

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

**Corso di Laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche**

**Elaborato finale**

**Discussione sui modelli di percezione temporale: le loro basi neurali e la relativa implicazione per la memoria prospettica basata sul tempo**

**Discussion about models of time perception: neural correlates and their implication for time-based prospective memory**

**Relatrice: Prof.ssa Bisiacchi Patrizia**

**Laureanda: Bagnoli Margherita**

**Matricola: 1231090**

**Anno Accademico 2021/2022**

# Indice

<b>Introduzione.....</b>	<b>3</b>
<b>1. Modelli di percezione temporale e interval timing .....</b>	<b>5</b>
II. Proprietà Scalare .....	6
III. Utilità.....	6
IV. Compiti temporali .....	7
V. Modelli .....	9
<b>2. Meccanismi neuroanatomici temporali.....</b>	<b>12</b>
I. Basi neurali dei processi di interval timing ....	12
II. Coincidence-Detection models .....	13
III. Striatal Beat Frequency model .....	14
IV. State Dependent Networks .....	15
<b>3. Memoria prospettica basata sul tempo .....</b>	<b>17</b>
I. Basi neurali.....	17
II. TBPM e la percezione del tempo .....	18
<b>Conclusione .....</b>	<b>21</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>23</b>

## Introduzione

Il tempo è una dimensione fondamentale per la nostra quotidianità, nonostante possa apparire come la più sfuggibile. Poter percepire, il più accuratamente possibile, il suo passaggio ci permette di organizzare il nostro comportamento nell'ambiente. Anche la memoria risulta una facoltà essenziale per noi umani: ci consente di creare schemi, aspettative, idee. La memoria è intrinsecamente legata al tempo e questo rapporto è studiato secondo vari approcci, dai più filosofici ai più scientifici. Questa discussione si concentra su due sottodomini di ricerca di queste grandi tematiche: la percezione temporale e la memoria prospettica basata sul tempo. Questi domini appaiono spontaneamente connessi tra loro e sembra evidente che debbano condividere alcuni meccanismi cognitivi di alto livello. Ciò nonostante, sono poche le ricerche attualmente esistenti che hanno lo scopo di indagare questo terreno condiviso. Per tentare di individuare e meglio definire la connessione possibile tra questi domini ho scelto di approfondire prima i modelli esistenti di percezione del tempo. Nel primo capitolo di questo elaborato tratto della percezione temporale e di come questa si divida in sottosezioni a seconda della quantità di durata di tempo da percepire e della modalità, sensoriale o motoria, in cui si può approcciare il tempo. In particolare, la discussione si concentra sulla percezione del tempo compreso nell'arco dei secondi e dei minuti, definita interval timing. Sono trattate le sue caratteristiche e la sua utilità. È proposta una classificazione dei compiti temporali utilizzati per lo studio della percezione temporale e sono anche esaminate le differenze neurali associate alla modalità sensoriale trovate nel campo del millisecond timing (percezione temporale di intervalli che stanno nel range dei millisecondi). Nell'ultimo paragrafo del primo capitolo indago i modelli proposti di percezione del tempo, dividendoli secondo due scuole di pensiero opposte. La prima prevede modelli intrinseci, più concentrati su processi cognitivi di attenzione e memoria e che prevedono basi neurali distribuite nel cervello, variabili a seconda del compito. La seconda scuola di pensiero, invece, si basa sull'esistenza di un internal clock centralizzato, diviso in componenti. La discussione vuole innanzitutto concentrarsi su modelli supportati da dati neurofisiologici quindi il secondo capitolo si concentra sui processi e i meccanismi neurali che supportano entrambe queste classi di modelli. In particolare, è esaminata la classe di modelli Coincidence Detection come base dei processi di interval timing all'interno della scuola di internal clock. Per la visione distribuita della percezione temporale invece è descritto il modello State Dependent Networks. Nel terzo e ultimo capitolo, viene presentata la memoria prospettica time-based con le sue proprietà verificate empiricamente e i suoi correlati neurali. Infine, la discussione verge sull'interdipendenza sospettata tra questi due domini di studio, sulle ricerche che hanno tentato di meglio definirla e sui risultati a cui sono arrivate. Per concludere riporto uno studio sull'argomento a cui ho potuto partecipare all'università degli studi di Padova;

cerco di collegare i risultati da questo emersi con quelli trattati in questa discussione, così da trarre delle conclusioni appropriate.

## 1. Modelli di percezione temporale e interval timing

La percezione del tempo è una facoltà essenziale per ogni animale: serve per imparare, procacciarsi del cibo, adattare i propri comportamenti all'ambiente. Risulta, da vari esperimenti, che l'abilità di stimare il passaggio del tempo sia più o meno stabile tra gli animali e subisca distorsioni solo in condizioni particolari dovute ad alterazioni tossicologiche, cliniche o di contesto (Meck, 1996, 2003; Paule et al., 1999).

Nello studio del tempo e della percezione temporale è sempre più riconosciuta come sfida l'individuazione di una tassonomia del tempo (Meck & Ivy, 2016), ovvero cercare di determinare fra tutte le forme del tempo e della sua percezione quali siano quelle che condividano gli stessi circuiti e meccanismi. In letteratura, la capacità di stimare, percepire, discriminare intervalli di tempo ed emettere risposte comportamentali coerenti con questi, ovvero l'abilità di modulare il proprio comportamento in funzione del tempo, è definita timing behaviour (Buhusi and Meck 2005; Gibbon et al. 1997). Questa si può differenziare in tre sottosezioni a seconda della durata temporale dell'intervallo a cui ci si riferisce: millisecond timing, interval timing e circadian timing. In ordine: la percezione di millisecondi, necessaria in comportamenti quali il controllo motorio, la generazione del discorso e la produzione e percezione musicale; la percezione di centinaia di millisecondi fino a pochi minuti, necessaria per funzioni cognitive come decision making e la stima temporale cosciente e infine la percezione di ritmi più lunghi, di circa 24 ore, necessaria per il controllo dell'appetito e per il ritmo sonno-veglia (Buhusi & Meck, 2010).

Oltre ad avere funzioni diverse, appare sempre più sicuro come queste abilità percettive si basino su strutture e meccanismi cerebrali differenti.

Questa discussione si concentrerà principalmente sui meccanismi coinvolti nella percezione di intervalli nel range dai secondi ai minuti, ovvero interval timing. Molti comportamenti umani si basano sull'elaborazione delle informazioni sensoriali comprese in questo range temporale. Dallo svegliarsi pochi minuti prima del suono della sveglia all'andare a controllare la macchinetta del caffè poco prima che questa inizi a gorgogliare. Ne consegue che, nel corso degli anni, vari studi psicologici abbiano tentato di indagare quest'abilità e che vari modelli siano stati proposti.

Nonostante questo focus sull'interval timing, trovo utile accennare a una classificazione proposta da Paton e Buonomano (2018) a proposito di una scala intermedia tra l'interval timing e il millisecond timing. Questi autori individuano tre dimensioni che risultano critiche nel tentare di creare una tassonomia del tempo in un range che parte dalle decine di millisecondi fino alle decine di secondi. Gli autori distinguono gli intervalli di tempo sopra o sotto il secondo; se si parla di intervalli temporali o di pattern temporali e infine se ci si concentra sulla percezione temporale sensoriale o sulla

percezione temporale motoria. L'ultima distinzione proposta merita di essere esaminata più in profondità per il fine di questa discussione. È risaputo che la percezione del tempo non è paragonabile alle funzioni esecutive a causa della sua natura maggiormente percettiva ma, al contempo, questa non ha neanche una sua via sensoriale, al contrario della vista o dell'udito. Probabilmente il confronto più immediato è quello che emerge con lo spazio: anch'esso è, infatti, una dimensione di cui è fondamentale analizzare i dati sensoriali ma anche averne un preconetto per eseguire correttamente serie di azioni (Paton & Buonomano, 2018). Risulta quindi una differenza estremamente importante, in particolare per la metodologia di ricerca, a che livello un compito di percezione temporale si concentri sulla sua sfaccettatura sensoriale rispetto a quella motoria. In poche parole, quanto un compito prevede la necessità di esaminare le relazioni temporali presenti nel mondo esterno (e.g. decifrare la struttura temporale di un discorso) rispetto che impone una struttura temporale tramite le nostre azioni (e.g. battere gli occhi dopo uno stimolo di inizio).

