Bases neuronales du jugement d'ordre temporel chez le rat

Sloane Paulcan

▶ **To cite this version:**

Sloane Paulcan. Bases neuronales du jugement d'ordre temporel chez le rat. Sciences cognitives. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPASL089 . tel-03847749

HAL Id: tel-03847749
https://theses.hal.science/tel-03847749

Submitted on 10 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT

NNT : 2021UPASLO89

université PARIS-SACLAY

Bases neuronales du jugement d'ordre temporel chez le rat

Neuronal basis of temporal order judgment in rats

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 568 Signalisation et Réseaux Intégratifs en Biologie (BIOSIGNE)
Spécialité de doctorat : Sciences de la vie et de la Santé
Graduate School : Sciences de la vie et santé. Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée à l'Institut des Neurosciences de Paris-Saclay (Université Paris-Saclay, CNRS), sous la direction de **Valérie Doyère**, directrice de recherche et la co-direction de **Virginie Van Wassenhove**, directrice de recherche.

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 03 décembre 2021, par

Sloane PAULCAN

Composition du Jury

Jean-Marc EDELINE Directeur de recherche, Neuro-PSI, CNRS	Président
Jennifer COULL Chargée de recherche, Université d'Aix Marseille	Rapporteure et examinatrice
Claire MARTIN Chargée de recherche, Université de Paris Diderot	Rapporteure et examinatrice
Philippe ISOPE Directeur de recherche, INCI, CNRS	Examinateur
David ROBBE Directeur de recherche, Inmed, INSERM	Examinateur
Valérie DOYERE Directrice de recherche, Neuro-PSI, CNRS	Directrice de thèse
Virginie VAN WASSENHOVE Directrice de recherche, NeuroSpin, CEA	Co-directrice de thèse

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier Virginie Van Wassenhove et Valérie Doyère pour m'avoir encadrée durant cette thèse. Virginie, merci pour ton expertise, pour ta patience durant nos réunions sur l'analyse des enregistrements électrophysiologiques et pour tes conseils, à la débutante que je suis, concernant le codage Python. Valérie, merci pour m'avoir encadrée durant ces quatre années, merci pour tes conseils, ta confiance, ta ténacité, pour toutes ces discussions que l'on a eues et pour tout ce que tu m'as appris.

Merci également à Nicole El Massioui qui, avec son tablier de boucher et ses outils, m'a beaucoup aidée durant cette thèse. Merci aussi pour ta confiance aussi bien au laboratoire qu'en dehors. Merci à toi également Heather McLean, pour ta pédagogie durant toutes les années où tu m'as enseigné les bases des neurosciences. Merci aussi pour ta gentillesse, ta bienveillance, ta bonne humeur, ton humour et tes cookies avec lesquels je me suis régalée depuis que tu as rejoint notre équipe.

J'adresse également mes sincères remerciements aux membres du jury, Jennifer Coull, Claire Martin, Jean-marc Edeline, Philippe Isope et David Robbe pour avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse et ma soutenance. Merci pour votre intérêt pour mon sujet.

Je remercie également Marion Noulhiane et Srdjan Ostojic pour avoir suivi mon travail durant les comités de suivi de thèse, pour leurs conseils et leur regard extérieur qui n'ont fait qu'améliorer mon travail. Merci aux collaboratrices de cette ANR, Jennifer Coull et Anne Giersch. Nos réunions ANR ont été un réel plaisir, j'ai beaucoup aimé échanger avec vous et découvrir vos villes respectives.

Je remercie Nathalie, Bernadette et Cécile pour tous vos efforts, pour votre aide, vos conseils et les échanges que l'on a eus ensemble. Vous avez toujours été présentes pour moi et avec le sourire, même quand cela n'allait pas de votre côté.

Tadeusz, merci à toi pour ton aide en programmation python, pour ta patience, ta bonne humeur et tes conseils de psychologie.

Merci également à Jean-marc, Juliette et Elie, Laurine, Manon et Roseline. Vous avez su me distraire et me faire rire lors de nos pauses piquenique/pizza (une ou deux fois par mois, qui compte). Merci aussi pour les autres moments partagés ensemble.

Sylvie Granon, je voulais aussi te remercier chaleureusement. Depuis la L2 tu as été un mentor pour moi, gardant un œil à distance sur mes avancées, prodiguant tes conseils dès que j'en avais besoin. Tu m'as donné l'envie de faire une thèse et les moyens d'y parvenir. Tu m'as soutenue quand j'ai voulu partir à l'étranger pour mon stage de M2, tu m'as donné la confiance qui me manquait pour réaliser mes projets et tu continues de le faire. Pour tout cela je te remercie très sincèrement.

Un énorme merci plein d'amour à Lisa et Fanny. Merci pour les conseils, les pauses, les rires, pour avoir été présentes à tout moment et en toutes circonstances. Merci pour votre soutien, vos petits mots d'amour que j'ai gardés bien précieusement et toutes ces fois où vous êtes

venues en renfort pour me donner un coup de main. Il y a trop à dire, mais vous savez déjà tout. Merci à vous.

A toutes les personnes de l'institut qui m'ont aidée et avec qui j'ai échangé, merci à vous.

Un grand merci à Jean-Baptiste pour ton aide et pour avoir trouvé du temps à me consacrer. Tu m'as apporté beaucoup de calme et m'a redonné confiance lorsque j'en avais le plus besoin.

Merci à mes amies Emilie et Moane qui m'ont soutenue de loin et ont su ne pas me tenir rigueur pour mon manque de présence durant ces quatre années. Je me rattraperai.

Un merci à mes proches, marraine Dingo (Marie-Claude de ton prénom), qui m'apporte un énorme soutien même si tu ne t'en rends pas forcément compte. A Emeline qui me rappelle sans cesse qu'il ne faut pas s'oublier et que tout planifier à l'avance n'as pas de sens. A Rogelio-Alvin qui me répète que je peux tout accomplir et qui est toujours là dans les meilleurs comme les pires moments. Tu crois suffisamment aux autres pour qu'eux-mêmes croient en eux, n'arrête jamais. A Virginie, ma belle-sœur, qui a pris conscience de sa force et qui m'impressionne par son indépendance. Merci à vous.

Merci à vous Priscille et Romane, pour votre soutien en toutes circonstances et pour tout le reste.
Et enfin, merci à Fabien pour ton réconfort et ta confiance inconditionnelle en moi.

A Eugénie, qui m'a toujours poussé à me surpasser
A Prosper, pour qui se surpasser n'est pas important tant qu'on fait de son mieux
A Priscille et Romane, les témoins de toutes mes réussites et de tous mes échecs
Et à Fabien, pour qui l'échec n'existe pas.

Table des matières

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GENERALE 1

I. DEFINITION DE L'ORDRE TEMPOREL 3

A. Historique et théories modernes 3

1. 1796- Premières observations de l'ordre temporel 3
2. Loi de « Prior entry » de Titchener et première étude de l'ordre temporel 4
3. Théories des mécanismes de jugement de l'ordre temporel 7
   i) Distinction simultanéité, asynchronie et ordre temporel 8
   ii) La théorie des canaux indépendants et du système central 9
4. Théories des mécanismes neuropsychologiques de la perception des durées 11
   i) Le modèle de l'horloge interne de Treisman 13
   ii) Le modèle pacemaker-accumulateur et la théorie du temps scalaire (SET) 13
   iii) Modèle d'oscillations multiples 15
   iv) Modèles récents 17

B. Délimitations de l'ordre temporel 18

1. Simultanéité *vs.* Ordre temporel : distinctions paradigmatiques 18
   i) Définition 18
   ii) Différences SJ / TOJ 21
   iii) Intégration multisensorielle 23
   iv) Cas particulier du langage 24
2. Distinctions théoriques de l'ordre temporel 25
   i) Ordre sériel 25
   ii) L'ordre des séquences 26
   iii) Différences entre le jugement de causalité chez l'humain et ordre temporel 27

C. Pathologies 30

1. Dyslexie 30
2. Troubles du spectre autistique (ASD) 31
3. Schizophrénie (SZ) 32

II. BASES NEURONALES DE LA PERCEPTION DE L'ORDRE TEMPOREL 34

A. Perception audiovisuelle 34

1. Chez l'humain 34
   i) Le système auditif 34
   ii) Le système visuel 35
2. Chez l'animal 38
   i) Le système auditif 38
   ii) Le système visuel 38
3. Délai de perception audiovisuelle 39

B. Substrats neuronaux de l'ordre temporel 43

1. Chez l'humain 43
   i) Aires cérébrales 43
   ii) Oscillations 45
   iii) Neuromodulateurs 46
2. Etudes chez le rongeur 48
   i) Première étude chez le rat : Kosiba & Logan, 1978 48
   ii) Etude chez la souris 50
   iii) Deuxième et troisième études chez le rat : Schormans et al., 2017 et 2018 53

III. CONCLUSION ET OBJECTIFS DE LA THESE 56

CHAPITRE 2 : ARTICLE 59

I. ABSTRACT 62

II. INTRODUCTION 63

III. MATERIALS AND METHODS 66

IV. RESULTS 73

V. DISCUSSION 86

VI. SUPPLEMENTARY FIGURES 91

VII. REFERENCES 99

CHAPITRE 3 : CORRELATS NEURONAUX DE L'ORDRE TEMPOREL 105

I. I- INTRODUCTION 107
A. *Le cortex préfrontal (CPF)* 107
B. *Le striatum* 109
C. *L'hippocampe* 111
D. *Autres structures* 112
1. Cortex pariétal et les jonctions temporo-pariétales 112
2. Cervelet 113
II. II- MATERIELS ET METHODES 116
A. *Immunohistochimie* 116
1. Sujets 116
2. Appareillages 116
3. Tâche comportementale 117
4. Habituation magasin 117
5. Appui levier 118
6. Choix forcé 118
i) 50/50 118
ii) Choix libre P1 – P2 – P3 – P4 119
7. Test 121
8. Perfusion 122
9. Immunohistochimie 122
10. Analyse des cellules c-*Fos* positives 124
i) Assemblage d'images 124
ii) Comptage des cellules c-*Fos* positives 125
iii) Cartographie de la densité des cellules c-Fos 125
B. *2- Electrophysiologie* 127
1. Sujets 127
2. Appareillage et tâche comportementale 127
3. Implantation des électrodes dans les structures d'intérêts 129
i) Fabrication des électrodes d'enregistrements et de référence 129
ii) Chirurgie 130
4. Réentraînement et habituation au système d'enregistrement. 131
5. Enregistrements 132
6. Vérification du bon emplacement des électrodes par coloration de Nissl 133
7. Traitement du signal 137
III. RESULTATS 138
A. *Immunohistochimie* 138
1. Apprentissage 138
2. Equilibre des 4 sous-groupes 139
3. Jour du test 140
4. Nombre de cellules c-*Fos* 144
i) Cartographie de la densité des cellules c-*Fos* (+) dans le cortex préfrontal 144
ii) Analyse par couches cellulaires 146
B. *Electrophysiologie* 147
IV. DISCUSSION 151

CHAPITRE 4 : CONCLUSION ET DISCUSSION GENERALE 157

I. DISCUSSION DES RESULTATS 159
II. PERSPECTIVES 161

REFERENCES 167

ANNEXES 228

I. ANNEXE 1 : ASSEMBLAGE D'IMAGES PRISES AU MICROSCOPE OPTIQUE 230
II. ANNEXE 2 : DELIMITATION DU CORTEX PRELIMBIQUE ET TRAITEMENTS D'IMAGES POUR LE COMPTAGE DES CELLULES C-*FOS* (+) 231
III. ANNEXE 3 : DETAIL DE PROGRAMMATION POUR LE TRAITEMENT DES LFP ET L'ANALYSE EN TEMPS-FREQUENCE 234

Liste des figures

Chapitre 1 : introduction générale

Figure 1.1 : Idéalisation des résultats de Sybil Stone, 1926 sur l'Effet de « Prior entry » durant une tâche de jugement d'ordre temporel de stimuli audio-tactile.

Figure 1.2 : Schéma explicatif de l'impact de l'attention sur la perception de l'ordre temporel.

Figure 1.3 : Théorie des canaux indépendants et de la structure centrale.

Figure 1.4 : Trois catégories de temps pour le « timing ».

Figure 1.5 : Schéma illustrant le modèle du temps scalaire.

Figure 1.6 : Schéma illustrant le modèle d'oscillations multiples.

Figure 1.7 : Modélisation des résultats d'une tâche de jugement d'ordre temporel et de simultanéité pour des paires de stimuli audiovisuels.

Figure 1.8 : Illustration du protocole de jugement de causalité de Michotte (launching paradigm).

Figure 1.9 : Illustration d'un protocole de jugement de causalité et d'ordre temporel.

Figure 1.10 : Structure de l'oreille et de la cochlée.

Figure 1.11 : Représentation d'une coupe transversale de l'œil et organisation laminaire de la rétine

Tableau 1.1 : Vitesse du son dans l'air en fonction de la température et de l'humidité.

Figure 1.12 : temps que prennent des stimuli audiovisuels synchrones à atteindre les cortex sensoriels auditifs et visuels primaires en fonction de la distance émetteur / récepteur.

Figure 1.13 : Schéma des processus pouvant expliquer la perception synchrone des stimuli audiovisuels présentés de façon simultanée à une distance inférieure à l'horizon de simultanéité.

Figure 1.14 : Régions spécifiquement activées lors d'une tâche de jugement d'ordre temporel audiovisuel par rapport à une tâche de simultanéité.

Tableau 1.2 : Conditions expérimentales pour les 6 groupes de rats de l'étude de Kosiba et al. (1978)

Figure 1.15 : Schéma du dispositif expérimental et du déroulement d'un essai durant la tâche de jugement de l'ordre temporel tactile chez la souris.

Figure 1.16 : Schéma explicatif de la tâche comportementale et résultats individuels obtenus au test psychométrique

Figure 1.17 : PSS et JND obtenus après variation d'intensité auditive lors de la tâche de TOJ audiovisuelle.

Chapitre 2 : Article

Figure 1: description of the behavioural task and protocol chronology

Figure 2: Audiovisual temporal order task: G2 reached the success criterion faster than G1 during training, with a tendency to better learn the reversal

Figure 3: Sequential effects: G2 rats displayed serial dependency of the preceding trial (n–1) on the current trial (n). Results from P4.

Figure 4: Temporal order bias in G1.

Figure 5: Psychophysics of temporal order: G2 rats showed large interindividual variability, better accuracy but less sensitivity to order detection than G1.

Figure 6: The behavioral protocol determines the sequential effect and the number of days to criterion.

Supplementary figure 1: Detailed performances of all rats from both groups (*N* = 30) at each step of the protocols.

Supplementary figure 2 : The sequential effect in G2 (and the absence of effect in G1) was maintained when all rats were analyzed (results from P4).

Supplementary figure 3: Response latency to the sequential test for both groups (G1, *N* = 9; G2, *N* = 13) during P4.

Supplementary figure 4 : The sequential effect in G2 (*N* = 13) (and the absence of effect in G1; *N* = 9) was preserved with protocol 3.

Supplementary figure 5: All rats in G1 exhibited a temporal order bias towards responding "VA" after the presentation of a single stimulus

Supplementary figure 6: Individual psychometric fits.

Chapitre 3 : Corrélats neuronaux de l'ordre temporel

Figure 3.1 : Visualisation du cortex préfrontal du rat depuis les bulbes olfactifs jusqu'au point Bregma (axe rostro-caudal) et coupe coronale à l'antéro-postériorité Bregma +3,2 mm.

Figure 3.2 : Sous-divisions fonctionnelles du striatum chez l'humain et le rongeur

Figure 3.3 : Description des structures hippocampiques dorsales.

Figure 3.4: Schéma de la boîte de comportement

Tableau 3.1: Récapitulatif des différents protocoles utilisés durant l'apprentissage de la tâche de jugement d'ordre temporel.

Tableau 3.2 : Récapitulatif des protocoles comportementaux utilisés pour chaque sous-groupe le jour de la séance de test

Figure 3.5 : Représentation des coupes coronales de cortex préfrontal selon les différentes antéro-postériorités choisies

Tableau 3.3 : Récapitulatif des protocoles de l'étude électrophysiologique à partir de P3

Figure 3.6: Schéma d'une électrode d'enregistrement et d'une électrode de référence

Figure 3.7: Description du système enregistrement sans fil (Multichannel system, MCS) et du système de liaison créé pour permettre la connexion aux électrodes implantées chez le rat.

Figure 3.8 : Exemple de coupes montrant l'emplacement des électrodes

Figure 3.9 : Schéma des coupes coronales sur lesquelles sont représentées les pointes des électrodes correctement implantées

Figure 3.10: Performance des 31 rats durant l'apprentissage des 4 protocoles de la tâche comportementale.

Figure 3.11 : Performance des 4 sous-groupes durant les dernières séances d'apprentissage P4 précédant le jour de test.

Figure 3.12 : Performances des rats du sous-groupe A durant le test par rapport au dernier jour d'entraînement.

Figure 3.13 : Performances des rats du sous-groupe B durant le test par rapport au dernier jour d'entraînement.

Figure 3.14 : Performances des rats du sous-groupe C durant le test par rapport au dernier jour d'entraînement.

Figure 3.15 : Performances des rats du sous-groupe D durant le test par rapport au dernier jour d'entraînement.

Figure 3.16 : Cartographie de la densité de cellules c-*Fos* (+) dans le cortex prélimbique des 4 sous-groupes.

Figure 3.17 : Résultats de l'analyse par couches cellulaire dans le PrL pour les sous-groupes.

Figure 3.18 : Modulation des basses fréquence (1 – 40 Hz) du signal LFP en fonction du temps (s) dans le cortex préfrontal (PrL), le striatum dorsomédian (CPu) et le CA3 durant la présentation des essais AA, VV, AV et VA.

Figure 3.19 : Modulation des hautes fréquence (55 – 95 Hz) du signal LFP en fonction du temps (s) dans le cortex préfrontal (PrL), le striatum dorsomédian (CPu) et le CA3 durant la présentation des essais AA, VV, AV et VA pour un rat.

Figure annexe 1 : Méthode utilisée pour l'assemblage des images prises au microscope optique (x10) afin de reconstituer une coupe histologique du cortex préfrontal via l'utilisation de « Grid/ collection stitching » du logiciel Fiji

Figure annexe 2 : Résultat obtenu par la méthode d'amélioration de la qualité de l'image avant comptage des cellules marquées

Figure annexe 3 : Visualisation des trois images obtenues après traitement sur lesquelles le comptage des cellules c-*Fos* positives est réalisé

Liste des abréviations

A = Auditif

ASD = Troubles du spectre autistique

CPF = Cortex préfrontal

CPu = Caudoputamen

CJ= Jugement de collision

CGL = corps genouillé latéral

CGM = corps genouillé médian

FIT = Fenêtre d'intégration temporelle

IRMf = Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle

JND = Différence juste perceptible

PER = Point d'égalité réel

PES = Point d'égalité subjectif

PSR = Point de simultanéité réel

PSS= Point de simultanéité subjectif

PtA = Cortex pariétal

SJ = Jugement de simultanéité

SZ = schizophrènie

SOA = « Stimulus onset asynchrony »

T = Tactile

tDCS = « transcranial alterating current stimulation »

TOJ = Jugement d'ordre temporel

V = Visuel

Chapitre 1 : Introduction générale

I. Définition de l'ordre temporel

L'ordre temporel est le terme employé pour définir des événements ordonnés chronologiquement. Cela suppose que ces événements sont indépendants les uns par rapport aux autres, tout en s'inscrivant dans l'écoulement objectif (chronométrage) ou subjectif du temps (le temps perçu). Ainsi, le moment de perception de chaque événement ou stimulus va définir son ordre au cours du temps. Afin de mieux comprendre cette notion, un contraste peut être fait avec un ordre de succession de stimuli. Dans cette dernière, ce n'est plus la chronologie qui est estimée, mais la position d'un stimulus par rapport à un autre (un stimulus C succède un stimulus B qui lui-même, succède un stimulus A). L'échelle temporelle entre ces stimuli est alors relativement peu importante par rapport à la relation d'interdépendance qui est créée.

La perception de l'ordre temporel dépend d'une multitude de facteurs : la durée des événements (jours, minutes, secondes), de leur nature (stimuli visuels, auditifs, multisensoriels), de l'attention du sujet, des connaissances, des croyances… Chaque individu, humain comme animal, utilise, entre autres, l'ordre des stimuli de l'environnement pour construire une représentation mentale dynamique de ce qui l'entoure. Grâce à cela, une prise de décision adaptée aux situations est possible.

A. Historique et théories modernes

1. 1796- Premières observations de l'ordre temporel

En 1796, un astronome anglais, Nevil Maskelyne, de l'Observatoire royal de Greenwich, dû renvoyer son assistant, David Kinnerbrook, pour s'être trompé de 800 ms dans l'estimation du transit de Vénus, à travers un télescope. A cette époque, la méthode utilisée pour calculer les déplacements stellaires était celle du « eye-and-ear » qui consistait à compter le nombre de secondes (stimulus auditif produit par le tic-tac d'une horloge) que prend un objet céleste à passer d'une position A à une position B (stimulus visuel représenté par un marqueur méridien au niveau du télescope). Maskelyne estimait qu'une déviation de 800 ms était inacceptable et démontrait un manque de rigueur de la part de son assistant (rapporté par Mollon & Perkins, 1996). Quelques années plus tard, Friedrich Wilhelm Bessel, un astronome mathématicien allemand, ayant entendu parler de la mésaventure de

Kinnerbrook, entreprit de tester les différences systématiques d'estimation de mouvements stellaires. Avec l'aide de plusieurs astronomes, il démontra que les erreurs de chronométrage étaient dépendantes de l'observateur et appela ce phénomène les « équations personnelles » (Sanford, 1888). Notons ici que ce terme regroupe énormément de concepts neurologiques, anatomiques et psychologiques qui seront, au cours des siècles prochains, largement étudiés et documentés. Ces équations personnelles ne furent étudiées qu'à partir de 1879 dans le premier laboratoire de psychologie expérimentale (rapporté par Boring, 1950) créé par Wilhelm Wundt à Leipzig (Wundt, 1902 et rapporté par Nicolas, 2005). Wundt utilisa un appareil à pendule afin de créer une tâche comportementale inspirée de la méthode « eye and ear ». Ainsi, les sujets devaient renseigner la position d'un stimulus visuel en mouvement (une aiguille d'horloge) au moment de la perception d'un stimulus auditif (rapporté par Baldo et al., 2007). Cette tâche fut nommée « complicated experiment » car elle impliquait des stimuli multimodaux continus (visuels) et ponctuels (auditifs). Wundt démontra ainsi que les équations personnelles différaient à la fois au niveau des latences de réponse, mais aussi en fonction de l'attention que chaque sujet porte envers une modalité sensorielle par rapport à une autre (rapporté par Boring, 1953). Par la suite, ces résultats furent repris par l'un des étudiants de Wundt : Edward Bradford Titchener, célèbrement connu pour avoir décrit l'effet de l'attention sélective, posant les bases de ce qui deviendra ensuite l'Effet de « Prior Entry ». De cet effet découla la première expérience d'ordre temporel chez l'Homme réalisée par Sybil Stone en 1926. Fait surprenant, le protocole expérimental décrit dans cette étude pionnière est pratiquement identique à celui encore utilisé de nos jours.

