



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Psychologie française 50 (2005) 47–63

Psychologie
française

<http://france.elsevier.com/direct/PSFR/>

Article original

Un modèle neurobiologique de la perception et de l'estimation du temps

A neurobiological model for timing and time perception

W.H. Meck^{a,*}, K. N'Diaye^b

^a *Department of Psychological and Brain Sciences, Genome Sciences Research Building II – 3rd Floor,
103 Research Drive – Box 91050, Duke University, Durham, NC, États-Unis*

^b *Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Imagerie Cérébrale, CNRS UPR640-LENA, Paris, France*

Reçu le 15 avril 2004 ; accepté le 3 octobre 2004

Résumé

Les circuits frontostriataux fournissent un substrat biologique important pour la perception et l'estimation du temps mais aussi pour la mémoire de travail. Dans cette revue de questions, nous suggérons, en nous appuyant sur de récents travaux théoriques et empiriques, que non seulement l'estimation temporelle et la mémoire de travail reposent sur les mêmes bases anatomiques, mais aussi qu'elles utilisent la même représentation neuronale d'un stimulus donné. Selon le modèle « Striatum Beat Frequency », ce mode de représentation serait sous-tendu par les décharges oscillatoires des neurones corticaux alors que les neurones épineux moyens du striatum détecteraient les patterns de ces décharges coïncidant avec des événements temporels importants. La nature du stimulus (e.g., sa modalité sensorielle) serait codée par une distribution spécifique de l'activité au sein des réseaux corticaux tandis que sa durée serait codée par la phase relative de l'activité neuronale : la proportion de neurones corticaux qui déchargent de façon cohérente représenterait l'information temporelle liée au stimulus. Les caractéristiques fonctionnelles de ces modèles neurobiologiques concordent avec les données de la psychophysique de la perception et de l'estimation du temps ainsi qu'avec les modèles de traitement de l'information qui mettent en avant le rôle crucial joué par le codage temporel dans une grande variété de phénomènes liés à la mémoire de travail.

© 2005 Société française de psychologie. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : meck@psych.duke.edu (W.H. Meck).

Abstract

Frontal-striatal circuits provide an important neurobiological substrate for timing and time perception as well as for working memory. In this review, we outline recent theoretical and empirical work to suggest that interval timing and working memory rely not only on the same anatomic structures, but also on the same neural representation of a specific stimulus. In the striatal beat-frequency model, cortical neurons fire in an oscillatory fashion to form representations of stimuli, and striatal medium spiny neurons detect those patterns of cortical firing that occur co-incident to important temporal events. Information about stimulus identity can be extracted from the specific cortical networks that are involved in the representation, and information about duration can be extracted from the relative phase of neural firing. The properties derived from these neurobiological models fit well with the psychophysics of timing and time perception as well as with information-processing models that emphasize the importance of temporal coding in a variety of working-memory phenomena.

© 2004 Publié par Elsevier SAS pour Société française de psychologie.

Mots clés : Temps ; Perception ; Mémoire ; Modèle ; Neurobiologie

Keywords: Time; Perception; memory; Model; Neurobiology

La recherche des bases cérébrales de la mémoire de travail et de la mémoire à court terme s'est traditionnellement centrée sur le rôle du cortex préfrontal (PFC ; e.g., Fuster, 1973 ; Jacobsen, 1935) et l'étude du PFC demeure un champ de recherche très actif (e.g., Huettel et al., 2002 ; O'Reilly et al., 2002 ; voir la revue de Miller et Cohen, 2001). Plus récemment, la contribution des ganglions de la base à ces fonctions cognitives a fait l'objet d'un intérêt croissant (e.g., Alexander et al., 1986 ; Beiser et Houk, 1998 ; voir la revue de Middleton et Strick, 2000). Les structures du PFC et des ganglions de la base sont aussi fortement impliquées dans l'estimation temporelle (*interval timing*), c'est-à-dire la capacité à percevoir et estimer des durées allant de quelques secondes à plusieurs minutes (Meck, 1996). Dans le cas de la mémoire de travail comme de l'estimation temporelle, le rôle des ganglions de la base et du cortex préfrontal a été largement démontré au moyen de méthodologies variées : études pharmacologiques, lésionnelles, électrophysiologiques ou en imagerie fonctionnelle (Gibbon et al., 1997 ; Lustig et al., 2005 ; MacDonald et Meck, 2003 ; Matell et al., 2003a, 2003b ; Meck, 2003 ; Meck et Benson, 2002 ; Meck et al., 1987 ; Middleton et Strick, 2000 ; Olton et al., 1988 ; Rao et al., 2001 ; Smith et Jonides, 1999).

Deux hypothèses peuvent être proposées quant au double rôle de ces structures dans les fonctions mnésiques et temporelles. L'implication des structures des ganglions de la base et du cortex frontal dans la mémoire de travail et l'estimation temporelle pourrait simplement s'expliquer par une contribution non-spécifique à des fonctions cognitives supérieures, éventuellement via des facteurs tels que l'attention ou le contrôle exécutif. Alternativement, les substrats neuronaux communs à la mémoire de travail et à l'estimation temporelle révéleraient un lien fonctionnel plus étroit entre ces deux processus. Afin d'explorer cette seconde possibilité, nous présenterons les principes généraux de quelques modèles d'inspiration neurobiologique de la mémoire de travail et de l'estimation temporelle et nous chercherons à préciser ce qu'ils peuvent avoir en commun.

Cette analyse nous amènera à poser l'hypothèse que la mémoire de travail et l'estimation temporelle reposent non seulement sur les mêmes structures neurales, mais aussi sur les mêmes représentations neuronales d'un stimulus particulier. En première approche, on peut voir l'information sur la nature du stimulus comme étant contenue dans la population de neurones corticaux qui déchargent en réponse à la présentation du stimulus. Ces neurones sont supposés décharger sur un mode oscillatoire, l'information sur la durée étant alors codée dans leur phase relative. Au niveau du striatum, une structure des ganglions de la base, les neurones épineux moyens intègreraient les décharges des neurones corticaux permettant le traitement des informations importantes concernant la nature et la durée du stimulus.

Les mécanismes par lesquels les mêmes interactions frontostriatales pourraient sous-tendre à la fois la mémoire de travail et l'estimation temporelle, seront discutés plus en détail ci-dessous. Auparavant, nous décrirons brièvement les structures cérébrales et leurs fonctions supposées dans des modèles de la mémoire de travail, d'une part et de l'estimation temporelle, d'autre part.