### **I. Proprietà Scalare**

Una delle prime caratteristiche emerse dell'interval timing è la proprietà scalare o legge di Weber. Questa proprietà si riferisce al fatto che la variabilità temporale degli output comportamentali di un organismo è proporzionale alla durata dello stimolo 'cronometrato'. In particolare, questo termine esprime il crescere proporzionale, in un compito di percezione temporale motoria, tra la deviazione standard del tempo di risposta e la media dell'intervallo stimato (Gibbon, 1997).

Questa proprietà è un'ulteriore prova della distinzione tra interval timing e circadian timing. Infatti, nonostante l'interval timing risulti più impreciso rispetto al circadian timing (il quale può variare solo di pochi minuti rispetto al suo range di 24 ore)(Hinton & Meck, 1997) è anche più flessibile: gli organismi hanno una capacità di stimare 10 secondi relativamente uguale a quella di stimarne 90. Inoltre, vi è l'abilità di poter far partire l'orologio interno nel momento richiesto e perfino di misurare in contemporanea due intervalli. Al contrario per il circadian timing ci vogliono giorno per ristabilire la partenza del ritmo, un classico esempio la sensazione di jet leg.

### **II. Utilità**

L'interval timing, come accennato precedentemente, è una base necessaria per una varietà di comportamenti umani. In particolare, è emerso in esperimenti di laboratorio come l'apprendimento associativo, ovvero la capacità di formare un'associazione tra due eventi correlati, faccia parte di questi. Dopo Pavlov, con la scoperta del condizionamento classico (Pavlov, 1960), altri esperimenti hanno comprovato che nel momento in cui l'intervallo di tempo tra la presentazione dello stimolo condizionato (S-C) e quello non condizionato (S-NC) diminuisce, il tasso di apprendimento aumenta.

La prima ipotesi che questo risultato fosse dovuto a un decadimento della traccia di memoria è stata scartata da Gibbon e Gallistel (1999), che hanno invece proposto l'influenza in questo processo della percezione temporale. La loro ipotesi si basa sul fatto che l'apprendimento dipenda da un confronto di intervalli temporali. Il primo avverrebbe tra lo S-C e lo S-NC e il secondo invece tra due S-NC in successione. Quindi un organismo esaminerebbe il tempo relativo, e non quello assoluto, che passa tra due stimoli; nel momento in cui la durata dell'intervallo tra uno S-C e uno S-NC è minore rispetto alla durata dell'intervallo che vi è normalmente tra due S-NC, si forma un'associazione tra gli stimoli e così avviene l'apprendimento (Gallistel & Gibbon, 1999). Dato che molti comportamenti adattivi essenziali per la sopravvivenza derivano dall'apprendimento associativo (per esempio come imparare che in un luogo si trovano determinate tipologie di cibo) l'interval timing assume un ruolo fondamentale ed è quindi evidente la necessità di studiare e approfondire l'argomento.

### **III. Compiti temporali**

Nel tentativo di ottenere una corretta tassonomia del tempo, risulta inevitabile differenziare anche le tipologie di compiti con cui si può studiare la nostra percezione temporale. Una distinzione fondamentale è quella tra i veri e propri compiti temporali e i compiti dipendenti dal tempo (Paton & Buonomano, 2018). Con i primi ci si riferisce a quei compiti che hanno bisogno della capacità di misurare il tempo per essere risolti e spesso hanno alla base un problema riguardante gli intervalli temporali. I secondi, invece, hanno bisogno della presenza di capacità e proprietà temporali per essere risolti ma non possono essere considerati effettivamente compiti temporali poiché sono soprattutto incentrati su un giudizio temporale piuttosto che sulla misurazione di un intervallo (per esempio asynchrony task, ovvero decidere se due eventi accadono in contemporanea o meno). I compiti temporali che risultano più utilizzati sono (Grondin, 2010):

- Stima verbale: ai partecipanti viene proposto uno stimolo e poi viene chiesto di stimare la sua durata temporale in secondi o minuti.
- Discriminazione di durata: ai partecipanti viene presentato uno stimolo per una certa durata, dopo viene proposto un altro stimolo e il loro compito è quello di giudicare se il secondo stimolo abbia una durata più o meno lunga rispetto al primo.
- Bisezione temporale: questo compito è una variante della discriminazione di durata che utilizza solo un singolo stimolo. I partecipanti sono allenati nel riconoscere due stimoli di durata standard che devono categorizzare come appartenenti al gruppo "breve" o al gruppo "lungo". Successivamente, sono presentati altri stimoli, con durata differenti, e i partecipanti devono classificarli come più vicini al gruppo "breve" o al gruppo "lungo".

- Riproduzione temporale: i partecipanti devono riprodurre una durata temporale o la struttura temporale di uno stimolo precedentemente presentato.
- Produzione temporale: i partecipanti devono produrre un pattern temporale, semplice o complesso, senza alcuna precedente presentazione di esso.

Queste categorie di compiti comportamentali contengono una grande varietà di modalità di effettiva produzione, che può variare sia per modalità sensoriale che per scala temporale. Ciò porterebbe a supporre che non siano coinvolti gli stessi meccanismi e circuiti neurali. È stata tentata la classificazione di compiti temporali sensoriali e motori ma, ovviamente, esistono molti compiti che posseggono entrambe queste componenti. Un esempio è il compito di riproduzione temporale. Quest'ultimo necessita in primis un'analisi sensoriale della durata di uno stimolo e poi un'azione motoria di riproduzione dell'intervallo. Evidentemente queste due dimensioni sono disposte su un continuum che parte dall'esclusività dei due punti laterali fino a una metà che combina equamente le componenti. Anche se questa distinzione risulta basata principalmente sulle caratteristiche proprie dei compiti, esistono prove del coinvolgimento sia di aree e meccanismi neurali diversi che comuni, tutti però studiati in riferimento al range temporale di millisecond timing. Come tratterò successivamente per l'interval timing, i gangli della base risultano partecipi sia per quanto riguarda la percezione temporale motoria che per quella sensoriale. Per la percezione sensoriale del tempo sono stati individuati neuroni selettivi per determinati intervalli (rientrando sempre tra le decine e le centinaia di millisecondi) nei circuiti corticali degli uccelli e dei mammiferi. Nella corteccia dei mammiferi alcuni studi hanno identificato dei neuroni auditori sensibili alla durata di toni (He et al., 1997; Brosch & Schreiner, 2000; Sadagopan and wang, 2009; Zhou et al., 2010) e anche nell'area visiva primaria (V1) sono stati individuati neuroni simili (Duysens et al., 1996). Per quanto riguarda la percezione motoria del tempo invece esistono prove del potenziale ruolo del cervelletto. Questa struttura è critica per i processi di millisecond timing (Braitenberg, 1967; Ivry & Keele, 1989), sia per compiti motori che sensoriali. Un esempio di questo è trovato in un compito di apprendimento associativo. Il compito prevedeva prima la presentazione di uno stimolo incondizionato, poi la presentazione, con un ritardo fisso, di uno stimolo condizionato composto da uno sbuffo di aria negli occhi di roditori. Si è notato che gli animali imparavano a sbattere gli occhi prima della presentazione del secondo stimolo. È emerso che lesioni della corteccia cerebellare portavano alla perdita del tempismo corretto della chiusura degli occhi ma allo stesso tempo non impedivano allo stimolo condizionato di elicitarne lo sbattere delle palpebre (Perret et al., 1993; Kalmbach et al., 2010).

#### **IV. Modelli**

Un passo importante per comprendere i meccanismi e i processi sottostanti al timing behaviour è quello della creazione di modelli e teorie di come il cervello può processare le informazioni temporali. David Marr ha proposto che esistano tre livelli distinti di analisi dei sistemi di elaborazione delle informazioni: quello computazionale, quello algoritmico e quello implementazionale (Dawson, 1998). Il primo livello si concentra sul funzionamento del sistema: che problema risolve, come e perché; il secondo sulla risoluzione algoritmica del problema; quindi, indagando i processi di funzionamento senza però bisogno di una conferma biologica e infine l'ultimo livello, nel campo delle neuroscienze, consisterebbe nello sviluppare dei modelli implementati a livello di neuroni, sinapsi e circuiti neurali. L'obiettivo di questa discussione è quello di concentrarsi su modelli che rispettano quest'ultimo livello di analisi e che sono supportati da dati neurobiologici ed elettrofisiologici.

