

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní obor: Biologie



Ing. Štěpán Bahník

Neuroanatomie časové percepce a kognice: Studie vlivu lézí

Neuroanatomy of time perception and cognition: Studies of lesions effects

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: RNDr. Aleš Stuchlík Ph.D.

Praha, 2011

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne

.....

podpis

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval dr. Alešovi Stuchlíkovi za vedení práce a prof. Warrenu Meckovi za cenné diskuse o problematice intervalového časování.

Název bakalářské práce:

Neuroanatomie časové percepce a kognice: Studie vlivu lézí

Abstrakt:

Ve všech lidských i zvířecích činnostech je určitým způsobem obsažena časová dimenze. Časová percepce a kognice jsou tedy významnou oblastí zkoumání. Tato práce se zabývá konkrétně percepcí a kognicí času o délce sekund a minut, která se tradičně nazývá intervalové časování. Na začátku textu je uveden rozdíl mezi mechanismy, pomocí kterých zvířata a lidé reprezentují čas v délce od milisekund po dny. Dále jsou shrnuty metody studia intervalového časování. Práce pokračuje popisem historicky vlivné teorie skalárního očekávání, v rámci níž je vysvětlen vliv dvou nejdůležitějších neurotransmiterových systémů na intervalové časování. Hlavní část textu se zabývá neuroanatomii intervalového časování se zaměřením na studie vlivu lézí. Nakonec je popsán model striatálního rytmu a v závěru jsou naznačeny směry budoucího výzkumu.

Klíčová slova:

intervalové časování, neuroanatomie, striatum, dopamin, léze, model striatálního rytmu

Title of the Bachelor's Thesis:

Neuroanatomy of time perception and cognition: Studies of lesions effects

Abstract:

Every human and animal activity entails time dimension in some way. Temporal perception and cognition are therefore important areas of study. The present work is concerned in particular with perception and cognition of time in length of seconds and minutes, which is traditionally called interval timing. The differences between mechanisms by which both animals and humans represent time in a range of milliseconds to days are addressed at the beginning. Next, methods of study of interval timing are summarized. Description of historically influential scalar expectancy theory follows and effects of the two most important neurotransmitter systems on interval timing are interpreted in its framework. The main part of the text is concerned with neuroanatomy of interval timing with a focus on lesion studies. Striatal beat-frequency model and possible directions of future research are described at the end.

Key words:

interval timing, neuroanatomy, striatum, dopamine, lesions, striatal beat-frequency model

Obsah

1 Úvod	1
2 Reprezentace různých časových intervalů	2
2.1 Časování dlouhých intervalů	2
2.2 Časování milisekund	2
2.3 Sub- a supra- sekundové intervaly	3
3 Používané metody a teorie velikosti	4
3.1 Prospektivní a retrospektivní časování.....	4
3.2 Používané procedury	5
3.3 Teorie velikosti	6
4 Teorie skalárního očekávání a farmakologie intervalového časování.....	7
4.1 Teorie skalárního očekávání	7
4.2 Dopamin	7
4.3 Acetylcholin	9
5 Neuroanatomie intervalového časování	9
5.1 Basální ganglia	9
5.2 Kortex	11
5.3 Hippocampus.....	13
5.4 Cerebellum	14
5.5 Amygdala.....	14
5.6 Raphe nuclei	15
6 Model striatálního rytmu	15
6.1 Popis modelu	15
6.2 Vysvětlení jevů v oblasti intervalového časování a alternativy	16
7 Závěr	17
8 Reference	19
9 Seznam použitých zkratk	26

1 Úvod

Časová dimenze je implicitně obsažena ve všech lidských i zvířecích činnostech. Časové intervaly, které jsou pro organismus důležité, se přitom pohybují od mikrosekund po roky. Vzhledem k tomu, že se jedná o široké rozmezí, zvířata si vyvinula různé mechanismy pro percepci odlišných časových intervalů. Na úrovni roku mohou využívat periodického střídání teplot, vlhkosti, intenzity slunečního záření apod. Intervaly o délce dne či hodin lze taktéž vnímat pomocí vnějších aspektů prostředí, ale kratší intervaly musí být nějakým způsobem reprezentovány vnitřně. Mechanismy, pomocí kterých reprezentace času u zvířat probíhá, se zabývá tato práce. Tyto mechanismy se liší podle délky časovaného intervalu. Odlišné neurální mechanismy jsou tedy důležité pro reprezentaci na úrovni dnů, sekund až minut a milisekund (Buhsu & Meck, 2005; Buonomano, 2007; Mauk & Buonomano, 2004). Tento text se podrobněji zaměřuje především na oblast časové percepce a kognice na úrovni sekund a minut, která se tradičně nazývá – nepřilíš přesně – jako intervalové časování.

Intervalové časování je důležité při různých činnostech. Při shánění potravy může být například důležité při odhadu, za jakou dobu se obnoví nektar v květu. Za pomoci umělých květů tuto schopnost vskutku prokázali Henderson, Hurly, Bateson & Healy (2006) u kolibříků. Ti se dokázali přizpůsobit době, po které se obnovovala odměna v různě označených květech, a navštěvovali průměrně po kratší době ty, kde se obnovovala rychleji. Na délku časového intervalu vedoucího k odměně se ukázali v laboratorní úloze senzitivní i čmeláci, což svědčí pro to, že intervalové časování je rozšířené i mezi bezobratlými (Boisvert & Sherry, 2006). Intervalové časování je neméně důležité při očekávání události (Nobre, Correa & Coull, 2007), které může hrát roli při různých činnostech vyžadujících rychlé reakce (MacDonald & Meck, 2004). Příkladem může být očekávání útoku jiného zvířete či v případě lidí zastavení na červenou na křižovatce.

Studium intervalového časování může mít také praktická uplatnění. Časovou percepci zkreslují různé faktory, které se mohou týkat samotné časované události (Eagleman, 2008; Eagleman et al., 2005) či mohou vyplývat z emocionálního stavu člověka (Droit-Volet & Meck, 2007). Znalost těchto zkreslení lze využít v oblastech, kde je vnímání času klíčové ať už samo o sobě, nebo kvůli nutnosti rychlých reakcí. Ukazuje se ale také, že schopnost přesného odhadu času může být narušena u některých neuropatologických onemocnění či při stárnutí (Balci, Meck, Moore & Brunner, 2009; Lustig & Meck, 2001). Studium intervalového časování tak může vést k lepšímu pochopení těchto stavů. Dále existují studie, které dávají do vztahu narušenou percepci času a impulzivitu či ADHD (Wittmann & Paulus, 2007). Události, o nichž se jedinec domnívá, že byly kratší než ve skutečnosti, jsou vnímány jako zábavnější (Sackett, Meyvis, Nelson, Converse & Sackett, 2010), čehož může být využito v zábavním průmyslu. Protože se intervalové časování vyskytuje i u jednoduchých organismů

(Boisvert & Sherry, 2006; Sumbre, Muto, Baier & Poo, 2008) a u různých zvířat se zjišťují korespondující nálezy (např. Penney, Gibbon & Meck, 2008), lze pro studium využít animální modely. To je vhodné především pro bližší porozumění neurální podstaty např. pomocí lézí, čímž se podrobněji tato práce zabývá.

Na začátku práce jsou nejprve popsány neurální mechanismy časové reprezentace intervalů různých délek. Dále se práce zabývá rozlišením prospektivního a retrospektivního časování, procedurami používanými při studiu intervalového časování a teorií velikosti. Poté je v kontextu teorie skalárního očekávání popsána role dopaminergního a cholinergního systému. Text se dále zabývá neuroanatomickou podstatou intervalového časování se zaměřením na experimenty využívajících lézí u animálních modelů. Nakonec je popsán model striatálního rytmu a v závěru jsou naznačeny možné směry budoucích výzkumů.

2 Reprezentace různých časových intervalů

2.1 Časování dlouhých intervalů

Jak již bylo zmíněno výše, reprezentace různých délek času spočívá na odlišných mechanismech a neurálních substrátech. Reprezentace času o délce přibližně dne, na níž spočívají cirkadiánní rytmy, je závislá především na autoregulačních cyklech exprese genů (Buonomano, 2007). Tyto cykly probíhají v různých orgánech a částech mozku. Všechny jsou nicméně v důsledku synchronizovány pomocí suprachiasmatického jádra (SCN¹). To dostává informace o množství světla v prostředí, což slouží k sjednocení subjektivního střídání dne a noci s reálným. Cirkadiánní rytmy mají vliv na různé aspekty kognice (Kyriacou & Hastings, 2010) včetně intervalového časování (např. Lustig & Meck, 2001). Nicméně mechanismy, na nichž spočívá reprezentace času v délce dne a sekund či minut, jsou odlišné. Léze SCN tak například vede k narušení cirkadiánních rytmů, ale nevede k žádným deficitům intervalového časování (Lewis, Miall, Daan & Kacelnik, 2003). Další rytmy o delší periodě jsou rytmy cirkalunární, cirkasemilunární a cirkatidální, které mají délku přibližně 29,5 dnů, 14,8 dnů resp. 12,4 hodin. Spočívají pravděpodobně taktéž na oscilacích exprese genů a jsou důležité především pro mořské organismy (Tessmar-Raible, Raible & Arboleda, 2011).

2.2 Časování milisekund

Reprezentace času o délce milisekund funguje nejspíše na bázi lokální časové a prostorové dynamiky neurálních sítí. Ta přitom může probíhat jak distribuovaně v celém mozku, tak i v určitých specializovaných oblastech (Buonomano & Laje, 2010; Ivry & Schlerf, 2008). Konkrétní využitá oblast pak může být závislá na modalitě časovaného stimulu či na procesu, kterého se časování týká – např. pohyb oproti percepci (Battelli, Pascual-Leone & Cavanagh, 2007; Battelli, Walsh, Pascual-Leone &

¹ Seznam použitých zkratk s odpovídajícími českými a anglickými termíny lze najít na konci práce.

Cavanagh, 2008; Buonomano & Maass, 2009). Jak je popsáno níže, intervalové časování spočívá pravděpodobně na jedné centrální hodině. U časování milisekund může hrát roli centrální hodin mozeček (Koch, Olivieri & Caltagirone, 2009), přičemž jeho funkce při reprezentaci času může být také závislá na čtení stavu neurálních sítí. Nicméně časování pravděpodobně probíhá do značné míry i nezávisle na něm a role mozečku tak není nezbytná.