1. Le cortex frontal et les ganglions de la base dans les modèles de la mémoire de travail

Concernant la mémoire de travail, notre conception de l'interaction fonctionnelle entre le cortex cérébral et les ganglions de la base s'approche sur de nombreux points du modèle proposé par Frank, et al., (2001). En particulier, Frank et al. mettent en avant une « division du travail » entre le cortex frontal et les ganglions de la base de sorte que « *le cortex frontal utilise un mode de décharge tonique pour l'encodage et le maintien d'une information au cours du temps en mémoire de travail [...], tandis que les ganglions de la base ne déchargent qu'à des instants bien précis afin de déclencher la mise à jour (updating) de la mémoire de travail [...] au sein du cortex frontal* » [notre traduction, Frank et al., 2001, p. 146]. Ce modèle propose donc une distinction plus précise des rôles respectifs du cortex frontal et des ganglions de la base qu'il n'est généralement fait état dans la littérature (mais la situation évolue, cf. Ashby et al., 2001). Nous détaillons brièvement le modèle de Frank et al. dans ce qui suit afin de fournir un point de départ à notre discussion. Néanmoins, il est important de noter que dans ses principes fondamentaux, ce modèle s'appuie sur un ensemble de travaux théoriques et empiriques avec lesquels il partage un certain nombre d'aspects concernant le rôle de ces structures dans la mémoire de travail (e.g., Beiser et Houk, 1998 ; Wise et al., 1996)

La Fig. 1 propose un diagramme schématique illustrant les principales structures cérébrales impliquées dans la mémoire de travail et l'estimation temporelle. La présentation d'un stimulus activerait sa représentation au niveau du cortex préfrontal (PFC) ainsi qu'au niveau d'aires plus primaires, comme le cortex visuel ou auditif. Une excitation récurrente au sein de ces neurones activés initialement peut être suffisante pour maintenir passivement cette représentation en l'absence de compétition ; si d'autres stimuli sont présentés, celle-ci disparaît rapidement au profit d'une autre (Frank et al., 2001). Un maintien actif est nécessaire pour contrecarrer cette compétition et il requiert l'établissement de boucles thalamo-corticales spécifiques : les neurones thalamiques innervent les neurones de la couche IV du

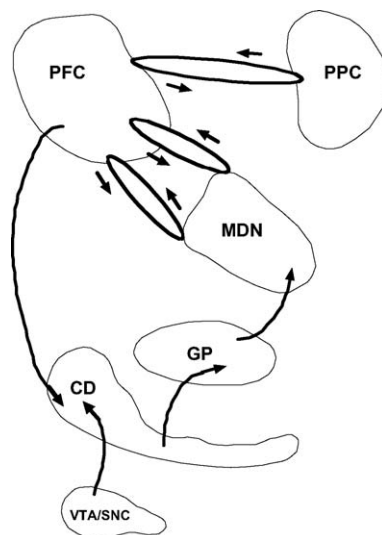


Fig. 1. Schéma des connexions frontostriales entre les structures corticales et les ganglions de la bases impliqués dans la mémoire de travail et l'estimation temporelle. Un ensemble de boucles parallèles connectent le cortex préfrontal dorsolatéral (PFC) avec le noyau médiodorsal du thalamus (MDN) et avec le cortex pariétal postérieur (PPC) via des circuits excitateurs glutamatergiques. Des efférences glutamatergiques du PFC se projettent aussi sur la tête du noyau caudé (CD) qui envoie des projections inhibitrices GABA-ergiques sur le segment interne du globus pallidus (GP). Cette structure striatale inhibe en retour le MDN par des projections GABA-ergiques. Les afférences dopaminergiques du CD proviennent de l'aire tegmentale ventrale mésencéphalique (VTA) et de la substantia nigra pars compacta (SNpc).

cortex préfrontal qui se projettent à leur tour sur les neurones des autres couches du PFC dont ils modifient les propriétés de décharge de façon à ce que les représentations actives soient maintenues à un niveau qui les rendent résistantes à l'occurrence de nouvelles entrées. Le principal rôle du PFC dans ce modèle consiste donc à maintenir les représentations des stimuli.

À l'inverse, le rôle des ganglions de la base serait de moduler le fonctionnement de ces processus de maintien au niveau du PFC — en les déclenchant ou, au contraire, en les interrompant. Dans les conditions d'un maintien passif, le globus pallidus inhibe de façon tonique le thalamus et empêche donc la formation de boucles thalamocorticales. Comme on l'a décrit précédemment, dans ces conditions, les représentations au niveau du cortex frontal sont facilement remplacées par la présentation d'un nouveau stimulus. Quand un stimulus requiert un maintien actif, les neurones striataux déchargent de façon à inhiber les neurones pallidaux. Cela a pour conséquence de lever l'inhibition des neurones thalamiques et permet donc l'établissement des boucles thalamocorticales nécessaires.

Une caractéristique importante de ce processus de mise à jour (*updating*) sous contrôle des ganglions de la base tient à sa sélectivité, c'est-à-dire qu'il doit y avoir une façon de déterminer quand mettre à jour une représentation, et surtout il doit être possible de mettre à jour une représentation donnée tout en maintenant d'autres représentations actives. Ce problème peut être illustré par la tâche de mémoire dite « 1-2 AX » (voir Frank et al., 2001). Dans cette tâche, on présente une série continue de lettres et de chiffres individuels (par exemple, 1, B, Y, A, X, 2, B, C, Y). La consigne donnée au sujet est qu'il doit répondre à

l'occurrence des cibles (« X » ou « Y ») à la fois en fonction de la lettre qui les précède immédiatement (respectivement « A » ou « B »), mais aussi en fonction du dernier chiffre qui a été présenté. Si le dernier chiffre présenté était un « 1 », il faudra répondre seulement aux « X » précédés d'un « A ». Si le dernier chiffre présenté était un « 2 », il faudra répondre aux « Y » précédés d'un « B ». Les stimuli distracteurs comme les « C » doivent être ignorés. Par conséquent, la représentation de la lettre (« X » ou « Y ») associée à une réponse ne doit être mise à jour que sous certaines conditions (respectivement « 1–A » ou « 2–B »). De plus, la représentation du dernier chiffre présenté, doit être maintenue pendant que la représentation de la lettre la plus récente doit être mise à jour.

L'organisation des connexions entre le cortex préfrontal et les ganglions de la base facilite ce type de mises à jour sélectives. Tout d'abord, les neurones striataux sont idéalement situés pour enregistrer les changements spécifiques dans les représentations ou dans les entrées présentes, qui déterminent quelles représentations doivent être maintenues et quelles autres doivent être mises à jour. Ces neurones striataux reçoivent un grand nombre de projections du cortex préfrontal, d'autres aires corticales et du thalamus. Chaque neurone épineux du striatum possède entre 10 000 et 30 000 épines dendritiques, chacune d'entre elles pouvant recevoir des afférences de multiples neurones corticaux ou thalamiques (Groves et al., 1995). Les neurones épineux présentent, dans leur état de repos, un très faible taux de décharge et requièrent un grand nombre d'entrées synaptiques simultanées pour être activés. Ces propriétés en font des candidats idéals capables de détecter une conjonction très spécifique d'entrées corticales pertinentes et d'ignorer toutes celles qui ne le sont pas.

En outre, Frank et al. (2001) font observer que les projections des ganglions de la base et du thalamus vers le PFC sont beaucoup moins nombreuses que celles du PFC vers le striatum. Ils suggèrent que les projections vers le PFC opèrent sur des régions spécifiques pour signaler quelles représentations doivent être mises à jour ou maintenues, mais ce sont les neurones corticaux, au sein de ces régions, qui codent les caractéristiques précises des représentations. Ils proposent aussi une organisation hiérarchique du PFC où les représentations de plus haut niveau, concernant la tâche à accomplir, seraient codées dans des régions plus antérieures que les représentations de plus bas-niveau, liées aux stimuli (voir aussi O'Reilly et al., 2002). Une telle organisation faciliterait en effet la mise à jour sélective et le maintien de différents niveaux de représentation.