Molte teorie esistenti spiegano la percezione temporale in termini di meccanismi cognitivi di attenzione e memoria. A questa classe di spiegazione ci si può riferire come modelli intrinseci o modalità dipendenti. Un esempio rappresentativo è quello a cui ci si riferisce come State-Dependent Networks: il tempo non dipenderebbe da un orologio interno ma da cambiamenti, dipendenti dal tempo, dello stato delle reti neurali. Le durate temporali sarebbero rappresentate come pattern spaziali di attività e per poterle giudicare dovremmo soltanto saper riconoscere questi pattern. Prove nel campo della percezione visiva e uditiva hanno portato a un sostanzioso supporto di questa tipologia di teorie. Morrone, Ross e Burr (2005) hanno dimostrato come i movimenti saccadici influenzassero la durata percepita di alcuni stimoli visivi ma non di quelli uditivi: probabilmente, quindi, la stima di durate dei segnali visivi è relegata alla modalità visiva. Questo spiegherebbe le differenze riscontrate tra le modalità sensoriali nel momento in cui è necessario discriminare o categorizzare intervalli temporali. Infatti, gli intervalli auditori sono percepiti come più lunghi rispetto a quelli visivi con stessa durata (Goldstone & Lhamon, 1974; Walker & Scott, 1981; Wearden et al., 1998) e la sensibilità uditiva al tempo è più alta rispetto a quella visiva (per una soglia più bassa o per una minore variabilità) (Grondin, 2003). Inoltre, nel momento in cui degli intervalli sono definiti da due segnali espressi in entrambe le modalità sensoriali, la sensibilità è minore rispetto a quando questi segnali appartengono ad un'unica modalità, che sia visiva o uditiva (Grondin & Rousseau, 1991; Grondin et al., 2005).

Spesso opposti ai modelli intrinseci di percezione temporale, un gran numero di modelli ipotizza l'esistenza di un orologio interno che permette agli organismi di scandire il tempo esterno. Questi prevedono l'esistenza di tre componenti principali: una componente che scandisce il tempo, definita

clock component, una componente di memoria e una componente decisionale o di confronto. Il processo partirebbe dalla clock component che, attivata da uno stimolo interno o esterno, scandisce, come una lancetta, il tempo da misurare. L'output così ottenuto verrebbe confrontato, tramite un processo decisionale, con altri valori passati mantenuti in memoria così da verificarne la durata temporale per somiglianza con essi. Risulta però importante fare subito una distinzione fra tutti i modelli che sottintendono questo funzionamento di orologio interno. Infatti, l'orologio include un processo ripetitivo di cui ogni valore della clock component è associato a una durata temporale. Secondo alcuni modelli questo impone un'associazione lineare tra la clock component e il tempo ma, al contrario, elementi emersi da svariate ricerche individuano una componente non lineare nella percezione temporale (Crystal et al., 1999). L'opzione più probabile è che il processo sia, sì relativamente ripetitivo, ma non periodico, e che la sua velocità sia modulabile da influenze come droghe o malattie. Anche la componente di memoria appare poter essere influenzata da molte variabili e si ipotizza che corrisponda a un magazzino a lungo termine contenente tutti i valori di output dell'orologio che sono stati verificati come corretti e quindi rinforzati. Infine, l'ultima componente sarebbe il processo decisionale che va a confrontare l'output appena ottenuto dall'orologio con quelli mantenuti in memoria e stabilisce se vi è o meno una corrispondenza.

Questi modelli di internal clock, oltre a condividere questa separazione tripartita, differiscono fra loro per altri elementi. In particolare, Matell e Meck (2000) classificano i vari modelli dividendoli in tre classi che variano seconda del meccanismo di funzionamento della clock component. La prima classe contiene i modelli definiti 'Pacemaker-Accumulator'; la seconda i 'Process-Decay' e la terza quelli definiti 'Oscillator/Coincidence-Detection'. La prima classe di modelli prevede una clock component divisa in un pacemaker che scandisce continuamente il tempo e un accumulatore che, attivandosi in risposta a uno stimolo, tiene il conto delle pulsazioni. Questi modelli tentano di soddisfare caratteristiche emerse dai dati sperimentali, come la proprietà scalare, ma non trovano un'implementazione biologica soddisfacente. La seconda classe, invece, suppone una componente che riesca a tracciare, successivamente a uno stimolo, il decadimento dell'attività neurale. Infine, la terza classe assume come componente una capace di rilevare una combinazione specifica di eventi neurali, che avvengono periodicamente, precedentemente attivati da uno stimolo, la quale in passato è stata associata a una durata di tempo particolare e quindi con essa codificata. Quest'ultima classe di modelli è quella che appare essere biologicamente più plausibile poiché si può avvicinare a una concezione più distribuita di percezione temporale. Non è chiaro quale visione sia più corretta, tra i modelli intrinseci o internal clock, ma biologicamente è probabile un'integrazione delle teorie che vede sia processi temporali specifici per modalità (in particolare per quanto riguarda il range dei

millisecondi), sia meccanismi meno distribuiti e maggiormente legati a un'area specifica, come proposto da Matell e Meck nel contesto dell'interval timing.

Per decretare il miglior modello è essenziale esporre le prove neurobiologiche del funzionamento dell'interval timing.

## **2. Meccanismi neuroanatomici temporali**

### **I. Basi Neurali dei processi di Interval Timing**

La prima area neurale individuata come essenziale nel funzionamento dei processi di interval timing è quella dei gangli della base (BG), gruppo di nuclei sottocorticali notoriamente coinvolti in meccanismi motori e in processi cognitivi e motivazionali (Graybiel et al., 1994; Carlsson, 1993; Phillips et al., 1993; Graybiel, 1997; Middleton, 1994). Il nucleo 'd'entrata' dei BG è il corpo striato. Questo nucleo è risultato essenziale nel processamento delle informazioni temporali: vari studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno descritto un'attivazione significativa nel corpo striato umano durante alcuni compiti di categorizzazione degli intervalli di tempo, nei quali ai soggetti veniva chiesto di definire delle durate temporali come più o meno lunghe rispetto a un intervallo precedentemente definito (Rao et al., 2001; Pouthas et al., 2005). Anche studi con le scimmie hanno portato all'individuazione di scariche neuronali dei neuroni striati in simili compiti di confronto tra intervalli temporali (Chiba et al., 2015). Il corpo striato riceve sia input eccitatori dalla corteccia cerebrale sia input modulatori dalla substantia nigra pars compacta (SNPC), un nucleo mesencefalico che fa parte del circuito dopaminergico che gestisce i rinforzi. Ne consegue che il circuito neurale ipotizzato essere il più probabile come base dei meccanismi di interval timing è quello cortico-striatale-talamico-corticale. Sono state individuate svariate prove a sostegno di questa ipotesi. Lesioni al corpo striato e alla SNPC nei ratti vanno a debilitare la loro performance in compiti di discriminazione temporale (Clarke & Ivry, 1997; Dallal & Meck, 1993), inoltre soggetti affetti dal morbo di Parkinson, malattia che vede la degenerazione neuronale della SNPC, mostrano difficoltà nei compiti di discriminazione temporale (Malapani et al., 1999; Malapani et al., 1998). Un'ulteriore prova dell'influenza del sistema dopaminergico nella clock component, risiede nel fatto che questa componente è influenzata dall'utilizzo di neurotrasmettitori antagonisti della dopamina. In particolare, viene da questi rallentata proporzionalmente alla loro affinità con il recettore dopaminergico D2 (Meck, 1986).

Anche la corteccia prefrontale è notoriamente associata con il processamento delle informazioni temporali, in particolare quelle riguardanti la memoria a breve e lungo termine (Genovesio et al., 2009; Charles et al., 2004). Specificatamente, è associata all'immagazzinamento e il recupero delle informazioni temporali quando è necessario spostare l'attenzione tra due compiti associati e si deve avere una concezione del tempo. In questi casi, entra in atto il lobo frontale, a causa della sua relazione con la memoria prospettica, che tenta di prevedere e monitorare il passaggio del tempo (McFarland & Glisky, 2009). L'area corticale prefrontale maggiormente coinvolta nella percezione temporale è con-

siderata quella dorsolaterale. Una lesione virtuale di quest'area effettuata con una stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) porta a una sottostima della percezione temporale per intervalli di pochi secondi (Koch et al., 2003). Inoltre, è stato osservato come nei processi di interval timing vi sia un'attivazione frontale bilaterale nei compiti di memoria di lavoro (Meck & Malapani, 2004).

Infine, anche il talamo, nucleo che riceve input da BG e invia output alla corteccia, appare coinvolto nel timing behaviour. Esso risulta attivato durante compiti di discriminazione temporale esaminati con tomografia a emissione di positroni (PET) e fMRI (ciò vale anche per la corteccia) (Hinton et al., 1996; Lejeune et al., 1997).