Schopnost čtení stavu neurálních sítí, na kterém závisí časování milisekund, vyplývá z toho, že jakýkoli vstup do neurální sítě dynamicky změní její stav. Tento stav spočívá na krátkodobé synaptické plasticitě, změně membránových potenciálů, či jiných vlastností jednotlivých neuronů, které se mění v závislosti na povaze vstupu a času, který od něj uplynul. Pokud je třeba zajistit výstup závislý na času od daného vstupu, je využito toho, že v různou dobu od vstupu se liší specificky stav neurální sítě. Po určité době od vstupu se potom stav neurální sítě navrátí do přibližně původní podoby a stejný vstup pak může následně vyvolat podobnou změnu neurální sítě (Buonomano & Maass, 2009). Výše popsané schopnosti neurálních sítí byly prokázány pomocí počítačových simulací (Karmarkar & Buonomano, 2007) či studií kortikálních tkání *in vitro* (Buonomano, 2003; Johnson, Goel & Buonomano, 2010). Jejich využívání bylo podpořeno také v psychofyzikálním experimentu. V něm Karmarkar & Buonomano (2007) nechali porovnávat lidi délku dvou intervalů ohraničených dvěma tóny s tím, že jim ihned dávali zpětnou vazbu. Cílový interval byl o délce buď 100 ms či 1000 ms. Druhý interval se pohyboval okolo těchto cílových hodnot. V jedné experimentální manipulaci tento druhý interval předcházel ještě jeden, rušící tón. Ten byl prezentován buď vždy stejnou dobu před druhým intervalem, nebo odlišnou dobu v různých pokusech. Pokud spočívá reprezentace času v délce milisekund na schopnosti čtení stavu neurálních sítí, pak by mělo být pozorováno zhoršené porovnávání délky intervalů v druhém případě, tj. pokud je rušící tón prezentován v odlišnou dobu před intervalem. Stav neurální sítě se totiž v tomto případě liší v závislosti na tom, o jak dlouho dobu se jednalo. V případě fixní doby, o kterou rušící tón předchází druhý interval, by měl být pozorován stejný výkon jako v experimentální manipulaci, kdy rušící tón nezněl vůbec, neboť stav neurální sítě je v tomto případě vždy stejný, a tak se lze rozlišování délky intervalů naučit. Predikované nálezy vskutku autoři zjistili. Na druhou stranu neměl rušící tón vliv na porovnávání intervalů o délce okolo 1000 ms, což ukazuje na to, že časování intervalů o této délce spočívá na jiném mechanismu. Stejně tak se neprojevovalo narušení předchozím tónem v případě, že byl o jiné frekvenci než tón značící druhý interval. Tón o jiné frekvenci totiž pozměňoval nejspíše jinou neurální síť, a tak nedošlo k narušení čtení času v neurální síti důležité pro reprezentaci délky druhého intervalu.

2.3 Sub- a supra- sekundové intervaly

Kromě výše uvedeného výzkumu ukazujícího, že čtení stavu neurálních sítí nefiguruje při časování intervalů o délce sekund, existuje mnoho dalších důkazů pro to, že časování intervalů o délce cca nad

1-3 sekundy a pod 1-3 sekundy spočívá na jiných mechanismech. Tyto důkazy přitom vychází mimo jiné z neurofarmakologických studií, studií za pomoci lézí nebo studií využívajících zobrazovací metody (viz např. Pöppel, 1997; Rammsayer, 1999; Ulbrich, Churan, Fink & Wittmann, 2007; Wittmann, 2009). Pravděpodobně nejdůležitější charakteristikou, která rozlišuje tyto mechanismy sub- a supra- sekundového časování je tzv. skalární vlastnost. Skalární vlastnost označuje to, že poměr chyby časování a časovaného intervalu je stabilní při časování intervalů různých délek nad cca 1 sekundu což není vidět u časování intervalů pod cca 1 sekundu (Buhusi & Meck, 2005).

Lze tedy shrnout, že časování intervalů o různých délkách spočívá na odlišných mechanismech. Zatímco časování dnů je závislé především na autoregulačních cyklech exprese genů, časování sekund a minut je závislé na kortiko-striálním okruhu (jak bude podrobněji popsáno dále), časování na úrovni milisekund má obecný systém v mozečku a specializované systémy distribuované po celém mozku a spočívá především na změnách a následném čtení stavů neurálních sítí. Mechanismy závislé na kortiko-striálním okruhu a mozečku se navíc mohou z části překrývat a určité časové intervaly tak mohou být časovány více systémy (Meck, 2005). V těchto časových intervalech ale může být přesto přikládána větší váha jednomu z těchto systémů, a časování toho druhého tedy nemusí být znát.

3 Používané metody a teorie velikosti

3.1 Prospektivní a retrospektivní časování

Metody používané pro studium intervalového časování se liší především podle toho, zdali se studuje u lidí či zvířat a podle toho, jestli se jedná o časování prospektivní nebo retrospektivní. U prospektivního časování je předem známo, že je důležitá percepce časového intervalu. Naopak u retrospektivního časování subjekt předem neví, že je třeba času věnovat pozornost. Díky tomu také je doba časovaná prospektivně obecně považována za delší než stejná doba časovaná retrospektivně (Tobin, Bisson & Grondin, 2010)². Prospektivní a retrospektivní časování mohou navíc fungovat na základě jiných mechanismů (Zakay & Block, 1997). Retrospektivní časování se obecně špatně studuje, neboť v případě opakování úlohy začíná pokusný subjekt časovat prospektivně. Ještě složitější je studium retrospektivního časování u animálních modelů, a tak nejsou neurální mechanismy retrospektivního časování příliš objasněné. Z uvedených důvodů se většina studií časové percepce a kognice týká prospektivního časování. Proto se také tato práce dále zabývá převážně jím.

² Vliv pozornosti na časování je také vidět u výrazně emocionálních událostí, které vedou k nadhodnocování délky proběhlé události (Stetson, Fiesta & Eagleman, 2007).

3.2 Používané procedury

U zvířat je ke studiu intervalového časování využíváno především operantního podmiňování (Staddon & Cerutti, 2003). Konkrétně se pak často používají úlohy vycházející z operantního podmiňování s plánem odměn o fixním intervalu (FI). Jednoduchým úkolem tohoto typu je FI procedura, u které je subjekt odměněn za první reakci následující po určitém času po prezentaci signálu. Klasicky je signál vizuální nebo auditorní a přítomen po celou dobu časování³. U FI procedury se časová diskriminace často posuzuje podle zakřivenosti křivky odpovědí. Vyšší zakřivenost přitom značí lepší časovou diskriminaci. Z FI procedury vychází tzv. PI procedura, která má k pokusům s odměnou navíc oproti FI proceduře přidané pokusy průzkumné, u kterých je přítomen signál po delší dobu (typicky cca třikrát delší) a žádná reakce není odměněna. V PI proceduře se analyzují pouze tyto průzkumné pokusy, v nichž vykazují odpovědi zprůměrované přes více pokusů přibližně normální rozložení s nejvyšší frekvencí odpovědí okolo časované doby. Čas, kdy dává subjekt průměrně nejvíce odpovědí, se nazývá čas vrcholu, počet odpovědí v tento čas se nazývá tempo při vrcholu. Z odchylky času vrcholu od fixního intervalu odměny lze zjistit přesnost časování a tempo při vrcholu se interpretuje jako motivace subjektu získat odměnu. Z rozložení odpovědí okolo času vrcholu lze zjistit variabilitu časování. Poměr variability a času vrcholu se nazývá Weberův poměr. Weberův poměr je využíván při zjišťování skalární vlastnosti zmíněné výše. Skalární vlastnost v tomto případě znamená, že Weberův poměr je stejný pro různé časované intervaly. Z PI procedury dále vychází PI procedura s přerušením. Ta probíhá stejně jako PI procedura, ale v určitém množství průzkumných pokusů je signál na krátkou dobu přerušen a poté pokračuje. Subjekty mohou na toto přerušení reagovat třemi základními způsoby. Mohou buď po skončení přerušení pokračovat dál v započatém časování, mohou začít časování znova, nebo mohou přerušení zcela ignorovat a odpovídat stejně, jako kdyby se přerušení neobjevilo. Ukazuje se, že způsob reagování závisí na pozornosti (Buhusi & Meck, 2006), paměti (Olton, Meck & Church, 1987) a rozlišitelnosti signálu od přerušení (Buhusi, Perera & Meck, 2005). V případě lepší rozlišitelnosti signálu od přerušení, odvedení pozornosti a porušení paměti vede přerušení spíše k novému započetí časování než k pozastavení časování a jeho pokračování po přerušení.

Další úloha, která se u zvířat často používá, se nazývá procedura rozpůlení doby a spočívá na kategorickém rozřazování signálů dle jejich trvání. V první fázi jsou zvířata naučena operantním podmiňováním reagovat zmáčknutím jedné páčky na krátký cílový signál a zmáčknutím druhé páčky na dlouhý cílový signál. V další fázi jsou k těmto odměňovaným cílovým signálům přidány signály o délce spadající mezi délky cílových signálů, které nejsou odměňovány. U této procedury se analyzuje

³ Ukazuje se, že v případě, když prezentace signálu pouze časovaný interval uvádí, vykazují zvířata horší rozlišování uplynulé doby (MacInnis, 2007).

bod rozpůlení, jenž značí dobu signálu, na který reaguje subjekt zmáčknutím každé z cílových páček v polovině případů. Bod rozpůlení obvykle odpovídá přibližně geometrickému průměru cílových signálů. Kromě toho se analyzuje ještě variabilita časování jako rozdíl mezi časy, ve které odpovídá pravděpodobnost zmáčknutí páček 25 % a 75 %.

PI procedura a procedura rozpůlení doby se mohou používat i během výzkumů s lidskými subjekty, nicméně kromě těchto procedur lze u lidí využít i další. Mezi čtyři základní patří odhad, produkce, reprodukce a srovnání času. Při odhadu je za úkol uvést dobu trvání prezentovaného signálu. Při časové produkci je třeba určitou dobu ohraničit např. zmáčknutím a puštěním tlačítka. U reprodukce času je cíl stejný, ale doba není řečena, ale prezentována pomocí signálu. Nakonec u časového srovnání je za úkol určit, který z prezentovaných signálů je delší (Grondin, 2010). Uvedené metody jsou nejčastěji používané, ale samozřejmě se nejedná o vyčerpávající přehled.