2. Loi de « Prior entry » de Titchener et première étude de l'ordre temporel

L'Effet de « Prior entry » stipule que si l'attention est dirigée vers une modalité sensorielle spécifique, le sujet sera biaisé à percevoir cette modalité en premier, par rapport à une autre modalité vers laquelle l'attention ne serait pas dirigée (voir la revue de Spence & Parise, 2010; Titchener, 1908). Par exemple, supposons que Maskelyne en 1796 ait attribué plus d'attention au stimulus visuel (le déplacement de Vénus) alors que son assistant ait dirigé son attention vers les stimuli auditifs (seconde de l'horloge). Selon l'Effet de « Prior entry », Maskelyne devrait percevoir un déplacement accéléré de la planète car son attention est dirigée vers ce stimulus, alors que Kinnerbrook devrait, quant à lui, percevoir les stimuli

auditifs en premier, entraînant un ralentissement de la perception du déplacement de la planète. L'ordre de perception des stimuli visuels et auditifs pourrait donc être modifié du fait de l'attention du sujet vers une modalité sensorielle plutôt qu'une autre.

À la suite de la publication de sa conférence, Titchener ne tarda pas à être contredit. Le premier à le faire fut Dunlap, en 1910, qui conclut que les différences de jugement étaient dues à des artefacts de mesure provenant de mouvements des yeux pendant la tâche (stimulus visuel en mouvement continu) et non d'un effet de l'attention portée vers un stimulus en particulier (Dunlap, 1910). En effet, ce que décrit ici Dunlap en 1910 est en partie vrai. L'utilisation d'un stimulus visuel en mouvement, sans signal d'avertissement préalable, fait intervenir l'effet Fröhlich qui sera formulé quelques années plus tard en 1923. Cet effet stipule que si un stimulus visuel en mouvement entre abruptement dans le champs visuel d'un sujet, sa localisation d'origine sera biaisée dans le sens du mouvement de cet objet (Müsseler & Aschersleben, 1998). Il est donc justifié que Dunlap ait trouvé de tels résultats, la tâche comportementale n'étant pas optimisée à l'étude de l'Effet de « Prior entry » uniquement. L'une des méthodes couramment utilisée de nos jours pour éviter cet effet est l'utilisation d'un signal d'avertissement renseignant le début d'un essai.

Une amélioration conséquente est apportée en 1926 par Stone qui conçoit une première tâche, alliant jugement de simultanéité et jugement d'ordre temporel (Stone., 1926). Dans ce protocole, les mouvements continus du stimulus visuel ont été éliminés au profit de jugement de simultanéité ou de successivité de stimuli auditifs et tactiles (stimulations cutanées). Un signal d'avertissement est présenté avant la paire de stimuli, permettant d'informer les sujets sur le début imminent d'un essai. Les participants (N = 3) sont soumis à des **stimuli tactiles et auditifs séparés par différents intervalles** : ± 60, ± 30 ou 0 σ (valeurs négatives lorsque le stimulus tactile est présenté avant l'auditif et positives lorsque l'auditif est présenté avant le tactile et où σ représente l'unité de temps, renseignée de cette façon dans leur étude, car elle ne peut être calculée précisément). Les sujets doivent rapporter lequel des stimuli tactile ou auditif a été perçu en premier, ou encore si les deux stimuli ont été présentés en même temps. Les expérimentateurs vont aussi demander aux participants de **diriger leur attention** vers un stimulus spécifique (le toucher ou le son) afin de tester l'Effet de « Prior entry ». Les résultats obtenus sont représentés sous forme de tableau où les fréquences de réponses constituent les **fonctions psychométriques** des individus. Ce

tableau a été repris dans l'étude de Sternberg et al. (1971) et est présenté en **Figure 1.1**.

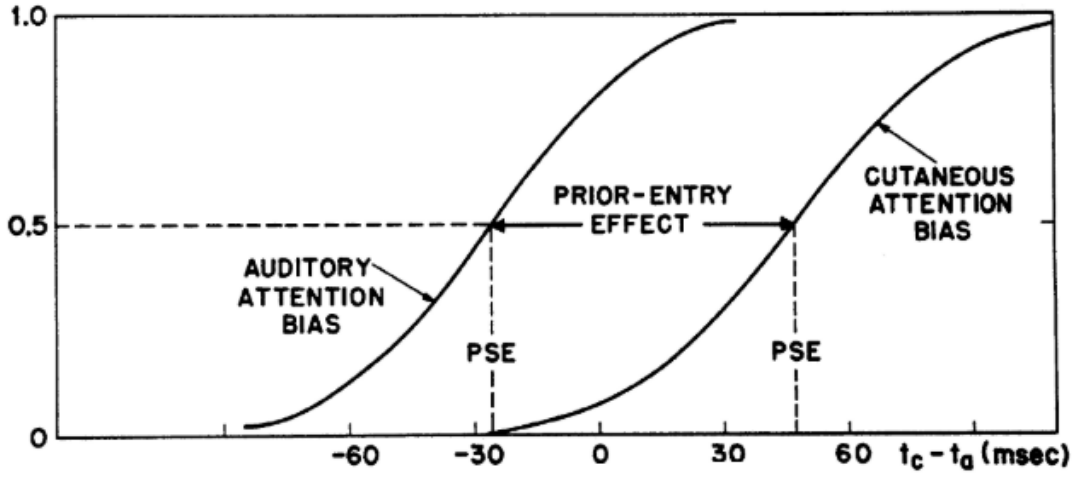


Figure 1.1 : Idéalisation des résultats de Sybil Stone, 1926 sur l'Effet de « Prior entry » durant une tâche de jugement d'ordre temporel de stimuli audio-tactile. La probabilité de réponse « auditif – tactile » de trois participants est représentée en fonction des intervalles entre les stimuli (ms). Une déviation de la courbe psychométrique et du point d'égalité subjective (PSE pour « Point of Subjective Equality ») démontre un effet de Prior entry lorsque l'attention est dirigée vers une des deux modalités sensorielles. Selon Sternberg et Knoll, 1971.

Stone démontre que les sujets ayant été prédisposés à détecter le stimulus tactile perçoivent ce stimulus en premier et ce même durant une synchronie physique des stimuli à 0 σ. De la même façon, lorsque l'attention est dirigée vers le stimulus auditif, les sujets perçoivent ce stimulus en premier (voir illustration **figure 1.1**). Ils définissent **le Point d'Egalité Subjective** (**PES** ou **PSE** pour les anglo-saxons), différent du **Point d'Egalité Réelle** (**PER** = 0 σ), comme l'intervalle pour lequel les sujets détectent une synchronie des stimuli (voir explications **figure 1.2**). Un PES de +23,63 σ est trouvé lorsque l'attention est dirigée vers le stimulus tactile contrairement à un PES de -17,30 σ lorsque l'attention est dirigée vers l'auditif. Ainsi, si l'attention est dirigée vers le stimulus tactile et que la paire de stimuli présentée a un intervalle inférieur à la PES (par exemple avec un intervalle de +10 σ), le sujet peut percevoir l'ordre tactile – auditif alors même que l'ordre physique des stimuli est auditif – tactile. L'Effet de « Prior entry » est calculé par la différence de PES entre ces deux conditions où l'attention est dirigée.

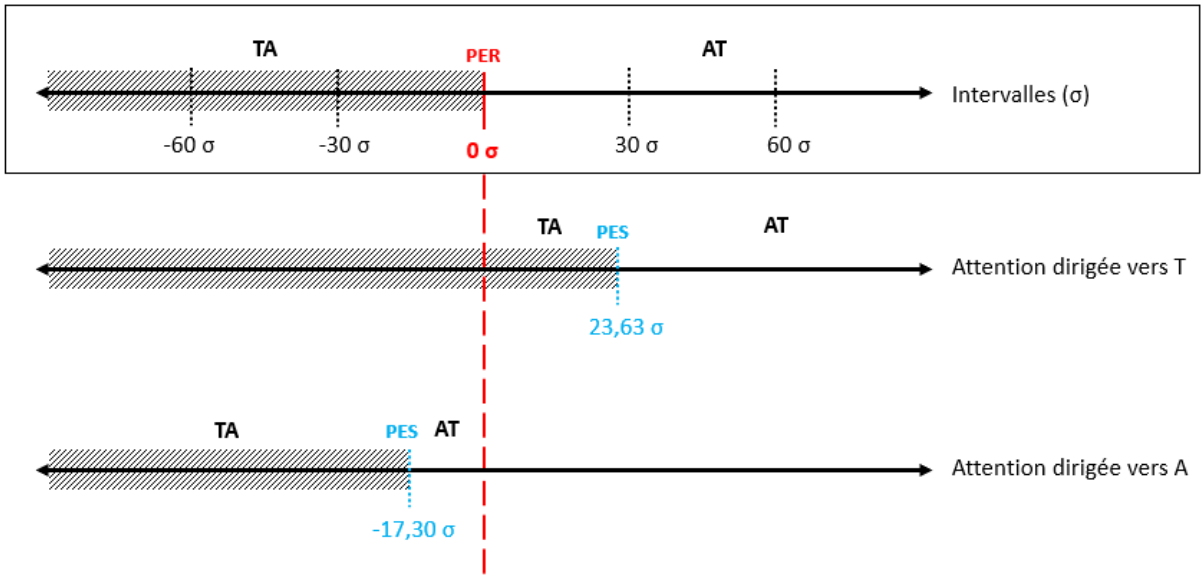


Figure 1.2 : Schéma explicatif de l'impact de l'attention sur la perception de l'ordre temporel. L'encadré représente l'ordre physique des stimuli auditifs (A) et tactiles (T). Les intervalles de temps négatifs correspondent à l'ordre TA, alors que les intervalles positifs correspondent à l'ordre AT. Lorsque l'attention est dirigée vers le stimulus T, les sujets sont biaisés à percevoir ce stimulus en premier (ordre TA). Le stimulus A doit donc être présenté bien avant le stimulus T afin que l'ordre AT soit rapporté. Lorsqu'un intervalle de + 23,63 σ (correspondant au point d'égalité subjectif, PES) sépare les deux stimuli, les sujets rapportent percevoir une simultanéité. Il est donc nécessaire d'avoir un intervalle entre les stimuli A et T supérieur à 23,63 σ pour que l'ordre AT soit correctement perçu. De même, lorsque l'attention est dirigée vers A, les sujets sont biaisés à percevoir ce stimulus en premier (ordre AT). Il est donc nécessaire d'avoir un intervalle entre les stimuli T et A supérieur à 17,30 σ pour que l'ordre TA soit correctement perçu. L'attention modifie donc la perception de l'ordre des stimuli.

Non seulement les auteurs démontrent un Effet de « Prior entry », confirmant la théorie de Titchener, mais ils décrivent pour la première fois une tâche de jugement d'ordre temporel. De plus, ils démontrent ici que l'ordre temporel perçu peut être inversé en fonction de **l'état attentionnel** du sujet.

3. Théories des mécanismes de jugement de l'ordre temporel

Au début des années 60, les problématiques de recherche étaient surtout centrées sur les mécanismes neuronaux impliqués dans la perception des signaux, leur transmission vers les cortex primaires jusqu'à la réponse motrice du sujet. Ainsi, s'inscrivant dans les thématiques de l'époque, la question liée à l'ordre temporel la plus étudiée consistait à déterminer l'intervalle minimum nécessaire entre la présentation de deux stimuli pour

permettre à la fois une détection d'ordre et un traitement correct de cet ordre.

i) Distinction simultanéité, asynchronie et ordre temporel

Beaucoup d'études ont été réalisées afin de définir le seuil de détection de l'ordre temporel. De façon surprenante, ces études ont permis de définir deux seuils : celui de l'asynchronie et celui de l'ordre temporel. **Le seuil d'asynchronie** permet de discriminer les stimuli synchrones (en-dessous du seuil) de stimuli perçus de façon asynchrone (au-dessus du seuil) sans pour autant permettre une détection de l'ordre temporel. Les études montrent que ce seuil dépend de plusieurs critères comme la modalité sensorielle ou la localisation des stimuli. Ainsi, plusieurs études ont démontrer qu'un intervalle de 2 ms était nécessaire pour permettre, non plus une perception de synchronie, mais d'asynchronie de stimuli auditifs (Hirsh, 1959). Pour des paires de stimuli visuels, l'intervalle minimum est de 44 ms (Hirsh & Sherrick, 1961). Gescheider (1965) a démontré que, pour distinguer une asynchronie de stimuli tactiles, l'intervalle doit être compris entre 1 ms et 11 ms, dépendant de la localisation des stimulations tactiles.

Le seuil d'ordre temporel correspond à l'intervalle minimum nécessaire afin de permettre une distinction d'ordre des stimuli. Hirsh & Sherrick (1961) démontrent que pour atteindre 75 % de bonnes réponses dans une tâche d'ordre temporel utilisant des stimuli auditifs, visuels et tactiles, un intervalle de 20 ms minimum est nécessaire (répliqué par R. Efron, 1963). Pour obtenir 98 % de réponses correctes, cet intervalle doit être de 40 ms. Contrairement au seuil d'asynchronie, le seuil d'ordre temporel est indépendant de la nature des stimuli (Fujisaki & Nishida, 2009; Hill & Bliss, 1968; Hirsh & Sherrick, 1961; Kanabus et al., 2002; Pastore & Farrington, 1996; Wittmann & Pöppel, 1999).

Cette distinction entre les seuils d'asynchronie et d'ordre temporel suppose qu'une détection d'asynchronie n'entraîne pas pour autant un traitement de l'ordre temporel. Plusieurs études démontrent en effet qu'une détection d'asynchronie est suffisante pour permettre de réaliser un jugement de simultanéité, mais insuffisante pour un jugement d'ordre temporel, qui nécessiterait des processus additionnels (Basharat et al., 2018; Hirsh & Sherrick, 1961; Love et al., 2013; Shore et al., 2005). Nous développerons ce sujet plus en détails dans la partie **I.B.1.**

Ces découvertes conduisirent à l'élaboration de la théorie des canaux indépendants et

du système centralisé que nous allons maintenant développer.

ii) La théorie des canaux indépendants et du système central

En 1973, Sternberg & Knoll proposèrent la théorie du mécanisme central et des canaux indépendants. Cette théorie suppose l'existence d'un mécanisme ou structure centrale qui serait un lieu de convergence d'informations sensorielles en provenance des canaux indépendants constituant les cortex sensoriels primaires (R. Efron, 1963). Ainsi, lorsque deux stimuli multisensoriels sont présentés, chaque stimulus va être transduit, puis transmis vers une zone appropriée du cerveau par deux **canaux indépendants** l'un de l'autre. Une modalité sensorielle est traitée par un canal (voir la **figure 1.3**). **Le temps d'arrivée** des signaux au niveau du **mécanisme décisionnel central** est variable selon la modalité sensorielle, car dépendant des **latences d'arrivée** (représentés par une **variable aléatoire R**). **La fonction de décision** réalisée par le mécanisme central va alors permettre d'ordonner les stimuli en fonction des différents temps d'arrivée.

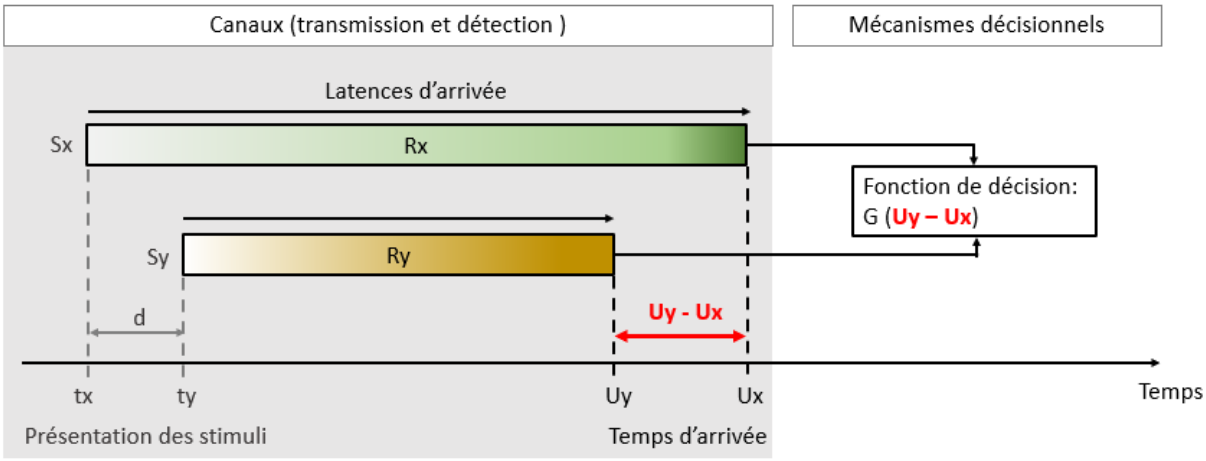


Figure 1.3 : Théorie des canaux indépendants et de la structure centrale. Suite à la présentation des stimuli Sx au temps tx, puis Sy au temps ty, les signaux sont transmis par des canaux indépendants jusqu'à la structure centrale. Le temps que mettent les signaux à être transmis dépend de leur latence d'arrivée, représenté par les variables aléatoires Rx et Ry, et de leur temps d'arrivée (Ux et Uy). La détection de l'ordre des signaux est ensuite faite par la fonction de décision (G). A partir de Sternberg & Knoll, 1973.

Cette théorie s'accorde avec plusieurs modèles préexistants. Tout d'abord, celle des **latences d'arrivée**, proposée suite à une étude de Gibbon et Rutschmann en 1969. Dans cette étude, les auteurs ont comparé les temps d'apparition de stimuli visuels (occurrence time)

avec les temps de réaction, c'est-à-dire le temps minimal que prend un sujet à percevoir et à répondre aux stimuli. Une différence systématique fut trouvée entre ces deux mesures, ce qui amena les auteurs à conclure que le biais observé était causé par une différence de latence du système récepteur (Gibbon & Ruth, 1969). Allan (1975) décrit quant à lui les **latences perceptuelles**, basées sur les mêmes observations de différence de temps d'apparition et de perception d'un ordre temporel. La variabilité trouvée dans les latences perceptuelles serait, selon lui, la cause des erreurs de jugement de successivité et d'ordre (Allan, 1975; Allan & Kristofferson, 1974; Gibbon & Ruth, 1969). De plus, la **théorie des moments perceptifs** peut aussi être mise en relation avec celle des latences perceptuelles. Cette théorie propose que des stimuli perçus comme appartenant à différents « moments » seront ordonnés dans le temps. Dans le cas contraire, une simultanéité sera détectée. Supposons que ces « moments » soient liés au temps d'arrivée des signaux au niveau de la structure centrale, leur détection serait donc dépendante des latences perceptuelles (Baron & Health, 1969; Pöppel, 1997).

Un autre modèle est celui du « **switch d'attention »**, en relation directe avec l'Effet de « Prior entry ». Ce modèle propose l'existence d'un mécanisme de chronométrage interne qui génère des points successifs à intervalles égaux dans le temps (toutes les q ms) indépendamment de la présentation de stimuli externes. L'attention, qui serait un processus phasique, serait commutée d'un canal indépendant à un autre à un certain moment. Ce commutateur (« switch ») peut être dépendant de l'environnement, mais un temps minimal est requis avant toute commutation. Ainsi, lors de la présentation de stimuli successifs, il est nécessaire que l'attention soit dirigée vers un canal spécifique pour détecter le premier stimulus. Puis l'attention doit commuter vers le second canal pour percevoir le second stimulus (stimuli multisensoriels) et permettre la détection de leur ordre temporel. Les erreurs de jugement seraient donc dues au temps d'attente avant commutation de l'attention d'un canal à l'autre (Kristofferson, 1967 ; Allan, 1975 ; Allan, 1978). Ces modèles supposent que les mécanismes en amont de la structure centrale sont responsables des variabilités trouvées dans les tâches de jugement d'ordre et de simultanéité. La structure centrale contrôlerait quant à elle la précision de la détection de l'ordre temporel d'où les seuils de détection d'ordre inchangés pour différentes modalités sensorielles (auditives, visuelles et tactiles).

Le modèle du commutateur d'attention, et plus particulièrement le concept du chronomètre interne, fut repris et inclus dans les théories de perception des durées. Bien qu'il

ne s'agisse pas d'ordre temporel, les mécanismes décrits peuvent aussi s'y appliquer.