## **II. Coincidence-Detection Models**

Mack e Mattel si concentrano sull'individuazione del nucleo striato come base del meccanismo di coincidence-detection della clock component del modello Beat Frequency Model (Miall, 1989). Il coincidence detection è un meccanismo di integrazione di eventi neurali che prevede la scarica di un determinato gruppo di neuroni solo nel caso in cui questo riceva un alto grado di input simultanei in un range temporale ristretto (tra i 5 e i 20 millisecondi rispetto a quello della più comune integrazione tra 20 e 100 ms) (Matell & Meck, 2000). I neuroni del nucleo striato sono definiti spinosi: questo perché essi hanno tra le 10 000 e le 30 000 spine dendritiche che ricevono informazioni da neuroni talamici e corticali diversi (Groves et al., 1995), caratteristica essenziale per il ruolo loro ipotizzato.

I meccanismi proposti come base essenziale per la percezione di durate di tempi superiori ai millisecondi sono quelli del potenziamento e della depressione a lungo termine, processi che influenzano l'attività neuronale di una specifica area del corpo striato (Wickens et al., 1996). In questi due meccanismi la forza dell'interazione tra neuroni viene modulata da cambi della quantità di neurotrasmettitore rilasciato dai presinaptici o da modifiche nel numero o nell'efficacia di recettori postsinaptici. Nel corpo striato, l'attivazione corticale compresente alla depolarizzazione nei neuroni striatali porta a una diminuzione dell'efficacia dell'input e causa quindi una depolarizzazione a lungo termine. Nel caso in cui sia presente allo stesso tempo anche della dopamina, si verifica, invece, un potenziamento a lungo termine e di conseguenza un aumento dell'efficacia dell'input. È stato ipotizzato, inoltre, che ogni connessione dendritica del neurone striatale possa essere modulata specificamente, fra loro anche in direzioni opposte, a seconda se l'input corticale sia attivato nel momento in cui è presente della dopamina, quindi al momento del rinforzo. Questi due meccanismi sono ipotizzati essere base dei processi neurali di apprendimento e memoria, poiché permetterebbero di pesare i vari input che riceve un neurone striatale così che solo pattern specifici possano portare alla sua scarica, e quindi funzionando come sistema di riconoscimento dell'attività corticale. Ne

conseguenze che la rappresentazione del tempo sia influenzata dall'abilità del corpo striato di rilevare pattern simili di oscillazioni talamiche e corticali e poi di sincronizzare le scariche neurali in risposta alle richieste differenti della percezione temporale (Matell et al., 2003).

L'attività dopaminergica che si pensa permetta il potenziamento a lungo termine degli input cortico-striatali deriva dalla SNPC, definita precedentemente come input modulatore dopaminergico. Nei primati la scarica dopaminergica avviene al momento della ricompensa e quindi sembra agire come un segnale di rinforzo per l'apprendimento (Schultz et al., 1997). In questo modo, un neurone striatale diviene efficace, e scarica un potenziale d'azione, solo nel momento in cui si verifica un pattern di attivazione corticale già rinforzato in precedenza: per questo motivo può fungere da coincidence detector. Gli intervalli di tempo, secondo questo modello, vengono codificati tramite la valutazione dell'attività dei vari eventi neurali periodici. Questa ipotesi di coincidence-detection è stata proposta come meccanismo per i neuroni striatali di rilevare disposizioni specifiche di contesto che un organismo dovrebbe seguire (Beiser & Houk, 1998); un esempio è il fenomeno dell'ordine seriale che è stato dimostrato indurre attività striatale nei roditori (Aldridge & Berridge, 1998).

Come descritto brevemente nel capitolo precedente, il modello Coincidence-Detection prevede una clock component capace di codificare, mediante neuroni che scaricano periodicamente, intervalli di tempo che superano il periodo di scarica. Ciò avviene tramite l'attivazione dei neuroni a seguito di uno stimolo e con un aumento selettivo della forza delle connessioni dei neuroni che scaricano coincidenti a questo criterio di durata. Quindi questo pattern neurale sarà rinforzato e, in momenti successivi, la maggiore attività di scarica avverrà nuovamente allo stesso criterio di durata. Di conseguenza un intervallo di tempo può essere stimato dall'attesa dall'attività neurale di questo specifico set di neuroni (Matell & Meck, 2000). Secondo questo ragionamento, la proprietà scalare emerge dal fatto che il pattern temporale dell'attività neuronale è bilanciato per ogni criterio di durata: la coincidenza massima di attività neuronale corrisponde al criterio, la coincidenza secondaria è trovata alla metà del criterio etc. Questo però non corrisponde ai risultati sperimentali: per questo Matell e Meck hanno voluto modificare il Beat Frequency model, mantenendo però la sua teoria sul funzionamento del corpo striato e il meccanismo beat-frequency.

### **III. Striatal Beat Frequency Model**

Il modello finale proposto da Matell e Meck, creato tramite lo studio di simulazioni neurofisiologiche, è lo Striatal Beat Frequency model. Questa teoria propone che i neuroni spinati striatali fungano sempre da coincidence detector e che l'input corticale serva come input oscillatorio del modello originale. Allo stesso tempo gli autori vogliono ancorarsi in modo più stabile alle caratteristiche neurofisiologiche dei neuroni striatali e prendono in considerazione l'influenza del loro potenziale di

membrana bistabile (Wilson, 1992; Wilson, 1995). Questa caratteristica permette al neurone di essere in due stati: uno stato di membrana ‘basso’ (-90mV ca.), dove il neurone difficilmente scarica, e uno stato ‘alto’ (-60mV ca.) dove il neurone scarica al minimo input. Il passaggio tra uno stato e l’altro è indotto da una determinata quantità di attività neurale coincidente. Questo connotato risulta un fattore importante per la plausibilità del pattern di attività temporale previsto nelle simulazioni neurofisiologiche di questo nuovo modello. Un’altra aggiunta fatta nelle simulazioni è quella della presenza di varianza, tratto biologico onnipresente. La varianza è stata aggiunta sia alla velocità dell’input oscillatorio (per simulare le scariche dei neuroni corticali periodici tra i trials), sia alla precisione della periodicità e anche alla soglia di scarica neuronale.

Le simulazioni effettuate con queste nuove proprietà biologiche hanno prodotto risultati qualitativamente simili ai dati psicofisici. Anche questo modello però possiede dei limiti evidenti. Un limite è che alcune proprietà fondamentali del modello non hanno corrispettivi biologici verificati, in particolare che le cellule corticali o talamiche possano essere ‘resettate’ e indotte alla scarica in presenza di uno stimolo da misurare. Anche le cellule striate dovrebbero essere capaci di resettarsi alla presenza di questo stesso stimolo. La potenziale soluzione trovata è legata al funzionamento dei potenziali evento-relati (ERPs). Gli ERPs sono importanti cambiamenti nei potenziali elettrici della corteccia cerebrale che avvengono secondo dei ritardi fissi (e.g. 300 msec) successivi alla presentazione di determinati stimoli. Risultano come attività simultanea di vari neuroni, come se quindi alla presentazione di uno stimolo ci potesse essere un reset corticale, come previsto dal modello. Per il problema dei neuroni striatali invece sono state trovate prove che dimostrano come la scarica di attività dopaminergica da parte della SNPC, presente durante un rinforzo, è associata e trasferita al primo stimolo che predice il rinforzo (Schultz, 1993). Quindi questo segnale preparatorio potrebbe avere anche la funzione di ripulire l’attività randomica o irrilevante, iperpolarizzando le cellule striatali dopo la presentazione di uno stimolo da misurare. Questa ipotesi è supportata da prove emerse nel laboratorio degli autori che sostengono che ricompense, come la consegna di cibo (stimolo forte per il rilascio di dopamina), resetta la clock component (Matell & Meck, 1999).

#### **IV. State Dependent Networks**

Concettualmente, il modello dei State Dependent Networks (SDN) propone che una popolazione di neuroni risponda alla stimolazione integrando due informazioni: quella che arriva come input e lo stato attuale in cui si trova, definito da input precedenti. Il circuito, quindi, dipenderebbe sia dal suo stato corrente ma anche da quel che viene definito “stato nascosto” e di conseguenza determinate sinapsi possono essere facilitate o represses. Se si immagina un intervallo definito da due stimoli luminosi, entrambi dovrebbero attivare la stessa popolazione di fibre di input ma il gruppo di neuroni

attivati dai due stimoli sarebbe diverso perché il secondo stimolo arriverebbe quando il circuito sarebbe in uno stato differente (i.e. la forza delle sinapsi eccitatorie e inibitorie); ne consegue che i neuroni dovrebbero rispondere in maniera diversa nelle due condizioni (Buonomano & Merzenich, 1995; Buonomano, 2000; Pe'rez & Merchant, 2018).