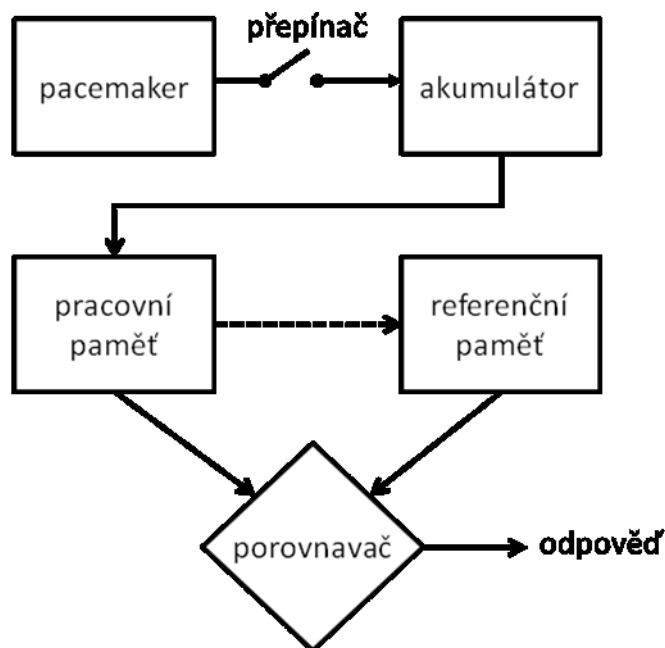
3.3 Teorie velikosti

Ukazuje se, že konkrétní podoba signálu či stimulu může mít vliv na časování. Například světelný signál o větší intenzitě je vnímán potkany jako delší (Kraemer, Brown & Randall, 1995). Podobný vliv byl nalezen i u lidí. Zjištěno bylo navíc, že jako delší jsou vnímány i signály, které jsou větší nebo početnější (Merritt, Casasanto & Brannon, 2010; Xuan, Zhang, He & Chen, 2007). To je v souladu s tzv. teorií velikosti, která tvrdí, že reprezentace času, množství a prostoru probíhá alespoň z části ve stejných částech mozku (Walsh, 2003). Konkrétně se pak mluví o inferiorní parietální kůře (Bueti & Walsh, 2009), ale není zřejmé, jestli se na reprezentaci velikosti všech těchto abstraktních kvalit nemůže podílet kortiko-striální okruh, jehož role je známa u intervalového časování (Cordes, Williams & Meck, 2007). Kromě vlivu velikosti jedné kvality signálu na vnímání druhé, svědčí pro teorii velikosti studie využívající zobrazovacích metod nebo transkraniální magnetické stimulace (TMS), které ukazují na roli inferiorní parietální kůry v reprezentaci všech těchto forem velikosti (Bueti & Walsh, 2009). Navíc sakadické pohyby ovlivňují stejným způsobem vnímání velikosti času, prostoru a množství (Burr, Ross, Binda & Morrone, 2010; Morrone, Ross & Burr, 2005) a existují behaviorální vlivy jedné formy velikosti na jinou (Bueti & Walsh, 2009). Na časování mohou mít vliv i další charakteristiky signálu. Například opakující se signál může být vnímán jako kratší (Pariyadath & Eagleman, 2007, 2008) či může mít na časování vliv modalita signálu (Buhusi et al., 2005; Melgrie et al., 2005).

4 Teorie skalárního očekávání a farmakologie intervalového časování

4.1 Teorie skalárního očekávání

Pro vysvětlení intervalového časování byla dříve často využívána tzv. teorie skalárního očekávání (Buhusi & Meck, 2005; Gibbon, Church & Meck, 1984). Ta nahlíží na intervalové časování z pohledu zpracování informací. Jednoduchý model je zobrazen na obrázku 1.



Obrázek 1: Model intervalového časování z informačně-procesního pohledu. Upraveno podle Buhusi & Meck (2005).

Dle tohoto modelu vysílá pacemaker pravidelné pulzy, které uchovává akumulátor v případě propojení přepínačem. Pokud je časování důležité (např. pokud je odměněno), informace z akumulátoru se přemístí do referenční paměti. Při další expozici stejnému signálu se informace v pracovní paměti porovnává s informací v referenční paměti a dle povahy úkolu je vybrána odpovídající odpověď. Každá část tohoto systému nefunguje pokaždé stejně, a tak jsou všechny části zdrojem variability ve výkonu. Pravděpodobnostní rozložení těchto variabilit se liší pro různé části tohoto systému a ve výsledku dle modelu vedou ke skalární vlastnosti (Gibbon et al., 1984).

4.2 Dopamin

Teorie skalárního očekávání a výše popsaný model jsou někdy využívány pro vysvětlení efektů farmak na intervalové časování. Rychlost vysílání pulzů z pacemakera je například spojována s dopaminergním systémem a farmakologickým vlivem na něj. Agonisté dopaminových (DA) receptorů přitom zvyšují tempo produkce pulzů a antagonisté tempo snižují⁴. To v důsledku značí, že subjekty trénované v časování určitého intervalu budou dobu tohoto intervalu po aplikaci DA

⁴ Zvýšení tempa produkce pulzů je přitom závislé na podaném množství DA agonisty.

agonistů podhodnocovat. V tréninkové fázi totiž bude subjekt naučen, že interval uplyne po akumulaci určitého množství pulzů z pacemakeru. Stejné množství pulzů se ale po aplikaci DA agonisty v akumulátoru nahromadí po kratší době. Naopak tomu je u antagonistů. Pokud bude aplikován DA agonista chronicky, jeho efekt na časování se vytratí. Důvodem je, že subjekt se po určité době naučí, že požadovaný interval ve skutečnosti uplynul po akumulaci vyššího množství pulzů. Při chronické aplikaci DA agonistů se tedy podhodnocování časovaného intervalu neprojevuje. Pokud se podávání DA agonistů přeručí, začne subjekt časovaný interval nadhodnocovat. Vyšší množství akumulovaných pulzů, které se naučil časovat, se totiž při navrácení (tj. snížení) tempa produkce pulzů na původní úroveň nahromadí po delší době, než je doba požadovaná. Působení DA agonistů na zvýšení tempa produkce pulzů se také projevuje tím, že při časování delších intervalů je vliv DA agonistů na podhodnocování časované doby absolutně vyšší. Tyto vlastnosti DA agonistů se někdy souhrnně označují jako zrychlení vnitřních hodin, u antagonistů pak jako zpomalení (Coull, Cheng & Meck, 2011). Ukazuje se, že míra zpomalení vnitřních hodin je závislá na afinitě farmaka k D_2 receptoru. Vztah míry zpomalení a afinity k jiným receptorům (D_1 , D_3 , NE- α , S_1 , S_2) nebyl nalezen (Meck, 1986). Podobně jako DA agonisté ovlivňuje rychlost vnitřních hodin i kokain, který také mimo jiné působí na dopaminergní systém (Matell, King & Meck, 2004). Změna rychlosti vnitřních hodin je u zvířat studována často pomocí PI procedury. Zrychlení způsobené podáváním DA agonisty se v ní projevuje snížením času vrcholu. Ukazuje se ale, že toto zrychlení vymizí po dlouhodobém tréninku PI procedury. Časování se nejspíše stane habituálním a začne spočívat alespoň z části na jiné bázi než klasické intervalové časování. Nicméně i v případě habituálního časování ovlivňuje DA agonista výkon v PI proceduře. Neovlivňuje však přesnost, ale variabilitu výkonu (Cheng, Hakak & Meck, 2007). Ukázalo se také, že habituální časování lze narušit podáním ketaminu – antagonisty glutamátových NMDA receptorů. Po dlouhém tréninku nemá na čas vrcholu v PI proceduře vliv ani ketamin, ani kokain samotný, ale kombinace obou způsobí zkrácení času vrcholu stejně jako podání kokainu při krátkém tréninku PI procedury. To naznačuje, že habituální časování může spočívat na dlouhodobé potenciaci (LTP) závislé na NMDA receptorech (Cheng, Ali & Meck, 2007).

Vliv dopaminergního systému na intervalové časování se ukazuje také u studia myši s delecí genu pro dopaminový transportér (DAT). Ve studii, kterou provedli Meck et al. (2011), DAT $-/-$ myši nevykazovaly žádnou schopnost rozlišování času. Konkrétně se nedokázaly naučit v PI ani FI proceduře reagovat silněji v čas, kdy byla očekávána odměna. DAT $+/-$ myši se obě procedury naučily, nicméně od DAT $+/+$ myši se lišila jejich reakce na podání metamfetaminu (MAP) – DA agonisty. Na nižší dávky MAP reagovaly sníženým posunem času vrcholu, tj. menší mírou zrychlení vnitřních hodin. Oproti tomu při vyšších dávkách MAP ztratily schopnost časové diskriminace podobně jako DAT $-/-$ myši. Podobně vykazují zhoršenou schopnost časování myši s nadměrnou expresí D_2 receptorů ve

striatu, což dále podporuje důležitost dopaminergního systému a konkrétně striata pro časování (Drew et al., 2007). Ta je vidět také u patologických stavů, které ovlivňují dopaminergní systém, jako jsou Parkinsonova nemoc, Huntingtonova choroba nebo schizofrenie (Balci et al., 2009).

4.3 Acetylcholin

Zatímco dopamin má v modelu vycházejícím z teorie skalárního očekávání vliv na rychlost produkce pulzů v pacemakeru, acetylcholin (ACh) hraje roli při ukládání informace do referenční paměti. Podání agonistů v případě ACh nemá zpočátku vliv na časování intervalu, který byl dříve naučen. Reprezentace časovaného intervalu v paměti je totiž vytvořena již v průběhu tréninkové fáze před podáním ACh agonistů. Při dlouhodobém podávání ACh agonistů se nicméně postupně začne projevovat jejich působení na referenční paměť, protože ukládání do ní je nyní již pod jejich vlivem. Konkrétně pak začne být interval časován při vlivu ACh agonistů jako kratší. Toto zkrácení je přitom závislé na množství podaného farmaka a nevykazuje habituaci, tj. zkrácení intervalu zůstává i po dlouhodobém podávání farmak. Po přerušení podávání ACh agonistů přetrvává po nějakou dobu zkrácení časovaného intervalu, které vymizí potom, co přestane být reprezentace intervalu v referenční paměti ovlivňována pozměněnou aktivitou cholinergního systému (Coull et al., 2011). Opačně působí antagonisté ACh receptorů. Důvod, proč ACh agonisté zkracují a antagonisté prodlužují časovaný interval po delším podávání, je podle teorie skalárního očekávání nejspíše ten, že reprezentace časovaného intervalu v referenční paměti je závislá na rychlosti přenosu informace z akumulátoru či pracovní paměti. ACh agonisté přitom tuto rychlost zvyšují, a tak je reprezentace intervalu kratší (Meck & Church, 1987).