4. Théories des mécanismes neuropsychologiques de la perception des durées

Des théories plus générales de la perception du temps par l'Homme furent proposées dès 1963 (Treisman, 1963). Le « timing » est un terme regroupant divers processus neurobiologiques impliqués dans la perception, le traitement ou l'estimation du temps. Il est le plus souvent étudié via trois types de tâche : l'estimation de la durée d'un événement, la prédiction du début ou de la fin d'un événement et, pour finir, notre sujet d'intérêt, l'ordre dans lequel un stimulus a été présenté par rapport à un autre (Coull et al., 2011). Ces événements, ou stimuli, ayant plusieurs durées ou intervalles, ne sont pas traités avec la même précision et par les mêmes systèmes neuronaux. C'est pourquoi trois catégories de temps ont été définies : le « timing » des millisecondes (durées inférieures à une seconde), « l'interval timing » (durées allant de la seconde à quelques heures) et le « timing » circadien (durée de 24 h). Comme illustrés dans la **figure 1.4**, différents comportements, mécanismes neuronaux et structures cérébrales sont impliqués dans la perception du temps pour chaque catégorie (Buhusi & Meck, 2005). Dans cette thèse, nous laisserons de côté la partie temps circadien, trop éloignée de notre sujet. Certaines études que nous mentionnerons feront référence à des durées de stimuli de l'ordre de la minute, mais notre intérêt principal se trouve dans des stimuli de quelques centaines de millisecondes.

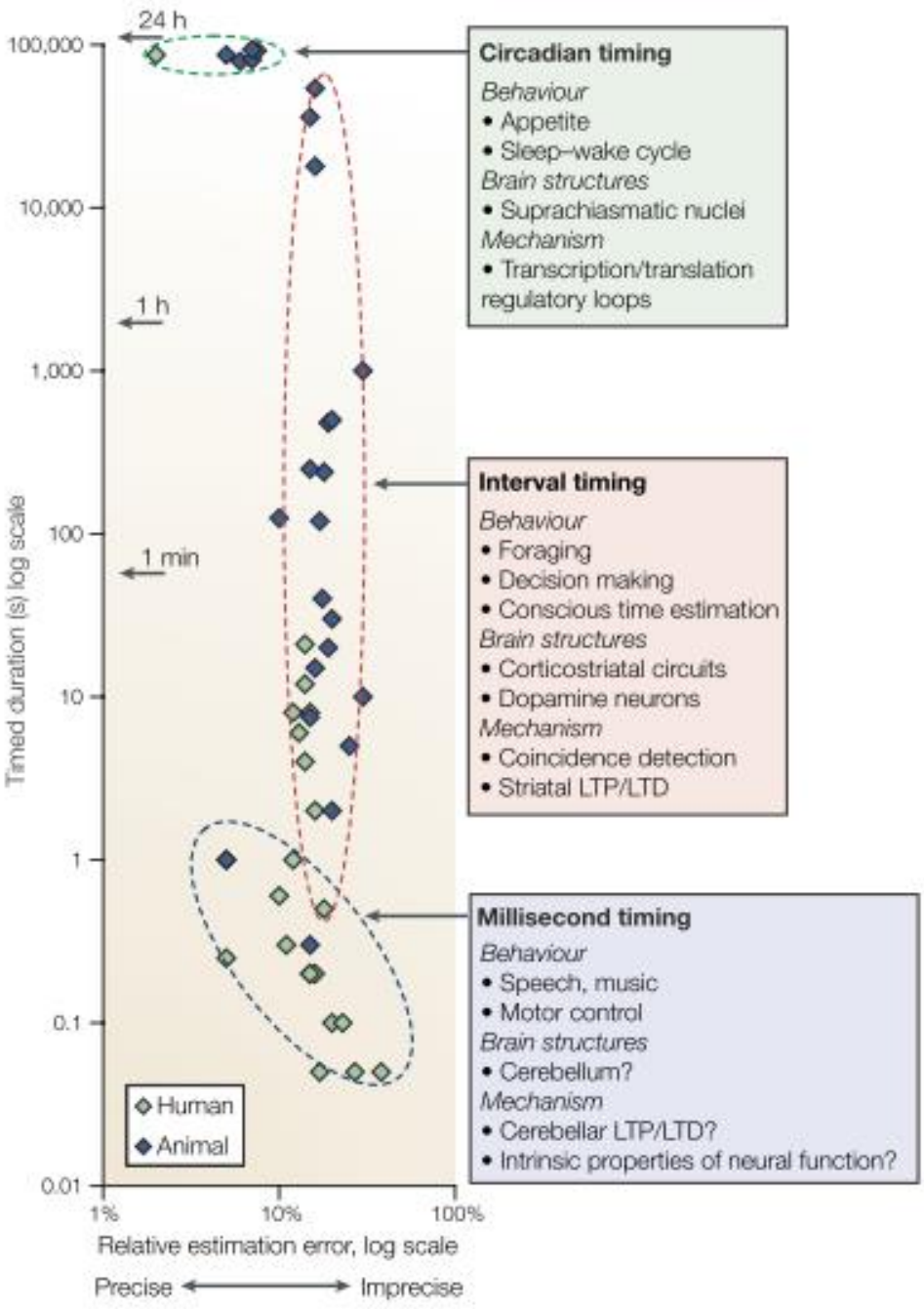


Figure 1.4 : Trois catégories de temps pour le « timing ». Selon Buhusi & Meck, 2005.

Les théories que nous allons présenter sur la perception du temps sont basées sur un ensemble d'expériences dont les durées vont de la seconde à la minute (interval timing). Il convient de faire la différence entre ces durées et celles plus courtes, dont nous parlerons plus loin. De plus, il est important de noter que ces théories, bien que centrées sur la perception des durées, peuvent aussi dans une certaine mesure, s'appliquer à la perception de l'ordre temporel. En effet, un traitement temporel des informations est nécessaire à la fois pour

l'estimation des durées et pour le jugement d'ordre. Il peut aussi y avoir une relation d'interdépendance dans la durée entre la fin d'un stimulus et le début d'un second stimulus et le jugement de l'ordre de ces stimuli.

i) Le modèle de l'horloge interne de Treisman

La première théorie mentionnant une horloge interne a été proposée par Treisman en 1963 (Treisman, 1963). Dans ce modèle, **un interrupteur** détecterait le début et la fin d'un stimulus en se fermant puis en s'ouvrant. La fermeture, au début du stimulus, engendrerait une **accumulation** de clicks générés par un **pacemaker**. A la fin du signal, l'ouverture de l'interrupteur permettrait l'arrêt de l'accumulation des clicks, et le stockage de ceux-ci dans la **mémoire** afin de permettre une **décision**. La valeur de l'accumulateur se réinitialiserait lors du stockage dans la mémoire, permettant une nouvelle accumulation de clicks. Cependant, la valeur en mémoire servirait de prédiction pour les nouvelles estimations.

ii) Le modèle pacemaker-accumulateur et la théorie du temps scalaire (SET)

Gibbon en 1977, puis Church en 1984 (Church, 1984), proposèrent la théorie du temps scalaire (ou « Scalar expectancy theory», SET). Ils développèrent l'idée d'une structure centrale générant des clicks rythmés à la façon d'un **pacemaker** à partir des concepts de Creelman et Treisman (Creelman, 1962; Treisman, 1963). Ce pacemaker interagirait avec un **interrupteur** qui aurait pour propriété d'être ouvert au repos. Au moment de la perception d'un signal, l'interrupteur se fermerait et transmettrait les informations (nombre de clicks) à un **accumulateur** (pouvant être la mémoire de travail) permettant une comptabilisation des clicks pendant la durée du stimulus. L'arrêt du stimulus engendrerait donc une réouverture de l'interrupteur, l'arrêt de la comptabilisation par l'accumulateur et la transmission des informations de durée vers un **comparateur**. Ces quatre éléments formeraient ensemble **l'horloge interne** (**Figure 1.5**) qui contrôlerait l'estimation de la durée d'un événement avec un effet de l'attention directement lié à l'interrupteur (une forte attention provoquerait une ouverture et fermeture de l'interrupteur avec des latences plus courtes que lorsque l'attention est moindre). Le comparateur, comme son nom l'indique, va réaliser une comparaison des informations avec celles stockées dans la **mémoire** et permettre une **prise**

de décision adaptée à la situation (Matell & Meck, 2004).

L'un des éléments les plus importants de cette théorie est la concordance avec la **loi de Weber** formulée en 1860, aussi appelée **propriété scalaire du temps** (Gibbon, 1977). Cette propriété est présente de façon ubiquitaire pour des durées comprises dans l' « interval timing » (Gibbon, Church, 1984) et disparaît pour des durées plus longues (rythme circadien) ou plus courtes (millisecond timing) (voir **figure 1.4**). La propriété scalaire exerce des contraintes sur certaines sources de variabilités et sur les règles de comparaison avec les informations en mémoire (représentée par **k*** sur la **figure 1.5)**. Elle est décrite comme une valeur aléatoire venant se multiplier à la valeur présente dans l'accumulateur. De façon concrète, lorsqu'un sujet doit estimer la durée d'un même stimulus plusieurs fois, il est très peu probable qu'il renseigne exactement les mêmes valeurs de durée systématiquement. Il peut y avoir une modulation en fonction du niveau attentionnel du sujet (Treisman et al., 1990), ajoutée à plusieurs sources de variabilités (multiplicatives dans les cas de la propriété scalaire et additives). Une variabilité sera donc trouvée entre les différentes estimations pour cette même durée. De ce fait, la valeur de l'accumulateur et celle de la mémoire seront différentes, alors que le signal est le même. Le rôle du comparateur prend alors tout son sens, car il permet de comparer cette valeur avec celles déjà présentes en mémoire, afin de permettre une prise de décision. La propriété scalaire fait que la précision d'estimation d'une durée diminue de manière inversement proportionnelle à la longueur de cette durée (Matell & Meck, 2000). Cependant, une limite de ce modèle est la disparition de la propriété scalaire pour le timing circadien et celle des millisecondes (**figure 1.4**).

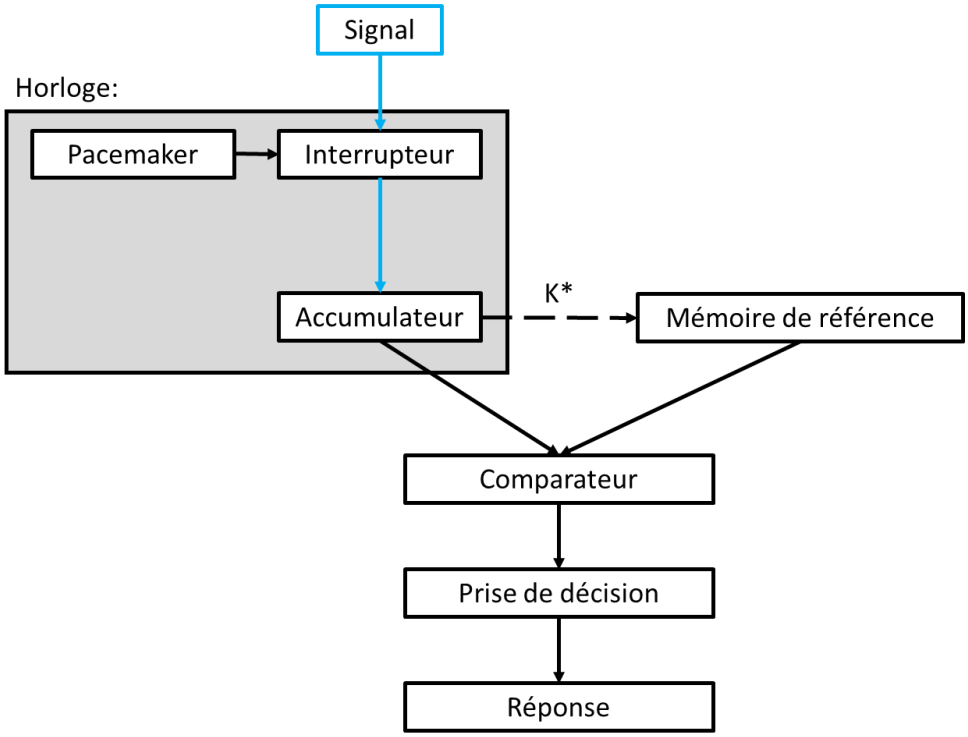


Figure 1.5 : Schéma illustrant le modèle du temps scalaire. Le pacemaker génère des clicks rythmés indépendants de toute stimulation extérieure. Lorsqu'un signal est perçu, le commutateur se ferme, engendrant la transmission des durées vers l'accumulateur. Le nombre de clicks stockés dans cet accumulateur multiplié à une variable aléatoire (propriété scalaire, k*) est comparé à la mémoire de référence afin de permettre la prise de décision et la réponse du sujet. A partir de Church, 1984.

iii) Modèle d'oscillations multiples

Une autre théorie fut proposée quelques années plus tard par Church et Broadbent 1990 (Broadbent & Church, 1990). Contrairement à la précédente, elle intègre des suppositions neuroanatomiques. Cette théorie stipule que la représentation du temps est distribuée à travers de multiples aires cérébrales ou circuits. L'estimation de la durée serait réalisée par l'**activité de neurones individuels** ou par **l'activité oscillatoire** conjointe de plusieurs populations neuronales (Buhusi & Meck, 2005; Merchant, Harrington, et al., 2013; Paton & Buonomano, 2018; Tallot & Doyère, 2020). Ainsi, comme nous pouvons le voir dans la **figure 1.6**, le pacemaker est remplacé par un **oscillateur** et l'accumulateur par des **indicateurs de phases d'oscillations** (« status indicators »).

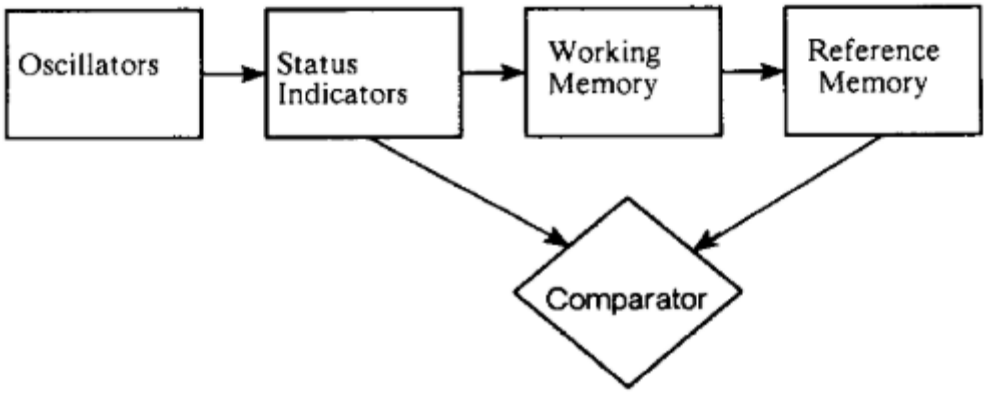


Figure 1.6 : Schéma illustrant le modèle d'oscillations multiples. Selon Church & Broadbent 1990

Ce modèle suppose qu'il y aurait un premier niveau de traitement des informations sensorielles au niveau des cortex primaires, d'où un changement d'activité oscillatoire coïncidant avec la perception d'un stimulus. Un indicateur de statut permettrait de détecter et traiter les phases d'oscillation. Suite à cela, le signal convergerait, comme pour le modèle du temps scalaire, vers des structures indépendantes de la modalité sensorielle afin d'y être traitées (Coull et al., 2011; Rousseau et al., 1983). Puis, un comparateur prendrait en compte les informations stockées en mémoire afin de permettre une prise de décision et une réponse. Il s'agirait donc d'une détection modalité-spécifique de stimuli multimodaux, puis une convergence de ces informations sensorielles vers des structures modalité-indépendantes qui détectent des variations de phases d'oscillation et permettent un traitement temporel des informations.

iv) Modèles récents

De nos jours, ce modèle d'oscillations multiples est toujours considéré (Hartcher-O'brian et al., 2016) et a été amélioré avec, par exemple, **le modèle du Striatal Beat Frequency** (Matell & Meck, 2004). Les neurones épineux moyens du striatum dorsal seraient en mesure de détecter une modification du pattern d'activité globale des neurones du cortex (réseau cortico-striato-thalamo-cortical) et de décharger en réponse (Matell & Meck, 2004 ; Meck et al., 2008). Par exemple, dans le cortex préfrontal, les neurones oscillent à des rythmes différents (5 – 15 Hz). Lorsqu'un stimulus est présenté, la phase des oscillations est synchronisée bien que les neurones continuent à osciller dans leurs propres fréquences. Les neurones striataux vont alors détecter ces coïncidences d'oscillations et coder des intervalles.

Le dernier modèle que nous décrirons est **le « ramping model »** (Balci & Simen, 2016; Merchant, Harrington, et al., 2013). Il se caractérise par une augmentation ou une diminution du taux de décharge neuronale sous forme d'une pente inversement proportionnelle au délai d'attente entre deux événements connus. Il a été décrit dans des tâches impliquant la mémoire de travail (où la rétention d'une première information est nécessaire pour traiter correctement une seconde information) ou des tâches impliquant l'anticipation d'un événement, par exemple avant l'arrivée d'une récompense (Balci & Simen, 2016). Le temps d'attente ou l'anticipation serait donc encodé par une augmentation linéaire du taux de décharge neuronale ayant la forme d'une rampe (Durstewitz, 2003). Cette activité « ramping » est décrite dans plusieurs structures chez plusieurs espèces : le thalamus sensoriel du rat (Komura et al., 2001), le cortex préfrontal du rat (Xu et al., 2014 ; Kim et al., 2013), ou encore le cortex moteur et prémoteur du singe (Murakami et al., 2014 ; Reutimann et al., 2001). Pour plus de détails, voir la revue Merchant et al. (2013).

Plusieurs études utilisant des techniques diverses (pharmacologie, lésions, imagerie cérébrale) ont mis en avant des structures cérébrales impliquées dans ces processus d'estimation temporelle. Les aires (pré-)motrices supplémentaires, le cortex préfrontal, le cortex pariétal, le cervelet ou encore la substance noire, avec implication du système dopaminergique, ont été largement étudiés (Buhusi & Meck, 2005; Coull et al., 2011; Wiener et al., 2011). Pour plus d'informations à ce sujet, voir la revue très récente de Tallot & Doyère, 2020.

Plusieurs études ont aussi proposé que le cervelet jouait un rôle dans le timing à

l'échelle des millisecondes, la coordination et d'apprentissage moteur. L'apprentissage et la coordination motrice nécessitent la capacité d'ajuster les mouvements, leur vitesse et leur précision, par exemple, selon des paramètres de l'environnement. Dans les études réalisées sur des patients atteints de lésions du cervelet, des altérations dans les tâches motrices et perceptuelles requérant un timing précis ont été décrites (R. B. Ivry & Diener, 1991; R. B. Ivry & Keele, 1989; Richard B. Ivry et al., 2002; Keele, 1990; Mangels et al., 1998). Il a notamment été proposé que le timing, assuré en partie par cervelet, n'était pas limité qu'au système moteur, mais pouvait être employé par d'autres systèmes perceptifs et cognitifs quand un calcul prédictif temporel est nécessaire (Baumann et al., 2015; R. B. Ivry & Keele, 1989; Popa & Ebner, 2019; Sokolov et al., 2017).

Les modèles de temps présentés précédemment concernent l'estimation des durées. Or le jugement de l'ordre temporel et l'estimation des durées sont des processus nécessitant le traitement temporel. Il n'est donc pas exclu que des mécanismes communs soient impliqués à la fois dans le jugement de l'ordre et le jugement des durées. Pour détecter qu'un stimulus est présenté avant un autre, il est nécessaire de prendre en compte la fin de ce premier stimulus par rapport au début du second et donc, éventuellement, détecter une durée entre ces deux stimuli.

B. Délimitations de l'ordre temporel

Cette sous-partie a pour but de délimiter clairement notre sujet, à savoir l'ordre temporel de stimuli audiovisuels de quelques centaines de millisecondes, et d'exposer les connaissances avec un maximum de clarté.

1. Simultanéité *vs.* Ordre temporel : distinctions paradigmatiques

i) Définition

Les tâches de jugement de simultanéité (SJ pour « Simultaneity Judgment ») et d'ordre temporel (TOJ pour « Temporal Order Judgment ») sont très souvent décrites conjointement dans les études. L'une des raisons vient du fait que peu d'adaptations du protocole

expérimental sont nécessaires pour tester à la fois la simultanéité et l'ordre temporel. Ces protocoles ont en commun la présentation d'une paire de stimuli (multisensorielle ou unisensorielle) de durée définie (généralement de l'ordre des millisecondes) présentés de façon synchrone et asynchrone. Cependant, des distinctions importantes doivent être faites entre ces tâches. Comme mentionnée dans la **partie I.A.3.i**, la détection de la succession est suffisante pour le traitement de la simultanéité, mais des processus additionnels sont nécessaires au traitement de l'ordre temporel (Hirsh & Sherrick, 1961 ; Zampini et al., 2005 ; Love et al., 2013 ; Basharat et al., 2018).

Pour la TOJ, les stimuli successifs sont présentés selon des **SOAs** variables (SOA pour Stimulus Onset Asynchrony, à savoir l'intervalle de temps entre le début du premier stimulus et le début du second). Ces SOAs sont généralement de l'ordre des millisecondes (±400 ms, ±200 ms, ±30ms, etc). La plupart du temps, les résultats sont représentés selon le « visuel premier », dans les cas de tâches audiovisuelles. Cela signifie que les valeurs de SOA positives correspondent à l'ordre « VA ». Par conséquent, les valeurs négatives de SOA correspondent à l'ordre inverse, c'est-à-dire, « AV ». **Durant la TOJ, les sujets doivent renseigner lequel des deux stimuli a été perçu en premier/dernier**. La détection de l'ordre temporel de stimuli séparés par un grand SOA (±400 ms) est naturellement plus facile que lorsque le SOA est réduit (±20 ms), augmentant la difficulté de la tâche.

Dans les tâches de SJ, des stimuli successifs (SOAs définis) et simultanés (SOA = 0 ms) sont présentés. Les sujets doivent non plus renseigner l'ordre, mais **si les stimuli sont perçus de façon synchrone** (simultanéité) **ou asynchrone** (peu importe l'ordre temporel). Les réponses des sujets sont donc binaires et tendent à suivre une fonction Gaussienne alors que les réponses à la TOJ suivent une fonction psychométrique (**Figure 1.7**).

