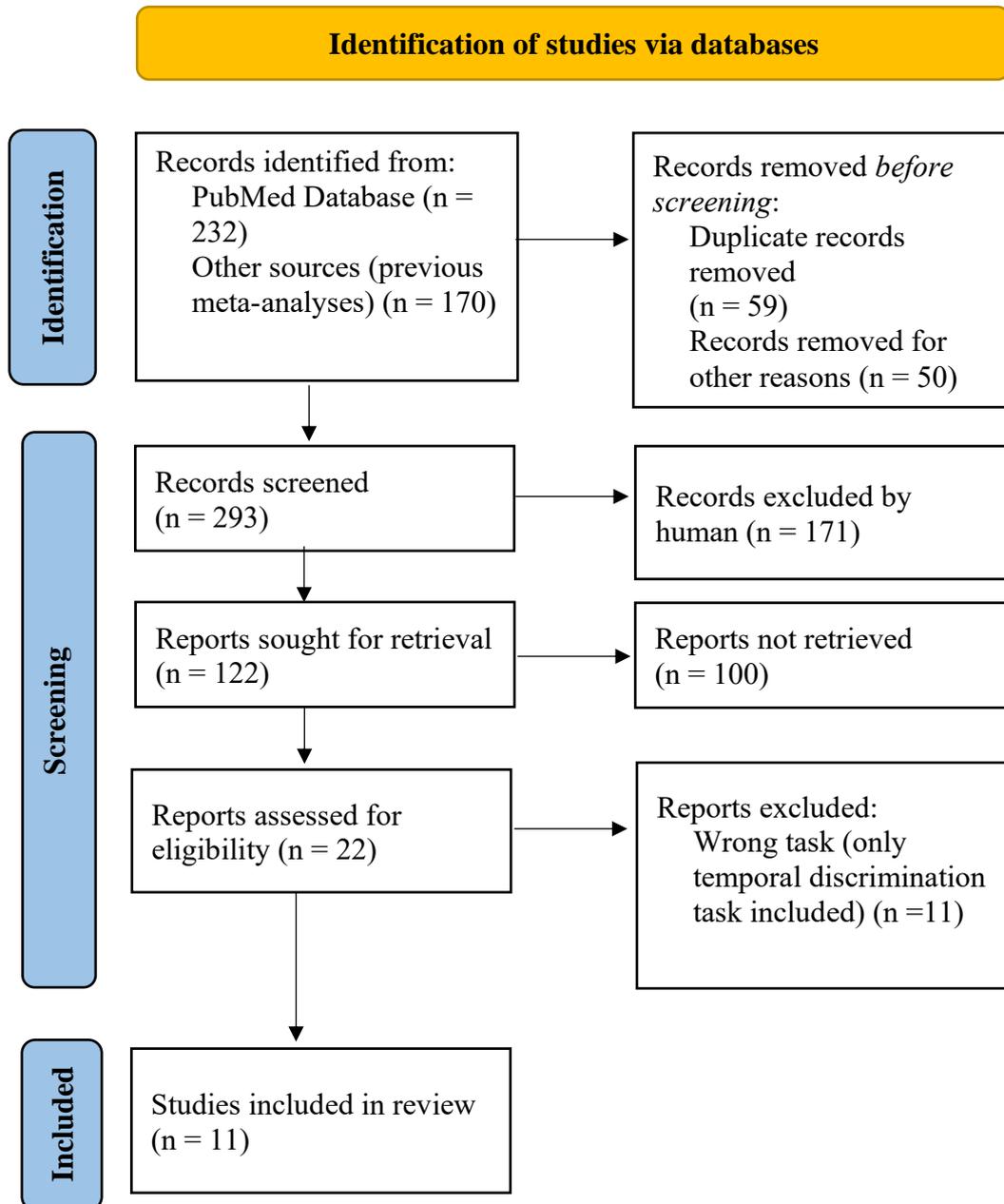
**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