Teorie skalárního očekávání měla výrazný vliv a dobře dokáže vysvětlovat různá behaviorální data. Postupně se nicméně začalo ukazovat, že neurální mechanismus, který z této teorie vyplývá, je nerealistický. Není zřejmé, jak by fungovala akumulace pulzů po dobu několika minut, efekt dopaminergních farmak na časování neodpovídá proporcionálně změně uvolňování dopaminu a navíc se ukazuje, že dopamin má i jiný vliv než pouze na rychlost produkce pulzů (Matell & Meck, 2004). Teorie skalárního očekávání je tedy nyní nahrazována jinými teoriemi (Bhattacharjee, 2006), což bude podrobněji popsáno níže.

5 Neuroanatomie intervalového časování

5.1 Basální ganglia

Z lézí mnoha různých mozkových struktur, pouze léze v nigrostriálním systému zcela odstranily schopnost intervalového časování. Meck (2006b) provedl léze striata, substantia nigra (SN) a kontrolní operace u potkanů naučených na časování 20 sekund v PI proceduře. Léze striata a SN na rozdíl od kontrolních lézí zcela odstranily schopnost odpovídat mačkáním páčky selektivně v době

očekávané odměny. U lézí SN bylo toto narušení reverzibilní podáním L-DOPA. To, že není působení léze striata na intervalové časování způsobeno poruchou motivace, ukázal Meck v dalším experimentu, kde porovnával potkany s lézí striata, nucleus accumbens (NA) a kontrolní operací předtrénované v PI proceduře využívající časování dvou intervalů. V této úpravě PI procedury měli potkani odpovídat zmáčknutím jedné páčky po uplynutí 10 sekund a druhé po uplynutí 60 sekund. Protože mačkání první z páček vede k rychlejší odměně, je spojeno s vyšší relativní odměnou než mačkání páčky druhé. Tempo při vrcholu je tedy u kontrolní skupiny vyšší pro 10 s páčku než pro 60 s páčku. Tento rozdíl mezi tempy při vrcholu není ale vidět u potkanů s lézí NA, což dokládá vztah této struktury k přizpůsobení chování velikosti odměny. Léze NA na druhou stranu neovlivňuje čas vrcholu, což ukazuje, že není nezbytné pro intervalové časování (viz také Galtress & Kirkpatrick, 2010). Naopak tomu bylo u skupiny potkanů s lézí striata. Zatímco byla narušena časová diskriminace odpovědí, přizpůsobení odpovědí relativní velikosti odměny bylo nenarušeno. Potkani s lézí striata tedy mačkali více 10 s páčku než 60 s páčku, i když nedokázali rozpoznávat čas uplynulý od započetí signálu.

Při studii časování u lidských pacientů s bilaterálními lézemi basálních ganglií (Coslett, Wiener & Chatterjee, 2010) se ukázalo, že tito pacienti v úkolech časové produkce, reprodukce a odhadu času jsou podobně přesní jako zdraví lidé. Nicméně variabilita jejich odpovědí byla výrazně zvýšena (Meck, osobní komunikace, 8. 4. 2011), což dokládá důležitost basálních ganglií (BG) pro intervalové časování. Narušení intervalového časování je také vidět u pacientů s Huntingtonovou chorobou, při které probíhá degenerace středních trnitých neuronů (Buhusi & Meck, 2005).

Striatum se ukazuje podstatné pro intervalové časování i ve studiích s jinou metodologií. Například ve výzkumech intervalového časování pomocí zobrazovacích metod je vidět zvýšená aktivita striata při časování různých modalit a při různých úkolech (Coull, Vidal, Nazarian & Macar, 2004; Meck, Penney & Pouthas, 2008). Navíc lze pomocí funkční magnetické resonance (fMRI) vidět abnormální aktivitu striata u pacientů s Parkinsonovou nemocí, u nichž je schopnost intervalového časování zhoršena (Harrington et al., 2011). Podobně funkci striata v intervalovém časování podporuje výše zmíněná studie ukazující narušení časové diskriminace u myši s nadměrnou expresí D₂ receptorů ve striatu (Drew et al., 2007). Kódování času ve striatu dokládají i elektrofyziologické studie (Jin, Fujii & Graybiel, 2009; Matell, Meck & Nicolelis, 2003). Konkrétně Matell et al. u potkanů objevili, že ve striatu jsou neurony, které vykazují specifický nárůst aktivity v době, jenž měla být potkany časována v FI proceduře, ve které byla odměna získávána v různých pokusech po dvou odlišných dobách od začátku signálu. Novější studie (Cheng & Meck, 2009) dokonce zjistila, že jsou ve striatu neurony, které zvyšují aktivitu selektivně v případě obdržení odměny v jednu z více časovaných dob při PI proceduře i proceduře rozpůlení doby.

Součástí tzv. nepřímého okruhu basálních ganglií je subthalamické jádro (STN), které se podílí na inhibici aktivity kotrikostriatálního okruhu (Graybiel, 2000). Wiener, Magaro & Matell (2008) studovali vliv léze STN u potkanů na časování dvou intervalů při PI proceduře. Zjistili, že léze STN nemá vliv na čas vrcholu, tempo při vrcholu či variabilitu časování. Potkani s lézí STN nicméně silněji reagovali po čase vrcholu, což naznačuje, že nedokázali normálně inhibovat odpověď po uplynutí časované doby.

5.2 Kortex

Zatímco, jak bylo popsáno výše, je striatum pro intervalové časování nezbytné, neokortex pravděpodobně zcela nutný není. Jaldow, Oakley & Davey (1990) ve své studii odstranili potkanům celý neokortex a trénovali je v FI proceduře. Přestože potkani vykazovali narušení časování a dosahovali svého optimálního výkonu pomaleji než kontrolní skupina, dokázali se naučit časovat 40 sekundový interval a následně při postupných změnách času odměn i 120 sekundový a znovu 40 sekundový interval. Přestože není neokortex nezbytný pro intervalové časování, roli v něm hraje. Hata a Okaichi (2004) zjistili, že léze mediální prefrontální kůry (mPFC) zhoršuje časovou diskriminaci v FI proceduře. Dále zjišťovali, jaký má vliv v mPFC na časování acetylcholin. Do mPFC umístili kanylu a měřili výlev ACh. Výlev ACh se nelišil při FI proceduře a podobném úkolu nevyžadujícím časování. Nakonec v posledním experimentu autoři zjistili, že injekce skopolaminu (ACh antagonisty) do mPFC zhoršuje časovou diskriminaci v FI proceduře. Zhoršení časování vlivem narušení funkce mPFC agonistou GABA_A receptoru muscimolem zjistili Kim, Jung, Byun, Jo & Jung (2009) v proceduře rozpůlení doby. Potkani v tomto pokusu vykazovali zvýšenou variabilitu, bod rozpůlení se ale vlivem muscimolu nezměnil. V jiném pokusu se ukázal vliv lézí mPFC na rychlost naučení PI procedury a variabilitu časování v ní. Dietrich & Allen (1998) v tomto pokusu zjistili vyšší variabilitu potkanů s lézí mPFC, ale nezjistili posun času vrcholu. Tento pokus se lišil od jiných, které také zjišťovali vliv léze frontální kůry (Meck, 2006a; Meck, Church, Wenk & Olton, 1987) na výkon v PI proceduře v tom, že před operací nepodrobil potkany tréninku procedury. V těchto studiích ovlivnila léze frontální kůry (FC) čas vrcholu, který se u potkanů s lézí zvýšil. Meck (2006a) navíc zjistil, že léze FC eliminuje vliv farmak působících na dopaminergní systém na intervalové časování. Podobně jako léze FC působí na výkon v PI proceduře léze nucleus basalis magnocellularis (NBM). Tj. léze NBM zvyšuje čas vrcholu (Meck et al., 1987) a ruší vliv farmak působících na dopaminergní systém (Meck, 2006a). NMB přitom poskytuje inervaci cholinergními neurony FC, což má mimo jiné za důsledek, že léze NMB snižuje množství cholin-acetyl transferázy v FC. Léze NMB tedy pravděpodobně ovlivňuje intervalové časování nepřímo změnou funkce FC. Nakonec vliv léze FC na časování dvou intervalů studoval Meck & MacDonald (2007). V jejich výzkumu měli potkani časovat v PI proceduře dva intervaly, přičemž jeden z nich byl kratší a uvnitř druhého. Potkani s lézí FC měli na rozdíl od potkanů kontrolních

posunutý vrchol času u druhého intervalu o dobu intervalu vloženého. To naznačuje, že FC může hrát roli ve směřování pozornosti na časování jednotlivých signálů.

Coslett, Shenton, Dyer & Wiener (2009) studovali vliv unilaterálních lézí na intervalové časování u lidí⁵. Pacienti s lézemi vykazovali zvýšenou variabilitu časování, přičemž ta navíc závisela na rozsahu léze. Kromě variability ovlivnila léze také přesnost časování. Konkrétně projevovali pacienti zhoršení přesnosti podobné zrychlenému tempu vnitřních hodin. Tj. v časové produkci vytvářeli kratší časy, v časovém odhadu hlásili delší čas a v časové reprodukci byl jejich výkon nepozměněn oproti kontrolní skupině. Autoři dále nezjistili vliv umístění léze v antero-posteriorní ose, vliv postižené hemisféry, ani vliv afázie na časování. Některé z těchto závěrů se liší od výsledků jiných studií. Např. Szlag, von Steinbüchel & Pöppel (1997) zjistili abnormální časování u pacientů s Brocovou afázií. V různých studiích se také ukazuje větší vliv pravé hemisféry na časování. Určitý důkaz pro to byl nalezen například u pacienta s callosotomií, který podával lepší výkon v časové diskriminaci, když mu byl stimulus prezentován v levém vizuálním poli než v pravém (Funnell, Corballis & Gazzaniga, 2003). Podobně se ukazuje vliv narušení funkce pravé ale nikoli levé dorsolaterální prefrontální kůry (DLPFC) repetitivní transkraniální stimulací (rTMS) na časování (Koch et al., 2007, 2009). Kromě výše uvedených příčin zhoršeného časování se také nalézají abnormality v časování u pacientů s unilaterálním prostorovým neglektem (Becchio & Bertone, 2006).