I modelli SDN, come brevemente già descritto, sono modelli intrinseci prototipici della percezione temporale, poiché propongono che la selettività temporale emerga come conseguenza inevitabile della varia collezione di proprietà neurali e sinaptiche con costanti temporali nell'ordine tra le decine e le centinaia di millisecondi.

Dato che ogni dato sensoriale è codificato nel contesto di eventi precedenti, i modelli SDN riescono organicamente a tenere in conto la discriminazione di pattern complessi temporali e spaziotemporali, come il codice Morse o i discorsi parlati (Buonomano, 2000; Maas et al., 2003; Lee & Buonomano, 2012). La dipendenza dallo stato nascosto prevista da questo modello fa pensare che la detezione di un intervallo dovrebbe essere alterata se preceduta da uno stimolo distrattore presentato in un momento imprevedibile. Questa previsione e altre previsioni correlate sono state confermate da studi psicofisici (Burr et al., 2007; Karmarker & Buonomano, 2007; Spencer et al., 2009) ed elettrofisiologici (Nikolic et al., 2009).

### 3. Memoria prospettica basata sul tempo

La memoria, il processo di codifica, immagazzinamento, consolidamento e recupero di informazioni, si può dividere in due componenti: una retrospettiva, ovvero la capacità di ricordare informazioni passate, e una prospettica, ovvero la capacità di ricordare di svolgere un'intenzione futura (Brandimonte et al., 1996; Einstein & McDaniel, 1990). In letteratura la memoria prospettica è ulteriormente suddivisa in due tipologie a seconda di come è scatenato il recupero del ricordo. La memoria prospettica basata sugli eventi (Event-based prospective memory-EBPM), che prevede il recupero dell'informazione dipendente da indizi esterni di contesto, e la memoria prospettica basata sul tempo (time-based prospective memory-TBPM), che invece prevede il recupero in un certo momento del futuro o dopo il passaggio di una specifica quantità di tempo e necessita quindi di un indizio interno. Esistono vari studi sulla EBPM ma, al contrario, gli studi sulla TBPM sono scarsi e, nonostante l'intuitiva correlazione tra questa tipologia di memoria e la percezione temporale, sono ancora più scarse le ricerche che investigano approfonditamente l'integrazione di questi due ambiti.

La TBPM è un processo complesso che implica l'utilizzo di funzioni cognitive quali l'inibizione di stimoli irrilevanti per lo svolgimento del compito e il monitoraggio, preferibilmente strategico, del passaggio del tempo (McDaniel & Einstein, 2000). Si potrebbe argomentare che queste azioni sono paragonabili, se non assimilabili, a quelle necessarie per la EBPM nel momento in cui si vede il monitoraggio del passaggio del tempo come un controllo di indizi esterni (e.g. leggere l'orologio), che danno input su quando recuperare il ricordo del compito. Eppure, anche se l'indizio può essere considerato esterno, segue un'azione che il soggetto stesso deve svolgere e iniziare seguendo un input interno.

#### I. Basi Neurali

La base neuroanatomica maggiormente implicata nelle prestazioni della memoria prospettica è la corteccia prefrontale. Questo risultato è stato confermato con vari studi di fMRI e PET dove sono state evidenziate anche delle aree focali di attività frontale, quale l'area di Broadman 10 (corteccia prefrontale fronto-polare, FPPC) (Okuda et al., 1998; Burgess et al., 2003). Risultati simili sono emersi da uno studio recente in cui è stata utilizzata la spettroscopia funzionale nel vicino infrarosso (fNIRS), tecnica non invasiva di neuroimaging funzionale, la quale ha permesso di individuare il coinvolgimento della corteccia prefrontale dorsolaterale destra (DLPFC) oltre che della FPPC (Yu Wen Koo et al., 2022).

## II. Percezione temporale e TBPM

Tra i pochi studi che hanno investigato il contributo del timing behaviour in prestazioni a compiti di TBPM è presente la ricerca di Labelle et al (2009). In questo esperimento è stato richiesto ai partecipanti di esprimere decisioni categoriali in contemporanea a un compito di TBPM (premere un tasto dopo 30, 60 o 90 secondi) o a un compito di produzione temporale (premere una barra per 30,60 o 90 secondi). Nel compito di memoria prospettica i partecipanti avevano la possibilità, in ogni momento, di controllare un orologio premendo la barra spaziatrice. I risultati della ricerca non hanno individuato alcuna correlazione significativa tra le due prestazioni, ciò porterebbe alla conclusione che nei compiti siano coinvolte diverse tipologie di meccanismi e abilità di timing behaviour. Allo stesso tempo è interessante sottolineare come la performance al compito di produzione temporale correlasse significativamente con la frequenza di monitoraggio dell'orologio e in particolare con quella dell'arco degli ultimi 30 secondi di ogni intervallo. Questo suggerirebbe che le abilità di percezione temporale siano in qualche modo correlate alle strategie di monitoraggio piuttosto che alla TBPM. Altri studi che hanno tentato di investigare questa relazione non hanno ottenuto risultati significativi (McFarland & Glisky, 2009). Ciò nonostante, la percezione temporale appare intuitivamente coinvolta, almeno in modo marginale, nell'accuratezza di TBPM. Infatti, i compiti di TBPM non sono definiti basati sul tempo solo perché devono essere svolti a un certo orario o dopo un determinato intervallo, ma appunto la percezione temporale dovrebbe essere coinvolta nel monitoraggio strategico del tempo che i partecipanti utilizzano per svolgere il compito. Esaminando le strategie di monitoraggio in uno studio di Mioni et al. (2012) si evince che vi è una correlazione significativa tra la percezione temporale e la frequenza di monitoraggio: i partecipanti con minori abilità temporali monitoravano più frequentemente rispetto a quelli con migliori capacità.

Infine, è chiaro che nei compiti di TBPM i partecipanti non facciano totalmente affidamento al loro orologio interno come in altri compiti temporali, a causa della possibilità di controllare a piacimento un orologio esterno. L'ipotesi di Mioni (2013) è che ogni volta che un partecipante controlla l'orologio esterno riesce così a regolare il proprio orologio interno in base a questo, a confrontarvisi e a stimare il tempo da far passare fino al prossimo controllo.

La domanda sull'esistenza di una tipologia di relazione tra la percezione temporale e la memoria prospettica basata sul tempo è ciò che ha spinto la ricerca a cui ho potuto contribuire durante il mio tirocinio presso i laboratori del Dipartimento di Psicologia Generale dell'Università degli studi di Padova. Volendo misurare le loro abilità di percezione del tempo, sono stati scelti due compiti da proporre ai soggetti. Il primo è quello di bisezione temporale, che prevede inizialmente una fase di training durante la quale i soggetti devono decretare gli stimoli presentati al computer come "brevi"

o “lunghi” e, dopo ogni trial, appare sullo schermo un feedback di risposta. Nella seconda fase, quella di testing, vengono presentati gli stessi stimoli ma con durate differenti, nel continuum tra lo stimolo breve e quello lungo. In questo caso il compito è lo stesso ma è il feedback assente. Il secondo compito è quello di riproduzione temporale. Viene presentato uno stimolo al centro dello schermo per un preciso intervallo di tempo e in seguito è richiesto di riprodurre lo stesso intervallo tramite la pressione di un tasto. Simultaneamente, per impedire ai soggetti di contare il passaggio del tempo, è loro imposto un altro compito di lettura ad alta voce di alcune cifre presentate. Per valutare l’abilità di memoria prospettica time-based è stato creato un terzo compito. Questo prevede una parte di ricerca visiva durante la quale sono presentati vari stimoli distrattori fra cui bisogna individuare un cerchio rosso. Il soggetto deve decretare se il cerchio è presente nella parte sinistra o destra dello schermo. Questo compito è necessario per tentare di simulare in laboratorio le normali condizioni di vita quotidiana durante le quali non si passa tutto il tempo a pensare all’intenzione futura da svolgere ma, al contrario, svolgiamo contemporaneamente una serie di azioni scorrelate. Il vero e proprio compito di memoria imposto ai partecipanti è quello di doversi ricordare di premere un tasto ogni due minuti dall’inizio del compito, con la possibilità di consultare un cronometro per un massimo di cinque volte per ogni intervallo di due minuti. È stato scelto di imporre un limite ai controlli del cronometro per non scollegare totalmente le proprietà temporali dal compito prospettico.