**Publisher's Note:** All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

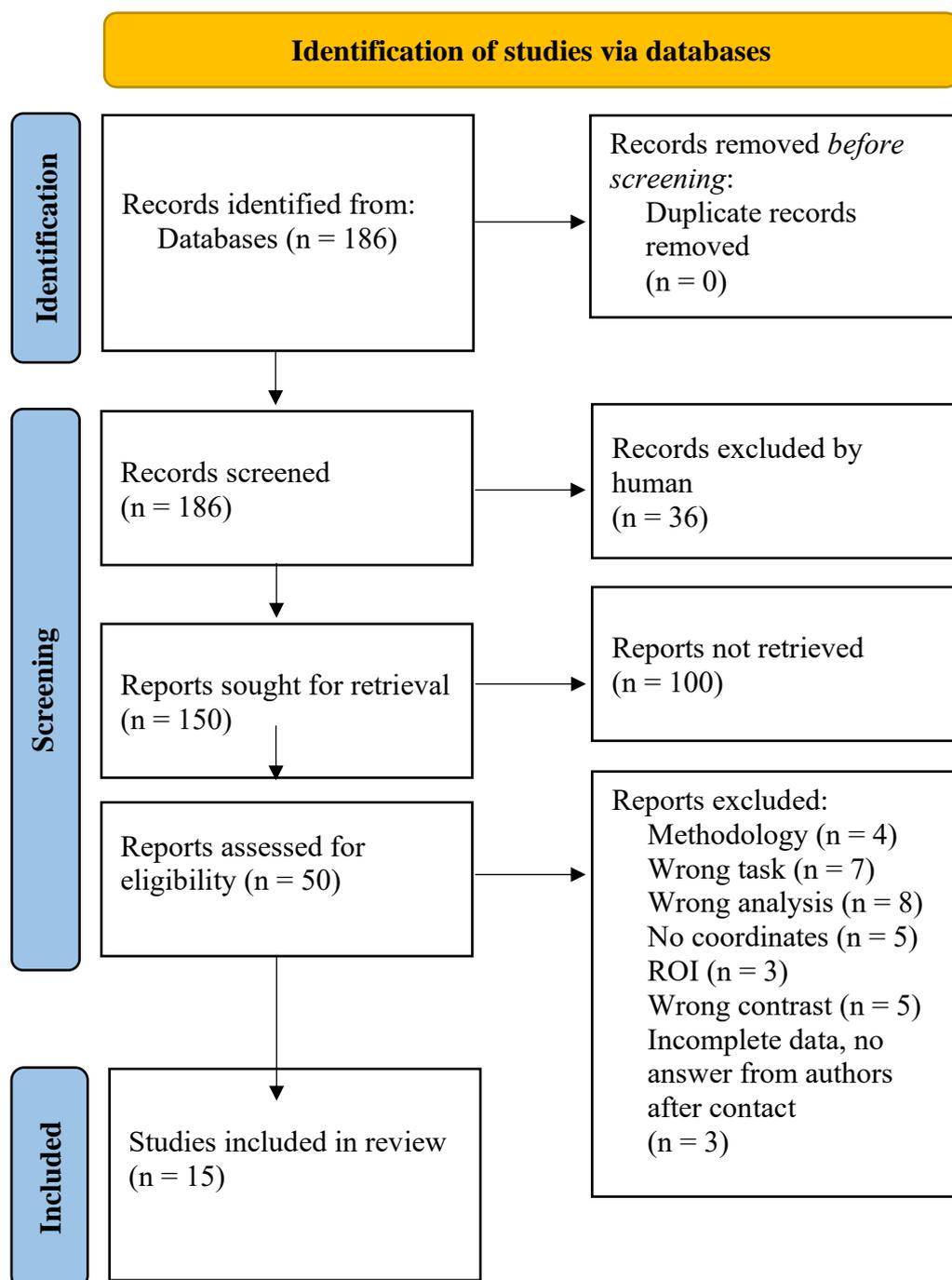
Copyright © 2021 Garcés, Alústiza, Albajes-Eizaguirre, Goena, Molero, Radua and Ortúño. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## Anexo3. Prisma Flow Charts

## PRISMA 2020 Flow Diagram for Timing Studies



## PRISMA 2020 Flow Diagram for Oddball Studies



From: Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

## Anexo 4. Secuencia Gráfica de la Prueba oddTF

### 1 Inicio de la Prueba

DT-ODD

# PRUEBA AUDITIVA

Departamento de  
Psiquiatría  
Universidad de Navarra



Pulse la barra espaciadora para iniciar.

### 2 Instrucciones generales

**COLOCATE LOS CASCOS Y PRESTA ATENCIÓN**



Pulse la barra espaciadora para continuar.

### 3 Explicación de las tareas

Prueba Auditiva



LA PRUEBA AUDITIVA CONSISTE EN 2 TAREAS SENCILLAS DE DETECCIÓN DE CAMBIO DE:

## DURACIÓN

## TONO

Pulse la barra espaciadora para continuar.

¿CUÁNTO DURA?



APRÓXIMADAMENTE  
15 Minutos

Pulse la barra espaciadora para continuar.

### 4 Instrucciones específicas y demostración: Tarea 1

## TAREA 1

### DURACIÓN



Pulse la barra espaciadora para iniciar.

**¡PRESTE ATENCIÓN!**

Escuchará una secuencia de sonidos idénticos, separados por un silencio.



Pulse la barra espaciadora para continuar.

Algunos silencios pueden variar en su duración y ser más largos.



Pulse la barra espaciadora para continuar.

**¿QUÉ DEBE HACER?**

Después de cada sonido pulse la tecla "1".



Pulse la barra espaciadora para continuar.

**SI IDENTIFICA UNA DIFERENCIA**

Pulse la tecla "2".



Pulse la barra espaciadora para continuar con un ejemplo.



Pulse la barra espaciadora para continuar con un ejemplo.

**5** Instrucciones específicas y demostración: Tarea 2

**TAREA 2**  
TONO 

Pulse la barra espaciadora para iniciar.

**!PRESTE ATENCIÓN!**  
Escuchará una secuencia de sonidos idénticos. 

Pulse la barra espaciadora para continuar.

En ocasiones, el tono de los sonidos puede variar. 