Roli kortexu v intervalovém časování potvrzují i elektrofyziologické studie a studie pomocí zobrazovacích metod. Matell et al. (2003) implantovali potkanům elektrody na rozhraní mezi kůru cingula a premotorickou kůru. V těchto oblastech našli neurony, jejichž aktivita implikovala funkci v časování při PI proceduře. Část neuronů například pálila více při blížícím se konci časovaného intervalu, další část měla v časované době specificky nižší aktivitu a jiným neuronům klesala aktivita po celou časovanou dobu a výrazně narostla po jejím konci. V jiném pokusu se objevili Janssen & Shadlen (2005) u opic neurony v laterální intraparietální oblasti, jejichž aktivita odpovídala kódování tzv. funkce rizika, která značí relativní pravděpodobnost, že časovaný děj nastane v danou dobu a nikoli v době zbývající. Dále pak Genovesio, Tsujimoto & Wise (2006) našli v PFC opic neurony, které byli aktivní fazicky po čekání na určitý stimulus, přičemž aktivita byla monotónně závislá na době čekání. Zobrazovací metody roli korových struktur taktéž potvrzují. V intervalovém časování se tak v nich ukazuje zvýšená aktivita v suplementární motorické oblasti (SMA), insule, pravém DLPFC, ale i v dalších korových oblastech (Coull et al., 2004; Lewis & Miall, 2003; Morillon, Kell & Giraud, 2009; Wiener, Turkeltaub & Coslett, 2010). Role různých korových oblastí v intervalovém časování se liší. Například PFC může mít vliv na očekávání nastávající události závislé na času či SMA může hrát roli při

⁵ Léze nebyly omezeny pouze na kortex, a tak je možné, že poškození podkorových struktur mohlo v některých nálezech hrát také roli.

časové akumulaci signálu (Coull et al., 2011). Jakou funkci mají jednotlivé korové oblasti při intervalovém časování, není však zatím zcela objasněno.

5.3 Hippocampus

Role hippocampu v intervalovém časování se studovala často pomocí léze hlavních spojů hippocampu se zbytkem mozku – fimbrie a fornixu (FF). V různých studiích přitom léze FF snížila čas vrcholu v PI proceduře (Meck, 1988, 2006; Meck, Church & Olton, 1984; Olton et al., 1987) a čas bodu rozpůlení v proceduře rozpůlení doby (Meck et al., 1984). Na variabilitu časování však v těchto úlohách léze FF vliv neměla. Posun vrcholu času v PI proceduře po lézi FF byl postupný (Meck et al., 1987; Olton et al., 1987), což naznačuje vliv léze FF na ukládání reprezentace času do paměti a ne na samotnou referenční paměť. V PI proceduře s přerušením zvířata s lézí FF začínala po přerušení časovat interval od začátku, tj. vrchol času se posunul o dobu signálu před přerušením a dobu přerušení. Oproti tomu kontrolní zvířata bez léze dobu signálu před přerušením k době signálu po přerušení přičítala, tj. posun vrcholu času byl pouze o dobu přerušení (Meck, 1988; Meck et al., 1984; Olton et al., 1987). V PI proceduře lze studovat také vztah vrcholu času v dvou následujících pokusech. Pokud zvíře v jednom pokusu má čas vrcholu vyšší než svůj mediánový čas vrcholu, pak pokud se učí ze zpětné vazby, tak by mělo v následujícím pokusu s větší pravděpodobností mít čas vrcholu nižší než mediánový čas vrcholu. To je možné vidět u kontrolních zvířat, ale u zvířat s lézí FF nikoli (Meck, 1988). V PI proceduře a PI proceduře s přerušením lze vidět u zvířat s lézí mediální septální oblasti, která inervuje cholinergními neurony hippocampus, podobné nálezy jako u zvířat s lézí FF. V PI proceduře se její léze projevují taktéž snížením času vrcholu a v PI proceduře s přerušením vede po přerušení k novému započetí časování (Meck, 2006; Meck et al., 1987). Costa, Bueno & Xavier (2005) dále zjistili, že potkani s lézí gyru dentatu reagují po kratších časových intervalech v proceduře, ve které je odměňována každé zmáčknutí páčky, které nastane méně než 20 s po předchozím. Kratší interval mezi dvěma následujícími reakcemi přitom vedl k menší frekvenci odměňování u zvířat s lézí než u kontrolních bez léze. Celkově tyto výzkumy ukazují na funkci hippocampu v referenční paměti na časované intervaly. Nicméně jsou i studie, které vliv lézí hippocampu a také subicula na časování nenalezly. Dietrich & Allen (1998) a Dietrich, Allen & Brunnell (1997) tak nenalezli v PI proceduře a PI proceduře s přerušením žádný vliv léze těchto oblastí na čas vrcholu, variabilitu, ani rychlost naučení se časování. Absence vlivu léze v PI proceduře s přerušením na čas vrcholu však může být vysvětlena tím, že v těchto výzkumech byla část pokusů s přerušením odměňována, což může vést k podminění jiné strategie časování signálu před přerušením. To, že neměla léze vliv na vrchol času ani v PI proceduře bez přerušení, však takto jednoduše vysvětlit nelze.

5.4 Cerebellum

Breukelaar & Dalrymple-Alford (1999) testovali kontrolní potkany a potkany s lézemi vermis cerebelli a mozečkových hemisfér v proceduře rozpůlení doby. Cílové signály přitom byly buď 0,2 s a 0,8 s či 2 s a 8 s. Potkani s lézemi nevykazovali žádné zhoršení při cílových supra-sekundových intervalech. Při cílových intervalech 0,2 s a 0,8 s ale potkani s lézemi mozečkových hemisfér hůře rozpoznávali cílové intervaly a bod rozpůlení byl u nich menší než u kontrolních potkanů a potkanů s lézí ve vermis cerebelli. Variabilita časování se nicméně mezi skupinami nelišila.

Výsledky studií lidí s lézemi mozečku se různí. Např. Gooch, Wiener, Wencil & Coslett (2010) zjistili u pacientů s lézemi mozečku vyšší variabilitu v úkolu odhadu a reprodukce času o délce mezi 2 s a 12 s. Grube, Cooper, Chinnery & Griffiths (2010) u pacientů s cerebellární degenerací našli zhoršenou schopnost porovnání délek stimulů o délce stovek milisekund. Na druhou stranu nenašli žádný vliv degenerace na úkoly týkající se časování rytmických stimulů. Spencer, Zelaznik, Diedrichsen & Ivry (2003) zjistili u pacientů s lézí mozečku zhoršení v úkolu vyžadující přerušované rytmické pohyby a nenarušené rytmické nepřerušované pohyby. U studií využívajících rTMS je obvykle vidět zhoršení časování intervalů o délce stovek milisekund, ale nikoli u intervalů o délce v úrovni sekund (Fierro et al., 2007; Koch et al., 2007, 2009).

Celkově se ukazuje, že mozeček má nejspíše roli hlavně v časování intervalů pod cca 1 sekundu. Navíc větší roli hraje v motorickém časování než v časování perceptuálním. Motorické časování přitom spočívá v motorické odpovědi, která je nějak závislá na uplynulé době. Perceptuální časování oproti tomu nikterak na motorické odpovědi závislé není (Coull et al., 2011). Časování v mozečku přitom může být založeno na dlouhodobé depresi (LTD) v Purkyňových buňkách. Ve výzkumu, který porovnával wild-type myši s myšmi s mutací v genu kódující protein kinázu C důležitou pro LTD v Purkyňových buňkách, v časově závislém podmiňování mrkání, se ukázala neschopnost mutantních myší naučit se reagovat v přesný čas mrknutím na proud vzduchu vypuštěný na rohovku (Koekkoek et al., 2003). Zda-li hraje stejný mechanismus roli i v jiných formách časování v mozečku není zřejmé.

5.5 Amygdala

V PI proceduře nebo PI proceduře s přerušením nemá léze amygdaly žádný vliv na časování (Olton et al., 1987). V upravené PI proceduře, kde mají potkani časovat dva intervaly, přičemž kratší z nich je vložen v průběhu delšího a je s ním spjatý šok, nevykazovali potkani s lézí amygdaly na rozdíl od kontrolních potkanů posun vrcholu času delšího intervalu o dobu kratšího intervalu. Kontrolní potkani totiž nejspíše v průběhu znění kratšího intervalu zaměřili pozornost na tento signál, což zastavilo časování delšího signálu. Amygdala přitom nejspíše v tomto zaměření pozornosti vlivem

strachu hraje roli, a tak potkani s lézí amygdaly pozornost na kratší interval nezaměřili a byli schopní časovat oba intervaly (Droit-Volet & Meck, 2007; Meck & MacDonald, 2007).

5.6 Raphe nuclei

Léze dorsálního a mediálního nucleus raphe vede k výraznému snížení hladiny 5-hydroxytryptaminu (5-HT) v mozku. Ukazuje se, že takováto léze má určitý vliv na intervalové časování. Morissey, Ho, Wogar, Bradshaw & Szabadi (1994) zjistili zvýšenou variabilitu časování v PI proceduře u potkanů s lézí nuclei raphe. Rozdíl v přesnosti časování oproti kontrolním potkanům u těchto potkanů nicméně nenašli. Naopak Morissey, Wogar, Bradshaw & Szabadi (1993) našli zachovanou variabilitu ale snížený bod rozpůlení v proceduře rozpůlení doby u potkanů s lézí nuclei raphe. V jiné proceduře léze nuclei raphe žádný vliv na časování neměla (Chiang, Al-Ruwaitea, Ho, Bradshaw & Szabadi, 1999). V nedávném výzkumu se zjistilo, že léze nuclei raphe má vliv na efekt některých farmak, které působí na dopaminergní systém. Konkrétně pak zrychlení vnitřních hodin, kterým se projevuje po podání d-amfetaminu, nebyl pozorován u potkanů s lézí. Nicméně vliv jiných farmak – quinpirolu a SKF-81297 - na zrychlení vnitřních hodin vidět byl (Body et al., 2009). Vliv serotoninergního systému na intervalové časování není zatím vyjasněn. Je možné, že se nějakým způsobem podílí na modulaci dopaminergního systému, který je pro intervalové časování klíčový. Nicméně dosud nalezená data nejdou vysvětlit jednoduše jedním mechanismem účinku serotoninergního systému na intervalové časování (Coull et al., 2011; Ho, Velázquez-Martínez, Bradshaw & Szabadi, 2002).