Frank et al. (2001) proposent donc un modèle de mémoire de travail qui est cohérent avec nos connaissances actuelles du fonctionnement et de la connectivité des structures cérébrales impliquées. Une hypothèse centrale de ce modèle réside dans la dissociation des fonctions putatives du PFC et des ganglions de la base. Les différentes régions du PFC fourniraient les substrats neuronaux du maintien des représentations tandis que les ganglions de la base auraient pour fonction de contrôler le déclenchement ou l'interruption du maintien de ces représentations. Récemment des données d'imagerie fonctionnelle rapportées par Lewis et al. semblent confirmer l'implication spécifique des structures striatales dans les processus exécutifs de la mémoire de travail (Lewis et al., 2004).

Les neurones striataux jouent un rôle crucial dans cette fonction des ganglions de la base car ils détectent les coïncidences spécifiques liées aux représentations actives ou à l'occurrence des nouveaux stimuli qui déclencheront la mise à jour des représentations. Une des limites du modèle de Frank et al. est qu'il ne spécifie pas comment les neurones striataux

« savent » quelles conjonctions sont pertinentes ou non. Dans l'implémentation computationnelle qu'ils proposent pour leur modèle, les coïncidences pertinentes sont prédéterminées. Du point de vue théorique, Frank et al. suggèrent que ces dernières sont déterminées au cours de l'apprentissage lorsque certaines coïncidences sont renforcées et d'autres non.

À présent, examinons le modèle « *striatal beat frequency* » (SBF) d'estimation temporelle qui présente de nombreux points communs avec le modèle de Frank et al. pour la mémoire de travail. Tous deux dépendent de boucles corticostriatothalamocorticales au sein desquelles les neurones corticaux et thalamiques seraient responsables de la représentation des stimuli et les neurones épineux striataux détecteraient les conjonctions importantes dans ces représentations. Alors que le modèle de mémoire de travail se focalise en premier lieu sur la façon dont la nature d'un stimulus est représentée par une distribution spécifique d'activité dans les régions corticales, le modèle SBF cherche d'abord à rendre compte de la représentation des propriétés temporelles d'un stimulus ou d'une séquence de stimuli par l'état relatif des neurones au cours du temps. Le modèle SBF aborde aussi plus en détail la question des mécanismes par lesquels les neurones striataux apprennent les patterns dans les coïncidences des afférences corticales qui requièrent une réponse.

2. Le cortex frontal et les ganglions de la base dans les modèles d'estimation temporelle

Pour un grand nombre de comportements, simples ou complexes, la maîtrise des paramètres temporels liés à leur bonne exécution est critique : un prédateur doit synchroniser très précisément ses mouvements en fonction de ceux de sa proie afin de pouvoir l'attraper, un être humain saura revenir vers le four à micro-ondes juste avant la sonnerie qui indique la fin de la cuisson... L'*interval timing*, traduit ici par « estimation temporelle », désigne plus spécifiquement la capacité à percevoir et à estimer des durées allant de quelques secondes à quelques minutes.

Du point de vue expérimental, on aborde généralement l'étude de l'estimation temporelle au moyen de paradigmes psychophysiques comme la *peak-procedure* (Rakitin et al., 1998). Pendant une phase d'entraînement, les participants apprennent à répondre au bout d'une certaine durée, dite « durée cible » (par exemple, à l'extinction d'une lumière qui dure 6 secondes). Ensuite, pendant la phase de test, à chaque essai, le même stimulus est présenté pendant une durée bien plus longue que la durée apprise et on demande aux participants de répondre quand ils estiment que la durée cible s'est écoulée. En général, lorsque l'on fait la moyenne des réponses données par les participants sur l'ensemble des essais, on obtient une courbe gaussienne dont le pic est centré autour de la durée cible comme l'illustre la Fig. 2.

Une caractéristique essentielle de l'estimation temporelle réside dans le fait que la déviation standard des estimations produites pour une durée donnée augmente proportionnellement avec la longueur de cet intervalle de temps. Cette propriété dite « propriété scalaire » représente une forme stricte de la loi de Weber. Pour donner un exemple schématique, cette loi prédit que la courbe de réponses obtenue dans la *peak-procedure* pour une durée cible de 30 secondes sera trois fois plus large que celle obtenue avec la même procédure mais pour une durée cible de dix secondes. Par conséquent, si l'on normalise les courbes de

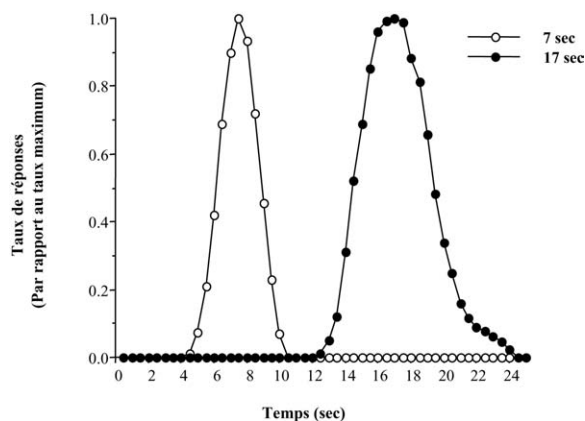


Fig. 2. Taux de réponses obtenu dans une tâche de *peak-procedure* par des participants humains ($n = 5$), normalisé par rapport au taux de réponse maximal (en %) et tracé en fonction de la durée du stimulus (en secondes) pour deux durées cibles (7 secondes et 17 secondes).

réponses par la durée cible, celles-ci se superposent (e.g., Gibbon et al., 1984 ; voir aussi Fig. 2). La conformité à cette loi scalaire est un élément décisif pour les expériences où l'on cherche à manipuler spécifiquement le système de *timing* et les déviations par rapport à cette loi sont souvent considérées comme le signe d'une influence d'autres systèmes sur le comportement observé (e.g., Gibbon et al., 1997).

Les études neurobiologiques ont montré que le striatum est une structure primordiale en ce qui concerne l'estimation temporelle, notamment de part sa modulation par les neurones dopaminergiques de la *substantia nigra pars compacta* (SNpc), un noyau mésencéphalique. Le système dopaminergique de la SNpc et le striatum peuvent influencer la perception et l'estimation temporelle de multiples façons (voir les revues de Gibbon et al., 1997 ; Meck, 1996 ; Meck et Benson, 2002 ; Rao et al., 2001). Deux fonctions de la dopamine sont particulièrement intéressantes concernant l'objet de cet article : d'une part, la décharge dopaminergique se produisant avec l'occurrence d'un stimulus pourrait servir à « réinitialiser » (*reset*) les neurones striataux et corticaux impliqués dans sa représentation. Dans ce cas, la dopamine servirait de « starter », en démarrant le processus par lequel les décharges corticales synchronisées sont intégrées au niveau striatal, rendant possible l'extraction de l'information temporelle (Matell et Meck, 1999, 2000). D'autre part, la dopamine joue un rôle important dans l'apprentissage en renforçant les patterns de décharges dans les boucles corticostriatales associées à un stimulus important ou une récompense (pour une discussion du rôle de la dopamine dans l'apprentissage et le comportement voir, Braver et Cohen, 2000 ; Schultz et al., 1997).