Pulse la barra espaciadora para continuar.

**¿QUÉ DEBE HACER?**  
Después de cada sonido pulse la tecla "1". 

Pulse la barra espaciadora para continuar.

**SI IDENTIFICA UNA DIFERENCIA** 

Pulse la tecla "2".

Pulse la barra espaciadora para continuar con un ejemplo.



Pulse la barra espaciadora para continuar con un ejemplo.

**6** Ensayo de práctica: Tarea 1

**TAREA 1**  
DURACIÓN 

Pulse la barra espaciadora para iniciar.

**INICIAR PRÁCTICA** 

Pulse la barra espaciadora para iniciar.

**+**

**FIN DE LA PRÁCTICA** 

Pulse la barra espaciadora para iniciar.

7 Ensayo de evaluación: Tarea 1 - Condición simple



8 Ensayo de evaluación: Tarea 1 - Condición compleja



9 Ensayo de Práctica: Tarea 2





10 Ensayo de evaluación: Tarea 2 - Condición simple



11 Ensayo de evaluación: Tarea 2 - Condición compleja



## Anexo 5. Análisis de Desglose Estudio de Meta-análisis 1

Brain regions engaged during timing tasks: differences between schizophrenia patients and healthy controls. Hypoactivations. No hyperactivations or failures of deactivation found.

Location	Peak				Breakdown			
	MNI	Z	P	Voxels				
Right striatum	26,14,0	-3.015	~0	2339	Right striatum	(282)		
					triangular part	(8)		
						BA 38	(1)	
						BA 45	(269)	
						BA 47	(63)	
						BA 48	(16)	
					Right inferior frontal gyrus,	opercular part	(3)	
							BA 38	(5)
							BA 45	(28)
						BA 47	(3)	
						BA 48	(131)	
						orbital part	(8)	
							BA 38	(20)
					BA 45		(5)	
					Right lenticular nucleus,	putamen	BA 47	(119)
							(26)	
							BA 11	(3)
							BA 47	(2)
					Right insula		BA 48	(266)
							(26)	
							BA 38	(5)
							BA 45	(4)
							BA 47	(177)
					Right caudate nucleus,		BA 48	(210)
							BA 25	(14)
					Right anterior thalamic projections		BA 47	(1)
							(184)	
					Right superior longitudinal fasciculus III		(133)	
					Right caudate nucleus		(62)	
					Right inferior network, inferior fronto-occipital fasciculus		(41)	
					Right fronto-insular tract 3		(35)	
Right frontal aslant tract		(13)						
Right arcuate network, anterior segment		(5)						
Right fronto-insular tract 2		(3)						
Right rolandic operculum	BA 48	(2)						
Anterior commissure		(2)						
Right cortico-spinal projections		(1)						
(undefined)		BA 48	(79)					
		BA 47	(50)					
		(31)						

							BA 38	(3)		
<b>Right middle frontal gyrus, BA 9</b>	30,38,38	-1.831	0.000851512	88	Right middle frontal gyrus		BA 9	(2)		
							BA 46	(49)		
							BA 9	(33)		
					Right superior frontal gyrus, dorsolateral,		BA 9	(4)		
<b>Right middle frontal gyrus, BA 45</b>	48,32,22	-1.708	0.001460493	46	Right middle frontal gyrus,		BA 45	(30)		
							BA 48	(1)		
						Right inferior frontal gyrus,	triangular part	BA 44	(1)	
								BA 45	(10)	
		BA 48	(4)							
<b>Right median cingulate / paracingulate gyri, BA 32</b>	4,26,40	-1.637	0.001950800	36	Right superior frontal gyrus,	medial	BA 8	(8)		
							BA 32	(3)		
							Left superior frontal gyrus,	medial	BA 24	(1)
									BA 32	(6)
							Left superior frontal gyrus,	medial	BA 8	(1)
									BA 24	(4)
							Right median cingulate / paracingulate gyri,		BA 32	(7)
									BA 24	(1)
							Left median cingulate / paracingulate gyri,		BA 24	(1)
Right supplementary motor area,		BA 8	(1)							

Threshold: voxel  $P < 0.00500$ , peak  $SDM-Z > 1.000$ , cluster extent size  $\geq 10$  voxels.

Breakdown regions with less than 10 voxels are not reported.

Brain regions engaged during oddball detection tasks: differences between schizophrenia patients and healthy controls. Hyperactivations or failures of deactivation and hypoactivations.