6 Model striatálního rytmu

6.1 Popis modelu

Důležitost striata při intervalovém časování byla zmíněna již v předchozích částech. Nejvýznamnější důkazy vycházejí z neschopnosti časové diskriminace u potkanů s lézí striata (Meck, 2006b) a u mutantních DAT $-/-$ potkanů (Meck et al., 2011). Další důkazy vycházejí z vlivu farmak zacílených na dopaminergní systém (Coull et al., 2011), výsledků studií využívajících zobrazovacích metod (Meck et al., 2008), vlivu neuropatologií poškozujících striatum (Balci et al., 2009), vlivu nadměrné exprese D_2 receptorů ve striatu (Drew et al., 2007) a výsledků elektrofyziologických studií (Cheng & Meck, 2009; Matell et al., 2003). Důkazy pro důležitost striata v intervalovém časování a neurobiologické vlastnosti basálních ganglií vedly ke vzniku modelu striatálního rytmu (Matell & Meck, 2004).

Podle modelu striatálního rytmu (SBF) vyplývá schopnost intervalového časování z detekce současné aktivity vstupních neuronů striatálními středními trnitými neurony. Aktivita vstupních neuronů přitom vychází z oscilací neurálních okruhů ve frontální kůře. Díky tomu, že oscilace mají odlišnou frekvenci, detekce současné aktivity může vést k časování delších intervalů, než by

odpovídalo frekvenci oscilací. Role oscilací při intervalovém časování lze přitom vidět v několika nedávných studiích. Sumbra et al. (2008) podmiňovali larvy dánie rytmickým repetitivním vizuálním stimulem. Po ukončení tohoto stimulu byla vidět motorická aktivita larvy a dynamika Ca^{2+} sledovaná z optického tekta pomocí dvoufotonové fluorescenční mikroskopie o stejné frekvenci, jakou měl vizuální stimul. Gu, Cheng, Yin & Meck (2011) trénovali potkany v PI proceduře a části z nich podávali quinpirol, který působí jako D_2/D_3 agonista. Potkani s podávaným quinpirolem vykazovali v odměňovaných pokusech rytmický nárůst četnosti kontrolování misky, kam bylo dodáváno jídlo, o frekvenci časovaného intervalu i po obdržení odměny. U potkanů, jimž quinpirol nebyl podáván, byl pozorován nárůst četnosti pouze po uplynutí časovaného intervalu a nikoli dále v rytmických intervalech. To naznačuje vliv quinpirolu na inhibici rytmického chování, a to poukazuje na mechanismus založený na neurálních oscilacích, z kterého toto rytmické chování vychází. Nakonec Cheng, Manuelli, MacDonald & Meck (2007) zjistili pomocí elektrod implantovaných v dorsálním striatu nárůst oscilací o frekvenci odpovídající delta pásmu (2-4 Hz) při časování v odměňovaných pokusech PI procedury. Odměna byla zároveň spjatá s následným nárůstem ripple oscilací (100-250 Hz). Delta oscilace tedy pravděpodobně vycházejí ze vstupů do striata spočívajících na oscilacích okruhů ve frontálním kortexu a ripple oscilace mohou hrát roli při posílení synapsí odpovídajících vstupům, které jsou aktivní v okamžik časovaného intervalu. Signál k posílení synapsí kortikálních a striatálních neuronů přitom nejspíše vychází z substantia nigra, které tento signál vysílá po obdržení odměny. Klíčovou roli SN dokládá výše popsaná studie, ve které se ukázala neschopnost časové diskriminace po lézi SN (Meck, 2006b). SN má také nejspíše vliv na resetování stavu oscilujících kortikálních okruhů při započetí časování (Buhusi & Meck, 2005).

6.2 Vysvětlení jevů v oblasti intervalového časování a alternativy

Model striatálního rytmu dokáže vysvětlit různé výše popsané nálezy. Počítačové simulace ukazují, že při určitých předpokladech vychází z SBF modelu skalární vlastnost (Matell & Meck, 2004). Vliv dopaminergních farmak na rychlost vnitřních hodin lze vysvětlit tím, že dopamin má vliv na sílu kortiko-striatálních spojení, a tak dopaminergní agonisté zvyšují pravděpodobnost pálení striatálních neuronů v dřívější než časovaný okamžik (Buhusi & Meck, 2005). Pozastavení časování v PI proceduře s přerušením (Buhusi et al., 2005; Buhusi & Meck, 2006) může vycházet buď ze schopnosti časovat více intervalů nezávisle na sobě (viz Buhusi & Meck, 2009) a následných automaticky prováděných operacích sčítajících uběhlé intervaly či z uložení vzoru fází oscilací jednotlivých kortikálních okruhů dodávajících vstupy do striata, který je po přerušení obnoven (Matell & Meck, 2004). Toto uložení by přitom mohlo být závislé na hippocampu, pro což svědčí studie vlivu lézí hippocampu na výkon v PI proceduře s přerušením (Meck, 1988; Meck et al., 1984; Olton et al., 1987). Zcela jasné dosud není

vysvětlení vlivu farmak působících na cholinergní systém na intervalové časování (Buhusi & Meck, 2005; Matell & Meck, 2004).

Ne všichni souhlasí s popsaným modelem striatálního rytmu (Bhattacharjee, 2006; Staddon & Higa, 2006). Striatu je tak například místo časování přikládána role při výběru odpovědi při rozhodování (Ivry & Spencer, 2004) či je postulováno, že schopnost časování vychází ze čtení síly paměťových stop (Lewis & Miall, 2006; Staddon, 2005). Jiné teorie tvrdí, že časování vychází ze sekvence behaviorálních stavů, které vzniknou v reakci na časovaný signál (Machado & Keen, 1999), nebo že je důsledkem interocepce zaměřené např. na rytmické fyziologické procesy (Wittmann, 2009). Tyto teorie však mají povětšinou buď problém s vysvětlením behaviorálních dat, nebo neodpovídají neurobiologickým nálezům (Matell & Meck, 2004). To však samozřejmě neznamená, že nemůže vzniknout model – ať už nový nebo vycházející z některého ze zde zmíněných, který bude lépe vysvětlovat behaviorální a neurofyziologická data v oblasti intervalového časování.

7 Závěr

Za posledních cca 30 let, kdy se začalo intervalové časování více studovat, o něj výrazně narostl zájem. Díky tomu byly zjištěny důležité poznatky týkající se neurobiologické podstaty intervalového časování. Hlavními poznatky jsou především role striata a dopaminergního systému. Jako významný prostředek pro zjištění jejich důležitosti byly mimo jiné studie lézí, na které byla tato práce více zaměřena. Přes nabyté poznatky o intervalovém časování zůstávají nezodpovězené otázky. Například není zatím zřejmá specifická role kortiko-striatálních okruhů a mozečku v časování, interakce mezi těmito systémy a neurofyziologická podstata této interakce. Není také jasné, zdali stejný mechanismus, na kterém spočívá intervalové časování, může vysvětlovat i reprezentaci množství a jiných abstraktních kvalit (Buhusi & Meck, 2005; Cordes et al., 2007). Existují sice elektrofyziologické výzkumy týkající se intervalového časování, ale molekulárně biologická podstata se zatím příliš nestuduje. U reprezentace času o délce dnu je znám vliv některých genů, u intervalového časování studií tohoto typu mnoho není a důležité geny pro většinu procesů nejsou známy vůbec. Studie vlivu genů by přitom mohli napomoci podhalit molekulární podstatu intervalového časování (Buhusi & Meck, 2005). Studie neurální podstaty intervalového časování se také do značné míry omezují na jednoduché procedury spočívající na operantním podmiňování jako je PI procedura nebo procedura rozpůlení doby. Aby mělo studium intervalového časování větší dopad, je třeba zjistit, jestli hraje stejný systém roli i v dalších úkolech, které obsahují časovou komponentu. Například může být důležité vědět, zdali spočívají intertemporální rozhodování, epizodická paměť nebo úlohy týkající se prostorové orientace alespoň zčásti na dopaminergním systému využívaném při intervalovém časování, nebo jestli je zpracování časové komponenty v těchto oblastech závislé na jiném

mechanismu. Jak již bylo zmíněno, studie se v současné době málo zabývají retrospektivním časováním a jeho neurofyziologická podstata není tedy zdaleka vyjasněna. Intervalové časování se také studuje především při časování intervalů o délce sekund a minut, a tak není zřejmé v jakých časovaných intervalech ještě má vliv mechanismus, na kterém spočívá intervalové časování a v jakých intervalech má již vliv mechanismus, na kterém spočívá časování intervalů o délce dne. Určitou funkci závislou na časové komponentě úkolu lze vidět u různých oblastí mozku. Důležitá otázka pro budoucnost je tedy, v jakých případech jsou důležité jaké oblasti a jaké jsou vztahy mezi nimi (Coull et al., 2011). Nakonec je třeba také odhalit blíže vztah neuropatologie a intervalového časování a případně poznatků využít v pomoci nemocným nebo v diagnostice.

8 Reference

- Balci, F., Meck, W. H., Moore, H. & Brunner, D. (2009). Timing deficits in aging and neuropathology. In J. L. Bizon & A. Wood (Eds.). *Animal models of human cognitive aging* (pp. 161–201). Totowa, NJ: Humana Press.
- Battelli, L., Pascual-Leone, A. & Cavanagh, P. (2007). The “when” pathway of the right parietal lobe. *Trends in cognitive sciences*, *11*, 204-10.
- Battelli, L., Walsh, V., Pascual-Leone, A. & Cavanagh, P. (2008). The “when” parietal pathway explored by lesion studies. *Current opinion in neurobiology*, *18*, 120-6.
- Becchio, C. & Bertone, C. (2006). Time and neglect: abnormal temporal dynamics in unilateral spatial neglect. *Neuropsychologia*, *44*, 2775-82.
- Bhattacharjee, Y. (2006). A timely debate about the brain. *Science*, *311*, 596-8.
- Body, S., Cheung, T. H. C., Hampson, C. L., den Boon, F. S., Bezzina, G., Fone, K. C. F., et al. (2009). Attenuation of the effects of d-amphetamine on interval timing behavior by central 5-hydroxytryptamine depletion. *Psychopharmacology*, *203*, 547-59.
- Boisvert, M. J. & Sherry, D. F. (2006). Interval timing by an invertebrate, the bumble bee *Bombus impatiens*. *Current biology*, *16*, 1-5.
- Breukelaar, J. W. & Dalrymple-Alford, J. C. (1999). Effects of lesions to the cerebellar vermis and hemispheres on timing and counting in rats. *Behavioral neuroscience*, *113*, 78-90.
- Bueti, D. & Walsh, V. (2009). The parietal cortex and the representation of time, space, number and other magnitudes. *Philosophical transactions of the Royal Society of London: Series B, Biological sciences*, *364*, 1831-40.
- Buhusi, C. V. & Meck, W. H. (2005). What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nature reviews: Neuroscience*, *6*, 755-65.
- Buhusi, C. V. & Meck, W. H. (2006). Interval timing with gaps and distracters: evaluation of the ambiguity, switch, and time-sharing hypotheses. *Journal of experimental psychology: Animal behavior processes*, *32*, 329-38.
- Buhusi, C. V. & Meck, W. H. (2009). Relativity theory and time perception: single or multiple clocks? *PLoS one*, *4*, e6268, doi: 10.1371/journal.pone.0006268.
- Buhusi, C. V., Perera, D. & Meck, W. H. (2005). Memory for timing visual and auditory signals in albino and pigmented rats. *Journal of experimental psychology: Animal behavior processes*, *31*, 18-30.
- Buonomano, D. V. (2007). The biology of time across different scales. *Nature chemical biology*, *3*, 594–7.
- Buonomano, D.V. (2003). Timing of neural responses in cortical organotypic slices. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*, 4897-902.
- Buonomano, D. V. & Laje, R. (2010). Population clocks: motor timing with neural dynamics. *Trends in cognitive sciences*, *14*, 520-527.
- Buonomano, D. V. & Maass, W. (2009). State-dependent computations: spatiotemporal processing in cortical networks. *Nature reviews: Neuroscience*, *10*, 113-25.