Le modèle SBF repose sur la capacité qu'ont les neurones striataux de détecter les coïncidences corticales et d'être modulés par les afférences dopaminergiques de la SNpc. Dans cette conception, les ganglions de la base représentent une structure-clé pour l'estimation temporelle (Matell et Meck, 2000, 2004 ; Matell et al., 2003a, 2003b ; Meck et al., 1987). Plus précisément, le modèle SBF suppose que les neurones corticaux qui se projettent sur le striatum déchargent de façon oscillatoire et que les différentes afférences des neurones striataux ont différentes périodes (allant, approximativement, de 5 à 15 Hz). À l'occurrence d'un stimulus, les neurones corticaux impliqués dans sa représentation déchargent d'abord

simultanément puis de façon continue, sur un mode oscillatoire propre à chacun d'entre eux pendant tout le temps où le stimulus reste présent. Du fait de ces périodicités différentes, la composition de l'activité corticale varie en fonction du temps écoulé depuis l'apparition du stimulus. Cette activité corticale étant constamment intégrée par les neurones striataux, une association s'établit entre des durées spécifiques et des états corticaux particuliers. Ce phénomène est illustré sur la Fig. 3.

La libération phasique de dopamine par la SNpc qui se produit pendant la phase d'apprentissage lors de la récompense ou à l'occurrence d'un signal pertinent pour la tâche (comme la fin de la durée à mémoriser) pourrait fournir la base du mécanisme par lequel les neurones striataux apprennent quels sont les patterns d'activité corticale pertinents. En effet, un renforcement du poids synaptique des connexions corticostriatales par potentiation à long terme se produit lorsque l'activité corticale déclenche une décharge du neurone striatal et lorsque la dopamine est présente (Wickens et al., 1996). Au contraire, en l'absence de dopamine, l'activité striatale induite par les décharges corticales entraîne une perte de l'efficacité synaptique par dépression à long terme (Centonze et al., 1999). Pour résumer, au cours d'une durée à estimer, les régions corticales exhibent une dynamique continue qui témoigne des activités oscillatoires des populations neuronales sous-jacentes. Dans les structures striatales, les neurones épineux déchargent lorsque le pattern de cette activité correspond aux patterns précédemment renforcés. En supposant une certaine variabilité dans les oscillations corticales, ainsi que dans le seuil de déclenchement de la décharge striatale, le modèle peut reproduire la distribution gaussienne de l'activité obtenue dans des tâches comportementales comme la *peak-procedure* (Matell et Meck, 2004). De plus, comme les patterns de l'activité corticale oscillatoire aux harmoniques de la durée renforcée (par exemple, pour une durée cible, T , aux instants $T/2$, $T/3$, $2T/3$, etc.) sont similaires mais non pas identiques à ceux se produisant exactement à la fin de cette durée, leur rôle pourrait contribuer à augmenter la probabilité de décharge striatale qui marque la fin de la durée cible.

Le modèle SBF représente une avancée importante en raison de son réalisme tant au niveau biologique qu'au niveau comportemental. Les précédents modèles de l'estimation temporelle proposaient soit une bonne description des comportements liés au traitement de l'information temporelle mais sur la base de composantes incompatibles avec les données actuelles concernant les structures cérébrales impliquées, ou au contraire, étaient neurobiologiquement réalistes mais au prix de prédictions comportementales invalides (cf. Gibbon et al., 1984 ; Miall, 1989). À l'inverse, la version computationnelle du modèle SBF est construite de telle façon que les mécanismes proposés satisfont aux exigences de la recherche sur les structures neurales supposées être impliquées dans la perception et l'estimation temporelles. En effet, des données récentes ont montré que les neurones striataux déchargeaient sur un mode gaussien centré sur une durée critique, comme le prédit le modèle SBF (Matell et al., 2002).

Une limite potentielle au modèle SBF subsiste dans le fait que les patterns d'oscillations conjecturés par le modèle n'ont pas encore été observés dans les neurones du PFC lors de tâches temporelles. Remarquons néanmoins que seul le cortex cingulaire a été examiné jusqu'à présent (Lustig et al., 2005 ; Matell et al., 2002). Toutefois, il convient de noter que le modèle SBF ne requiert pas une décharge provenant spécifiquement du PFC, car les neurones striataux reçoivent des projections d'un grand nombre de neurones corticaux et thalamiques qui pourraient fournir les entrées synaptiques nécessaires au mécanisme de

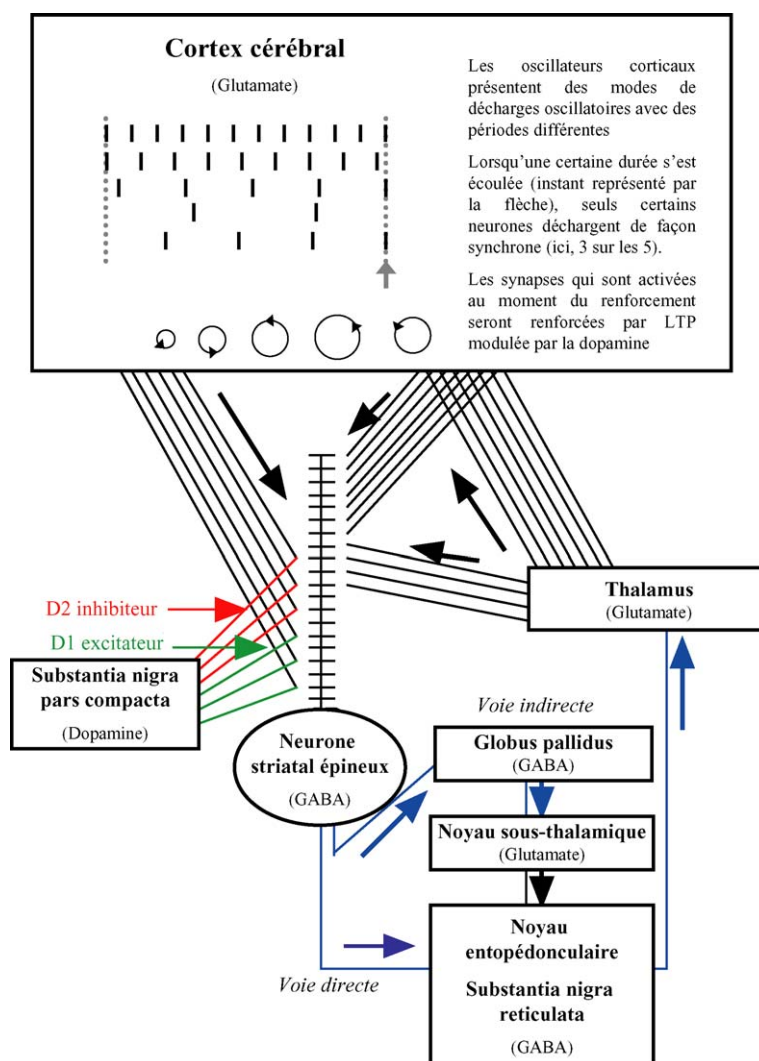


Fig. 3. Principaux éléments du modèle de *striatal beat-frequency* (SBF). L'activité neuronale corticale est synchronisée par l'occurrence d'un stimulus pertinent puis se poursuit sous forme d'une distribution d'oscillations de fréquences différentes. L'activité coïncidente d'un sous-ensemble de ces neurones est détectée par des neurones épineux du striatum pour lesquels cet état oscillatoire a été renforcé par apprentissage par un mécanisme de type potentiation/dépression à long terme (LTP/LTD). Cette activité synchrone marque la fin de la durée apprise. Le signal de sortie des neurones striataux est intégré au niveau des noyaux de sortie des ganglions de la base (globus pallidus, noyau sous-thalamique, noyau entopédonculaire, substantia nigra pars reticulata) et relayé par le thalamus en vue d'une réponse comportementale. L'activité thalamique peut aussi moduler dynamiquement l'activité corticale et striatale via un ensemble de boucles ouvertes ou fermées, rendant ce modèle très résistant aux lésions neurologiques. Les neurotransmetteurs excitateurs (dopamine, glutamate) ou inhibiteurs (GABA) sont indiqués au niveau des principales connexions sur le schéma. (Adapté de Matell et Meck, 2000).