Tra i risultati rilevanti per questa discussione, ottenuti da questo esperimento, si nota come l’accuratezza media nel compito TBPM correli con il numero totale di controlli dell’orologio e si evidenzia il monitoraggio strategico, che infatti aumentava verso la fine dello scadere dei due minuti. La prestazione al compito di bisezione temporale non appare avere alcuna relazione significativa con la prestazione al compito TBPM mentre quest’ultimo risulta avere una correlazione positiva con la performance al compito di riproduzione temporale.

Questi risultati fanno emergere spontaneamente due domande. Perché un compito di percezione temporale, come quello di riproduzione, che si basa su aree e meccanismi di percezione di pochi secondi, correla con un compito che invece supera i minuti? Nonostante sia vero che l’interval timing sopra discusso sia definito dai secondi ai minuti, c’è pur sempre una differenza sostanziale tra queste due misure (solitamente le ricerche sono fatte con tempistiche più paragonabili). E se a questa domanda si potrebbe rispondere con la condivisione delle stesse aree perché ciò non si applica anche al compito di bisezione temporale?

Innanzitutto, la prima domanda porta a esaminare più accuratamente le tempistiche del compito di TBPM. Infatti, questo compito prevedeva la pressione di un tasto ogni due minuti ma, al contempo, vi era la possibilità di controllo del cronometro per monitorare il passaggio del tempo. Questo

rimuove la necessità di misurare fino a due minuti, poiché probabilmente i soggetti ad ogni controllo del cronometro resettano la loro misurazione temporale. In particolare, visto il monitoraggio strategico, che include un aumento del controllo dell'orologio verso la fine dei due minuti, possiamo affermare che 1) il compito effettivamente misura un'abilità temporale che abbiamo, perché altrimenti i soggetti non sarebbero stati in grado di mettere in atto questa strategia e 2) dall'ultimo controllo dell'orologio fino alla pressione del tasto dei due minuti non passavano più di pochi secondi, rientrando quindi nel range temporale del compito di riproduzione temporale e implicando di conseguenza simili aree e meccanismi neurali. Per provare a rispondere alla seconda domanda bisogna riprendere il discorso della tassonomia del tempo. Infatti, come sopraccitato, i compiti si possono dividere in compiti di vera e propria misura temporale e in compiti decisionali che dipendono da essa. La bisezione temporale secondo gli autori rientrava nei compiti propriamente temporali ma è innegabile che questo compito necessiti di una importante componente decisionale o di giudizio per essere svolto, soprattutto se opposto al compito di riproduzione temporale, e, quindi, potrebbe essere paragonabile a un compito dipendente dal tempo.

Infine, premettendo che la differenziazione dei compiti tra percezione temporale motoria e sensoriale non è stata indagata nell'esperimento, si possono esprimere delle teorie sull'influenza che può aver avuto nei risultati. Come scritto nel primo capitolo, i compiti di riproduzione temporale prevedono sia una componente motoria che una sensoriale. L'ongoing task di ricerca visiva imposto ai partecipanti durante il compito di memoria prospettica potrebbe indurre una percezione motoria del tempo dato che richiede di cambiare il focus attentivo dopo un certo intervallo di tempo, compito definito come motorio in letteratura (Paton & Buonomano, 2018). Questa compresenza di componenti motorie e sensoriali, condivisa dal compito di riproduzione temporale e quello di TBPM, potrebbe aver avuto un peso sulla correlazione emersa tra le performance dei compiti. Allo stesso tempo, è possibile che non ci sia nessuna influenza dato che entrambi i compiti sono caratterizzati principalmente dalla componente sensoriale che potrebbe essere ritenuta come più rilevante. Inoltre, la divisione tra percezione del tempo sensoriale e motoria è stata proposta dagli autori per quanto riguarda tempistiche inferiori al minuto; quindi, non è scontato che si possa generalizzare al compito di TBPM di 2 minuti.

## Conclusione

Sant'Agostino, nelle sue Confessioni, dice, a proposito del tempo: “Se nessuno me lo chiede, lo so; se cerco di spiegarlo a chi me lo chiede, non lo so”. In effetti, non è facile spiegare cos'è il tempo: è qualcosa che esiste, indipendentemente da noi, o è qualcosa che sentiamo scorrere internamente, fa parte delle nostre sensazioni?

Sicuramente c'è ancora molto da scoprire sul funzionamento cognitivo e neurale della percezione temporale e del suo legame con la memoria prospettica time-based (TBPM). Come è già stato esplicitato in questa discussione, il tempo è una variabile molto importante per la vita quotidiana e per aspetti diversi del funzionamento cerebrale. Per questo motivo è plausibile ipotizzare che non esista un meccanismo o un'area specifici sottostanti la percezione temporale, esattamente come non esiste una singola area responsabile per il processamento delle informazioni spaziali. A seconda della scala temporale a cui facciamo riferimento e di cosa può richiedere un compito, il cervello può sfruttare processi diversi per misurare il passaggio del tempo. Il meccanismo generale alla base della percezione temporale, comune a varie aree differenti, si fonda certamente sulle dinamiche dei circuiti e sistemi neurali. Questo non esclude la possibilità che esistano aree maggiormente specializzate o centralizzate, come è stato ipotizzato per i processi di interval timing, ma è necessario sottolineare sempre l'importanza del contesto e del compito con cui si indagano i correlati neurali.

Per quanto riguarda la TBPM, la definizione time-based potrebbe derivare dal modo in cui si recupera il ricordo dell'informazione più che dal processo cognitivo di base. Un'ipotesi è che i processi temporali siano utilizzati in situazioni che richiedono scopi più precisi, nello specifico in compiti che necessitano il monitoraggio. In questo caso, la strategia più efficace per il monitoraggio qui trattata è quella di confronto con un orologio esterno ed è possibile che questa dipenda e si organizzi tramite un processo centralizzato come un internal clock, perché strategie alternative non sono disponibili o necessitano di maggiori risorse per funzionare.

Dati i limiti nelle ricerche esistenti su questi domini, e sulla loro possibile connessione, non è possibile esprimere conclusioni sicure. Innanzitutto, lo studio del cervello in vivo, in particolare delle aree subcorticali, è ancora un campo che si deve espandere. Si può anche sottolineare che il tempo, essendo così ubiquitario nella nostra percezione del mondo, non permette una facile costruzione di metodi e compiti di studio. Inoltre, nella ricerca l'approccio quantitativo rimane importante: sono carenti gli studi che vogliono indagare la correlazione tra la TBPM e la percezione temporale e sfruttano spesso diverse metodologie che possono portare a risultati non totalmente paragonabili.

Ciò nonostante, indagare ulteriormente la percezione del tempo e il suo legame con la memoria, potrebbe rivelarsi utile anche in ambito clinico, oltre che di ricerca. Ad esempio, sia gli anziani sia i pazienti affetti da morbo di Parkinson sono deficitari nei compiti di memoria prospettica e di interval timing. Avere maggiori informazioni sulla materia potrebbe contribuire anche ad un miglioramento delle tecniche terapeutiche o preventive.

È, quindi, indubbio che siano necessari studi futuri sull'argomento. Per poterli compiere adeguatamente, però, è fondamentale ottenere una tassonomia del tempo condivisa e precisa come base di partenza, avendo così una più profonda comprensione di quali tipologie di compiti coinvolgano gli stessi circuiti e meccanismi neurali e cognitivi. Inoltre, constatata la correlazione tra le performance in compiti strettamente temporali e la prestazione in compiti di monitoraggio strategico time-based, potrebbe essere interessante concentrarsi nello specifico sulle basi neurali del monitoraggio per poter individuare la presenza o meno di correlati neurali comuni ai processi di interval timing.