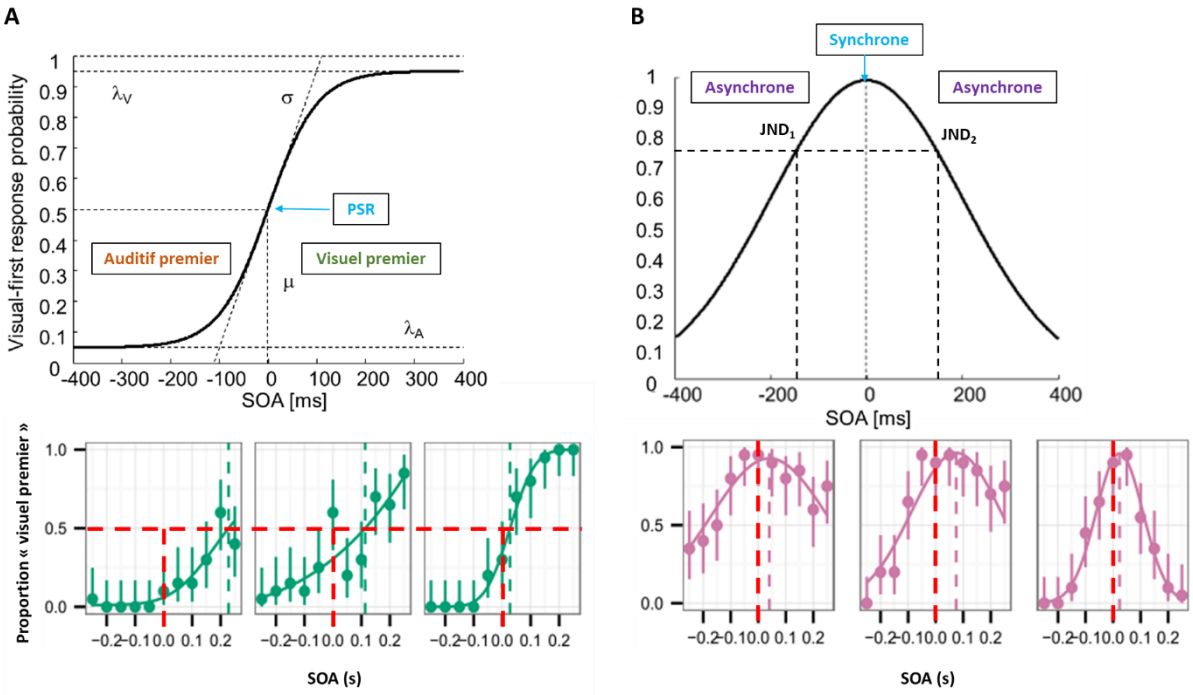


Figure 1.7 : Modélisation des résultats d'une tâche de jugement d'ordre temporel et de simultanéité pour des paires de stimuli audiovisuels. (**A**) Représentation des résultats d'une tâche de jugement d'ordre temporel de stimuli audiovisuels. La probabilité de réponse de type « visuel-premier » est représentée en fonction du SOA. Les valeurs de SOA positives représentent l'ordre visuel premier (VA) alors que les SOAs négatifs représentent l'ordre auditif premier (AV). Le point de simultanéité réel (PSR) correspond à un SOA de 0 ms où les probabilités de réponse « visuel premier » sont théoriquement de 0.5, soit au hasard (μ). Les valeurs extrêmes représentent la probabilité maximale de réponse AV (λ_A) et VA (λ_V). Les courbes psychométriques vertes en dessous ont été obtenues à partir de 3 sujets humains durant une tâche de TOJ audiovisuelle. (**B**) Représentation des résultats d'une tâche de jugement de simultanéité. Les proportions de réponses synchrones sont représentées en fonction des SOAs. La sensibilité à la détection de la synchronie peut être calculée en déterminant le JND (Just Noticeable Difference). Les courbes gaussiennes roses en dessous ont été obtenues à partir de 3 sujets humains durant une tâche de SJ audiovisuelle. Les lignes verticales rouge correspondent au PSR, alors que celles en vert et rose correspondent au point de simultanéité subjective (PSS). A partir de Mégevand et al., 2013 pour les modélisations et Linares & Holcombe, 2014 pour les exemples.

Outre les différences de courbes, les mesures réalisées comportent aussi des spécificités. **Le point de simultanéité subjective (PSS)** peut être calculé pour les deux tâches (équivalent à ce qui était anciennement appelé PES ou PSE). **Dans le cas de la TOJ, le PSS correspond au SOA pour lequel la détection de l'ordre est la plus incertaine**. Cela correspond donc à un intervalle de temps pour lequel les participants répondent au hasard, c'est-à-dire qu'ils choisissent un ordre dans 50% des essais et l'ordre inverse dans 50% des essais pour le même SOA. **Pour la SJ, le PSS correspond au SOA pour lequel les participants perçoivent une**

synchronie (simultanéité) **des stimuli**. Sur la **figure 1.7**, nous avons une modélisation parfaite des résultats théoriques (haut), alors que les courbes comportementales de la TOJ et la SJ peuvent présenter des déviations (bas, figures vertes et roses). Les sujets peuvent notamment être biaisés vers une modalité (décalage vers la gauche ou la droite) dans le cas d'un Effet de « Prior entry » par exemple, ou encore présenter une sensibilité différente pour les stimuli, qui se traduira par une asymétrie des courbes. Ainsi, la définition du PSS prend tout son sens car il est très rarement parfaitement égal au **Point de Simultanéité Réel (PSR)**.

Une autre mesure est aussi réalisée sur ces courbes : celle de la précision ou de la sensibilité. Dans les tâches de TOJ, elle porte le nom de « **Just Noticeable Difference** » (JND). La JND **renseigne sur l'intervalle de temps (SOA) le plus court nécessaire à la détection de l'ordre temporel**. Il est calculé par la moitié de la différence de SOA à 25 % et 75 % de la courbe psychométrique. Dans les tâches de SJ, la JND représente le SOA pour lequel les proportions de réponses synchrones sont de 75 % (Binder, 2015) (voir la **figure 1.7**).

ii) Différences SJ / TOJ

Les tâches de SJ et TOJ impliquent différents processus perceptuels comme le démontrent les mesures comportementales dans une tâche audiovisuelle. Le PSS des participants durant la SJ est majoritairement positif, soulignant un biais de détection envers le stimulus visuel lors de la présentation de paires de stimuli audiovisuelles (selon la convention de représentation des résultats de type « visuel premier »). Les PSS des tâches de TOJ sont quant à eux à la fois positifs et négatifs, illustrant une grande variabilité interindividuelle concernant les biais de détection (Grabot & Wassenhove, 2017; Love et al., 2013; Petrini et al., 2010; Van Eijk et al., 2008). Dans une majorité des cas, aucune corrélation n'est trouvée dans les PSS mesurés lors de la SJ et la TOJ pour un même participant, alors que des corrélations sont plus souvent établies entre les PSS de deux tâches de SJ (une tâche où les réponses sont de type synchrone ou asynchrone et l'autre tâche où les réponses sont soit « A premier », « synchrones » ou « V premier ») (Van Eijk et al., 2008). Outre l'implication de différents processus perceptuels entre ces tâches, il est aussi important de choisir correctement celle à utiliser en fonction des mesures que l'on souhaite réaliser, ces deux tâches n'étant pas soumises aux mêmes biais comportementaux (Maier et al., 2011 ; Petrini et al., 2010 ; Keetels & Vroomen, 2011), tels que l'attention, l'effet du contexte ou encore les

latences de perception (Linares & Holcombe, 2014; Love et al., 2018; Vroomen & Keetels, 2010; Yamamoto & Kitazawa, 2001).

Dans les tâches de SJ, une sensibilité (JND) différente est mesurée en fonction de la nature des paires de stimuli utilisés. Or, durant la TOJ, aucune différence de JND n'est trouvée pour des stimuli de modalités sensorielles différentes (Fujisaki & Nishida, 2009; Hill & Bliss, 1968; Hirsh & Sherrick, 1961; Sternberg & Knoll, 1973). Ce résultat, largement répliqué dans la littérature, souligne d'autant plus une indépendance des processus impliqués dans la SJ et la TOJ. D'ailleurs, dans l'étude de Matthews et al. (2016), il est clairement démontré que l'entraînement à une des deux tâches (par exemple la SJ) n'améliorait pas la précision à l'autre tâche (TOJ), et ce, même si les stimuli utilisés pendant ces tâches étaient strictement identiques.

Les mesures de PSS et JND sont dépendantes de différentes caractéristiques liées à la tâche. Une des rares études utilisant la TOJ chez le rat a montré que, si l'intensité du stimulus auditif est trop faible (60 dB), la sensibilité à l'ordre audiovisuel diminue. Pour une intensité de stimuli auditifs optimale (à partir de 75 dB), la sensibilité à la détection des stimuli durant la SJ et TOJ est améliorée et semble atteindre un maximum (stimulus visuel inchangé à 27 Lux). Ainsi, augmenter l'intensité, par exemple à 90 dB, n'améliorera plus la sensibilité (Schormans, Typlt, et al., 2017). La mesure de PSS va, quant à elle, varier entre des valeurs négatives pour une intensité faible (PSS de -40 ms pour 60 dB) et des valeurs positives pour une intensité plus forte (+ 40 ms pour 90 dB). Donc, pour de faibles intensités sonores, les rats seront biaisés vers le stimulus visuel. L'augmentation de l'intensité sonore va modifier ce bais vers le stimulus auditif. Bien entendu, ces résultats sont dépendants de l'intensité de référence du stimulus visuel. D'autres études chez l'Homme ont démontré que l'ajout de stimuli en arrière-plan (background) réduisait la sensibilité à l'ordre temporel (Vatakis et al., 2008 ; Navarra et al., 2005). Ainsi, le PSS est lié à la nature des stimuli (Fujisaki & Nishida, 2009) et est dépendant de l'attention du sujet, de la modalité sensorielle, de l'intensité et de la tâche comportementale. La JND serait, quant à elle, majoritairement dépendante de la nature de la tâche et des conditions expérimentales (Vroomen & Keetels, 2010). Elle permet donc de mesurer les limites des processus perceptifs. Si les conditions permettent une distinction correcte des stimuli, alors la sensibilité sera à son maximum.

iii) Intégration multisensorielle

Chaque individu a la capacité de percevoir des stimuli multisensoriels comme un ensemble unifié, en liant des informations qui appartiennent à un événement commun ou, au contraire, de ségréger des informations ayant des origines diverses. La liaison d'informations ayant une cause commune est appelée intégration multisensorielle. Il est connu que des stimuli multisensoriels spatialement et temporellement concordants ont une probabilité très forte d'être liés et intégrés en un ensemble (Powers et al., 2009; Vroomen et al., 2004; Vroomen & Keetels, 2010; Wallace & Stevenson, 2014; Van Wassenhove et al., 2007; Zampini et al., 2005). Découlant de ces études, la notion de Fenêtre d'Intégration Temporelle (FIT ou TBW pour Temporal Binding Window) est définie comme un intervalle de temps dans lequel les stimuli multisensoriels peuvent, soit être intégrés comme provenant d'une même source (si les stimuli sont perçus dans un intervalle plus court que la FIT), soit comme provenant de sources différentes (si les stimuli sont perçus dans un intervalle supérieur à la FIT). Pour des stimuli AV liés au langage (le visuel étant le mouvement des lèvres et l'auditif la voix), cette FIT est d'environ 200 ms (Van Wassenhove et al., 2007), alors que pour des stimuli AV plus courts (bips/flashs), cette fenêtre peut aller de quelques centaines de millisecondes (Vroomen et al., 2004), jusqu'à quelques dizaines de millisecondes (Hirsh & Sherrick, 1961; Navarra et al., 2005; Wallace & Stevenson, 2014; Zampini et al., 2005). Ainsi, la FIT est différente en fonction de la nature des stimuli, leur durée ou encore les processus associés au traitement de ces événements. Cela suggère une adaptation du système nerveux aux différents stimuli perçus.

La FIT de stimuli multisensoriels étant dépendante d'une multitude de variables, aucune valeur de référence n'a donc été établie. Parmi ces variables, nous pouvons citer l'entraînement ou la familiarisation à percevoir une synchronie ou asynchronie. Ceci est illustré par l'étude de Petrini et al. (2010), dans laquelle les auteurs ont rapporté une FIT plus restreinte (donc une plus grande précision) pour un groupe entraîné à percevoir une certaine synchronie audiovisuelle par rapport à un groupe novice. Il existe différentes méthodes de calcul de la FIT (voir Stevenson, Ghose, et al., 2014), notamment via la mesure des temps de réaction (Leone & Mccourt, 2015) ou encore le calcul de la précision à la détection d'un ordre (Vroomen & Keetels, 2010). De manière générale, une FIT plus étroite est décrite pour les tâches de SJ par rapport aux TOJ, la fenêtre d'intégration devant être plus large pour des

événements présentés successivement et plus précise pour l'intégration d'événements simultanés (Love et al., 2013). Cependant, toutes ces études sur la FIT ont été calculées à partir de la moyenne des individus, à l'échelle d'une population. Il serait d'autant plus intéressant de définir les FIT à l'échelle individuelle et d'intégrer cette valeur dans les études de SJ et TOJ.

L'hypothèse de l'unité (« unity assumption ») peut être proposée afin d'expliquer les différences de FIT entre les tâches de SJ / TOJ (Chen & Spence, 2017; Vatakis & Spence, 2007; Welch & Warren, 1980). Quand deux stimuli semblent être liés, les observateurs ont tendance à supposer qu'ils appartiennent à un seul événement audiovisuel et seront donc plus susceptibles de les lier en un seul objet perceptif multisensoriel (Bramley et al., 2018; Chen & Spence, 2017; Körding et al., 2007; Lerousseau et al., 2021; Vatakis & Spence, 2007). Cette hypothèse, aussi appelée inférence causale bayesienne (« Bayesian causal inference »), suppose que les paires de stimuli fortement liés nécessitent une sensibilité de détection moins forte (FIT plus large) que celles faiblement liées (FIT plus petite). Ainsi, durant la SJ, les participants peuvent supposer que les 2 stimuli sont liés ou appartiennent au même événement puisqu'il leur ait demandé de juger leur co-présentation. Cependant, durant la TOJ, il est demandé aux sujets de juger un ordre, supposant une indépendance des deux stimuli. L'hypothèse de l'unité peut donc agir comme modulateur cognitif de l'intégration multisensorielle.

iv) Cas particulier du langage

Des études menées sur la complexité des stimuli ont permis d'identifier les différences de traitement entre les stimuli simples (tels que des bip/flash) et les stimuli couramment présentés dans la vie quotidienne et ayant un sens, à savoir les stimuli associés au langage. Pour cela, les composantes auditives (voix) et visuelles (mouvement des lèvres prononçant un mot) de ces stimuli ont été séparées et présentées de façon synchrone ou asynchrone. De manière générale, les résultats montrent que l'exposition fréquente aux stimuli associés au langage permet d'affiner la cartographie naturelle entre les mouvements du visage et la structure temps-fréquence de la voix. Ces stimuli sont fortement liés, contrairement aux bips/flashs, et présentent donc une FIT plus large (Maier et al., 2011). Il existe une plus forte tolérance lorsque de larges intervalles sont présentés entre la fin des signaux (offset) (Van Wassenhove et al., 2007), de même qu'une plus large JND (70-150 ms) est décrite pour les

paires de stimuli audiovisuels associés au langage par rapport à celles de stimuli non-associés au langage (50 ms) (Keetels & Vroomen, 2011). Ces résultats ont amené beaucoup de chercheurs à affirmer que le langage est un processus « spécial » et donc à part du traitement de l'ordre temporel de stimuli courts de type bip/flash (Vatakis et al., 2008).

Le langage et la lecture sont des processus appris depuis le plus jeune âge. La représentation mnésique de l'ordre des mots et des règles de grammaire joue un rôle clé dans la perception générale des phrases et du sens qui leur est attribué. Ainsi, lorsque l'ordre des lettres ou des syllabes est inversé ou que les lettres sont remplacées, la compréhension du mot est quand même possible. Prenons comme exemple la phrase « UN B34U JOUR D'373, J'3T41S 5UR L4 PL4G3 3T J3 R3G4RDAI5 LE2 V4GU35 ». Bien que peu de mots soient écrits en entier dans cet exemple, la phrase est correctement perçue et comprise pour les sujets ne présentant pas de troubles liés au langage ou à la lecture. L'ordre temporel a donc un rôle minime ou secondaire dans la lecture des mots connus.

2. Distinctions théoriques de l'ordre temporel

i) Ordre sériel

Au début du 20ème siècle, plusieurs comportementalistes avaient suggéré que le mécanisme fonctionnel à l'origine de l'apprentissage en série était « le réflexe en chaîne ». Cela suppose qu'une stimulation va causer l'activation du premier élément de la chaîne. L'activation de ce premier élément va lui-même causer l'activation du deuxième élément. Le deuxième élément va activer le troisième, et ainsi de suite jusqu'à ce que la série entière soit réalisée. Cependant, Lashley en 1951 va contredire ce mécanisme en exposant plusieurs résultats provenant d'études sur le langage ou de séries de mouvements (Henson & Burgess, 1998; Lashley K.S., 1951). L'un de ses arguments est que certaines séries de mouvements sont si rapides qu'il est impossible qu'ils aient été déclenchés par le mouvement précédent (Rosenbaum et al., 2007). Depuis, des résultats supplémentaires sont venus s'y ajouter, invalidant le mécanisme de réflexe en chaîne, comme par exemple le fait que l'activité neuronale peut refléter une préparation ou une anticipation à répondre ou à percevoir un stimulus qui n'est pas encore présenté (Ashe et al., 2006). Ainsi, l'ordre temporel et l'ordre sériel font référence à des processus totalement différents, que ce soit au niveau conceptuel, théorique et empirique.

ii) L'ordre des séquences

Une distinction est à faire parmi les études de TOJ, de SJ et celles dans lesquelles une succession de plusieurs stimuli sont présentés de façon à induire la formation d'une séquence. Dans cette séquence, une série d'événements est généralement présentés en paires. Le dernier élément d'une paire constitue le premier élément de la paire suivante, de façon à ce que les paires mises bout à bout constituent une séquence. Ainsi, l'ordre de chaque élément de la séquence est dépendant les uns des autres. Les études démontrent que les sujets (Hommes, singes, rats, pigeons) assemblent les paires AB, BC, DE en une chaîne A -> B -> C -> D -> E (Terrace & Mcgonigle, 1994). L'ordre des séquences a largement été décrit dans les tâches impliquant le langage (succession de lettres, de syllabes ou de mots) (Poeppel et al., 2008), les séquences d'odeur (Bunsey & Eichenbaum, 1996; J A Dusek & Eichenbaum, 1997; Jeffery A. Dusek & Eichenbaum, 1997; Farovik et al., 2010a) ou encore dans les séquences de mouvements (Wayne Aldridge & Berridge, 1998). La différence entre l'ordre des séquences et ordre temporel vient tout d'abord du protocole d'apprentissage. Comme décrit juste avant, l'ordre des séquences est l'assemblage de plusieurs paires formant un ensemble. Ces paires de stimuli peuvent être de nature et de durée variées (allant de plusieurs secondes à quelques minutes). L'ordre temporel auquel nous faisons référence dans cette thèse est celui de paires de stimuli de l'ordre des millisecondes qui ne sont pas assemblées en chaîne. Bien au contraire, chaque paire de stimuli présentés durant une tâche d'ordre temporel est indépendante l'une de l'autre et est perçue en fonction de l'écoulement du temps. De plus, ces paires de stimuli sont, la plupart du temps, présentées de façon aléatoire de sorte qu'aucune séquence ne peut être anticipée ou apprise. Prenons un exemple dans le domaine du langage : l'ordre des séquences permet d'associer plusieurs paires de syllabes (stimuli) pour former un mot (une chaîne). Ainsi, l'association des syllabes « li- » et « -re » forment le mot « lire ». Si nous appliquons cet exemple à l'ordre temporel, cela revient à demander aux sujets de traiter l'ordre des stimuli L-I. Puis de façon indépendante, l'ordre R-E. Avec, pour les stimuli de chaque paire, un ordre qui peut être inversé (I-L et E-R). Il est donc primordial de garder en tête ces différences pour éviter toute confusion entre les études d'ordre des séquences et d'ordre temporel.

S l'on se place sur une échelle de temps plus grande, une succession d'événements, si

ces événements découlent d'une même origine, peut engendrer un jugement de causalité, c'est-à-dire inférer une cause à un ou plusieurs effets. Par exemple, lors d'une balade en forêt, si vous voyez un mouvement soudain dans les buissons, plusieurs causes possibles peuvent être avancées : le vent ou encore la présence d'un animal sauvage (Körding et al., 2007). Si des vocalisations sont aussi produites dans cette même direction, alors la combinaison de ces stimuli visuels et auditifs permet d'inférer une cause commune, à savoir la présence d'un animal. Sachant que l'effet ne peut précéder sa cause, il est possible que le jugement de l'ordre temporel soit nécessaire au jugement causal.

iii) Différences entre le jugement de causalité chez l'humain et ordre temporel

Le protocole le plus utilisé pour étudier le jugement de causalité est celui décrit par Michotte, aussi appelé le « launching paradigm » (Hubbard et al., 2001). Dans cette tâche, les sujets sont assis face à un écran sur lequel **une balle A en mouvement** va se déplacer jusqu'à entrer en contact avec **une balle B statique**. Cette collision entre la balle A et B va avoir pour conséquence la mise en mouvement de la balle B (**figure 1.8**). La relation de causalité établie dans cette tâche est que **la balle A cause le déplacement de la balle B**.

Sur cette base, plusieurs modifications peuvent être apportées afin de tester les facteurs impliqués dans l'inférence causale. Il est notamment possible de déterminer le rôle de la coïncidence temporelle sur le jugement de la causalité. Pour cela, un délai plus ou moins important est ajouté entre **la collision** et le moment où la balle B entre en mouvement. Les coïncidences spatiales peuvent aussi être étudiées. Pour cela, un espace physique (un « gap ») est inséré entre les balles de façon à supprimer le point de contact. Ces modifications rendent le déplacement de la balle B indirectement liée à la collision avec la balle A (pas de lien de causalité dans ces essais).