Location	Peak								
	MNI	Z	P	Voxels	Breakdown				
Hyperactivations or failures of deactivation									
<b>Left superior frontal gyrus, dorsolateral, BA 9</b>	-22,34,50	1.018	0.002910674	92	Left superior frontal gyrus, dorsolateral			(2)	
							BA 8	(8)	
							BA 9	(40)	
						Left middle frontal gyrus			(4)
								BA 8	(29)
								BA 9	(5)
(undefined)							(3)		
						BA 9	(1)		
<b>(undefined)</b>	-18,-32,14	1.106	0.002214015	16	Corpus callosum		(3)		

					(undefined)			(3)
Hypoactivations								
<b>Right inferior parietal (excluding supramarginal and angular) gyri, BA 40</b>	52,-50,46	-2.846	0.000216782	506	Right inferior parietal (excluding supramarginal and angular) gyri		BA 2	(5)
							BA 39	(18)
							BA 40	(238)
					Right angular gyrus			(1)
							BA 7	(13)
							BA 39	(98)
Right supramarginal gyrus		BA 40	(133)					
<b>Left superior medial gyrus</b>	-8,44,38	-2.702	0.000350952	323	Left superior frontal gyrus	medial	BA 8	(5)
							BA 9	(141)
							BA 10	(14)
							BA 32	(20)
							BA 9	(7)
					Right superior frontal gyrus	dorsolateral	BA 9	(2)
						medial		(1)
							BA 9	(41)
						BA 10	(9)	
					Corpus callosum			(69)

Threshold: voxel  $P < 0.00500$ , peak  $SDM-Z > 1.000$ , cluster extent size  $\geq 10$  voxels.

Breakdown regions with less than 10 voxels are not reported.

Brain regions engaged during timing and attentional oddball detection tasks: differences between schizophrenia patients and healthy controls. Hypoactivations. No hyperactivations or failures of deactivation found.

Location	Peak				
	MNI	Voxels	Breakdown		
54,22,8	731	Right inferior frontal gyrus,		(7)	
			triangular part	BA 45	(251)
				BA 47	(21)
				BA 48	(6)
			opercular part		(2)
				BA 38	(3)
				BA 44	(1)
				BA 45	(25)
				BA 47	(3)
				BA 48	(138)
orbital part		(4)			
	BA 38	(20)			

<b>Right inferior frontal gyrus, triangular part, BA 45</b>			Right insula		BA 45	(9)
					BA 47	(82)
						(8)
					BA 38	(1)
					BA 45	(2)
					BA 47	(32)
					BA 48	(39)
						(38)
						(22)
						(6)
						(5)
		(4)				
	BA 48	(1)				
		(1)				
<b>Right inferior parietal (excluding supramarginal and angular) gyri, BA 40</b>	48,-48,44	484	Right supramarginal gyrus			(12)
					BA 2	(45)
					BA 22	(1)
					BA 40	(206)
					BA 42	(4)
					BA 48	(6)
						(3)
					BA 2	(14)
					BA 39	(3)
					BA 40	(142)
					BA 39	(4)
	BA 40	(38)				
		(3)				
	BA 42	(2)				
	BA 48	(1)				
<b>Right median cingulate / paracingulate gyri, BA 24</b>	2,-4,40	258	Right median cingulate / paracingulate gyri			(3)
					BA 23	(3)
					BA 24	(55)
					BA 32	(28)
						(15)
					BA 23	(5)
					BA 24	(51)
					BA 32	(4)
						(9)
					BA 8	(20)
					BA 24	(1)
	BA 32	(25)				
		(1)				
	BA 8	(22)				
	BA 32	(9)				
	cingulum	(4)				
	cingulum	(1)				
	BA 32	(1)				
	BA 8	(1)				
Threshold: voxel $P < 0.00500$ , peak $SDM-Z > 1.000$ , cluster extent size $\geq 10$ voxels.						
Breakdown regions with less than 10 voxels are not reported.						

## Anexo 6. Análisis de Desglose Estudio de Meta-análisis 2

### Anexo 6.1 Estudios de Temporalidad Meta-análisis SDM-PSI

MNI coordinate	SDM-Z	P	Voxels	Description
<b>52,28,4</b>	5.545	0.000999987	1487	Right inferior frontal gyrus, triangular part, BA 45
<b>Local peaks:</b>				
MNI coordinate	SDM-Z	P	Description	
52,28,4	5.545	0.000999987	Right inferior frontal gyrus, triangular part, BA 45	
48,26,6	5.037	0.000999987	Right inferior frontal gyrus, triangular part, BA 45	
60,16,8	2.965	0.003000021	Right inferior frontal gyrus, opercular part, BA 44	
32,16,10	2.849	0.012000024	Right insula, BA 48	
50,26,20	2.845	0.012000024	Right inferior frontal gyrus, triangular part, BA 45	
MNI coordinate	SDM-Z	P	Voxels	Description
<b>26,42,30</b>	4.668	0.000999987	678	Right middle frontal gyrus, BA 46
<b>Local peaks:</b>				
MNI coordinate	SDM-Z	P	Description	
26,42,30	4.668	0.000999987	Right middle frontal gyrus, BA 46	
40,42,24	3.634	0.003000021	Right middle frontal gyrus, BA 46	
40,50,12	3.320	0.028999984	Right middle frontal gyrus, BA 46	
34,54,6	3.051	0.032000005	Right middle frontal gyrus, BA 10	
40,52,8	2.976	0.031000018	Right middle frontal gyrus, BA 46	
42,46,12	2.891	0.033999979	Right middle frontal gyrus, BA 45	
32,54,14	2.847	0.026000023	Right middle frontal gyrus, BA 46	
28,54,24	2.664	0.027999997	Right middle frontal gyrus, BA 46	
Blobs of $\geq 678$ voxels with all voxels $SDM-Z \geq 2.385$ and all peaks $SDM-Z \geq 4.668$				