timing implémenté par les neurones striataux (Matell et Meck, 2004). De plus, les enregistrements de l'activité électrique cérébrale par électroencéphalographie (EEG) ou d'autres techniques similaires, en particulier dans l'étude de la mémoire de travail, ont montré l'existence d'une activité oscillatoire (e.g., Nicolelis et al., 1995 ; Raghavachari et al., 2001 ; Varela et al., 2001). En particulier, de récents enregistrements intra-craniaux ont mis en évidence le « reset » des oscillations dans les régions corticales et hippocampiques en réponse à l'occurrence des stimuli dans une tâche de mémoire de travail : en fonction du stimulus présenté, le « resetting » affectait des groupes de neurones topographiquement distincts (Rizzuto et al., 2003). Enfin, le flux de l'information par les boucles thalamocorticales pendant le maintien actif, tel qu'il est décrit par Frank et al. (2001) pourrait aisément fournir un pattern oscillatoire comme le suggère le modèle SBF.

3. Une vision commune des interactions corticostriatales : implications et liens avec les modèles comportementaux

Le modèle de Frank et al. (2001) pour la mémoire de travail et le modèle SBF d'estimation temporelle sont très similaires dans leur conception des fonctions implémentées au niveau des structures corticales et striatales. Tous deux mettent en avant le rôle de « détecteurs de coïncidence » joué par les neurones striataux. Cette fonction requiert l'intégration de nombreuses entrées corticales et une décharge sélective en réponse aux patterns associés aux événements pertinents pour la tâche. La conclusion que suggère la revue de ces deux modèles est que les représentations corticales et striatales contiennent à la fois :

- l'information sur la *distribution* de l'activité corticale, codant la *nature* du stimulus et utilisée pour les tâches d'appariement différé (*delayed match to sample*) ou la tâche « 1-2 A-X » décrite précédemment ;
- l'information sur l'*état de la phase relative* de la décharge oscillatoire de ces neurones, utilisée pour les jugements portant sur la durée et l'ordre temporel des stimuli.

C'est le premier aspect, concernant la représentation de la « nature » des stimuli, qui est au cœur du modèle de mémoire de travail de Frank et al. (2001), alors qu'au contraire le modèle SBF se focalise essentiellement sur le second aspect, qui concerne la phase relative de cette activité neuronale. Pourtant, l'information sur la nature des stimuli est certainement importante pour les tâches temporelles, en particulier dans les situations qui requièrent l'estimation de plusieurs événements (e.g., Lustig et Meck, 2001 ; Olton et al., 1988 ; Pang et McAuley, 2003 ; Pang et al., 2001). Dans ce cas, chaque stimulus devrait être représenté par un ensemble distinct de neurones corticaux (par exemple dans le cas où un signal lumineux et un signal sonore seraient déclenchés à des instants différents et pour des durées différentes) et la durée des différents stimuli serait représentée par l'état oscillatoire du sous-ensemble de neurones en charge de sa représentation.

L'information sur la nature du stimulus joue aussi un rôle lorsqu'il faut prendre en compte l'effet de feedback des boucles striatocorticothalamiques. Comme l'illustre la Fig. 2, les courbes de réponse psychophysiques, dans les tâches temporelles, sont en général assez évasées. De même, les neurones striataux ont leur pic d'activité à la fin de la durée cible mais ils présentent aussi une importante activité avant cet instant, notamment aux harmoniques de la durée cible (Matell, et al. 2002). Vraisemblablement, cette activité striatale

« précoce » affecte l'activité corticale et peut entraîner l'activation de nouveaux neurones corticaux (par exemple, les neurones impliqués dans la préparation de la réponse comportementale). Ainsi, l'information sur la nature du stimulus peut être nécessaire pour séparer « le bon grain de l'ivraie » au niveau du système corticostriatal, en définissant quels neurones corticaux doivent être intégrés pour mesurer spécifiquement un stimulus donné. Cette fonction a été récemment étayée par des simulations (Matell, 2002).

De la même façon que l'information sur la distribution de l'activité neuronale peut être importante pour comprendre certains comportements liés à une structure temporelle hiérarchique des événements, l'information sur l'état oscillatoire peut aider à expliquer un certain nombre de phénomènes observés dans le cadre de la mémoire de travail. Le rôle que peut jouer cette information à caractère temporel a été abondamment discuté dans le cadre d'une famille de modèles comportementaux tels le modèle SIMPLE (Scale Invariant Memory, Perception, and Learning : Brown et al., 2002) et OSCAR (OSCillator-based Associative Recall : Brown et al., 2000). Le lecteur intéressé pourra aussi se référer à Burgess et Hitch, 1999, Howard et Kahana, 2001, Howard et al., 2003, ou Rizzuto et Kahana, 2001, pour une approche quelque peu différente du rôle des aspects temporels dans la mémoire. Le modèle SIMPLE insiste sur l'importance de la loi de Weber (i.e., la propriété scalaire) dans la capacité à distinguer des items qui diffèrent suivant une dimension donnée (par exemple, le poids, la taille ou la fréquence). En outre, ce modèle suppose que le temps, lui-même, peut être l'une de ces dimensions, particulièrement importante, sur lesquelles s'appuie la mémoire. OSCAR est une variante de SIMPLE qui a été spécifiquement développée dans le contexte de la mémoire et qui implémente les propriétés weberiennes du timing au moyen d'une série de représentations oscillatoires avec des périodicités hiérarchiquement organisées. Selon des modèles comme SIMPLE ou OSCAR, les items sont organisés dans la mémoire selon deux dimensions : la similarité qualitative (*featural similarity*) et la similarité temporelle (*temporal similarity*). Plus des items seront proches dans l'espace défini par ces deux dimensions, plus ils seront confondus.

Le modèle OSCAR est similaire à la fois au modèle de mémoire de travail de Frank et al. (2001) parce que les représentations sont supposées être hiérarchiquement organisées, et au modèle SBF d'estimation temporelle, parce que ces représentations reposent sur des mécanismes à la dynamique oscillatoire. Ces caractéristiques permettent au modèle OSCAR de rendre compte d'un grand nombre de phénomènes liés à la mémoire de travail. Par exemple, lors d'un rappel sériel, la structure de la liste fournit un niveau de représentation dans lequel les items individuels sont temporellement organisés (i.e., associés avec différents états oscillatoires de la structure de la liste). Les effets de primauté et de récence (i.e., les taux de rappel du premier et du dernier item d'une liste sont meilleurs que ceux des éléments intermédiaires) s'expliquent par le fait que le premier et le dernier item n'ont qu'un seul élément temporellement adjacent (le second et l'avant dernier item, respectivement) alors que tous les autres éléments intermédiaires ont chacun deux items adjacents avec lesquels ils peuvent être, potentiellement, confondus. De plus, selon Brown et al. (2000 ; 2002), l'organisation au sein de la liste est bien temporelle, et non pas seulement ordinale. Si les items dans la liste sont présentés avec des intervalles interstimulus variables, ceux qui sont temporellement (non ordinalement) plus distants des autres seront mieux rappelés (Neath et Crowder, 1990). Cette observation met en avant la dimension temporelle comme élément contextuel crucial pour le fonctionnement de la mémoire.