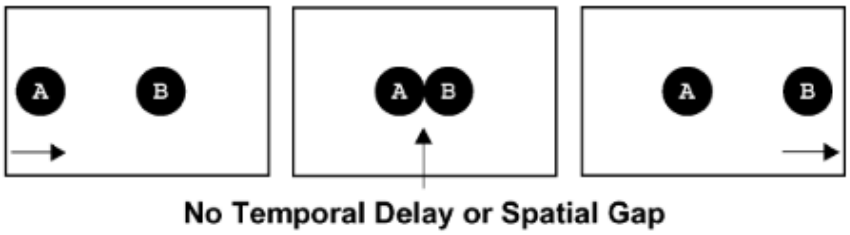


Figure 1.8 : Illustration du protocole de jugement de causalité de Michotte (launching paradigm). Un délai temporel et/ou spatial peut être ajouté entre le point de contact de la balle A et de la balle B afin de tester l'effet des coïncidences spatio-temporelles sur le jugement de causalité. A partir de Fugelsang et al., 2005.

Ce protocole a été largement utilisé, notamment dans le domaine de la psychologie, pour déterminer l'impact de la continuité spatio-temporelle dans le jugement de causalité (Buehner & May, 2003; Cravo et al., 2017; Fugelsang et al., 2005; Straube & Chatterjee, 2010; Woods et al., 2012, 2014) . Cependant, peu d'études se sont intéressées à l'ordre temporel pour le jugement de causalité. Dans ces études, un protocole similaire à celui décrit au-dessus est utilisé. La différence majeure est l'utilisation de trois objets (A, B et C) en mouvement (Christos & Lagnado, 2016; Tecwyn et al., 2020). Dans l'étude de Tecwyn et al. (2020) (utilisant une adaptation du protocole de Christos & Lagnado, 2016), des essais contrôles et des essais tests sont réalisés. Les essais contrôles (**figure 1.9a**) consistent en deux objets, B et C. L'objet B se met en mouvement et s'arrête à côté de l'objet C, sans réaliser de contact. Après un délai de 350 ms, l'objet C se met en mouvement. Dans ces essais contrôles, la relation causale entre l'objet B et C n'est pas établie de par l'espace physique et le délai temporel insérés entre les objets. Dans les essais tests (**figure 1.9b**), un objet A est ajouté à la condition contrôle de façon à créer **une relation causale entre les objets A et B** (avec collision et sans délai), tout en gardant **une relation non-causale entre B et C** (espace physique et délai de 350 ms conservé). Pour la TOJ, les sujets doivent reporter lequel des stimuli s'est mis en mouvement le premier/dernier. Pour la tâche de jugement de collision (CJ), les sujets doivent préciser s'ils ont perçu une collision entre l'objet A et B. Le but étant de savoir si l'ajout d'une relation causale (entre l'objet A et B) peut influencer le jugement d'ordre et de causalité observé durant les essais contrôles.

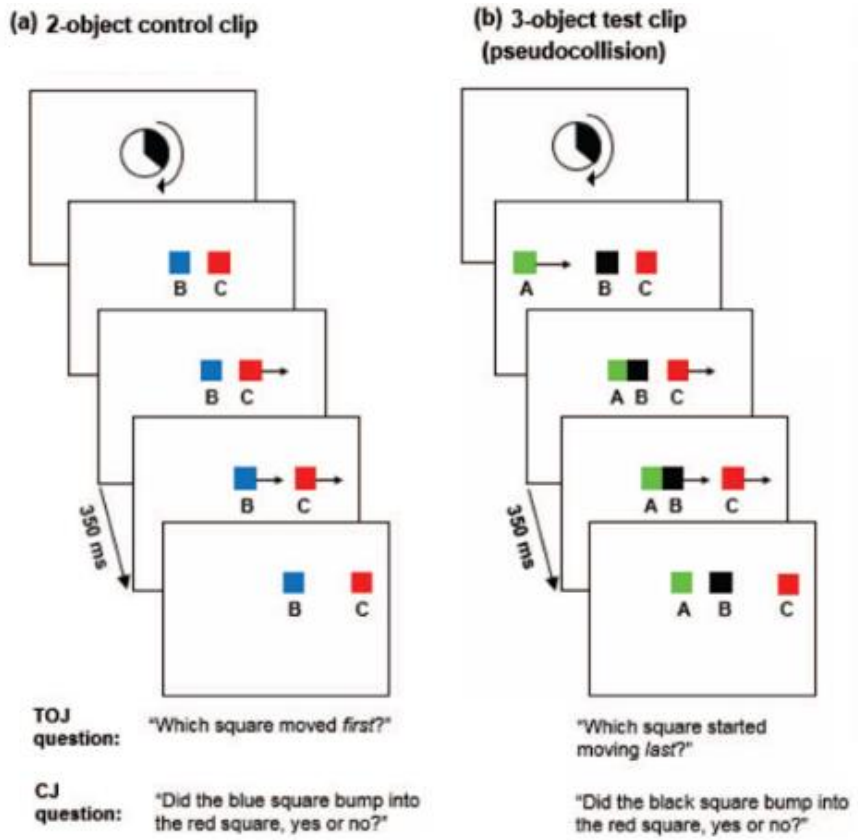


Figure 1.9 : Illustration d'un protocole de jugement de causalité et d'ordre temporel. (a) Représente les essais contrôles où un délai temporel et un écart sont conservés entre l'objet B et C, empêchant un lien causal direct de se former entre les deux objets. (b) Représente les essais tests où un objet A est ajouté à la condition (a). Les objets A et B sont causalement liés (le déplacement et la collision de l'objet A avec l'objet B provoquent la mise en mouvement de celui-ci) alors que l'objet B et C restent non liés. Les sujets répondent à deux questions : quel objet s'est mis en mouvement en premier/dernier (TOJ) et est-ce que l'objet B est entré en collision avec l'objet C (CJ). A partir de Tecwyn et al., 2020.

Tecwyn et al. (2020) démontrent qu'une perception distincte de l'ordre temporel et de la collision entre les objets B et C (essais contrôles) sont possibles. Cependant, lorsqu'une relation causale est ajoutée (essais tests), les pourcentages de bonnes réponses à ces tâches chutent drastiquement (environ 34 % de bonne réponse en moyenne pour la TOJ ainsi que pour la CJ). Le jugement de causalité biaise donc le jugement d'ordre temporel (Christos & Lagnado, 2016; Tecwyn et al., 2020).

Cette étude met donc en avant, un rôle des prédictions/suppositions, engendré par un jugement de causalité, dans le jugement de l'ordre temporel. Ceci, ajouté à l'effet de l'attention et aux différences de FIT précédemment décrites, montre l'influence des processus intrinsèques, en plus des processus extrinsèques (liés aux stimuli) dans le jugement de l'ordre temporel.

C. Pathologies

Qu'en est-il des sujets présentant une pathologie ? Une perturbation du traitement de l'ordre temporel conduisant à une perception erronée des stimuli environnementaux a été décrite dans plusieurs pathologies (Wallace & Stevenson, 2014), telles que la maladie de Parkinson (Otsuru et al., 2019) ou encore la négligence visuospatiale (Van der Stigchel & Nijboer, 2018). Nous aborderons dans cette sous-partie, les trois pathologies pour lesquelles nous avons le plus de données bibliographiques.

1. Dyslexie

De nombreuses études ont utilisé le protocole précédemment décrit, où les composantes visuelles et auditives sont décomposées, afin d'étudier les cas de pathologie du langage tels que l'aphasie ou encore la dyslexie. La dyslexie est une invalidité qui touche environ 10 % de la population. En France, 6 à 8 % de la population est touchée (selon la Fédération Française des SYS). Elle se caractérise par un trouble d'apprentissage et de reconnaissance des mots, ainsi qu'une mauvaise capacité orthographique, pouvant conduire à un retard d'acquisition de la langue écrite d'au moins 2 ans par rapport aux performances de la population générale (Reid Lyon et al., 2003; Rey et al., 2002).

La plupart des études s'accordent à dire qu'une modification du traitement temporel serait à l'origine des désordres phonologiques impliqués dans la dyslexie (Farmer & Klein, 1995; Jaśkowski & Rusiak, 2008; Rey et al., 2002; Tallal, 1973, 1980). Des études plus récentes ont montré non pas une perturbation des représentations temporelles, mais plutôt de l'accès à ces représentations (Ramus, 2014). Il existe cependant quelques études qui supportent l'idée que les dyslexiques ne présentent que des déficits de nature linguistique (Swan & Goswami, 1997), mais cette hypothèse est peu retenue dans la littérature. Les sujets dyslexiques ont des difficultés à discriminer des stimuli auditifs et visuels non-verbaux présentés rapidement (i.e., ayant un intervalle inter-stimulus, ISI, court) (Tallal, 1980). L'ISI minimum nécessaire à la distinction des stimuli chez tout individu dépend de plusieurs facteurs tels que l'âge, la durée des stimuli ou encore les variations de fréquence pour les stimuli auditifs. Globalement, les enfants comme les adultes dyslexiques ont des difficultés à distinguer des stimuli séparés de quelques centaines de millisecondes (pour plus de détails, voir le tableau 2 de l'étude de Farmer & Klein, 1995). De plus, les sujets dyslexiques étant

moins sensibles à la détection de l'ordre que les lecteurs normaux (JND ≃ 90 ms pour les dyslexiques par rapport à 50 ms), un SOA plus grand est nécessaire pour permettre une détection correcte de l'ordre des mots (May et al., 1988).

Outre les gènes de prédispositions au développement de troubles du langage (Poelmans et al., 2009; Scerri & Schulte-Körne, 2010), plusieurs structures cérébrales ont été identifiées. Le cortex pariétal a tout d'abord été étudié du fait des déficits attentionnels rapportés chez les dyslexiques (Stein, 2019). D'autres études d'imagerie cérébrale ont démontré l'implication du gyrus frontal inférieur, qui serait lié à la segmentation phonologique, du lobe occipital médian impliqué dans les déficits de lecture, de la région temporo-pariétale nécessaire à la mémoire de travail phonologique et du cervelet pour les performances orthographiques et phonologiques (Eckert, 2004; Robichon et al., 2000; Ruff et al., 2002).

2. Troubles du spectre autistique (ASD)

Les troubles du spectre autistique (ASD) regroupent une diversité de troubles neurodéveloppementaux pouvant être classifiés selon leur degré d'intensité, spécifique à chaque individu (d'après le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, DSM-5). Cette pathologie se caractérise par des déficits de communication et d'interactions sociales avec la réalisation de mouvements répétés stéréotypés (pour plus de détails, voir Lord, Elsabbagh, G, & Veenstra-Vanderweele, 2018). Selon plusieurs études, les personnes atteintes d'ASD présentent un traitement des informations sensorielles axées sur les détails dans lesquelles les caractéristiques sont perçues et conservées au détriment de la configuration globale et de la signification contextualisée (appelée cohérence centrale) (Frith & Happé, 1994; Happé, 1997). Outre une altération du traitement des informations sensorielles, les liaisons temporelles, l'attention ou encore la perception peuvent aussi être perturbées chez les patients ASD (de Boer-Schellekens et al., 2013).

De nombreuses études démontrent des altérations dans les processus d'intégration multisensorielle (Foss-Feig et al., 2010; Kwakye et al., 2011; Stevenson, Siemann, et al., 2014) et de traitement temporel (Szelag et al., 2004), notamment avec une diminution de la sensibilité à discriminer des durées (Lambrechts et al., 2018). Il est connu notamment que les patients ASD présentent une FIT plus étendue que la moyenne, allant de pair avec une

sensibilité plus faible à détecter l'ordre de stimuli audiovisuels (de Boer-Schellekens et al., 2013; Kwakye et al., 2011; H. yu Zhou et al., 2018).

3. Schizophrénie (SZ)

La schizophrénie (SZ) est une pathologie mentale sévère et chronique qui touche une personne sur 1000 (homme et femme). Des prédispositions génétiques ou facteurs épigénétiques peuvent être à l'origine du développement de la maladie qui apparaît généralement au cours de l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Un épisode schizophrénique se caractérise par 3 phases successives :

1. La phase prodromique pouvant durer plusieurs mois, pendant lesquels les patients s'isolent socialement, se désintéressent des activités habituelles, présentent une désorientation, un abattement et des difficultés de concentration.

2. La phase aigüe où les patients présentent des idées délirantes, des hallucinations et une perturbation marquée des pensées, du comportement et des sensations.

3. La phase résiduelle, identique à la phase prodromique.

Les patients peuvent connaître plusieurs épisodes schizophréniques au cours de leur vie. La thérapie consiste en une prise en charge psychosociale associée à un traitement médicamenteux (neuroleptique). En effet, une hypofonction de la signalisation glutamatergique (voir la revue de Snyder & Gao, 2013) associée à une diminution de l'activité inhibitrice des interneurones GABAergiques (Gamma-amino-butyric-acid) (Alherz et al., 2017; Benes & Berretta, 2001; Coyle, 2004; K Nakazawa et al., 2012; Steiner et al., 2016), de même qu'une hyperexcitabilité dopaminergique (voir les revues de Brisch et al., 2014 et Howes et al., 2017), sont décrites chez les patients schizophrènes.

La voie hippocampo-préfrontale, nécessaire aux fonctions exécutives et à la mémoire de travail, joue un rôle clé dans la SZ (Blot et al., 2013; Blum & Mann, 2002; Braun et al., 2007). De plus, certaines études suggèrent l'implication du réseau cortico-striatal (Simpson et al., 2010), de même que le réseau thalamo-cortical, nécessaire au traitement des afférences sensorielles (altération des oscillations Gamma) (Behrendt & Young, 2005; Brenner et al., 2009). Une diminution des connectivités entre l'amygdale et le cortex préfrontal, engendrant des troubles de l'évaluation et de la régulation des émotions, a aussi été décrite chez les

patients (Yue et al., 2018).

Les études comportementales ont montré que les patients atteints de SZ présentent une perturbation du traitement sensoriel en fonction des caractéristiques des stimuli (Brenner et al., 2009; Javitt, 2009; Noel, 2018; Stevenson et al., 2018), des déficiences de traitement de l'ordre temporel pour des SOAs à la fois de courtes (< 20 ms) et de longues durées (96 ms) (Capa et al., 2014; Giersch et al., 2015). Ils présentent également une fragmentation de la perception de la continuité du temps (rétention, présentation et protention), engendrant une incapacité à structurer les événements temporellement, à l'origine des délires et hallucinations (Fuchs, 2007). Une FIT plus large est trouvée chez les patients par rapport aux sujets normaux (Foucher et al., 2007; Giersch et al., 2009, 2015; Krueger Fister et al., 2016; B. Martin et al., 2013; Stevenson et al., 2018; H. yu Zhou et al., 2018; Zvyagintsev et al., 2017) ainsi qu'une précision et une sensibilité diminuées à percevoir l'ordre des stimuli (pour une liste exhaustive des résultats de la bibliographie voir l'étude de Thoenes & Oberfeld, 2017).

II. Bases neuronales de la perception de l'ordre temporel

Dans cette partie, nous nous focalisons tout d'abord sur les systèmes de perception auditifs et visuels chez l'Homme et chez le rat. Puis, nous discuterons du délai de perception entre les stimuli auditifs et visuels et des processus permettant une détection de la simultanéité, alors même que les propriétés physiques des stimuli ainsi que les vitesses de transmission neuronales sont différentes. Par la suite, nous aborderons les substrats neuronaux impliqués dans le jugement de l'ordre temporel chez l'Homme et détaillerons toutes les études faites à ce jour, pour le jugement de l'ordre temporel chez l'animal.

A. Perception audiovisuelle

1. Chez l'humain

i) Le système auditif

Le système auditif humain peut percevoir des ondes sonores de différentes fréquences et intensités. La fréquence se définit par le nombre de compressions et de détentes des ondes sonores dans l'air durant 1s (en Hertz, Hz). Le champ auditif humain est compris entre 20 et 20 000 Hz. Cette large gamme de fréquence explique notre capacité à différencier des sons à tonalité grave (20 Hz) et aigüe (10 000 Hz). L'intensité du son, c'est-à-dire l'amplitude de l'onde sonore, module le niveau de son perceptible (une haute intensité correspond à un son élevé). Il est important de noter qu'un son, que ce soit une voix ou encore de la musique, possède dans la plupart des cas une combinaison de plusieurs fréquences et intensités. Ce sont ces combinaisons qui permettent une reconnaissance ou une discrimination fine de la nature de leur émetteur (voix, bruit métallique, instrument de musique, etc).

L'organe récepteur du système auditif comprend **l'oreille externe**, l'oreille **moyenne** et l'oreille **interne** (voir **figure 1.10.**). L'oreille externe est constituée **du pavillon**, du **canal auditif** et de la **membrane tympanique**. Cette membrane entre en vibration sous l'effet des ondes sonores et transmet ainsi la stimulation mécanique à l'oreille moyenne. L'oreille moyenne, grâce aux **3 osselets** (le marteau, l'enclume et l'étrier), va amplifier l'onde mécanique produite par la vibration du tympan et la transmettre à l'oreille interne où se trouve **la cochlée** via une membrane appelée **fenêtre ovale**. La cochlée, constituée de la **rampe vestibulaire**, **tympanique** et du **canal cochléaire** enroulés en spirale, va transduire le

signal mécanique reçu par l'oreille moyenne en signal chimique et électrique via le déplacement de fluides cochléaires (périlymphe en endolymphe) le long de **la membrane basilaire** (séparant la rampe vestibulaire de la rampe tympanique) (**figure 1.10.**). Ce déplacement d'ions K^+ et NA^+, dépendant de la fréquence du son et de la vibration de la fenêtre ovale, va stimuler **les cellules ciliées** (récepteurs auditifs) qui vont se dépolariser et transmettre ainsi le signal électrique vers les **ganglions spinaux** et le **nerf vestibulo-auditif**. Le nerf auditif va ensuite transmettre le signal aux **noyaux cochléaires** du tronc cérébral. Il survient alors une décussation du signal auditif qui est projeté vers **les noyaux olivaires supérieurs** (en ipsi- et contralatéral) puis vers le **colliculus inférieur** via un faisceau d'axones appelé **lemnisque latéral**. Les axones des neurones du colliculus inférieur font synapse avec **le corps genouillé médian du thalamus** qui lui-même transmet l'information **aux cortex auditifs** (voir l'encadré résumé à la fin de cette sous-partie).

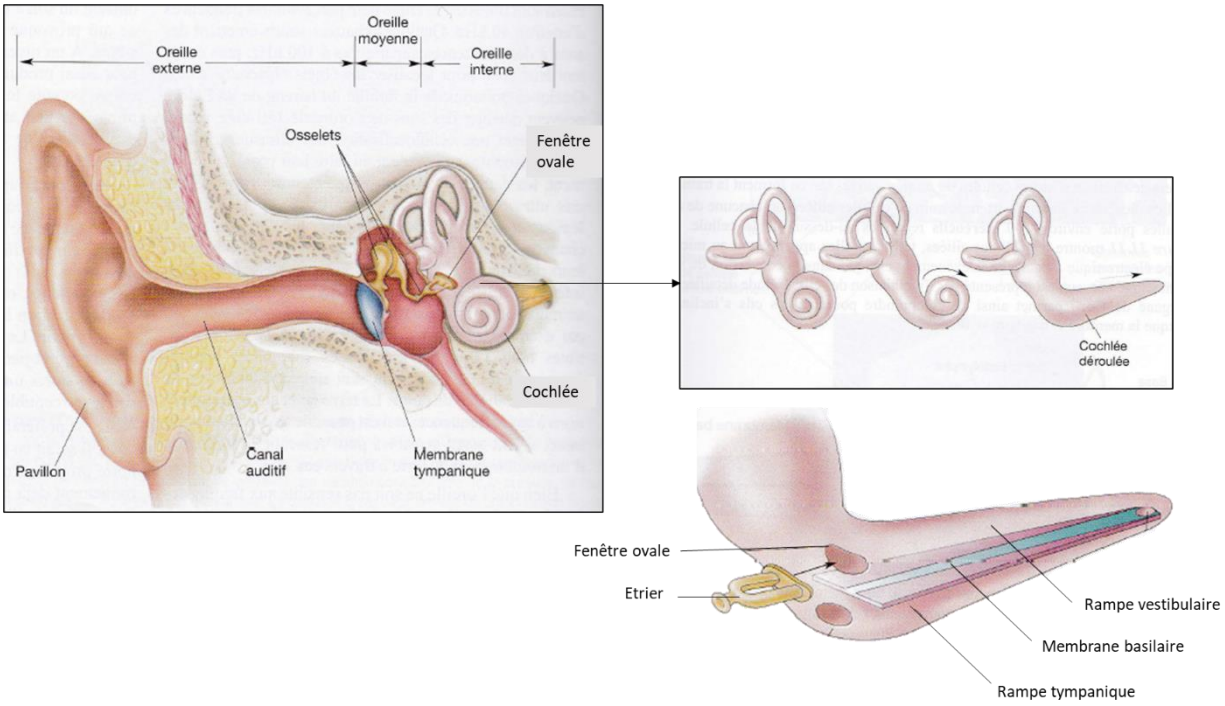


Figure 1.10 : Structure de l'oreille et de la cochlée. A partir de Bear, Connors, Paradiso ; Neurosciences, à la découverte du cerveau 3e édition de chez Pradel.

ii) Le système visuel

La lumière est constituée d'énergie électromagnétique émise sous forme d'ondes ayant différentes longueurs d'onde (distance entre deux ondes successives, allant de 10^{-16} pour les rayons gamma à 10^8 nm pour les grandes ondes), fréquence et amplitude. Le système

visuel est capable de détecter une faible partie du spectre électromagnétique, appelée lumière visible (de 400 à 700 nm), afin de former des images.