### Anexo 6.2 Estudios de Oddball Meta-análisis SDM-PSI

MNI coordinate	SDM-Z	P	Voxels	Description
<b>40,-8,12</b>	6.095	0.000999987	19652	Right insula, BA 48
<b>Local peaks:</b>				
MNI coordinate	SDM-Z	P	Description	
40,-8,12	6.095	0.000999987	Right insula, BA 48	
54,-28,44	5.868	0.000999987	Right supramarginal gyrus, BA 2	
56,-14,40	5.616	0.000999987	Right postcentral gyrus, BA 3	
56,-18,42	5.577	0.000999987	Right postcentral gyrus, BA 3	

48,-4,8	5.505	0.000999987	Right rolandic operculum, BA 48
44,-6,48	5.260	0.000999987	Right precentral gyrus, BA 6
38,10,2	5.241	0.000999987	Right insula, BA 48
42,-10,0	5.159	0.000999987	Right insula, BA 48
48,0,8	5.103	0.000999987	Right rolandic operculum, BA 48
50,-22,48	4.959	0.000999987	Right postcentral gyrus, BA 3
54,-20,48	4.952	0.000999987	Right postcentral gyrus, BA 4
46,-16,50	4.903	0.000999987	Right precentral gyrus, BA 6
30,12,2	4.867	0.000999987	Right lenticular nucleus, putamen, BA 48
-4,-74,2	4.857	0.000999987	Left lingual gyrus, BA 17
58,-20,12	4.731	0.000999987	Right superior temporal gyrus, BA 48
14,-66,32	4.730	0.001999974	Right precuneus
48,4,14	4.653	0.000999987	Right frontal aslant tract
48,6,20	4.635	0.000999987	Right inferior frontal gyrus, opercular part, BA 44
32,-10,58	4.615	0.000999987	Right superior frontal gyrus, dorsolateral, BA 6
46,-12,58	4.499	0.000999987	Right precentral gyrus, BA 4
-6,-68,0	4.493	0.000999987	Left lingual gyrus, BA 18
-8,-72,10	4.445	0.000999987	(undefined)
62,-22,6	4.379	0.000999987	Corpus callosum
42,46,14	4.346	0.000999987	Right middle frontal gyrus, BA 45
54,-22,16	4.300	0.000999987	Right rolandic operculum, BA 48
40,50,14	4.295	0.000999987	Right middle frontal gyrus, BA 46
42,46,10	4.270	0.000999987	Right middle frontal gyrus, BA 45
60,-42,20	4.177	0.000999987	Right superior temporal gyrus, BA 42
54,-50,48	4.091	0.000999987	Right inferior parietal (excluding supramarginal and angular) gyri, BA 40
56,-4,-4	4.070	0.000999987	Corpus callosum
40,44,20	4.052	0.000999987	Right middle frontal gyrus, BA 45
38,48,20	4.027	0.000999987	Right middle frontal gyrus, BA 45
50,-48,48	4.009	0.000999987	Right inferior parietal (excluding supramarginal and angular) gyri, BA 40
50,-44,46	3.922	0.000999987	Right inferior parietal (excluding supramarginal and angular) gyri, BA 40
64,-6,24	3.920	0.000999987	Right postcentral gyrus, BA 43
54,-30,6	3.829	0.000999987	Corpus callosum
58,-36,2	3.764	0.000999987	Right middle temporal gyrus, BA 22
64,-30,2	3.762	0.000999987	Right superior temporal gyrus, BA 21
40,16,-14	3.725	0.000999987	Right insula, BA 38
56,-12,16	3.721	0.000999987	Right rolandic operculum, BA 48
54,-36,20	3.718	0.000999987	Right superior temporal gyrus, BA 42
62,-8,18	3.711	0.000999987	Right postcentral gyrus, BA 43