- Burr, D. C., Ross, J., Binda, P. & Morrone, M. C. (2010). Saccades compress space, time and number. *Trends in cognitive sciences*, 14, 528-33.
- Cheng, R.-K., Ali, Y. M. & Meck, W. H. (2007). Ketamine "unlocks" the reduced clock-speed effects of cocaine following extended training: evidence for dopamine--glutamate interactions in timing and time perception. *Neurobiology of learning and memory*, 88, 149-59.
- Cheng, R.-K., Hakak, O. L. & Meck, W. H. (2007). Habit formation and the loss of control of an internal clock: inverse relationship between the level of baseline training and the clock-speed enhancing effects of methamphetamine. *Psychopharmacology*, 193, 351-62.
- Cheng, R. K., Manuelli, B., MacDonald, C. J. & Meck, W. H. (November, 2007). *Oscillations of local field potentials in the dorsal striatum during interval timing reveal the encoding/decoding of temporal memory*. Poster presentation given at the 37th annual meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, CA.
- Cheng, R. K. & Meck, W. H. (October, 2009). *Distinct ensemble unit activity and oscillatory patterns in the dorsal striatum during discrete-trial interval timing procedures*. Poster presentation given at the 39th annual meeting of the Society for Neuroscience, Chicago, Ill.
- Chiang, T. J., Al-Ruwaitea, A. S., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (1999). Effect of central 5-hydroxytryptamine depletion on performance in the free-operant psychophysical procedure: facilitation of switching, but no effect on temporal differentiation of responding. *Psychopharmacology*, 143, 166-73.
- Cordes, S., Williams, C. L. & Meck, W. H. (2007). Common Representations of Abstract Quantities. *Current Directions in Psychological Science*, 16, 156-61.
- Coslett, H. B., Shenton, J., Dyer, T. & Wiener, M. (2009). Cognitive timing: neuropsychology and anatomic basis. *Brain research*, 1254, 38-48.
- Coslett, H. B., Wiener, M. & Chatterjee, A. (2010). Dissociable neural systems for timing: evidence from subjects with basal ganglia lesions. *PLoS ONE*, 5(4), e10324, doi: 10.1371/journal.pone.0010324.
- Costa, V. C. I., Bueno, J. L. O. & Xavier, G. F. (2005). Dentate gyrus-selective colchicine lesion and performance in temporal and spatial tasks. *Behavioural brain research*, 160, 286-303.
- Coull, J. T., Cheng, R.-K. & Meck, W. H. (2011). Neuroanatomical and Neurochemical Substrates of Timing. *Neuropsychopharmacology*, 36, 3-25.
- Coull, J. T., Vidal, F., Nazarian, B. & Macar, F. (2004). Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation. *Science*, 303, 1506-8.
- Dietrich, A. & Allen, J. D. (1998). Functional dissociation of the prefrontal cortex and the hippocampus in timing behavior. *Behavioral neuroscience*, 112, 1043-7.
- Dietrich, A., Allen, J. D. & Bunnell, B. N. (1997). Is the hippocampus involved in temporal discrimination and the memory of short intervals? *International journal of neuroscience*, 90, 255-70.
- Drew, M. R., Simpson, E. H., Kellendonk, C., Herzberg, W. G., Lipatova, O., Fairhurst, S., et al. (2007). Transient overexpression of striatal D2 receptors impairs operant motivation and interval timing. *Journal of neuroscience*, 27, 7731-9.

- Droit-Volet, S. & Meck, W. H. (2007). How emotions colour our perception of time. *Trends in cognitive sciences*, 11, 504-13.
- Eagleman, D. M. (2008). Human time perception and its illusions. *Current opinion in neurobiology*, 18, 131-6.
- Eagleman, D. M, Tse, P. U., Buonomano, D. V., Janssen, P., Nobre, A. C. & Holcombe, A. O. (2005). Time and the brain: how subjective time relates to neural time. *Journal of neuroscience*, 25, 10369-71.
- Fierro, B., Palermo, A., Puma, A., Francolini, M., Panetta, M. L., Daniele, O., et al. (2007). Role of the cerebellum in time perception: a TMS study in normal subjects. *Journal of the neurological sciences*, 263, 107-12.
- Funnell, M. (2003). Temporal discrimination in the split brain. *Brain and Cognition*, 53, 218-222.
- Galtress, T. & Kirkpatrick, K. (2010). The role of the nucleus accumbens core in impulsive choice, timing, and reward processing. *Behavioral neuroscience*, 124, 26-43.
- Genovesio, A., Tsujimoto, S. & Wise, S. P. (2006). Neuronal activity related to elapsed time in prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology*, 95, 3281-5.
- Gibbon, J., Church, R. M. & Meck, W. H. (1984). Scalar timing in memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 423, 52-77.
- Gooch, C. M., Wiener, M., Wencil, E. B. & Coslett, H. B. (2010). Interval timing disruptions in subjects with cerebellar lesions. *Neuropsychologia*, 48, 1022-31.
- Graybiel, A. M. (2000). The basal ganglia. *Current Biology*, 10, R509-R511.
- Grondin, S. (2010). Timing and time perception: a review of recent behavioral and neuroscience findings and theoretical directions. *Attention, perception & psychophysics*, 72, 561-82.
- Grube, M., Cooper, F. E., Chinnery, P. F. & Griffiths, T. D. (2010). Dissociation of duration-based and beat-based auditory timing in cerebellar degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 11597-601.
- Gu, B. M., Cheng, R.-K., Yin, B. & Meck, W. H. (2011). Quinpirole-induced sensitization to noisy/sparse periodic input: temporal synchronization as a component of obsessive-compulsive disorder. *Neuroscience*, 179, 143-50.
- Harrington, D. L., Castillo, G. N., Greenberg, P. a, Song, D. D., Lessig, S., Lee, R. R., et al. (2011). Neurobehavioral Mechanisms of Temporal Processing Deficits in Parkinson's Disease. *PLoS ONE*, 6, e17461, doi: 10.1371/journal.pone.0017461.
- Hata, T. & Okaichi, H. (2004). Medial prefrontal cortex and precision of temporal discrimination: a lesion, microinjection, and microdialysis study. *Neuroscience research*, 49, 81-9.
- Henderson, J., Hurly, T. A., Bateson, M. & Healy, S. D. (2006). Timing in free-living rufous hummingbirds, *Selasphorus rufus*. *Current biology*, 16, 512-5.
- Ho, M. Y., Velázquez-Martínez, D. N., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (2002). 5-Hydroxytryptamine and interval timing behaviour. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 71, 773-85.
- Ivry, R. B. & Schlerf, J. E. (2008). Dedicated and intrinsic models of time perception. *Trends in cognitive sciences*, 12, 273-80.

- Ivry, R. B. & Spencer, R. M. C. (2004). The neural representation of time. *Current opinion in neurobiology*, *14*, 225-32.
- Jaldow, E. J., Oakley, D. A. & Davey, G. C. (1990). Performance on two fixed-interval schedules in the absence of neocortex in rats. *Behavioral neuroscience*, *104*, 763-77.
- Janssen, P. & Shadlen, M. N. (2005). A representation of the hazard rate of elapsed time in macaque area LIP. *Nature neuroscience*, *8*, 234-41.
- Jin, D. Z., Fujii, N. & Graybiel, A. M. (2009). Neural representation of time in cortico-basal ganglia circuits. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*, 19156-61.
- Johnson, H. A., Goel, A. & Buonomano, D. V. (2010). Neural dynamics of in vitro cortical networks reflects experienced temporal patterns. *Nature neuroscience*, *13*, 917-9.
- Karmarkar, U. R. & Buonomano, D. V. (2007). Timing in the absence of clocks: encoding time in neural network states. *Neuron*, *53*, 427-38.
- Kim, J., Jung, A. H., Byun, J., Jo, S. & Jung, M. W. (2009). Inactivation of medial prefrontal cortex impairs time interval discrimination in rats. *Frontiers in behavioral neuroscience*, *3*, 38, doi: 10.3389/neuro.08.038.2009.
- Koch, G., Oliveri, M. & Caltagirone, C. (2009). Neural networks engaged in milliseconds and seconds time processing: evidence from transcranial magnetic stimulation and patients with cortical or subcortical dysfunction. *Philosophical transactions of the Royal Society of London: Series B, Biological sciences*, *364*(1525), 1907-18.
- Koch, G., Oliveri, M., Torriero, S., Salerno, S., Lo Gerfo, E. & Caltagirone, C. (2007). Repetitive TMS of cerebellum interferes with millisecond time processing. *Experimental brain research*, *179*, 291-9.
- Koekkoek, S. K. E., Hulscher, H. C., Dortland, B. R., Hensbroek, R. A., Elgersma, Y., Ruigrok, T. J. H., et al. (2003). Cerebellar LTD and learning-dependent timing of conditioned eyelid responses. *Science*, *301*, 1736-9.
- Kraemer, P. J., Brown, R. W. & Randall, C. K. (1995). Signal intensity and duration estimation in rats. *Behavioural processes*, *34*, 265-8.
- Kyriacou, C. P. & Hastings, M. H. (2010). Circadian clocks: genes, sleep, and cognition. *Trends in cognitive sciences*, *14*, 259-67.
- Lewis, P. A. & Miall, R. C. (2003). Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. *Current opinion in neurobiology*, *13*, 250-5.
- Lewis, P. A. & Miall, R. C. (2006). Remembering the time: a continuous clock. *Trends in cognitive sciences*, *10*, 401-6.
- Lewis, P. A., Miall, R. C., Daan, S. & Kacelnik, A. (2003). Interval timing in mice does not rely upon the circadian pacemaker. *Neuroscience Letters*, *348*, 131-4.
- Lustig, C. & Meck, W. H. (2001). Paying attention to time as one gets older. *Psychological science*, *12*, 478-84.
- MacDonald, C. J. & Meck, W. H. (2004). Systems-level integration of interval timing and reaction time. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *28*, 747-69.