Tout objet de l'environnement émet ou réfléchit la lumière du soleil. Ces ondes lumineuses passent à travers la cornée, la pupille et le cristallin de l'œil pour atteindre les couches laminaires de la **rétine** (**figure 1.11**). L'onde lumineuse doit alors traverser les couches de cellules ganglionnaires et bipolaires avant d'atteindre les photorécepteurs, appelés **bâtonnets** et **cônes**, de la couche profonde. Les bâtonnets, possédant un pigment photosensible appelé rhodopsine, sont sensibles à la lumière. Ils assurent donc la vision de nuit. Les cônes, quant à eux, assurent la vision de jour et la distinction des couleurs grâce à trois photopigments (couleurs primaires). Ces cellules permettent la phototransduction de l'énergie lumineuse en potentiels de membrane. Les photorécepteurs activés se dépolarisent et libèrent du glutamate (libèrent plus de neurotransmetteurs à l'obscurité qu'à la lumière) qui active **les cellules bipolaires**. **Les cellules horizontales**, faisant la jonction entre deux cellules bipolaires, permettent une transmission latérale de l'information. Ainsi, une cellule activée engendre l'activation d'un groupe entier de cellules bipolaires. Ces ensembles de cellules bipolaires activés sont appelés « **champs récepteurs** ». Elles permettent, entre autres, d'activer **les cellules ganglionnaires** de la couche la plus superficielle de la rétine, qui sont les seules à pouvoir générer des potentiels d'action. Les axones des cellules ganglionnaires transportent ensuite le signal visuel à travers **les nerfs optiques**, **le chiasma optique** (décussation partielle des nerfs optiques) et **le tractus optique** avant de faire synapse avec les neurones du **corps genouillé latéral du thalamus** projetant directement dans **le cortex visuel primaire** (voir l'encadré résumé à la suite de la figure 1.11). Cette voie de transmission permet une perception visuelle consciente.

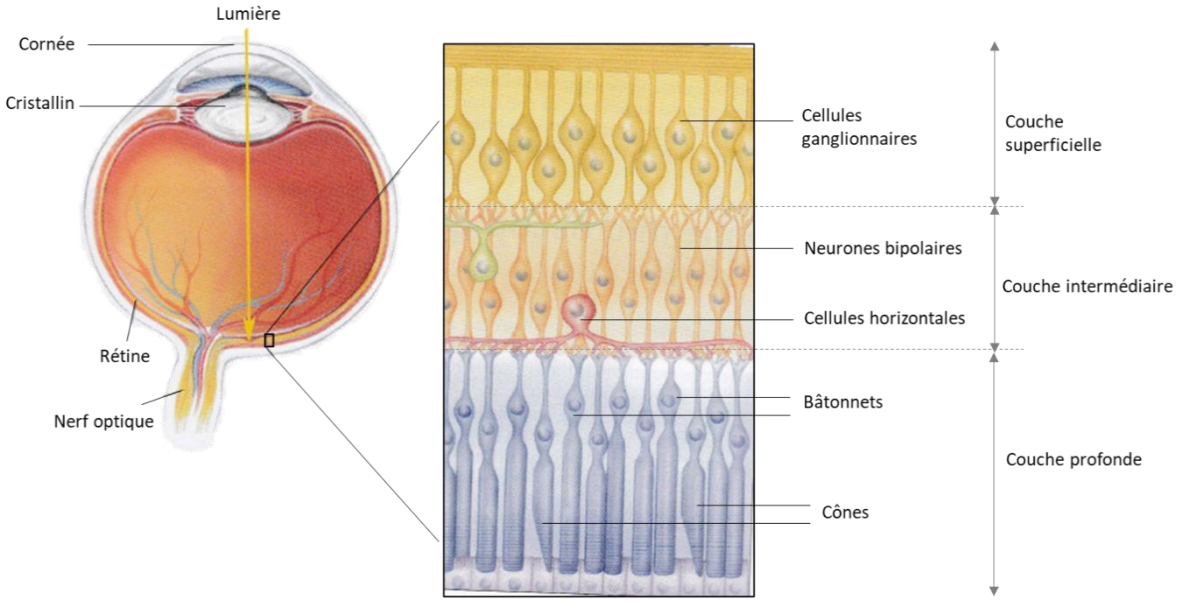
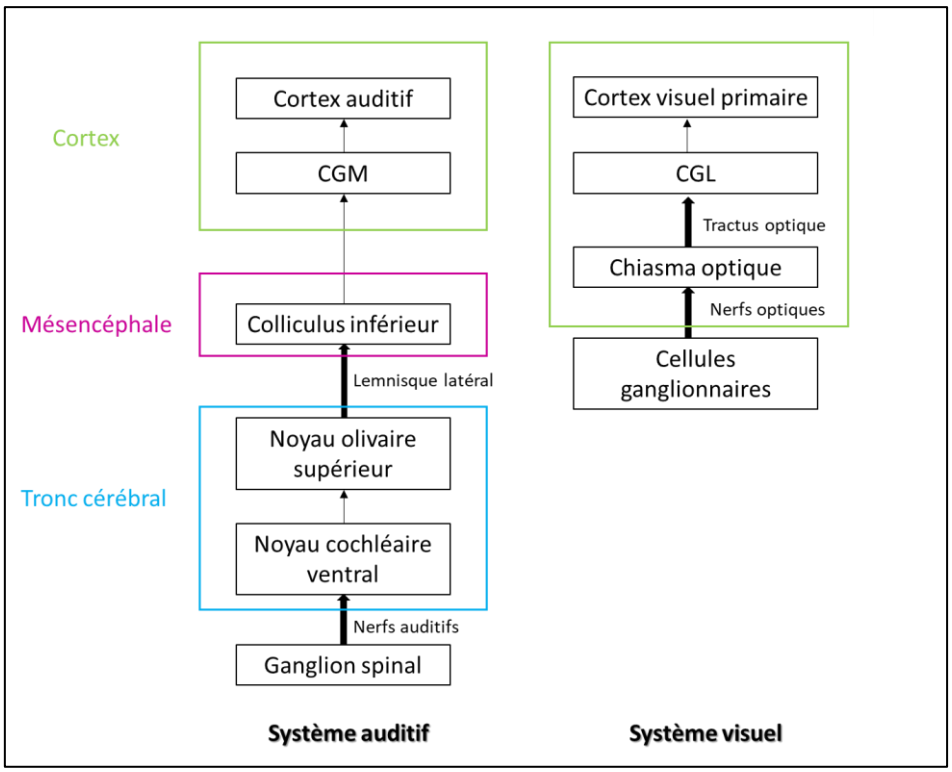


Figure 1.11 : Représentation d'une coupe transversale de l'œil et organisation laminaire de la rétine. A partir de Bear, Connors, Paradiso ; Neurosciences, à la découverte du cerveau 3e Edition de chez Pradel.

Encadré résumé des structures cérébrales par lesquelles transitent les signaux auditifs et visuels durant la perception



2. Chez l'animal

i) Le système auditif

Le système auditif du rat est constitué de relais cérébraux similaires au système auditif humain. Ainsi, les signaux auditifs arrivant à la **cochlée** de l'animal sont transmis via le **nerf auditif** vers le **complexe nucléaire cochléaire** (constitué du noyau cochléaire dorsal et ventral). Ces noyaux cochléaires constituent le premier relai central des informations auditives. A partir de là, le nerf cochléaire diverge pour emprunter diverses voies ascendantes parallèles. L'une de ces voies est celle qui permet la transmission des signaux auditifs à travers **le complexe olivaire supérieur** et le **lemnisque latéral,** vers **le colliculus inférieur**. Cette dernière, reçoit et intègre les informations des multiples voies parallèles et transmet les signaux auditifs au **thalamus** (corps genouillé médian), qui va ensuite transmettre les signaux au **cortex auditif** (Cheung et al., 2012; Vischer et al., 1994). Il y a donc un minimum de trois relais entre la périphérie et le cortex cérébral avec différentes voies de convergences et de divergences (pour plus de détails, voir Malmierca, 2003). Le système auditif du rat, comme décrit très succinctement dans cette sous-partie, est homologue au système auditif humain. Cependant, la gamme de fréquence audible par les rats est plus étendue que celle des humains (comprises entre 100 et 90 000 Hz). Les rats sont capables d'entendre et d'émettre des vocalisations ultrasonores, nécessaires à la communication conspécifique (Brudzynski, 2009; Kruger, 2021). Un certain nombre d'études montrent une grande diversité dans l'encodage des signaux auditifs ultrasonores assurés par les neurones du colliculus inférieur. Ces neurones répondent sélectivement aux distorsions de la cochlée créées par les signaux ultrasonores (Portfors, 2018). Il existe donc un haut niveau de traitement des signaux auditifs dès le colliculus inférieur, avant même la transmission des informations au niveau du cortex auditif chez le rat.

ii) Le système visuel

Le système visuel chez le rat fonctionne de la même façon que le système visuel humain. Les structures par lesquelles les signaux visuels sont transmis sont identiques à ce que nous avons décrit précédemment. En effet, l'onde lumineuse traverse **l'humeur vitré** pour stimuler les photorécepteurs de la **rétine**. Le signal lumineux est alors transduit en signal chimique puis électrique, qui, grâce aux **nerfs optiques**, est transporté jusqu'au **colliculus**

supérieur en passant par le **chiasma optique**. Le signal est alors transmis aux neurones du **corps genouillé latéral du thalamus** qui projettent directement dans **le cortex visuel primaire.** Comme pour le système auditif, le système visuel du rat est homologue au système visuel humain.

3. Délai de perception audiovisuelle

Dans une grande majorité des études, le PSS de stimuli audiovisuels durant les tâches de TOJ chez l'adulte présente un biais vers le « visuel premier ». L'une des explications les plus fréquemment avancées pour expliquer ce biais est la célérité plus rapide de la lumière dans l'air (300 000 000 m/s) par rapport à celle du son (350 m/s). De ce fait, les stimuli visuels sont détectés quasi-instantanément par rapport aux stimuli auditifs qui se déplacent plus lentement dans l'air et dont la vitesse fluctue en fonction des conditions (température, humidité...) (**tableau 1.1**). Or, si l'on considère la vitesse de transmission neurale du signal visuel, de l'organe sensoriel récepteur vers le cortex sensoriel primaire, celle-ci est plus lente de 40 à 50 millisecondes par rapport à celle de l'auditif. En effet, le signal visuel met environ 75 ms à atteindre le cortex visuel primaire, alors que le signal auditif met environ 20 ms à atteindre le cortex auditif primaire. Cette différence provient en grande partie du délai de transduction du signal mécanique (dans l'air) en signal neurochimique (potentiel d'action) qui est plus long pour les photorécepteurs rétiniens (environ 50 ms) (Lamb & Pugh Jr, 1992) par rapport à l'oreille externe et interne (< 1 ms) (Corey & Hudspeth, 1979). Un stimulus visuel devrait donc mettre environ 75 ms à atteindre le cortex visuel (vitesse de déplacement de l'émetteur au récepteur négligeable) alors qu'un stimulus auditif devrait mettre plus ou moins de temps en fonction de la distance émetteur / récepteur, de la température et du taux d'humidité de l'air (voir tableau 1), ceci ajouté à la vitesse de transmission du signal auditif (vitesse de transduction négligeable).

Température (°C)	0	10	20	30
0 % humidité	331,45 m/s	337,46 m/s	343,36 m/s	349,15 m/s
50 % humidité	331,6 m/s	337,78 m/s	343,99 m/s	350,31 m/s
100 % humidité	331,76 m/s	338,1 m/s	344,61 m/s	351,47 m/s

Tableau 1.1 : Vitesse du son dans l'air en fonction de la température et de l'humidité. L'augmentation d'un degré Celsius (air sec) augmente la vitesse du son de 0,6 m/s. Selon La Physique du Son (https://www.editions-ellipses.fr)

En prenant en compte ces données, il est possible de calculer le temps que prendront des stimuli audiovisuels à atteindre les cortex sensoriels respectifs. Pour cela, supposons qu'un émetteur produit un stimulus auditif et visuel de façon simultanée à une certaine distance d'un récepteur et que la vitesse de propagation du son est de 350 ms (30°C et humidité de 50%). Le sujet récepteur se trouvant à une distance de moins de 20 m devrait percevoir les stimuli audiovisuels synchrones comme étant présenté successivement dans l'ordre AV. A une distance de 20 m, l'onde sonore devrait être suffisamment ralentie par l'air permettant une perception synchrone des stimuli audiovisuels. Ce phénomène est appelé **« horizon de simultanéité »** (Pöppel et al., 1990). A plus de 20 m de distance, les stimuli audiovisuels synchrones seraient perçus dans l'ordre VA (Sugita & Suzuki, 2003) (**Figure 1.12**).

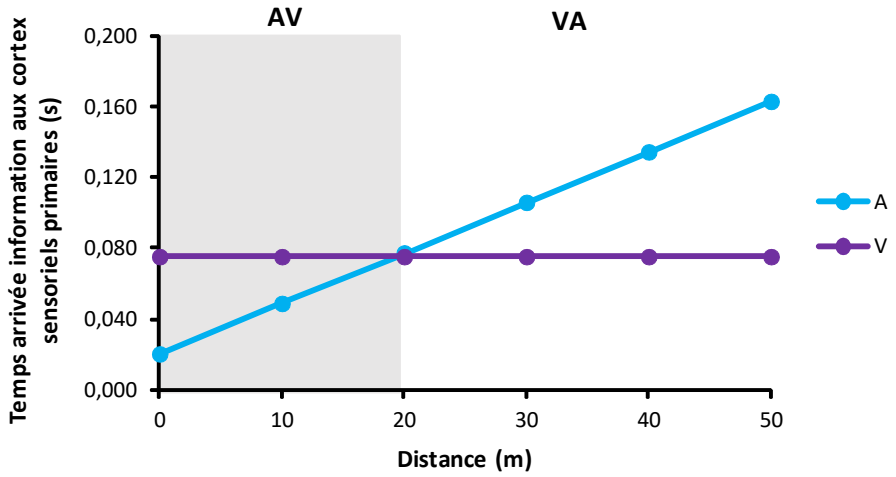


Figure 1.12 : temps que prennent des stimuli audiovisuels synchrones à atteindre les cortex sensoriels auditifs et visuels primaires en fonction de la distance émetteur / récepteur.

Dans la littérature, l'horizon de simultanéité est décrit comme étant à 10 m (Pöppel et al., 1990), à 10-15 m (Vroomen & Keetels, 2010) ou encore à 20 m selon mes calculs. Cette variabilité dépend de la vitesse du son dans l'air choisie. Sachant que dans les expériences de TOJ et SJ une distance d'environ 80 cm sépare le participant de la source des stimuli, comment expliquer que les stimuli audiovisuels soient perçus comme synchrones alors qu'ils sont présentés à une distance inférieure à celle de l'horizon de simultanéité ?

Quatre explications sont apportées par la littérature (Vroomen & Keetels, 2010):

1. **Une fenêtre d'intégration temporelle (FIT)** plus large pour les stimuli auditifs (partie 1 de la **figure 1.13**). Pour rappel, la FIT est un intervalle de temps dans lequel les stimuli multisensoriels présentés successivement sont traités comme des informations provenant du même événement (Vatakis & Spence, 2007). Pour une distance de 80 cm entre un émetteur et un récepteur, une différence de 52 ms existe entre la transmission neurale du signal visuel et auditif. Si la FIT est suffisamment large (supérieure à 52 ms) les stimuli audiovisuels seront perçus comme provenant d'une même source et donc, selon l'hypothèse de l'unité, seront traités comme un seul événement (Vroomen & Keetels, 2010).

2. **Une compensation par des facteurs externes** tels que des caractéristiques propres aux stimuli (intensité, complexité...) ou encore la distance émetteur/ récepteur (partie 2 de la **figure 1.13)**. Plusieurs études démontrent que la coordination d'informations audiovisuelles lors de jugement de synchronie prend en compte la distance émetteur / récepteur (Alais & Carlile, 2005; King, 2005; Sugita & Suzuki, 2003). Par exemple, dans l'étude d'Alais & Carlile, 2005, les auteurs ont créé des stimuli audiovisuels possédant des caractéristiques physiques de stimuli placés à distance. Ainsi, plus les stimuli auditifs sont présentés comme distants, plus leur écho prend du temps à se dissiper. Les participants, assis à 57 cm de l'écran, devaient renseigner l'ordre des stimuli (AV ou VA). Les résultats de cette étude montrent que plus la distance fictive augmente, plus un délai important dans la présentation du stimulus auditif doit être appliqué afin de permettre un alignement correct avec le stimulus visuel. Il existe donc une compensation perceptive audiovisuelle dépendante de la distance émetteur / récepteur.

3. **La « recalibration temporelle »** est décrite comme la capacité du cerveau à minimiser les divergences entre les sens concernant des objets ou des événements qui sont normalement liés. Dans les études de Fujisaki et al. (2004) et Vroomen et al. (2004), les participants

ont été entraînés à répondre à des stimuli audiovisuels pendant une tâche de SJ (Fujisaki et al., 2004) et de TOJ (Vroomen et al., 2004), où l'intervalle entre le début du premier stimulus et le début du second est gardé constant (SOA). Suite à cela, la phase de test a consisté en la présentation de ces mêmes stimuli avec de nouveaux SOAs. Que ce soit pour la tâche de SJ ou de TOJ, les auteurs montrent que le PSS est biaisé dans la direction de la précédente exposition (phase d'entraînement). Les participants calibrent donc leur détection audiovisuelle en fonction de ce qui est connu ou déjà expérimenté afin de ne plus détecter de divergences (Keetels & Vroomen, 2007, 2008; King, 2005; Navarra et al., 2005).

4. **Le ventriloquisme temporel** où la perception d'un stimulus dans une modalité sensorielle peut être activement changée vers l'autre modalité (partie 3 de la **figure 1.13)**. Dans l'illusion du ventriloque (ventriloquisme spatial), le public entend le son d'une voix qu'il associe à un stimulus visuel en mouvement (le pantin). Le public a alors la fausse impression que le son entendu provient du pantin. Ceci vient du fait que la localisation apparente du son est modifiée dans la direction du stimulus visuel spatialement, discordant avec lequel le son est associé. Dans le domaine temporel, le ventriloquisme a été étudié via le « flash-lag effect » (FLE) (Stekelenburg & Vroomen, 2005; Vroomen et al., 2004). Le FLE consiste en la présentation d'un flash et d'un son de façon synchrone ou asynchrone suivant un stimulus visuel en mouvement (barre verticale en se déplaçant d'une extrémité à l'autre de l'écran). Il est ensuite demandé aux participants de renseigner si le flash était présenté à gauche ou à droite de la barre verticale. Les résultats montrent que lorsque le flash est présenté à la même localisation que le stimulus en mouvement, celui-ci est perçu comme décalé dans le sens de déplacement de la barre verticale. Il se produit une sorte d'attraction de ce stimulus visuel par le précédent stimulus présenté dans un intervalle de temps court.

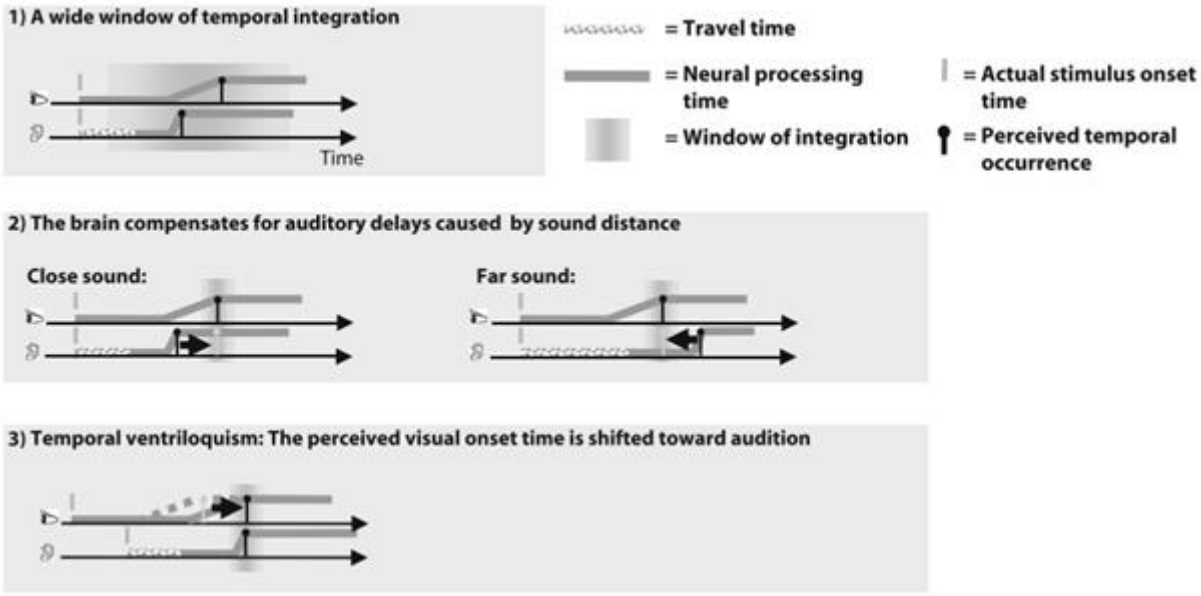


Figure 1.13 : Schéma des processus pouvant expliquer la perception synchrone des stimuli audiovisuels présentés de façon simultanée à une distance inférieure à l'horizon de simultanéité. Selon Vroomen et Keetels, 2010

B. Substrats neuronaux de l'ordre temporel

1. Chez l'humain

i) Aires cérébrales

Quelles sont les structures cérébrales impliquées dans le traitement de l'ordre temporel suite à l'arrivée des signaux dans les cortex sensoriels primaires ? Cette question a fait l'objet de plusieurs études. Une partie de la littérature à ce sujet concerne des tâches de mémoire de l'ordre de séquence. Dans la plupart de ces études, les sujets (Homme, singes, souris ou rats) doivent apprendre la succession de paires d'odeurs qui, associées ensembles, forment une séquence (A -> B -> C -> D -> E) (DeVito & Eichenbaum, 2011; Farovik et al., 2010b; Henson & Burgess, 1998; Manns et al., 2007; M. Petrides, 1991). Ce type de protocole est aussi utilisé pour l'étude de la mémoire déclarative (Bunsey & Eichenbaum, 1996; Jeffery A. Dusek & Eichenbaum, 1997) et épisodique (Allen et al., 2016; Manns et al., 2007), où l'ordre des stimuli appartenant à une séquence est mémorisé de façon contexte dépendante (codage d'indices spatio-temporels) grâce à l'hippocampe et aux structures parahippocampiques (cortex entorhinal, périrhinal, postrhinal, le présubiculum et le parasubiculum). Comme mentionnées précédemment, ces études ne sont pas en lien avec notre sujet d'intérêt qui

concerne l'ordre temporel perceptif.