44,22,-8	3.706	0.000999987	Right insula, BA 47
62,-36,10	3.675	0.000999987	Right superior temporal gyrus, BA 42
54,-40,22	3.674	0.000999987	Right arcuate network, posterior segment
64,-32,-2	3.669	0.000999987	Right middle temporal gyrus, BA 21
62,-40,0	3.655	0.000999987	Right middle temporal gyrus, BA 22
64,-34,2	3.654	0.000999987	Right middle temporal gyrus, BA 21
62,-32,12	3.651	0.000999987	Right superior temporal gyrus, BA 22
54,-36,24	3.612	0.000999987	Right supramarginal gyrus, BA 48
52,-38,8	3.578	0.000999987	Right superior temporal gyrus, BA 22
50,22,-2	3.557	0.000999987	Right inferior frontal gyrus, triangular part, BA 47
2,-64,12	3.536	0.004000008	Left calcarine fissure / surrounding cortex, BA 17
32,30,-2	3.526	0.000999987	(undefined), BA 47
40,28,8	3.521	0.000999987	Right superior longitudinal fasciculus III
46,24,32	3.458	0.000999987	Right middle frontal gyrus, BA 44
56,2,12	3.451	0.000999987	Right rolandic operculum, BA 48
50,24,2	3.429	0.000999987	Right inferior frontal gyrus, triangular part, BA 45
68,-28,12	3.421	0.000999987	Right superior temporal gyrus, BA 22
42,14,-20	3.412	0.000999987	Right temporal pole, superior temporal gyrus
40,28,28	3.382	0.000999987	Right inferior frontal gyrus, triangular part, BA 45
58,10,-10	3.374	0.000999987	Right temporal pole, superior temporal gyrus, BA 38
46,28,0	3.368	0.000999987	Right inferior frontal gyrus, triangular part, BA 47
44,28,-4	3.323	0.000999987	Right inferior frontal gyrus, orbital part, BA 47
66,-24,20	3.273	0.000999987	Right supramarginal gyrus, BA 22
32,26,8	3.246	0.000999987	Right insula, BA 48
0,-66,-8	3.241	0.005999982	Cerebellum, vermic lobule VI
10,-68,50	3.193	0.009999990	Right precuneus, BA 7
52,-2,18	3.192	0.000999987	Right arcuate network, anterior segment
8,-66,44	3.191	0.009999990	Right precuneus, BA 7
48,36,30	3.151	0.000999987	Right middle frontal gyrus, BA 45
6,-74,38	3.132	0.009999990	Right precuneus, BA 7
4,-68,-10	3.105	0.008000016	Cerebellum, vermic lobule VI, BA 18
48,18,26	3.097	0.000999987	Right inferior frontal gyrus, opercular part, BA 48
42,28,0	3.053	0.000999987	Right inferior frontal gyrus, triangular part, BA 47
8,-74,42	3.013	0.009999990	Right precuneus, BA 7
38,36,12	3.012	0.000999987	Right superior longitudinal fasciculus III
48,6,38	2.965	0.000999987	Right precentral gyrus, BA 6
12,-80,46	2.938	0.015999973	Right precuneus, BA 7

12,-82,36	2.918	0.015999973	Right cuneus cortex, BA 19
48,-6,-16	2.884	0.000999987	Right middle temporal gyrus, BA 21
-8,-84,14	2.875	0.010999978	Corpus callosum
-2,-74,28	2.862	0.027000010	Left cuneus cortex
64,-24,-10	2.848	0.000999987	Right middle temporal gyrus, BA 21
-4,-74,24	2.795	0.027000010	Left cuneus cortex
-4,-80,26	2.677	0.027000010	Left cuneus cortex, BA 18
28,-60,36	2.616	0.035000026	Corpus callosum
-2,-80,30	2.568	0.035000026	Left cuneus cortex, BA 18
-8,-72,40	2.560	0.035000026	Left precuneus, BA 7
26,-60,40	2.519	0.035000026	Corpus callosum
52,-64,32	2.490	0.004000008	Right angular gyrus, BA 39
50,-58,32	2.477	0.004000008	Right angular gyrus, BA 39
38,12,26	2.436	0.027000010	Right inferior frontal gyrus, opercular part, BA 48
52,18,20	2.434	0.008000016	Right inferior frontal gyrus, triangular part, BA 48
38,-56,48	2.375	0.015999973	Right angular gyrus, BA 40
36,-74,40	2.349	0.035000026	Right angular gyrus, BA 7
38,-62,48	2.295	0.027000010	Right angular gyrus, BA 7
32,-66,54	2.283	0.049000025	Right superior parietal gyrus, BA 7
34,-66,48	2.274	0.027000010	Right angular gyrus, BA 7
26,-60,54	2.266	0.035000026	Right superior parietal gyrus, BA 7
24,-72,42	2.130	0.050000012	Right superior occipital gyrus, BA 7
26,-72,46	2.122	0.050000012	Right superior occipital gyrus, BA 7
22,-70,46	2.061	0.050000012	Right superior occipital gyrus, BA 7

MNI coordinate	SDM-Z	P	Voxels	Description
<b>-34,-8,10</b>	8.248	~0	13842	Left insula, BA 48
<b>Local peaks:</b>				
MNI coordinate	SDM-Z	P	Description	
-34,-8,10	8.248	~0	Left insula, BA 48	
-42,-32,48	7.796	0.000999987	Left postcentral gyrus, BA 3	
-48,-30,46	7.742	0.000999987	Left inferior parietal (excluding supramarginal and angular) gyri, BA 2	
-32,-12,8	7.728	0.000999987	(undefined), BA 48	
-42,-28,46	7.588	0.000999987	Left postcentral gyrus, BA 3	
-48,-24,46	7.552	0.000999987	Left postcentral gyrus, BA 3	
-34,-10,2	7.325	0.000999987	(undefined), BA 48	
-38,-12,-2	6.519	0.000999987	Left insula, BA 48	
-58,-4,8	6.396	0.000999987	Left rolandic operculum, BA 48	
-54,-18,34	6.090	0.000999987	Left postcentral gyrus, BA 3	
-58,4,12	5.844	0.000999987	Left inferior frontal gyrus, opercular part	