Lorsque plusieurs listes de même longueur et à intervalles inter-stimuli identiques sont apprises et rappelées, les effets d'interférence montrent parfois une confusion entre un item d'une liste avec un autre d'une liste précédente, situé à la même position temporelle relativement à la structure de la liste. Par exemple, si la première séquence à rappeler était « TCZE », une seconde séquence « GDPV » pourrait être rappelée, fautivement, comme « GCPV ». L'organisation hiérarchique des oscillateurs dans OSCAR permet d'expliquer la préservation de la position sérielle (et temporelle) qui tend à se produire dans les confusions interlistes. Bien que les items confondus diffèrent au niveau de la liste, ils sont très similaires (et donc plus susceptibles d'être confondus) du point de vue de leur position dans leurs listes respectives. Brown et ses collègues (Brown et Chater, 2001 ; Brown et Vousden, 1998) proposent une analogie avec la lecture de l'heure sur un cadran de montre, où les listes seraient représentées par les heures et la position des items par l'aiguille des minutes : l'heure 3:30 est plus susceptible d'être confondu avec 4:30 plutôt qu'avec 4:15.

Les modèles OSCAR et SBF sont très similaires en ce qu'ils utilisent tous deux les changements dans l'état oscillatoire pour coder le temps, mais ils diffèrent néanmoins sur plusieurs points potentiellement importants. En particulier, le modèle SBF traite d'abord du timing prospectif : comment un organisme produit un jugement sur la durée d'un stimulus en cours. Au contraire, le modèle OSCAR s'appuie sur une conception davantage rétrospective de l'information temporelle : les items sont d'autant plus susceptibles d'être confondus à mesure qu'ils s'éloignent dans le passé. Dans leur description de ce phénomène, Brown et al. (Brown et Chater, 2001 ; Brown et al., 2002) empruntent une analogie due à Crowder (1976) : à mesure que s'éloignent les poteaux téléphoniques qui bordent la route sur laquelle on avance, il devient de plus en plus difficile de les distinguer. Dans le cadre de la mémoire, cependant, cette analogie soulève la question de savoir « qui » regarde ces souvenirs distants et tente de les distinguer les uns des autres. Une solution possible à ce problème pourrait se trouver dans la variabilité des oscillateurs telle qu'elle est proposée dans le modèle SBF. Au cours du temps, cette variabilité va augmenter leur désynchronisation, rendant de moins en moins probable une décharge parfaitement synchrone que les neurones striataux associeraient à un état temporel donné. Il convient de noter que seule l'information temporelle (et non l'information de « nature ») est affectée par cet effet du bruit et devient donc de moins en moins fiable : c'est la synchronisation relative d'une population de neurones corticaux, et non leur probabilité de décharge individuelle, qui diminue au cours du temps. Cette idée que l'information sur la nature du stimulus est préservée se retrouve dans le phénomène de maintien passif du modèle de Frank et al. (2001) et, dans les modèles SIMPLE et OSCAR, qui font de l'interférence le principal mécanisme expliquant l'oubli (Brown et al., 2002).

Il y a aussi des différences notables entre le modèle OSCAR et celui de Frank et al. (2001), en particulier dans l'implémentation des séquences. Dans le modèle de Frank et al., les items à l'intérieur d'une séquence définissent le contexte pour les autres items de la liste : l'item 1 déclenche la mise à jour de la représentation de l'item 2, l'item 2 déclenche la mise à jour de la représentation de l'item 3, etc. Dans le modèle OSCAR, la structure de la séquence constitue en tant que telle un niveau de représentation et chaque item sera représenté par une position temporelle à l'intérieur de celle-ci. En l'état, le modèle de Frank et al. explique difficilement les données de Neath et Crowder (1990) que l'on a citées précédemment, où la position temporelle, et non la position ordinale, est déterminante pour

le rappel. De plus, il peut être difficile dans le cadre du système représentationnel de Frank et al. d'ordonner des stimuli si certains événements manquent dans la séquence attendue (par exemple, après avoir appris la séquence 1,2,3,4,5 ; mettre les chiffres 3, 5 et 1 dans l'ordre). Les items manquants sont moins problématiques pour le modèle OSCAR car l'information ordinale est contenue dans l'association d'un item donné avec le reste de la structure, et non en association avec l'item immédiatement précédant.

Pour résumer, notre passage en revue de ces modèles cognitifs et neurobiologiques suggère que l'information sur la nature des stimuli et l'information (temporelle) sur l'état oscillatoire sont toutes deux importantes dans la mémoire de travail et dans la perception et l'estimation du temps. Les modèles d'estimation temporelle et de mémoire de travail ne sont pas identiques et proposent des hypothèses complémentaires (mais aussi parfois contradictoires) concernant les mécanismes potentiels qui gouvernent les comportements dans chacun de ces domaines (par exemple, l'estimation de la durée de plusieurs signaux simultanés, les effets liés à la séquence dans les tâches de mémoire). Une dernière réserve concerne le fait que les modèles comportementaux, SIMPLE et OSCAR, supposent une préservation des mécanismes indépendamment des domaines et des échelles de temps considérés. D'un point de vue neurobiologique, cette hypothèse est difficilement tenable. En effet, de nombreuses données expérimentales montrent sans ambiguïté que différents systèmes soutiennent la mémoire de travail ou à court terme (sur l'échelle des secondes aux minutes) et la mémoire à long-terme (qui dure des jours ou des années). Toutefois, il reste possible que certains principes communs régissant l'organisation de ces systèmes aient été préservés au cours de l'histoire évolutive (voir, Ramachandran, 1990).

Enfin, le modèle SBF que nous avons décrit dans le contexte de l'estimation temporelle et de la mémoire de travail partage un certain nombre de caractéristiques avec différents modèles de l'une ou l'autre de ces fonctions (e.g., Durstewitz, 2004 ; Durstewitz et al., 2000 ; Hopfield et Brody, 2001 ; Kitano et al., 2003 ; Miller et al., 2003 ; Okamoto et Fukai, 2000, 2003 ; Rulkov et al., 2004). Tous ces modèles ont en commun un mécanisme de répétition (*rehearsal*) utilisé pour le maintien, au niveau cortical, d'une information particulière sur un certain laps de temps et ce, de façon reproductible. De tels mécanismes pourraient donc, eux aussi, fournir une base à un mécanisme de perception du temps. Toutefois, la principale différence entre ces modèles et le modèle SBF tient à la stricte codépendance des systèmes corticostriataux dans ces deux fonctions. Dans le modèle SBF, la base de temps est fournie par la dynamique oscillatoire des afférences corticothalamiques dont l'encodage, en termes de durées, est implémenté via un mécanisme de détection de coïncidences, au niveau des neurones épineux moyens du striatum (voir, Matell et Meck, 2004). À l'inverse, les modèles traditionnels de timing qui reposent sur un mécanisme de type *pacemaker-accumulateur* (tels qu'ils ont été décrits par Gibbon et al., 1997, Meck, 1996 ou Treisman et al., 1990) restent encore bien peu compatibles avec une description physiologiquement réaliste des circuits corticaux et/ou striataux — malgré la récente tentative de Malapani et Rakitin (2003) en ce sens. De leur côté, les plus récents modèles neurobiologiques d'*interval timing* ne rendent pas compte des observations comportementales.