## Bibliografia

- Aldridge, J.W., Berridge, K.C. (1998). Coding of serial order by neostriatal neurons: A “natural action” approach to movement sequence. *J Neurosci* 1998;18:2777–2787. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.18-07-02777.199](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-07-02777.199)
- Beiser, D.G., Houk, J.C. (1998). Model of cortical-basal ganglionic processing: encoding the serial order of sensory events. *J Neurophysiol* 1998;79:3168–3188. DOI: [10.1152/jn.1998.79.6.3168](https://doi.org/10.1152/jn.1998.79.6.3168)
- Braitenberg, V. (1967). Is the cerebellar cortex a biological clock in the millisecond range? *Prog. Brain Res.* 25, 3
- Brandimonte, M. A., Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1996). *Prospective memory: Theory and application*. Erlbaum: Mahwah, NJ.
- Brosch, M., and Schreiner, C.E. (2000). Sequence sensitivity of neurons in cat primary auditory cortex. *Cereb. Cortex* 10, 1155–1167.
- Buhusi, C. V. and Meck, W.H. (2010). *Timing Behaviour*. Research Gate. DOI: [10.1007/978-3-540-68706-1\\_275](https://doi.org/10.1007/978-3-540-68706-1_275)
- Buhusi, C. V. and Meck, W.H. (2005). What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nature Reviews. Neuroscience*. DOI: [10.1038/nrn1764](https://doi.org/10.1038/nrn1764)
- Buonomano, D.V. (2000). Decoding temporal information: A model based on short-term synaptic plasticity. *J. Neurosci.* 20, 1129–1141. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.20-03-01129.2000](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-03-01129.2000)
- Buonomano, D.V., and Merzenich, M.M. (1995). Temporal information transformed into a spatial code by a neural network with realistic properties. *Science* 267, 1028–1030. DOI: [10.1126/science.7863330](https://doi.org/10.1126/science.7863330)
- Burgess, P. W., Scott, S. K., and Frith, C. D. (2003). The role of the rostral frontal cortex (area 10) in prospective memory: a lateral versus medial dissociation. *Neuropsychologia* 41, 906–918. doi: 10.1016/s0028-3932(02)00327-5
- Burr, D., Tozzi, A., and Morrone, M.C. (2007). Neural mechanisms for timing visual events are spatially selective in real-world coordinates. *Nat. Neurosci.* 10, 423–425. DOI: [10.1038/nn1874](https://doi.org/10.1038/nn1874)
- Carlsson A. (1993). On the neuronal circuitries and neurotransmitters involved in the control of locomotor activity. *J Neur Transmission Suppl*;40:1–12.
- Charles, D.P., Gaffan, D., Buckley, M.J. (2004). Impaired recency judgments and intact novelty judgments after fornix transection in monkeys. *J Neurosci*;24:2037–44. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.3796-03.2004](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3796-03.2004)
- Chiba, A., Oshio, K., and Inase, M. (2015). Neuronal representation of duration discrimination in the monkey striatum. *Physiol. Rep.* Published online February 12, 2015. <https://doi.org/10.14814/phy2.12283>.
- Clarke, S.P., Ivry, R.B. (1997). The effects of various motor system lesions on time perception in the rat. *Soc Neurosci Abstr* 1997;23:778. \*
- Crystal J.D. (1999). Systematic nonlinearities in the perception of temporal intervals. *J Exp Psychol* 3–17
- Crystal J.D., Church, R.M., Broadbent, H.A. (1997) Systematic nonlinearities in the memory representation of time. *J Exp Psychol*;267–282. DOI: [10.1037//0097-7403.23.3.267](https://doi.org/10.1037//0097-7403.23.3.267)
- Dallal, N.L., Meck, W.H. (1993). Depletion of Dopamine in the caudate nucleus but not destruction of vestibular inputs impairs short-interval timing in rats. *Soc Neurosci Abstr*;19:1583. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.07-07-02129.1987](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.07-07-02129.1987)
- Dawson, M.R.W. (19998). *Understanding Cognitive Science*. Blackwell Publishing
- Duysens, J., Schaafsma, S.J., and Orban, G.A. (1996). Cortical off response tuning for stimulus duration. *Vision Res.* 36, 3243–3251.
- Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1990). Normal aging and prospective memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 16, 717–726. DOI: [10.1037//0278-7393.16.4.717](https://doi.org/10.1037//0278-7393.16.4.717)
- Gallistel C.R., Gibbon J. (2000). Time, rate, and in conditioning. *Psychol Rev.* DOI: [10.1037/0033-295x.107.2.289](https://doi.org/10.1037/0033-295x.107.2.289)
- Genovesio, A., Tsujimoto, S., Wise, S.P. (2009). Feature- and order-based timing representations in the frontal cortex. *Neuron*;63:254–66. DOI: [10.1016/j.neuron.2009.06.018](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.06.018)
- Gibbon J, Malapani C, Dale CL, Gallistel CR. (1997). Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7(2):170–184.
- Gibbon, J. (1997). Scalar expectancy theory and Weber’s Law in animal timing. *Psychol Rev.*

- Gibbon, J. and Balsam, P.D. (1981). Spreading associations in time. In: Locurto CM, Terrace HS, Gibbon J, Editors. *Autoshaping and conditioning theory* (pp.219-253), New York: Academic Press
- Goldstone, S. and Lhamon, G.T. (1974). Studies of Auditory-Visual Differences in Human Time Judgment: 1. Sounds are Judged Longer than Lights. DOI: [10.2466/pms.1974.39.1.63](https://doi.org/10.2466/pms.1974.39.1.63)
- Graybiel, A.M., Aosaki, T., Flaherty, A.W., Kimura, M. (1994). The basal ganglia and adaptive motor control. *Science*;265:1826–1831. DOI: [10.1126/science.8091209](https://doi.org/10.1126/science.8091209)
- Graybiel, A.M. (1997). The basal ganglia and cognitive pattern generators. *Schizophr Bull*;23:459–469. DOI: [10.1093/schbul/23.3.459](https://doi.org/10.1093/schbul/23.3.459)
- Grondin, S. (2003). Sensory modalities and temporal processing. In H. Helfrich (Ed.), *Time and mind II: Information processing perspectives* (pp. 61–77). Hogrefe & Huber Publishers.
- Grondin, S. (2010). Timing and time perception: A review of recent behavioral and neuroscience findings and theoretical directions. *Atten. Percept. Psychophys.* 72, (pp.561–582). DOI: [10.3758/APP.72.3.561](https://doi.org/10.3758/APP.72.3.561)
- 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., Roussel, M., Gamache, P, Roy, M., Oullet, B. (2005). The structure of sensory events and the accuracy of time judgments. DOI: [10.1068/p5369](https://doi.org/10.1068/p5369)
- Groves, P.M., Garcia-Munoz, M., Linder, J.C., Manley, M.S., Martone, M.E., Young, S.J. (1995) Elements of the intrinsic organization and information processing in the neostriatum. In: Houk JC, Davis JL, Beiser DG, editors. *Models of information processing in the basal ganglia*. Cambridge: MIT Press; p 51–96.
- He, J., Hashikawa, T., Ojima, H., and Kinouchi, Y. (1997). Temporal integration and duration tuning in the dorsal zone of cat auditory cortex. *J. Neurosci.* 17, 2615–2625.
- Hinton, S.C., Meck W.H. (1997). The “internal clocks” of circadian and interval timing. DOI: [10.1016/s0160-9327\(96\)10022-3](https://doi.org/10.1016/s0160-9327(96)10022-3)
- Hinton, S.C., Meck, W.H., MacFall, J.R. (1996) Peak-interval timing in humans activates frontal-striatal loops. *Neuroimage*;3:S224. DOI: [10.1016/S1053-8119\(96\)80226-6](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(96)80226-6)
- Ivry, R.B., and Keele, S.W. (1989). Timing functions of the cerebellum. *J. Cogn. Neurosci.* 1, 136–152
- Kalmbach, B.E., Davis, T., Ohyama, T., Riusech, F., Nores, W.L., and Mauk, M.D. (2010). Cerebellar cortex contributions to the expression and timing of conditioned eyelid responses. *J. Neurophysiol.* 103, 2039–2049
- Karmarkar, U.R., and Buonomano, D.V. (2007). Timing in the absence of clocks: Encoding time in neural network states. *Neuron* 53, 427–438. DOI: [10.1016/j.neuron.2007.01.006](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.01.006)
- Koch, G., Olivieri, M., Torriero, S., Caltagirone, C. (2003). Underestimation of time perception after repetitive transcranial magnetic stimulation. DOI: [10.1212/wnl.60.11.1844](https://doi.org/10.1212/wnl.60.11.1844)
- Labelle, A. A., Graf, P., Grondin, S., & Gagne'-Roy, L. (2009). Time-related processes in time-based prospective memory and in time-interval production. *European Journal of Cognitive Psychology*, 21, 501521.
- Lee, T.P., and Buonomano, D.V. (2012). Unsupervised formation of vocalization-sensitive neurons: A cortical model based on short-term and homeostatic plasticity. *Neural Comput.* 24, 2579–2603. DOI: [10.1162/NECO\\_a\\_00345](https://doi.org/10.1162/NECO_a_00345)
- Lejeune, H., Maquet, P., Bonnet, M., Casini, L., Ferrara, A., Macar, F., Pouthas, V. (1997). Timsit-Berthler M, Vidal F. The basic pattern of activation in motor and sensory temporal tasks: Positron emission tomography data. *Neurosci Lett*;235:21–24. DOI: [10.1016/s0304-3940\(97\)00698-8m](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(97)00698-8m)
- Maass, W., Natschlager, T., and Markram, H. (2004). Fading memory and kernel properties of generic cortical microcircuit models. *J. Physiol. Paris* 98, 315–330. DOI: [10.1016/j.jphysparis.2005.09.020](https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2005.09.020)
- Malapani, C., Deweer, B., Gibbon, J. (1999) Separable encoding and decoding dysfunctions of memory for time in Parkinson's Disease.\*
- Malapani, C., Rakitin, B., Levy, R., Meck, W.H., Deweer, B., Dubois, B., Gibbon, J. (1998). Coupled temporal memories in Parkinson's disease: A dopamine-regulated dysfunction. *J Cogn Neurosci*;10:316–31. DOI: [10.1162/089892998562762](https://doi.org/10.1162/089892998562762)
- Matell, M.S., Meck, W.H. (2000). Neuropsychological mechanisms of interval timing behavior. DOI: [10.1002/\(SICI\)1521-1878\(200001\)22:1<94::AID-BIES14>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-1878(200001)22:1<94::AID-BIES14>3.0.CO;2-E)