Les études d'imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle (IRMf) pendant des tâches de jugement d'ordre temporel sont, quant à elles, un très bon support pour déterminer les structures cérébrales activées lors de la perception de l'ordre temporel chez l'Homme. Ainsi, Binder, en 2015, a réalisé des enregistrements par IRMf de participants durant des tâches de TOJ et SJ de stimuli audiovisuels. Il met en évidence des aires cérébrales communément activées lors de la SJ et la TOJ, et contraste celles spécifiquement activées par le jugement d'ordre temporel. Il démontre ainsi une activation du cortex pariétal, préfrontal et de la jonction occipito-temporale de l'hémisphère gauche (**figure 1.14**).

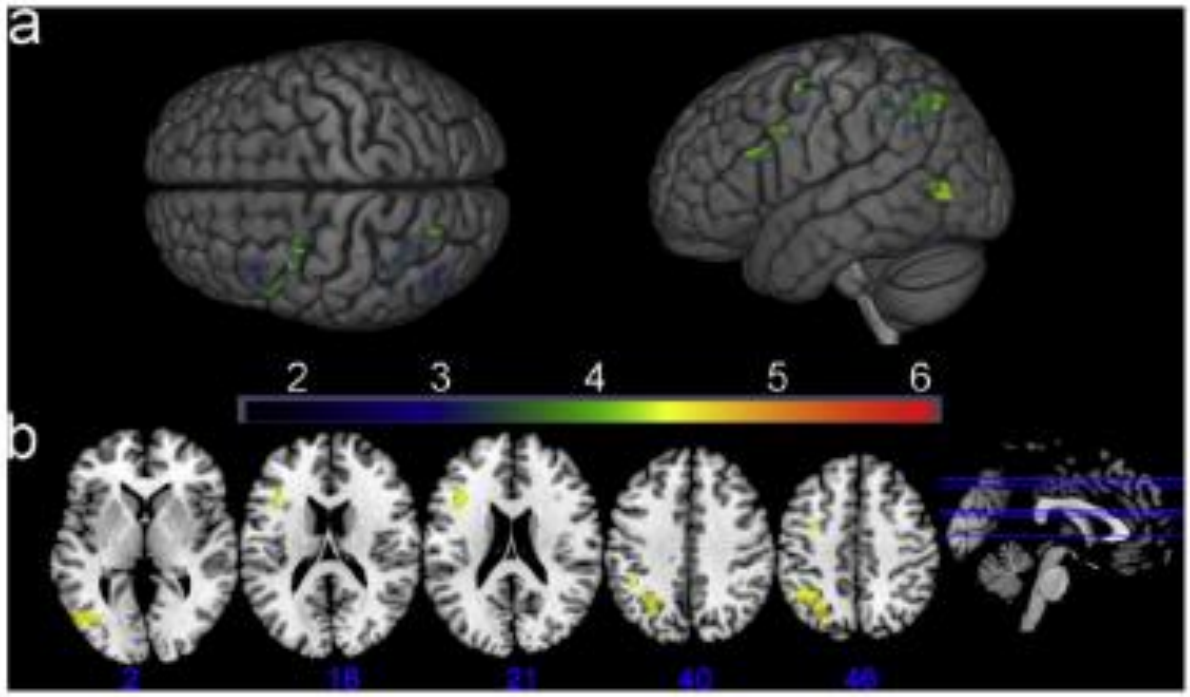


Figure 1.14 : Régions spécifiquement activées lors d'une tâche de jugement d'ordre temporel audiovisuel par rapport à une tâche de simultanéité. (a) Visualisation dorsale et latérale des coordonnées MNI des clusters activés. (b) Coupe axiale des clusters activés lors du contraste TOJ > SJ. à partir de Binder, 2015.

Ces résultats sont répliqués par Love et al. (2018) et s'ajoutent aux études réalisées auparavant montrant l'implication du cortex pariétal, préfrontal et la jonction temporo-pariétale dans le traitement de l'ordre temporel audiovisuel (Battelli et al., 2007; B. Davis et al., 2009; Dhamala, 2007; Woo et al., 2009). Une autre étude, utilisant de l'IRMf sur des participants durant une tâche de TOJ et SJ de stimuli tactiles, montre une connectivité fonctionnelle entre le cortex moteur, le thalamus, le cortex pariétal postérieur et le cervelet

(Miyazaki et al., 2016). De façon globale, il semblerait que le cortex pariétal, préfrontal et la jonction temporo-pariétale soient particulièrement activés lors d'une tâche de jugement d'ordre temporel.

ii) Oscillations

Les oscillations neuronales sont ubiquitaires dans les systèmes biologiques. Elles sont visibles lors de l'exécution de fonctions cognitives de base (perception) ou plus complexes, lorsque les rythmes d'excitabilité des populations de neurones se synchronisent. Les oscillations neuronales seraient nécessaires à de nombreuses fonctions cognitives cérébrales (l'attention, l'apprentissage, la mémoire, la mémoire de travail, la consolidation ou encore le traitement temporel) et impliquées dans la communication inter-structure, notamment lorsqu'une synchronisation dans une bande de fréquence donnée est trouvée entre deux ou plusieurs structures (appelée cohérence d'oscillation) (Benchenane et al., 2011; Buzsáki, 2006; Buzsáki & Draguhn, 2004; Fell & Axmacher, 2011; Kulashekhar et al., 2016; Thut et al., 2012; Wang, 2010).

Dans les tâches de TOJ, il a été proposé qu'un ordre temporel soit distingué par un codage des oscillations gamma de sorte que chaque stimulus soit discrétisé (Pöppel, 1997). Cette hypothèse a été testée dans l'étude de Joliot et al. (1994), où les auteurs ont suggéré que l'activité gamma (40 Hz) était impliquée dans la discrétisation de stimuli auditifs ; cependant, ces résultats n'ont pas été répliqués, car la méthode expérimentale a négligé l'existence d'autres seuils temporels dans la représentation des événements acoustiques. Dans l'article de V. van Wassenhove (2009), qui se réfère aux travaux de Boemio (2003), des résultats plus complexes sont décrits avec des réponses dans les bandes gamma (appelées GBR pour « gamma band response ») dépendantes de la structure acoustique et visuelle des stimuli : pour des stimuli auditifs courts (0,1 ms) présentés avec un intervalle minimum de 100 ms, une seule GBR est mesurée et les stimuli sont perçus comme non-continus ; plus l'intervalle diminue et plus les GBR s'additionnent au fil du temps, de sorte que pour des stimuli présentés avec un intervalle de moins de 10 ms, une seule GBR correspondant au premier stimulus est mesurée et la perception des clicks individuels est perdue. Par ce mécanisme de réponse oscillatoire basée sur les caractéristiques des stimuli, la structure temporelle fine des stimuli est conservée permettant des liaisons en un ou plusieurs

événements perceptifs. D'autres études ont montré qu'une modulation de plusieurs fréquences d'oscillation (alpha (8 à 12 Hz) et beta (12 à 30 Hz)) avant la présentation du premier stimulus pouvait prédire le type de réponse donnée (bonne ou mauvaise réponse) lors de tâches de TOJ (Bernasconi et al., 2011; Grabot et al., 2017). Dans le contexte de la perception de l'ordre audiovisuel, les fluctuations pré-stimulus dans la bande alpha ont notamment été décrites comme étant prédictives de l'ordre audiovisuel perçu par l'individu et dépendantes du biais individuel (Grabot et al., 2017; Grabot & Kayser, 2020).

Plusieurs gammes de fréquences d'oscillations neuronales sont décrites comme étant impliquées dans différentes composantes du traitement temporel (attention, préparation, perception, réponse). De façon générale, une augmentation des cohérences thêta entre l'hippocampe et le striatum a été décrite comme liée à l'estimation du temps, à la prise de décision et à la perception (Colgin, 2013; Jensen & Colgin, 2007; Tort et al., 2008). Dans une tâche de mémoire de travail, une augmentation des oscillations thêta du cortex préfrontal a été décrite lors du maintien en mémoire de l'ordre temporel des objets, de même qu'une augmentation des oscillations alpha dans le cortex occipital et pariétal (Hsieh et al., 2011). Il a aussi été démontré qu'une application d'une stimulation de 10 Hz au niveau du cortex pariétal postérieur (en bilatéral) permet une facilitation du traitement de l'ordre temporel de stimuli tactiles (meilleure sensibilité à la détection de l'ordre). Dans cette étude, les auteurs ont utilisé la technique du tDSC (« transcranial alterating current stimulation ») dans laquelle une stimulation de courant continu à travers le crâne des individus (intensité continue à 1 mA pour une fréquence donnée) est réalisée afin de moduler l'activité oscillatoire dans une fréquence donnée et dans certaines des zones spécifiques (Otsuru et al., 2019). Il est cependant à noter que cette technique est controversée.

Ainsi, ces oscillations neuronales associées aux processus cognitifs nous apportent un peu plus de détails sur les mécanismes de traitement de l'ordre temporel. De plus, ces études permettent de souligner l'implication de certaines structures cérébrales jouant un rôle dans le traitement de l'ordre.

iii) Neuromodulateurs

Comme mentionné précédemment, le jugement de l'ordre temporel est perturbé dans certaines pathologies, notamment chez des patients schizophrènes (Capa et al., 2014; De Boer-Schellekens et al., 2014) et Parkinsoniens (Feher da Silva et al., 2015; Nelson et al., 2012).

Dans une étude chez les patients schizophrènes, une diminution de la sensibilité à la détection de l'ordre temporel de stimuli visuels est trouvée par rapport aux sujets contrôles (De Boer-Schellekens et al., 2014). Dans une étude chez les Parkinsoniens, une diminution de la sensibilité est observée de même qu'une augmentation de la valeur du PSS (point de simultanéité subjective à 283 ms), signifiant qu'un intervalle plus grand est nécessaire entre la présentation des deux stimuli pour permettre une détection sans incertitude de l'ordre temporel (Feher da Silva et al., 2015). Ces deux pathologies ont en commun une dérégulation de la libération de dopamine, dans le cortex préfrontal et le striatum pour la schizophrénie (K. L. Davis et al., 1991; Howes & Kapur, 2009) et dans les neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* pour la maladie de Parkinson (Davie, 2008). Il est donc supposé que le système dopaminergique est impliqué dans le jugement de l'ordre temporel. Cependant, une étude récente de Chassignolle et al. (2021) remet en cause le lien entre dopamine et jugement de l'ordre temporel. Dans cette étude, des participants sains réalisent une tâche de reproduction d'intervalles de temps et une tâche de jugement d'ordre temporel de stimuli visuels, avant et après déplétion des précurseurs de synthèse à la dopamine (phénylalanine et tyrosine). Les auteurs montrent que la diminution de dopamine plasmatique perturbe la tâche de reproduction d'intervalles, mais n'a aucun effet sur le jugement d'ordre des participants. Ils démontrent une dissociation neurochimique entre la perception des durées et l'ordre temporel, et suggèrent une dérégulation des catécholamines, notamment le système noradrénergique (ayant comme précurseur de synthèse la dopamine et un rôle dans la régulation des processus attentionnels et d'éveils) dans le jugement d'ordre temporel. Leur hypothèse sur une implication du système noradrénergique provient, entre autres, d'une étude de TOJ réalisée sur des patients atteints de ADHD (« attention deficit/hyperactivity disorder »). Dans cette étude, les performances des participants sont classées selon le polymorphisme d'un gène non codant (intron) pour l'enzyme assurant la synthèse de noradrénaline à partir de dopamine (Bellgrove et al., 2006). Il est tout à fait possible que les perturbations de l'ordre temporel mesurées, soient liées à d'autres polymorphismes géniques associés à l'ADHD. De plus, si la dopamine n'est pas impliquée dans le traitement de l'ordre temporel, il est peu probable que ces produits de réaction le soient. A l'heure actuelle, nous ne connaissons aucune autre étude identifiant les neuromodulateurs impliqués dans l'ordre temporel (Montague & Sejnowski, 1994).

2. Etudes chez le rongeur

Malgré une littérature très fournie concernant le jugement d'ordre temporel chez l'Homme, peu d'études ont été faites chez l'animal. Dans cette partie, nous nous focaliserons sur la littérature chez le rongeur afin de définir précisément ce qui est connu, ce qui permettra d'avoir un aperçu de toute l'étendue de ce qu'il reste à découvrir.

i) Première étude chez le rat : Kosiba & Logan, 1978

La première étude réalisée chez le rat date des années 1978 et a été réalisée par Kosiba et Logan (Kosiba & Logan, 1978). Dans cette étude, 6 groupes de 8 rats femelles albinos (N = 48) ont été entraînés à appuyer sur un levier en fonction de l'ordre et des modalités de présentation de stimuli audiovisuels (**tableau 1.2**). Chaque groupe a été soumis à la présentation d'un stimulus S1 (contrebalancé au sein d'un groupe, donc correspondant à l'auditif pour la moitié des rats de ce groupe et au visuel pour l'autre moitié) et S2 (aussi contrebalancé). Pour le premier groupe, l'apprentissage a consisté en la discrimination d'un stimulus S1 renforcé suite à un appui sur le levier, par rapport à un stimulus S2 non renforcé. Ces essais se déroulaient de la manière suivante : un premier stimulus était présenté pendant une durée de 0,5 s, suivi d'un intervalle inter stimulus de 0,5 s. Suite à cela, durant 0,5 s rien ne se passait (moment de présentation du second stimulus pour les essais en paire). Les rats avaient ensuite 5 s pour appuyer sur le levier afin de recevoir une récompense (boulette de nourriture de 45 mg). Cette récompense, dans le cas du groupe 1, n'était allouée que si le stimulus présenté était le S1. Les groupes 3, 4, 5 et 6 ont quant à eux, dû apprendre à discriminer l'ordre S1-S2 renforcé, par rapport à des stimuli seuls (groupe 3, 5 et 6) et/ou présentés en paires dans l'ordre S2-S1 (groupes 4, 5 et 6).

Groupe	Renforcé	Non renforcé	« Probe test »
1	S1	S2	
2	S1	S2	
3	S1-S2	S2	S1
4	S1-S2	S2-S1	S1 ; S2
5	S1-S2	S2-S1 ; S1	S2
6	S1-S2	S2-S1 ; S1 ; S2	

Tableau 1.2 : Conditions expérimentales pour les 6 groupes de rats de l'étude de Kosiba et al. (1978). Un DRL (« differential reinforcement of low rates») est actif pour tous les groupes sauf le groupe 1, afin de s'assurer que les sujets soient exposés à une séquence complète de stimuli. A partir de Kosiba & Logan, 1978

Au bout de 6 jours d'entraînement (100 essais par jour dont la moitié est renforcée), tous les rats répondent à plus de 90% des essais renforcés et présentent une inhibition de réponse aux essais non renforcés. Au bout de 13 jours d'entraînement, les groupes 1, 2 et 3 montrent un index de discrimination significativement meilleur que les groupes 4, 5 et 6. Cette différence peut s'expliquer par la difficulté de la tâche qui est plus importante pour les groupes 4, 5 et 6 par rapport aux groupes 1, 2 et 3. Ainsi, lorsque les rats doivent discriminer un ordre temporel (S1-S2 par rapport à S2-S1) l'apprentissage est retardé. Après 25 jours d'entraînement, des essais supplémentaires sont introduits (appelés « probe tests », voir la dernière colonne du **tableau 1.2**). Par exemple, pour le groupe 3 ayant appris à répondre à la présentation de S1-S2 et à ne pas répondre à la présentation de S2 seul, le probe test constitue en la présentation de S1 seul. Les résultats montrent que les rats répondent à la présentation de S1 comme s'il faisait partie de la paire S1-S2. Pour le groupe 4, les probes tests consistaient en la présentation des stimuli uniques. Les résultats montrent que les rats répondent aux stimuli auditifs ou visuels présentés seuls, uniquement si ces stimuli correspondaient au S1 de la paire S1-S2 (renforcé). Pour le groupe 5, les rats montrent peu de réponses aux essais probe S2 seuls (constituant le premier élément des paires non renforcées), mais plus de réponses aux essais S1 seuls non-renforcés présentés durant l'entraînement. Cette étude démontre que les rats se basent sur le premier stimulus d'une paire pour réaliser une discrimination de l'ordre temporel.

La seule critique qui pourrait être émise sur cette étude est qu'il n'y a aucun contrôle permettant de s'assurer que la discrimination réalisée concerne l'ordre temporel des stimuli S1 et S2. En effet, les rats du groupe 3 et 4 peuvent apprendre que S1 prédit un renforcement s'il est présenté en premier, quelle que soit la suite des stimuli. Concernant les rats du groupe 5, il est possible que ce qui a été appris soit de l'ordre temporel bien que ces rats continuent à répondre aux essais non-renforcés (S1).

ii) Etude chez la souris

L'étude réalisée par Wada et al. (2005) a été faite chez la souris entraînée à une tâche de jugement d'ordre temporel tactile. Dans leur protocole, 15 souris mâles C57/BL6NCrj sont entraînées à faire des « nosepoke » (insérer leur nez à un endroit spécifique) au centre d'une chambre de réponse puis de maintenir leur tête dans cet endroit pendant 1500 – 2000 ms afin d'initier un essai (voir la **figure 1.15**). Un premier stimulus tactile (souffle d'air) est alors appliqué au niveau des vibrisses, à gauche (G) ou à droite (D) de la tête de l'animal, pendant une durée de 50 ms. 700 ms plus tard, un second stimulus est appliqué, soit du même côté que celui précédent (essai unilatéral, G-G ou D-D), soit du côté opposé (essai bilatéral, D-G ou G-D). L'intervalle de temps entre le début du premier stimulus et le début du second (abrégé SOA pour « Stimulus Onset Asynchrony ») est gardé constant à 750 ms. Les animaux doivent alors attendre l'illumination de la LED située au niveau de la chambre de réponse (« go signal »), qui survient 250 ms après le début du second stimulus, afin de réaliser leur réponse. Cette réponse consiste en l'orientation de leur tête dans la direction du premier / second stimulus (la moitié des rats répond vers le premier stimulus et l'autre moitié vers le second). Lorsque les souris réalisent une bonne réponse, le magasin, situé dans la même direction que cette réponse (droite ou gauche), s'illumine et les souris reçoivent une récompense (boulette de nourriture de 25 mg). Un essai est avorté si la souris répond avant le « go signal », ou après les 2,75 s de temps de réponse allouée. La LED de la chambre centrale s'éteint alors et les souris sont gardées dans le noir pendant 5s, sans possibilité de commencer un nouvel essai.

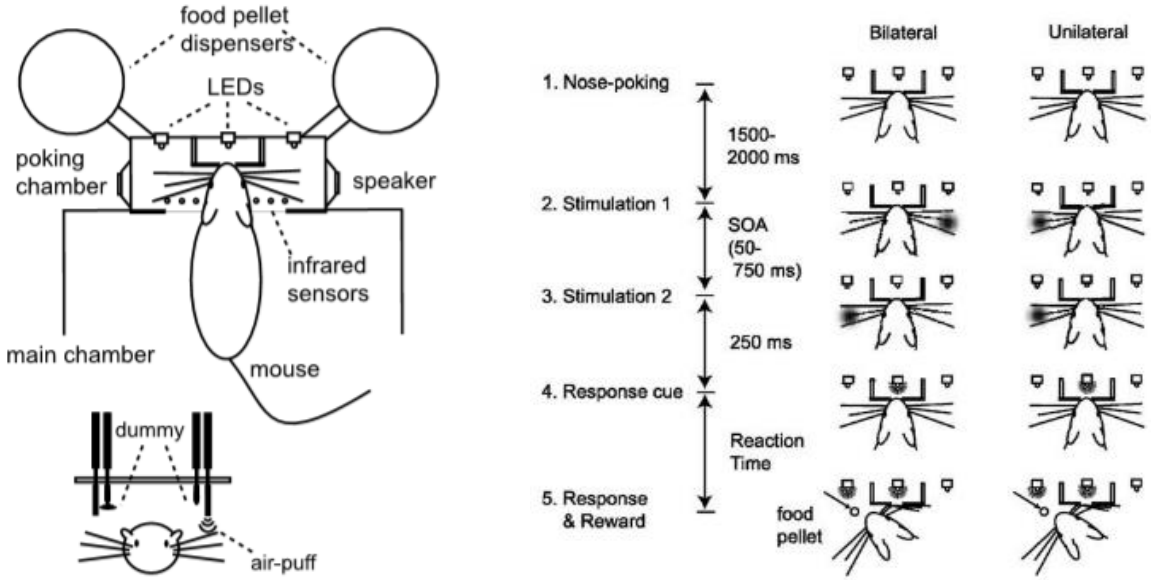


Figure 1.15 : Schéma du dispositif expérimental et du déroulement d'un essai durant la tâche de jugement de l'ordre temporel tactile chez la souris. La boîte expérimentale (à gauche) est constituée d'une chambre de réponse dans laquelle l'animal doit maintenir sa tête pour initier un essai. Deux tubes, placés de part et d'autre de la tête de l'animal permettent l'application des stimuli tactiles au niveau des vibrisses. Deux autres faux tubes (« dummy ») sont utilisés afin de mimer le bruit des souffles d'air, sans pour autant délivrer de stimulation (permet d'éviter que les souris utilisent des indices auditifs pour orienter leur tête). Deux distributeurs et magasins, placés à gauche et à droite de la chambre de réponse, permettent de donner la récompense suite à une bonne réponse. A partir de Wada et al., 2005.

Lorsque les souris réalisent 4 à 6 bonnes réponses consécutives, le SOA est réduit par pas de 50 ms jusqu'à atteindre 250 ms, puis est réduit par pas de 25 ms (± 750, ± 600, ±450, ±300, ± 250, ± 200, ± 175, ± 150, ± 125, ± 100, ± 75 et ± 50 ms). Les valeurs positives correspondent à l'ordre D-G et les valeurs négatives à l'ordre inverse (G-D). Lorsque toutes les souris ont atteint les 50 ms de SOA, une séance de test psychométrique est réalisée. Les essais unilatéraux permettent de s'assurer qu'il n'y a aucune anticipation du second stimulus une fois que le premier est délivré. Les souris sont récompensées suite à la réalisation d'une bonne réponse lorsque les SOAs sont de 200 ms et plus. En dessous de cette valeur, toutes les réponses sont récompensées.