4. Conclusions

Un vaste corpus de données neuropsychologiques, pharmacologiques et d'imagerie fonctionnelle montre l'implication des structures corticales et des ganglions de la base dans la

mémoire de travail et dans la perception et l'estimation temporelle (Gibbon et al., 1997 ; Meck et Benson, 2002 ; Middleton et Strick, 2000 ; Rao et al., 2001 ; Smith et Jonides, 1999). Toutefois, on ne saurait se contenter de résultats montrant, au moyen d'images joliment colorées, l'implication de telle ou telle région dans diverses tâches pour expliquer comment celle-ci contribue à la cognition et au comportement. De même, les théories comportementales qui tenteraient d'expliquer un phénomène, mais sans tenir compte des propriétés de ses substrats neuraux, ont peu de chance de se révéler correctes *in fine*. Pour contraindre de tels modèles neurocomputationnels, il semble plus raisonnable d'en choisir les paramètres ou les conditions aux limites sur la base de données issues de la recherche neurobiologique plutôt qu'en choisissant des valeurs, aussi absurdes soient-elles, sur seul argument qu'elles permettent de modéliser au mieux les observations comportementales.

Dans cet article, nous avons tenté de souligner la récente mais remarquable convergence conceptuelle que l'on observe entre trois champs de recherche distincts : un modèle neurobiologique de la mémoire de travail (Frank et al., 2001), un modèle neurobiologique de l'estimation temporelle (Matell et Meck, 2000 ; 2002) et une famille de modèles comportementaux de la mémoire et de la perception (Brown et al., 2002). Au cœur de cette convergence, se trouve l'idée que les représentations cognitives et neuronales contiennent à la fois une information sur la nature du stimulus (encodée par la distribution de l'activité au sein des régions corticales impliquées dans sa représentation) et une information sur sa temporalité (encodée par l'état oscillatoire des neurones corticaux au cours du temps). D'un point de vue neurobiologique, un autre élément clé de ce cadre conceptuel réside dans le fait qu'au sein des neurones épineux moyens du striatum, la réponse procède de la détection d'une conjonction particulière des informations liées à la nature et à la temporalité des événements importants dans le contexte comportemental.

Plutôt que de chercher l'exhaustivité, cette revue a mis en avant un certain nombre de points de contact entre de récents modèles de la mémoire de travail et de l'estimation temporelle. La complémentarité de ces modèles suggère un lien fort entre la mémoire de travail et l'estimation temporelle, à la fois sur le plan des mécanismes neuronaux et sur le plan des phénomènes comportementaux observés. Notre espoir est que les similitudes que nous avons exposées ici favoriseront la mise en place de nouvelles connexions entre l'étude de la mémoire de travail et celle de l'estimation temporelle. Une meilleure compréhension des mécanismes gouvernant la perception d'un stimulus puis sa mémorisation pourrait, en effet, éclairer l'étude de la perception et de la mémorisation des durées et, réciproquement, la question du fonctionnement de la mémoire pourrait bénéficier des avancées de la recherche sur les bases neurobiologiques de la perception et de l'estimation du temps.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Anne Leroux pour son aide dans la traduction et la correction de cet article.

References

- Alexander, G.E., DeLong, M.R., Strick, P.L., 1986. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 9, 357–381.

- Ashby, F.G., Ell, S.W., Casale, M.B., Ing, A.D., 2001. A frontal-striatal based model of working memory. *J. Cogn. Neurosci. (Suppl.)*, 90.
- Beiser, D.G., Houk, J.C., 1998. Model of cortical-basal ganglionic processing: Encoding the serial order of sensory events. *J. Neurophysiol.* 79, 3168–3188.
- Braver, T.S., Cohen, J.D., 2000. On the control of control: The role of dopamine in regulating prefrontal function and working memory. In: Monsell, S., Driver, J. (Eds.), *Attention and performance XVIII: Control of cognitive processes*. MIT Press, Cambridge, pp. 713–737.
- Brown, G.D.A., Chater, N., 2001. The chronological organization of memory: Common psychological foundations for remembering and timing. In: Hoerl, C., McCormack, T. (Eds.), *Time and memory: Issues in philosophy and psychology*. Oxford University Press, Oxford, England, pp. 77–110.
- Brown, G.D.A., Neath, I., Chater, N., 2002. A ratio model of scale-invariant memory and identification Manuscript submitted for publication.
- Brown, G.D.A., Preece, T., Hulme, C., 2000. Oscillator-based memory for serial order. *Psychol. Rev.* 107, 127–181.
- Brown, G.D.A., Vousden, J., 1998. Adaptive sequential behavior: Oscillators as rational mechanisms. In: Oaksford, M., Chater, N. (Eds.), *Rational models of cognition*. Oxford University Press, Oxford, England, pp. 165–193.
- Burgess, N., Hitch, G.J., 1999. Memory for serial order: A network model of the phonological loop and its timing. *Psychol. Rev.* 106, 551–581.
- Centonze, D., Gubellini, P., Picconi, B., Calabresi, P., Giacomini, P., Bernardi, G., 1999. Unilateral dopamine denervation blocks corticostriatal LTP. *J. Neurophysiol.* 82, 3575–3579.
- Crowder, R.G., 1976. *Principles of learning and memory*. Hillsdale, N.J., Erlbaum.
- Durstewitz, D., 2004. Neural representation of interval time. *Neuroreport* 15, 745–749.
- Durstewitz, D., Seamans, J.K., Sejnowski, T.J., 2000. Neurocomputational models of working memory. *Nat. Neurosci.* 3, 1184–1191.
- Frank, M.J., Loughry, B., O'Reilly, R.C., 2001. Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: A computational model. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 1, 137–160.
- Fuster, J.M., 1973. Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: Neuronal correlates of transient memory. *J. Neurophysiol.* 36, 61–78.
- Gibbon, J., Church, R.M., Meck, W.H., 1984. Scalar timing in memory. In: Gibbon, J., Allan, L. (Eds.), *Annals of The New York Academy of Sciences: Vol. 423, Timing and time perception*. The New York Academy of Sciences, New York, pp. 52–77.
- Gibbon, J., Malapani, C., Dale, C.L., Gallistel, C.R., 1997. Toward a neurobiology of temporal cognition: Advances and challenges. *Curr. Opin. Neurobiol.* 7, 170–184.
- 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, J.D., Davis, J.L., Beiser, D.G. (Eds.), *Models of information processing in the basal ganglia*. MIT Press, Cambridge, pp. 51–96.
- Jacobsen, C.F., 1935. Functions of the frontal association area in primates. *Archives of Neurology and Psychiatry* 33, 558–569.
- Hopfield, J.J., Brody, C.D., 2001. What is a moment? Transient synchrony as a collective mechanism for spatiotemporal integration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 1282–1287.
- Howard, M.W., Kahana, M.J., 2001. A distributed representation of temporal context. *Journal of Mathematical Psychology* 3, 269–299.
- Howard, M.W., Rizzuto, D.S., Caplan, J.B., Madsen, J.R., Lisman, J., Aschenbrenner-Scheibe, R., et al., 2003. Gamma oscillations correlate with working memory load in humans. *Cereb. Cortex* 13, 1369–1374.
- Huettel, S.A., Mack, P.B., McCarthy, G., 2002. Perceiving patterns in random series: Dynamic processing of sequence in prefrontal cortex. *Nat. Neurosci.* 5, 485–490.
- Kitano, K., Okamoto, H., Fukai, T., 2003. Time representing cortical activities: two models inspired by prefrontal persistent activity. *Biol. Cybern.* 88, 387–394.
- Lewis, S.J., Dove, A., Robbins, T.W., Barker, R.A., Owen, A.M., 2004. Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Eur. J. Neurosci.* 19, 755–760.
- Lustig, C., Matell, M.S., Meck, W.H., 2005. Not “just” a coincidence: Frontal-striatal synchronization in working memory and interval timing. *Memory*, in press.
- Lustig, C., Meck, W.H., 2001. Paying attention to time as one gets older. *Psychol. Sci.* 12, 478–484.