-38,-14,52	5.831	0.000999987	Left precentral gyrus, BA 6
-56,8,12	5.805	0.000999987	Left inferior frontal gyrus, opercular part, BA 6
-54,12,10	5.796	0.000999987	Left inferior frontal gyrus, opercular part, BA 48
-38,-10,54	5.761	0.000999987	Left precentral gyrus, BA 6
-52,-6,12	5.755	0.000999987	Left rolandic operculum, BA 48
-46,-12,54	5.601	0.000999987	Left postcentral gyrus, BA 6
-58,-18,34	5.292	0.000999987	Left postcentral gyrus
-56,0,18	5.291	0.000999987	Left postcentral gyrus, BA 48
-44,6,10	5.064	0.000999987	Left frontal aslant tract
-46,2,12	5.058	0.000999987	Left superior longitudinal fasciculus III
-42,10,2	4.954	0.000999987	Left insula
-46,14,2	4.862	0.000999987	Left inferior frontal gyrus, opercular part, BA 48
-58,-10,30	4.856	0.000999987	Left postcentral gyrus, BA 43
-54,0,34	4.792	0.000999987	Left precentral gyrus, BA 6
-52,-16,0	4.619	0.000999987	Corpus callosum
-58,0,28	4.573	0.000999987	Left precentral gyrus, BA 4
-32,-52,52	4.449	0.000999987	Left inferior parietal (excluding supramarginal and angular) gyri, BA 7
-52,-12,30	4.387	0.000999987	Left hand inferior U tract
-30,-18,64	4.076	0.000999987	Left precentral gyrus, BA 6
-28,-58,48	3.856	0.000999987	Left inferior parietal (excluding supramarginal and angular) gyri, BA 7
-60,-42,14	3.816	0.000999987	Left superior temporal gyrus, BA 42
-48,-48,46	3.791	0.000999987	Left inferior parietal (excluding supramarginal and angular) gyri, BA 40
-56,-32,12	3.787	0.000999987	Left superior temporal gyrus, BA 42
-46,-52,44	3.734	0.000999987	Left inferior parietal (excluding supramarginal and angular) gyri, BA 40
-60,-32,14	3.702	0.000999987	Left superior temporal gyrus, BA 42
-50,-46,28	3.510	0.000999987	Left arcuate network, posterior segment
-50,-34,12	3.412	0.000999987	Left superior temporal gyrus, BA 41
-60,-28,20	3.408	0.000999987	Left supramarginal gyrus, BA 48
-48,-36,16	3.306	0.000999987	Left superior temporal gyrus, BA 41
-64,-32,18	3.279	0.000999987	Left superior temporal gyrus, BA 42
-36,16,-16	3.215	0.000999987	Left inferior frontal gyrus, orbital part, BA 38
-42,12,-16	3.080	0.000999987	(undefined)
-56,-48,16	2.961	0.000999987	Left superior temporal gyrus, BA 22
-44,-26,20	2.907	0.000999987	Left rolandic operculum, BA 48
-62,-48,24	2.865	0.008000016	Left supramarginal gyrus, BA 42
-24,-42,58	2.695	0.000999987	Corpus callosum

	-52,-52,32	2.621	0.004000008	Left angular gyrus, BA 40
	-60,-44,22	2.591	0.008000016	Left superior temporal gyrus, BA 42
	-54,-52,26	2.546	0.004999995	Left supramarginal gyrus, BA 22
	-52,-56,30	2.543	0.004999995	Left angular gyrus, BA 39
	-34,-30,68	2.513	0.015999973	Left postcentral gyrus, BA 4
	-60,-44,38	2.498	0.015999973	Left inferior parietal (excluding supramarginal and angular) gyri, BA 40
	-62,-46,28	2.382	0.027000010	Left supramarginal gyrus, BA 48
MNI coordinate	SDM-Z	P	Voxels	Description
<b>12,4,42</b>	6.779	0.000999987	5347	Right median cingulate / paracingulate gyri
	<b>Local peaks:</b>			
MNI coordinate	SDM-Z	P	Description	
12,4,42	6.779	0.000999987	Right median cingulate / paracingulate gyri	
6,2,54	6.310	0.000999987	Right supplementary motor area, BA 6	
10,6,46	6.290	0.000999987	Right supplementary motor area, BA 6	
0,8,56	6.224	0.000999987	Left supplementary motor area	
4,-6,32	5.944	0.000999987	Right median cingulate / paracingulate gyri, BA 23	
0,6,52	5.937	0.000999987	Left supplementary motor area	
8,4,36	5.904	0.000999987	Right median network, cingulum	
-4,10,56	5.894	0.000999987	Left supplementary motor area, BA 6	
4,6,44	5.830	0.000999987	Right median cingulate / paracingulate gyri, BA 24	
-2,0,58	5.809	0.000999987	Left supplementary motor area	
0,10,40	5.781	0.000999987	Left median cingulate / paracingulate gyri, BA 24	
6,10,34	5.778	0.000999987	Right median network, cingulum	
0,10,36	5.755	0.000999987	Left median cingulate / paracingulate gyri, BA 24	
-2,-10,32	5.366	0.000999987	Left median cingulate / paracingulate gyri, BA 23	
-8,2,38	5.318	0.000999987	Left median cingulate / paracingulate gyri, BA 24	
-8,-4,40	5.184	0.000999987	Left median cingulate / paracingulate gyri, BA 24	
-4,-10,40	5.176	0.000999987	Left median cingulate / paracingulate gyri, BA 23	
-8,4,42	5.117	0.000999987	Left median cingulate / paracingulate gyri, BA 24	
4,-16,38	4.979	0.000999987	Right median cingulate / paracingulate gyri, BA 23	
-6,-10,44	4.811	0.000999987	Left median cingulate / paracingulate gyri	
4,-14,44	4.791	0.000999987	Right median cingulate / paracingulate gyri, BA 23	
-4,-12,48	4.740	0.000999987	Left supplementary motor area	
-2,-26,28	3.747	0.000999987	(undefined), BA 23	