- Machado, A. & Keen, R. (1999). Learning to time (LET) or scalar expectancy theory (SET)? A critical test of two models of timing. *Psychological science*, *10*, 285-90.
- Macinnis, M. L. M. (2007). Do rats time filled and empty intervals of equal duration differently? *Behavioural processes*, *75*, 182-7.
- Matell, M. S., King, G. R. & Meck, W. H. (2004). Differential modulation of clock speed by the administration of intermittent versus continuous cocaine. *Behavioral neuroscience*, *118*, 150-6.
- Matell, M. S. & Meck, W. H. (2004). Cortico-striatal circuits and interval timing: coincidence detection of oscillatory processes. *Cognitive brain research*, *21*, 139-70.
- 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. *Behavioral neuroscience*, *117*, 760-73.
- Mauk, M. D. & Buonomano, D. V. (2004). The neural basis of temporal processing. *Annual review of neuroscience*, *27*, 307-40.
- Meck, W. H. (1986). Affinity for the dopamine D2 receptor predicts neuroleptic potency in decreasing the speed of an internal clock. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, *25*, 1185-9.
- Meck, W. H. (1988). Hippocampal function is required for feedback control of an internal clock's criterion. *Behavioral Neuroscience*, *102*, 54-60.
- Meck, W. H. (2005). Neuropsychology of timing and time perception. *Brain and cognition*, *58*, 1-8.
- Meck, W. H. (2006a). Frontal cortex lesions eliminate the clock speed effect of dopaminergic drugs on interval timing. *Brain research*, *1108*, 157-67.
- Meck, W. H. (2006b). Neuroanatomical localization of an internal clock: a functional link between mesolimbic, nigrostriatal, and mesocortical dopaminergic systems. *Brain research*, *1109*, 93-107.
- Meck, W. H., Cheng, R.-K., Macdonald, C. J., Gainetdinov, R. R., Caron, M. G. & Cevik, M. Ö. (2011). Gene-dose dependent effects of methamphetamine on interval timing in dopamine-transporter knockout mice. *Neuropharmacology*, doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.01.042.
- Meck, W. H. & Church, R. M. (1987). Cholinergic modulation of the content of temporal memory. *Behavioral neuroscience*, *101*, 457-64.
- Meck, W. H., Church, R. M. & Olton, D. S. (1984). Hippocampus, time, and memory. *Behavioral neuroscience*, *98*, 3-22.
- Meck, W. H., Church, R. M., Wenk, G. L. & Olton, D. S. (1987). Nucleus basalis magnocellularis and medial septal lesions differentially impair temporal memory. *Journal of neuroscience*, *7*, 3505-11.
- Meck, W. H. & Macdonald, C. J. (2007). Amygdala inactivation reverses fear's ability to impair divided attention and make time stand still. *Behavioral neuroscience*, *121*, 707-20.
- Meck, W. H., Penney, T. B. & Pouthas, V. (2008). Cortico-striatal representation of time in animals and humans. *Current opinion in neurobiology*, *18*, 145-52.
- Melgire, M., Ragot, R., Samson, S., Penney, T. B., Meck, W. H. & Pouthas, V. (2005). Auditory/visual duration bisection in patients with left or right medial-temporal lobe resection. *Brain and cognition*, *58*, 119-24.

- Merritt, D. J., Casasanto, D. & Brannon, E. M. (2010). Do monkeys think in metaphors? Representations of space and time in monkeys and humans. *Cognition*, *117*, 191-202.
- Morillon, B., Kell, C. A. & Giraud, A.-L. (2009). Three stages and four neural systems in time estimation. *Journal of neuroscience*, *29*, 14803-11.
- Morrissey, G., Ho, M. Y., Wogar, M. A., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (1994). Effect of lesion of the ascending 5-hydroxytryptaminergic pathways on timing behaviour investigated with the fixed-interval peak procedure. *Psychopharmacology*, *114*, 463-468.
- Morrissey, G., Wogar, M. A., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (1993). Effects of lesions of the ascending 5-hydroxytryptaminergic pathways on timing behaviour investigated with an interval bisection task. *Psychopharmacology*, *112*, 80-85.
- Morrone, M. C., Ross, J. & Burr, D. C. (2005). Saccadic eye movements cause compression of time as well as space. *Nature neuroscience*, *8*, 950-4.
- Nobre, A. C., Correa, A. & Coull, J. T. (2007). The hazards of time. *Current opinion in neurobiology*, *17*, 465-70.
- Olton, D. S., Meck, W. H. & Church, R. M. (1987). Separation of hippocampal and amygdaloid involvement in temporal memory dysfunctions. *Brain research*, *404*, 180-8.
- Pariyadath, V. & Eagleman, D.M. (2008). Brief subjective durations contract with repetition. *Journal of vision*, *8*, 1-6.
- Pariyadath, V. & Eagleman, D. M. (2007). The effect of predictability on subjective duration. *PLoS ONE*, *2*, e1264, doi: 10.1371/journal.pone.0001264.
- Penney, T. B., Gibbon, J. & Meck, W. H. (2008). Categorical scaling of duration bisection in pigeons (*Columba livia*), mice (*Mus musculus*), and humans (*Homo sapiens*). *Psychological science*, *19*, 1103-9.
- Pöppel, E. (1997). A hierarchical model of temporal perception. *Trends in cognitive sciences*, *1*, 56-61.
- Rammsayer, T. H. (1999). Neuropharmacological evidence for different timing mechanisms in humans. *The quarterly journal of experimental psychology, Section B*, *52*, 273-86.
- Sackett, A. M., Meyvis, T., Nelson, L. D., Converse, B. A. & Sackett, a L. (2009). You're having fun when time flies: the hedonic consequences of subjective time progression. *Psychological science*, *21*, 111-7.
- Spencer, R. M. C., Zelaznik, H. N., Diedrichsen, J. & Ivry, R. B. (2003). Disrupted timing of discontinuous but not continuous movements by cerebellar lesions, *300*, 1437-9.
- Staddon, J. E. R. (2005). Interval timing: memory, not a clock. *Trends in cognitive sciences*, *9*, 312-4.
- Staddon, J. E. R. & Cerutti, D. T. (2003). Operant conditioning. *Annual review of psychology*, *54*, 115-44.
- Staddon, J. E. R. & Higa, J. J. (2006). Interval timing. *Nature reviews: Neuroscience*, *7*, 15-7.
- Stetson, C., Fiesta, M. P. & Eagleman, D. M. (2007). Does time really slow down during a frightening event? *PloS one*, *2*(12), e1295, doi: 10.1371/journal.pone.0001295.
- Sumbre, G., Muto, A., Baier, H. & Poo, M. (2008). Entrained rhythmic activities of neuronal ensembles as perceptual memory of time interval. *Nature*, *456*, 102-6.

- Szelag, E. (1997). Temporal processing disorders in patients with Broca's aphasia. *Neuroscience letters*, 235, 33-6.
- Tessmar-Raible, K., Raible, F. & Arboleda, E. (2011). Another place, another timer: marine species and the rhythms of life, 165-72.
- Tobin, S., Bisson, N. & Grondin, S. (2010). An ecological approach to prospective and retrospective timing of long durations: a study involving gamers. *PLoS ONE*, 5, e9271, doi: 10.1371/journal.pone.0009271.
- Ulbrich, P., Churan, J., Fink, M. & Wittmann, M. (2007). Temporal reproduction: further evidence for two processes. *Acta psychologica*, 125, 51-65.
- Walsh, V. (2003). A theory of magnitude: common cortical metrics of time, space and quantity. *Trends in cognitive sciences*, 7, 483-8.
- Wiener, M., Magaro, C. M. & Matell, M. S. (2008). Accurate timing but increased impulsivity following excitotoxic lesions of the subthalamic nucleus. *Neuroscience letters*, 440, 176-80.
- Wiener, M., Turkeltaub, P. & Coslett, H. B. (2010). The image of time: a voxel-wise meta-analysis. *NeuroImage*, 49, 1728-40.
- Wittmann, M. (2009). The inner experience of time. *Philosophical transactions of the Royal Society of London: Series B, Biological sciences*, 364, 1955-67.
- Wittmann, M. & Paulus, M. P. (2008). Decision making, impulsivity and time perception. *Trends in cognitive sciences*, 12, 7-12.
- Xuan, B., Zhang, D., He, S. & Chen, X. (2007). Larger stimuli are judged to last longer. *Journal of Vision*, 7, 1-5.
- Zakay, D. & Block, R. A. (1997). Temporal cognition. *Current directions in psychological science*, 6, 12-16.

9 Seznam použitých zkratek

Zkratka	Česky	Anglicky
ACh	acetylcholin	acetylcholine
DA	dopamin	dopamine
DAT	dopaminový transportér	dopamine transporter
FC	frontální kůra	frontal cortex
FF	fimbria, fornix	fimbria, fornix
FI	fixní interval	fixed interval
fMRI	funkční magnetická resonance	functional magnetic resonance imaging
L-DOPA	L-3,4-dihydroxyphenylalanin	L-3,4-dihydroxyphenylalanine
LTD	dlouhodobá deprese	long term depression
LTP	dlouhodobá potenciace	long term potentiation
mPFC	mediální prefrontální kůra	medial prefrontal cortex
NA	nucleus accumbens	nucleus accumbens
NBM	nucleus basalis magnocellularis	nucleus basalis magnocellularis
NMDA	N-methyl-D-asparagová kyselina	N-Methyl-D-aspartic acid
PFC	prefrontální kůra	prefrontal cortex
PI procedura	procedura vrcholu intervalu	peak interval procedure
rTMS	repetitivní transkraniální stimulace	repetitive transcranial stimulation
SBF	model striatálního rytmu	striatal beat-frequency model
SCN	suprachiasmatické jádro	suprachiasmatic nucleus
SN	substantia nigra	substantia nigra
STN	subthalamické jádro	subthalamic nucleus
TMS	transkraniální magnetická stimulace	transcranial stimulation