- Matell, M.S., Meck, W.H., Nicolelis, M.A.L. (2003). Interval timing and the encoding of signal duration by ensembles of cortical and striatal neurons. *Behav Neurosci*;117:760-73. DOI: [10.1037/0735-7044.117.4.760](https://doi.org/10.1037/0735-7044.117.4.760)
- Matell, M.S., Meck, W.H. (1999). Reinforcement-induced within-trial resetting of an internal clock. *Behav Processes*, 1999;45:159–172. DOI: [10.1016/s0376-6357\(99\)00016-9](https://doi.org/10.1016/s0376-6357(99)00016-9)
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval: A multi-process framework. *Applied Cognitive Psychology*, 14, S127S144.
- McFarland, C.P., Glisky, E.L. (2009) Frontal lobe involvement in a task of time-based prospective memory. *Neuropsychologia*;47:1660-9. DOI: [10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.023](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.023)
- Meck, W.H., Malapani, C. (2004). Neuroimaging of interval timing. *Brain Res Cogn Brain Res*;21:133-7. DOI: [10.1016/j.cogbrainres.2004.07.010](https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.07.010)
- Meck, W.H., and Ivry, R.B. (2016). Editorial overview: Time in perception and action. *Curr. Opin. Behav. Sci.* 8, vi–x.
- Meck, W.H. (1986). Affinity for the dopamine D2 receptor predicts neuroleptic potency in decreasing the speed of an internal clock. *Pharmacol Biochem Behav*;25:1185–1189. DOI: [10.1016/0091-3057\(86\)90109-7](https://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90109-7)
- Miall, C. (1989). The storage of time intervals using oscillating neurons. *Neural Comput*;1:359–371. DOI: [10.1162/neco.1989.1.3.359](https://doi.org/10.1162/neco.1989.1.3.359)
- Middleton, F.A., Strick, P.L. (1994). Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science*;266:458–461. DOI: [10.1126/science.7939688](https://doi.org/10.1126/science.7939688)
- Mioni, G., Stablum, F., McClintock, S. M., & Cantagallo, A. (2012). Time-based prospective memory in severe traumatic brain injury patients: The involvement of executive functions and time perception. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18, 697705
- Mioni, G e Stablum, F. (2013). Monitoring behaviour in a time-based prospective memory task: The involvement of executive functions and time perception. DOI: [10.1080/09658211.2013.801987](https://doi.org/10.1080/09658211.2013.801987)
- Morrone, C.M., Ross, J., Burr, D. (2005). Saccadic eye movements cause compression of time as well as space. DOI: [10.1038/mn1488](https://doi.org/10.1038/mn1488)
- Nikolic, D., Hausler, S., Singer, W., and Maass, W. (2009). Distributed fading memory for stimulus properties in the primary visual cortex. *PLoS Biol.* 7, e1000260. DOI: [10.1371/journal.pbio.1000260](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000260)
- Okuda, J., Fujii, T., Yamadori, A., Kawashima, R., Tsukiura, T., Fukusua, R., Suzuki, K., Ito, M., Fukuda, H. (1998). Participation of the prefrontal cortices in prospective memory: evidence from a PET study in humans. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00628-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00628-4)
- Paton J.J., Buonomano D.V. (2018). The neural basis of timing: distributed mechanism for diverse function. DOI: [10.1016/j.neuron.2018.03.045](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.03.045)
- Pavlov, I.P. (1960). *Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. New York: Oxford University Press. DOI: [10.5214/ans.0972-7531.1017309](https://doi.org/10.5214/ans.0972-7531.1017309)
- Pe´rez, O., and Merchant, H. (2018). The synaptic properties of cells define the hallmarks of interval timing in a recurrent neural network. *J. Neurosci.* 38, 4186–4199. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.2651-17.2018](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2651-17.2018)
- Perrett, S.P., Ruiz, B.P., and Mauk, M.D. (1993). Cerebellar cortex lesions disrupt learning-dependent timing of conditioned eyelid responses. *J. Neurosci.* 13, 1708–1718.
- Phillips, J.G., Bradshaw, J.L., Iansak, R., Chiu, E. (1995). Motor functions of the basal ganglia. *Psychol Res*;55:175–81.
- Pouthas, V., George, N., Poline, J.-B., Pfeuty, M., Vandemoortele, P.-F., Hugueville, L., Ferrandez, A.-M., Lehericy, S., Lebihan, D., and Renault, B. (2005). Neural network involved in time perception: An fMRI study comparing long and short interval estimation. *Hum. Brain Mapp.* 25, 433–441. DOI: [10.1002/hbm.20126](https://doi.org/10.1002/hbm.20126)
- Rao, S.M., Mayer, A.R., and Harrington, D.L. (2001). The evolution of brain activation during temporal processing. *Nat. Neurosci.* 4, 317–323. DOI: [10.1038/85191](https://doi.org/10.1038/85191)
- Sadagopan, S., and Wang, X. (2009). Nonlinear spectrotemporal interactions underlying selectivity for complex sounds in auditory cortex. *J. Neurosci.* 29, 11192–11202

- Schultz, W., Dayan, P., Montague, P.R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275:1593–1599. DOI: [10.1126/science.275.5306.1593](https://doi.org/10.1126/science.275.5306.1593)
- Schultz, W., Apicella, P., Ljungberg, T. (1993). Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci* 13:900–913. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.13-03-00900.1993](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-03-00900.1993)
- Spencer, R.M., Karmarkar, U., and Ivry, R.B. (2009). Evaluating dedicated and intrinsic models of temporal encoding by varying context. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 364, 1853–1863. DOI: [10.1098/rstb.2009.0024](https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0024)
- Walker, J. T., & Scott, K. J. (1981). Auditory–visual conflicts in the perceived duration of lights, tones, and gaps. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 7(6), 1327–1339. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.7.6.1327>;
- Wearden, J. H., Edwards, H., Fakhri, M., & Percival, A. (1998). Why "sounds are judged longer than lights": Application of a model of the internal clock in humans. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology B: Comparative and Physiological Psychology*, 51B(2), 97–120
- Wen Koo, Y., Neumann, D.L., Ownsworth, T., Yeung, M.K., Shum, D.H.K. (2022). Understanding the Neural Basis of Prospective Memory Using Functional Near-Infrared Spectroscopy, *Front. Hum. Neurosci.* DOI: [10.3389/fnhum.2022.905491](https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.905491)
- Wickens, J.R., Begg, A.J., Arbuthnott, G.W. (1996). Dopamine reverses the depression of rat corticostriatal synapses which normally follows high-frequency stimulation of cortex in vitro. *Neuroscience*;70:1–5. DOI: [10.1016/0306-4522\(95\)00436-m](https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00436-m)
- Wilson, C.J. (1992). Dendritic morphology, inward rectification, and the functional properties of neostriatal neurons. In: McKenna T, Davis J, Zornetzer SF, editors. *Single neuron computation*. San Diego: Academic Press; 1992. p 141–171. DOI: [10.1016/s0306-4522\(01\)00506-1](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(01)00506-1)
- Wilson, C.J. (1995). The contribution of cortical neurons to the firing pattern of striatal spiny neurons. In: Houk JC, Davis JL, Beiser DG, editors. *Models of information processing in the basal ganglia*. Cambridge, MA: MIT Press; 1995. p 29–50
- Zhou, X., de Villers-Sidani, E., Panizzutti, R., and Merzenich, M.M. (2010). Successive-signal biasing for a learned sound sequence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 14839–14844