	-8,-28,36	3.478	0.000999987	Left median network, cingulum
	2,-30,42	3.315	0.001999974	Right median cingulate / paracingulate gyri, BA 23
	-2,-38,34	3.314	0.001999974	Left median cingulate / paracingulate gyri, BA 23
	10,-34,36	3.107	0.041000009	Right median network, cingulum
	8,-38,38	2.790	0.041000009	Right median cingulate / paracingulate gyri
MNI coordinate	SDM-Z	P	Voxels	Description
<b>-10,4,12</b>	4.619	0.007000029	1193	Left anterior thalamic projections
<b>Local peaks:</b>				
MNI coordinate	SDM-Z	P	Description	
-10,4,12	4.619	0.007000029	Left anterior thalamic projections	
2,-12,12	4.502	0.008000016	(undefined)	
-10,0,10	4.315	0.008000016	Left anterior thalamic projections	
-10,-4,8	4.211	0.008000016	(undefined)	
4,-28,-4	4.203	0.009999990	(undefined)	
-12,4,18	4.180	0.009999990	Left caudate nucleus	
2,-34,-4	4.105	0.009999990	(undefined)	
-2,-34,-4	4.011	0.010999978	(undefined)	
-2,-28,-6	3.897	0.015999973	(undefined)	
10,-16,10	3.887	0.012000024	Right thalamus	
6,-18,16	3.644	0.017000020	Right anterior thalamic projections	
4,-18,4	3.362	0.023999989	Right thalamus	
-8,-28,-4	3.324	0.035000026	(undefined)	
-4,-8,4	3.278	0.023999989	Left thalamus	
-8,-24,2	3.180	0.041999996	Left thalamus	
-6,-20,14	3.004	0.038999975	Left thalamus	
-8,-26,10	2.968	0.038999975	Left thalamus	
-6,-20,-2	2.943	0.046000004	Left anterior thalamic projections	
12,-2,12	2.904	0.042999983	(undefined)	
12,0,16	2.861	0.044000030	Right caudate nucleus	
Blobs of $\geq 1193$ voxels with all voxels $SDM-Z \geq 1.979$ and all peaks $SDM-Z \geq 4.619$				

**Anexo 6.3 Temporalidad-Oddball SDM-PSI Multimodal**

MNI coordinate	SDM-Z	P	Voxels	Description
<b>48,16,4</b>	3.740	0.000999987	1012	Right inferior frontal gyrus, opercular part, BA 48
<b>Local peaks:</b>				
MNI coordinate	SDM-Z	P	Description	
48,16,4	3.740	0.000999987	Right inferior frontal gyrus, opercular part, BA 48	
44,18,0	3.632	0.000999987	Right insula, BA 47	
42,14,8	3.577	0.000999987	Right fronto-insular tract 3	
50,22,-2	3.557	0.000999987	Right inferior frontal gyrus, triangular part, BA 47	
50,24,2	3.429	0.000999987	Right inferior frontal gyrus, triangular part, BA 45	
46,28,0	3.368	0.000999987	Right inferior frontal gyrus, triangular part, BA 47	
40,28,6	3.302	0.000999987	Right inferior frontal gyrus, triangular part, BA 47	
46,26,-6	3.235	0.000999987	Right inferior frontal gyrus, orbital part, BA 47	
32,16,10	2.849	0.012000024	Right insula, BA 48	
52,18,18	2.263	0.015999973	Right inferior frontal gyrus, triangular part, BA 48	
MNI coordinate	SDM-Z	P	Voxels	Description
<b>40,42,22</b>	3.567	0.003000021	271	Right middle frontal gyrus, BA 46
<b>Local peaks:</b>				
MNI coordinate	SDM-Z	P	Description	
0,42,22	3.567	0.003000021	Right middle frontal gyrus, BA 46	
40,50,12	3.320	0.028999984	Right middle frontal gyrus, BA 46	
42,46,12	2.891	0.033999979	Right middle frontal gyrus, BA 45	
34,52,16	2.842	0.026000023	Right middle frontal gyrus, BA 46	
Blobs of $\geq 271$ voxels with all voxels $SDM-Z \geq 1.980$ and all peaks $SDM-Z \geq 3.567$				