- MacDonald, C.J., Meck, W.H., 2003. Cortico-striatal mechanisms of interval timing and bird song: Time flies and may also sing. In: Meck, W.H. (Ed.), *Functional and neural mechanisms of interval timing*. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 393–418.
- Malapani, C., Rakitin, B.C., 2003. Interval timing in the dopamine-depleted basal ganglia: From empirical data to timing theory. In: Meck, W.H. (Ed.), *Functional and neural mechanisms of interval timing*. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 485–514.
- Matell, M.S., 2002. Simulations examining extent to which striatal-cortical feedback can be used as a timing signal. Unpublished raw data.
- Matell, M.S., Meck, W.H., 1999. Reinforcement-induced within-trial resetting of an internal clock. *Behav. Processes* 45, 159–172.
- Matell, M.S., Meck, W.H., 2000. Neuropsychological mechanisms of interval timing behavior. *Bioessays* 22, 94–103.
- Matell, M.S., Meck, W.H., 2004. Corticostriatal circuits and interval timing: Coincidence-detection of oscillatory processes. *Cognitive Brain Research* 21, 139–170.
- Matell, M.S., Meck, W.H., Nicolelis, M.A.L., 2003a. Integration of behavior and timing: Anatomically separate systems or distributed processing? In: Meck, W.H. (Ed.), *Functional and neural mechanisms of interval timing*. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 371–391.
- Matell, M.S., Meck, W.H., Nicolelis, M.A.L., 2003b. Interval timing and the encoding of signal duration by ensembles of cortical and striatal neurons. *Behav. Neurosci.* 117, 760–773.
- Meck, W.H., 1996. Neuropharmacology of timing and time perception. *Cognitive Brain Research* 3, 227–242.
- Meck, W.H., 2003. Introduction: Persistence of time. In: Meck, W.H. (Ed.), *Functional and neural mechanisms of interval timing*. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 17–41.
- Meck, W.H., Benson, A.M., 2002. Dissecting the brain's internal clock: How frontal-striatal circuitry keeps time and shifts attention. *Brain Cogn.* 48, 195–211.
- Meck, W.H., Church, R.M., Wenk, G.L., Olton, D.S., 1987. Nucleus basalis magnocellularis and medial septal area lesions differentially impair temporal memory. *Journal of Neuroscience*, 7, 3505–3511.
- Miall, R.C., 1989. The storage of time intervals using oscillating neurons. *Neural Comput.* 1, 359–371.
- Middleton, F.A., Strick, P.L., 2000. Basal ganglia and cerebellar loops: Motor and cognitive circuits. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 31, 236–250.
- Miller, P., Brody, C.D., Romo, R., Wang, X.J., 2003. A recurrent network model of somatosensory parametric working memory in the prefrontal cortex. *Cereb. Cortex* 13, 1208–1218.
- Miller, E.K., Cohen, J.D., 2001. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 167–202.
- Neath, I., Crowder, R.G., 1990. Schedules of presentation and distinctiveness in human memory. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 16, 316–327.
- Nicolelis, M.A.L., Baccala, L.A., Lin, R.C.S., Chapin, J.K., 1995. Sensorimotor encoding by synchronous neural ensemble activity at multiple levels of the somatosensory system. *Science* 268, 1353–1358.
- Okamoto, H., Fukai, T., 2003. Physiologically realistic modelling of a mechanism for neural representation of intervals of time. *Biosystems* 68, 229–233.
- Okamoto, H., Fukai, T., 2000. A model for neural representation of temporal duration. *Biosystems* 55, 59–64.
- Olton, D.S., Wenk, G.L., Church, R.M., Meck, W.H., 1988. Attention and the frontal cortex as examined by simultaneous temporal processing. *Neuropsychologia* 26, 307–318.
- O'Reilly, R.C., Noelle, D.C., Braver, T.S., Cohen, J.D., 2002. Prefrontal cortex and dynamic categorization tasks: Representational organization and neuromodulatory control. *Cereb. Cortex* 12, 246–257.
- Pang, K.C., McAuley, J.D., 2003. Importance of frontal motor cortex in divided attention and simultaneous temporal processing. In: Meck, W.H. (Ed.), *Functional and neural mechanisms of interval timing*. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 351–369.
- Pang, K.C., Yoder, R.M., Olton, D.S., 2001. Neurons in the lateral agranular frontal cortex have divided attention correlates in a simultaneous temporal processing task. *Neuroscience* 103, 615–628.
- Raghavachari, S., Kahana, M.J., Rizzuto, D.S., Caplan, J.B., Kirschen, M.P., Bourgeois, B., et al., 2001. Gating of human theta oscillations by a working memory task. *J. Neurosci.* 21, 3175–3183.
- Rakitin, B.C., Gibbon, J., Penney, T.B., Malapani, C., Hinton, S.C., Meck, W.H., 1998. Scalar expectancy theory and peak-interval timing in humans. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 24, 15–33.

- Ramachandran, V.S., 1990. Visual perception in people and machines. In: Blake, A., Troscianko, T. (Eds.), *AI and the Eye*. John Wiley & Sons Ltd, New York.
- Rao, S.M., Mayer, A.R., Harrington, D.L., 2001. The evolution of brain activation during temporal processing. *Nat. Neurosci.* 4, 317–323.
- Rizzuto, D.S., Kahana, M.J., 2001. An autoassociative neural network model of paired-associate learning. *Neural Comput.* 13, 2075–2092.
- Rizzuto, D.S., Madsen, J.R., Bromfield, E.B., Schulze-Bonhage, A., Seelig, D., Aschenbrenner-Scheibe, R., et al., 2003. Reset of human neocortical oscillations during a working memory task. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 7931–7936.
- Rulkov, N.F., Timofeev, I., Bazhenov, M., 2004. Oscillations in large-scale cortical networks: Map-based model. *J. Comput. Neurosci.* 17, 203–223.
- Schultz, W., Dayan, P., Montague, P.R., 1997. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275, 1593–1599.
- Smith, E.E., Jonides, J., 1999. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283, 1657–1661.
- Treisman, M., Faulkner, A., Naish, P.L.N., Brogan, D., 1990. The internal clock: Evidence for a temporal oscillator underlying time perception with some estimates of its characteristics frequency. *Perception* 19, 705–743.
- Varela, F., Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., Martinerie, J., 2001. The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 229–239.
- 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.
- Wise, S.P., Murray, E.A., Gerfen, C.R., 1996. The frontal cortex-basal ganglia system in primates. *Crit. Rev. Neurobiol.* 10, 317–356.