A travers cette étude, les auteurs démontrent que les souris sont capables de juger l'ordre temporel de stimuli tactiles, sans utiliser d'indices auditifs, délivrés avec un SOA de de

200 ms. Les données obtenues lors du test psychométrique sont ajustées avec une fonction sigmoïde. Les résultats montrent que les souris ont une résolution temporelle de 160 ms, ce qui est supérieur à la résolution temporelle humaine (120 ms). Cependant, une des souris montre une résolution temporelle d'environ 20 ms. Les auteurs supposent donc que les souris peuvent montrer une sensibilité comparable à l'Homme. Le point de simultanéité subjectif (PSS) des souris renseigne sur un biais à la détection d'une stimulation vers la gauche en premier (+ 130 ms) alors même que les vibrisses stimulées sont dans l'ordre D-G, et ce, pour toutes les souris. Il ne s'agit donc pas d'un biais de réponse (souris qui répondent sur le premier ou le second stimulus pour un même ordre), mais bien d'un biais de détection de l'ordre tactile. Dans la littérature psychophysique humaine, il est supposé que le biais de détection de l'ordre correspond à une latéralisation du jugement et à une conduction hémisphérique retardée. Les auteurs de cette étude concluent donc que le jugement de l'ordre temporel tactile chez la souris serait transmis plus rapidement à l'hémisphère gauche par rapport à l'hémisphère droit.

Une première critique que nous pouvons faire concerne l'utilisation des essais unilatéraux comme contrôle d'un traitement de l'ordre temporel. En effet, cela peut effectivement assurer qu'il n'y a pas d'anticipation du second stimulus suite à la présentation du premier, mais cela ne peut s'appliquer qu'aux souris devant répondre en fonction du second stimulus, soit pour la moitié des animaux testés. Les souris devant répondre en fonction du premier stimulus peuvent faire abstraction du second et recevoir une récompense. Il n'est donc pas convenable de cumuler les résultats comportementaux de ces deux sous-groupes. La deuxième critique concerne le test psychométrique. Les animaux sont entraînés à répondre aux SOAs inférieurs à 200 ms (50, 100 et 150 ms) avant le jour de test. Il y a donc une composante mnésique à prendre en compte dans l'interprétation des résultats psychométriques. Cependant, malgré ces points de discussion, cette étude a l'avantage de présenter une base méthodologique pour de futurs paradigmes comportementaux.

iii) Deuxième et troisième études chez le rat : Schormans et al., 2017 et 2018

Aucune étude d'ordre temporel chez le rat n'a suivi celle de Kosiba et Logan pendant plusieurs années. En 2017, Schormans et collaborateurs proposèrent un protocole d'apprentissage instrumental valable pour des tâches de jugement de simultanéité (SJ) et de jugement d'ordre temporel (Schormans, Scott, et al., 2017). Cependant, nous ne décrirons dans cette partie que la tâche de jugement d'ordre.

Des rats Sprague-Dawley adulte (N = 7) ont été entraînés à réaliser des « nosepoke » spatialisés (à gauche ou à droite) en fonction de l'ordre temporel audiovisuel perçu. Ainsi, un stimulus visuel (V) (lumière de 24 Lux, de 50 ms de durée) et auditif (A) (75 dB allant de 1 à 32 KHz, de 50 ms de durée) était présenté en paires séparées d'un SOA de ± 400 ms. Les rats devaient apprendre à faire un nosepoke à gauche suite à la présentation de l'ordre AV (ou VA puisque les rats sont contrebalancés) et un nosepoke à droite suite à la présentation de l'ordre VA (ou AV) (voir la **figure 1.16**). Chaque bonne réponse était récompensée par une boulette de nourriture de 45 mg. Lorsque les rats ont atteint le critère de réussite, fixé à plus de 75 % de réponses correctes sur 3 jours consécutifs, la durée du SOA fût réduite à ± 300 ms puis à ± 200 ms. Lors du test psychométrique, de nouveaux SOAs ont été aléatoirement ajoutés à la séance (0, ± 40, ± 100 et ± 200 ms). Les valeurs négatives correspondent à la présentation de l'ordre AV et les valeurs positives à l'ordre VA.

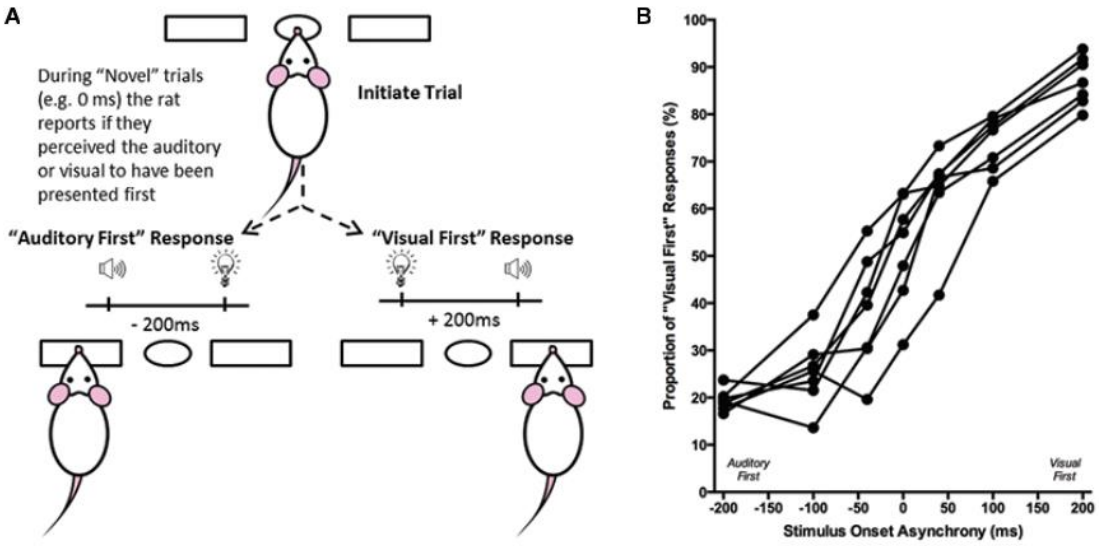


Figure 1.16 : Schéma explicatif de la tâche comportementale et résultats individuels obtenus au test psychométrique. A partir de Schormans, Scott, et al., 2017

Schormans et al. montrent que les rats mettent environ 97 jours (± 7 jours, avec environ 200 essais par jour) à atteindre plus de 70 % de réponses correctes. Les résultats du test psychométrique montrent un effet significatif du SOA sur les proportions de réponses « visuel premier ». Un PSS négatif de -8,8 ms (± 13,6 ms) est mesuré, suggérant un biais de détection pour le stimulus visuel en premier. Le plus petit intervalle de temps nécessaire à la détection de l'ordre temporel (JND) est calculé à 105 ms (± 7ms). Les auteurs précisent que ces résultats concordent avec la littérature humaine concernant l'ordre temporel audiovisuel.

En 2018, cette même équipe publie une nouvelle étude, cette fois-ci concernant la plasticité de perception audiovisuelle suite à une perte d'audition non liée au vieillissement (Schormans & Allman, 2018). La partie qui nous concerne plus directement dans cette étude, est l'expérience 1A, où les auteurs ont modulé l'intensité du stimulus auditif (60, 75 et 90 dB) dans la tâche de TOJ précédemment décrite (stimulus visuel gardé constant à 27 Lux). Ils démontrent que l'intensité du stimulus auditif influence le PSS des rats normaux entendant, biaisant ainsi l'ordre de perception audiovisuelle vers une détection du visuel en premier pour des intensités auditives plus faibles (60 dB) ou une détection vers l'auditif en premier lorsque l'intensité du son augmente (90 dB). La sensibilité à la détection de l'ordre est meilleure pour une intensité de 75 dB par rapport à 60 dB. Cependant, il n'y a pas d'amélioration de la sensibilité lorsque l'intensité du son augmente à 90 dB (différence non significative avec 60 dB et 75 dB) (**figure 1.17**).

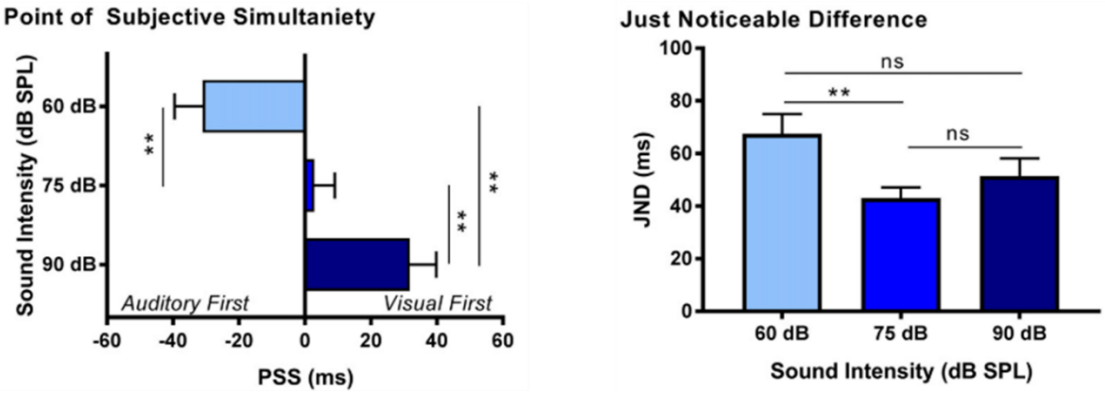


Figure 1.17 : PSS et JND obtenus après variation d'intensité auditive lors de la tâche de TOJ audiovisuelle. A partir de Schormans & Allman, 2018.

Un point critique majeur concernant le protocole d'apprentissage est à souligner ici. Encore une fois, aucun contrôle ne permet de s'assurer que les rats traitent effectivement

l'ordre temporel. Les rats peuvent associer la présentation du premier stimulus de la paire avec le levier, comme suggéré par l'étude de Kosiba et al., 1978. Il n'est donc pas certain que les résultats décrits soient spécifiques d'un jugement de l'ordre temporel audiovisuel.

III. Conclusion et objectifs de la thèse

L'ordre temporel, comme son nom l'indique, est l'organisation chronologique d'évènements ou stimuli perçus en fonction de la représentation objective ou subjective du temps qui s'écoule. La durée et l'intervalle de temps entre des stimuli sensoriels, de même que leur corrélation dans le temps et l'espace, sont cruciaux pour leur intégration en événements ayant une source commune (inférence causale) ou ayant deux origines distinctes (ordre temporel). La perception de l'ordre temporel permet de créer une représentation perceptuelle de l'environnement dans lequel les individus peuvent mettre en place des comportements adaptés. De plus, elle est influencée par de nombreux processus intrinsèques (tels que l'attention ou des schémas prédictifs) et extrinsèques (caractéristiques des stimuli).

La plupart des études réalisées sur le jugement de l'ordre temporel ont été faites sur des participants humains. Dans ces études, les sujets sont généralement entraînés à répondre différemment selon un ordre uni- ou multisensoriel présenté. La durée et l'intervalle entre le début et la fin de la présentation des paires de stimuli peuvent être modulés de façon à mesurer la sensibilité et la précision à la détection de l'ordre. Les études d'imageries réalisées durant ces tâches comportementales montrent l'implication de plusieurs structures et réseaux dans le traitement de l'ordre temporel, notamment le cortex préfrontal, le cortex pariétal et l'hippocampe. Cependant ces techniques manquent de précisions temporelles et/ou de résolutions spatiales. De plus, des questions persistantes demeurent : quelle est nature des substrats neurochimiques impliqués dans le jugement d'ordre temporel ? Où se situe la limite entre timing et ordre temporel ? A quel point le codage temporel et celui de l'ordre sont dépendants/indépendants ? Y-a-t-il un codage des durées ou des événements en parallèle de celui de l'ordre ? Afin de pouvoir proposer des pistes de réponse à ces multiples questions, il serait utile de passer par l'utilisation de modèles animaux. Cependant, comme nous l'avons vues, à l'heure actuelle, très peu d'études portent sur le jugement de l'ordre temporel chez l'animal. Les quelques études de la littérature fournissent un aperçu des capacités d'apprentissage des rongeurs, mais ces résultats ne sont peut-être pas spécifiques d'un traitement de l'ordre temporel. Il serait donc nécessaire de développer un protocole d'apprentissage permettant de tester les capacités de traitement d'ordre temporel chez l'animal. Une fois un protocole validé, des études plus approfondies sur les structures cérébrales et mécanismes neurochimiques pourront être initiées. Il serait notamment utile de

déterminer si les structures activées lors du traitement de l'ordre temporel, mises en évidence par les études d'imageries chez l'Homme, sont les mêmes chez l'animal.

Cette thèse a donc eu deux grands objectifs : Le développement d'une tâche comportementale chez le rat, puis l'identification de structures cérébrales impliquées dans le jugement d'ordre temporel.

Dans la tâche que nous avons développée, deux groupes de rats sont utilisés. Le groupe 1 est soumis à un protocole d'apprentissage similaire à ce qui est trouvé dans la littérature : les rats apprennent à réaliser une réponse (appui sur un levier spatialisé droit ou gauche) en fonction d'un ordre perçu (AV ou VA) afin de recevoir une récompense. La détection du premier ou du second stimulus est suffisante pour permettre aux rats de ce groupe de réaliser la tâche et obtenir des récompenses. Cependant, dans notre étude, nous voulions nous assurer que le deuxième stimulus était tout autant pris en compte dans le traitement de l'ordre que le premier stimulus. Nous avons donc ajouté des essais non-récompensés (AA et VV) à la tâche et entraîné les rats du groupe 2. Pour ces rats, la détection du premier stimulus de la paire (par exemple pour les essais **A**V et **A**A) n'est pas suffisante pour obtenir une récompense et réussir la tâche. Nos résultats montrent que les rats des deux groupes sont capables de juger l'ordre temporel de stimuli courts (50 ms), séparés d'un intervalle court (SOA = 200 ms). Les rats devant traiter les essais renforcés et non-renforcés (groupe 2) montrent, quant à eux, des signatures perceptuelles similaires à celles décrites dans les études humaines où la règle de TOJ est explicitement énoncée. C'est ce protocole d'apprentissage que nous validons pour l'étude de l'ordre temporel chez le rat.

Nous avons ensuite ré-entraîné des rats à cette tâche, puis nous l'avons modifiée de façon à ne pas altérer la règle sur l'ordre avant de réaliser une mesure de l'activation neuronale du cortex prélimbique, via un marquage c-*Fos*. Nous montrons une implication du cortex préfrontal dans le jugement d'ordre temporel chez le rat. Nous avons également mesuré l'activité d'une population de neurones *in vivo* dans différentes structures, pendant la tâche. Cependant, ces résultats sont encore très préliminaires et nécessitent une analyse plus approfondie.

Chapitre 2 : Article

Perceptual Signatures of Temporal Order Vary with Task Instructions

Sloane PAULCAN[1], Anne GIERSCH[2], Virginie VAN WASSENHOVE[3], Valérie DOYERE[1]

[1-]Université Paris-Saclay, CNRS, Institut des Neurosciences Paris-Saclay (NeuroPSI), 91190 Gif-sur-Yvette, France.

[2-]University of Strasbourg, INSERM U1114, Department of Psychiatry, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France

[3-] NeuroSpin, Cognitive Neuroimaging Unit, CEA, INSERM, CNRS, Université Paris-Saclay, 91190 Gif/Yvette, France

Corresponding authors: Sloane Paulcan (sloane.paulcan@gmail.com); Valérie Doyère (valerie.doyere@universite-paris-saclay.fr)

I. Abstract

The perception of temporal order can help infer the causal structure of the world. By investigating the perceptual signatures of audiovisual temporal order in rats, we demonstrate the importance of the protocol design for reliable order processing. Rats trained with both reinforced audiovisual trials and non-reinforced unisensory trials (two consecutive tones or flashes) learned the task surprisingly faster than rats trained with reinforced multisensory trials only. They also displayed signatures of temporal order perception, such as individual biases and sequential effects that are well described in humans, and impaired in clinical populations. We conclude that an experimental protocol requiring individuals to process all stimuli in a sequence is compulsory to ensure temporal order processing.

Keywords: Multisensory, audiovisual, sequence, individual bias, psychometric curve

Statement of relevance

Lashley (1951) discussed the importance of serial order and its representation in neural systems, a topic that fed a large body of work in humans. In the few studies exploring temporal order judgments in rats, none ensured that the animal effectively used both stimuli to solve the task. Here, we designed two learning protocols: two groups of rats learned to press a spatialized lever (left or right) in response to reinforced audiovisual trials (beep first or flash first). One of the groups was trained with additional non-reinforced trials (two beeps or two flashes). While both groups showed accurate order judgements, rats exposed to unisensory trials displayed large inter-individual variability and sequential effects, comparable to studies performed in humans. Our findings open new perspectives on the study of (subjective) time perception in animals and applications to translational studies.

II. Introduction

Individuals evolve in complex multisensory surroundings, in which they must integrate and order information to take appropriate actions and decisions for survival. The processing of temporal order shows large, but stable, inter-individual variability in healthy individuals (Grabot & Wassenhove, 2017) and is impaired in various pathologies: abnormal timing is associated with a wide array of cognitive impairments, such as dyslexia (Rey et al., 2002; Jaśkowski & Rusiak, 2008), autism spectrum disorder (de Boer-Schellekens et al., 2012) or schizophrenia (Foucher et al., 2007; Martin et al., 2013; Capa et al., 2014; De Boer-Schellekens et al., 2014). It is noteworthy that while the representation of temporal order in memory has been extensively investigated (e.g., Dusek & Eichenbaum, 1997), how temporal order is coded in the first place is unclear: in other words, the bases of temporal order perceptual discrimination has been understudied in the animal literature. The validation of a behavioral task has become essential as a pre-clinical tool and for neuroscientific investigation.

Herein, we explored a novel behavioral protocol that characterizes and validates the selectivity of rats' responses to temporal order, and provides several signatures of temporal order processing. Our main concern was to ensure that rats effectively processed the order of stimuli, and did not use alternative heuristics such as attention (Spence & Parise, 2010) or stimulus-action association that would not require order processing *per se* (e.g., the identity of the first stimulus is associated with a given action) (Holland, 2008; Randerath et al., 2015). For instance, Schormans et al. (2017) designed an audiovisual temporal order judgement (TOJ) task using appetitive operant conditioning in rats. In TOJ tasks, individuals typically report which stimulus in a pair was first; consistent with this, rats had to nose poke a spatialized feeder (located on the left or on the right) as a function of their perceived temporal order of a pair of audiovisual stimuli. The authors systematically varied the audiovisual delays, or Stimulus Onset Asynchronies (SOAs), and reported psychophysical results in rats similar to humans (Schormans et al., 2017). Specifically, they reported a sigmoidal response as a function of SOA so that the larger the SOAs, the better rats discriminated the temporal order of audiovisual stimuli. However, a parsimonious stimulus-action association would be just as effective in accounting for rats' behavior: a direct association between the first stimulus of the pair and the correct feeder could have been sufficient to lead to accurate performance (i.e., poking the left feeder when detecting the first stimulus as auditory, poking the right feeder

when detecting the first stimulus as visual). This association does not necessarily require both stimuli and their order to be processed. Specifically, this alternative explanation is consistent with a seminal study (Kosiba & Logan, 1978) suggesting that the first stimulus dominantly drives the response: using a temporal order learning task, rats had to associate pairs of stimuli in different orders with either a behavioral response or a no-response. When testing single stimuli, the authors reported that while the rats learned the temporal order task, their performance was mostly driven by the first stimulus.

In this context, the aim of our study was to ensure that rats can perceptually discriminate temporal order. For this, we adapted Schormans's TOJ task, with rats trained to press a spatialized lever to be reinforced after being presented with an auditory stimulus leading a visual one (e.g., AV - left lever press) or with a visual stimulus leading an auditory one (e.g., VA - right lever press) trials. We compared two protocols: rats in the first group (G1) were free to solve the task without specific instructions; rats in the second group (G2) were also exposed to unreinforced AA and VV trials (repetition of same sensory modality). This experimental manipulation ensured that rats learned to process both stimuli and their order, and did not solely respond on the basis of the first stimulus as suggested by previous studies. In G2, inasmuch as AV and VA trials were reinforced, and not AA and VV, the processing of the first stimulus was insufficient to produce a correct response. G2 rats had to process both stimuli to differentiate reinforced trials from unreinforced ones, whereas G1 rats that were exposed to AV and VA trials only were free to process the first stimulus, the second, or the order.

We expected that G2 rats would be slower learners than G1 rats due to their more complex protocol. After reaching an equivalent level of performance, we quantified perceptual signatures of temporal order previously reported in humans. We investigated the effect of the previous trial (trial n–1) on the response of the current trial (trial n), known as sequential effects (Recio, Cravo et al., 2019; Roseboom, 2019; Keane et al., 2019; Vroomen & De Gelder, 2004; Elliott et al., 2007; Giersch et al., 2009; Poncelet & Giersch, 2015; Marques-Carneiro et al., 2020). We also looked at individual biases (Grabot & Wassenhove, 2017) and whether rats displayed idiosyncratic response biases to the sensory modality (test of response bias to a single A or a single V) which could influence rats' order perception when the judgment is harder (i.e., for shorter SOAs). Finally, a psychometric test was performed with additional

SOAs in order to compare the 50% threshold (the point of subjective simultaneity or PSS, corresponding to the SOA at which rats respond at random), and the sensitivity (just-noticeable-difference or JND, corresponding to the smallest SOA needed to detect the temporal order of stimuli). PSS and JND are extensively used in humans (see Vroomen & Keetels, 2010; Bausenhart et al., 2018). All these tests combined show that rats can perceptually process and discriminate temporal order beyond a stimulus-action association, albeit differently depending on the learning paradigm.

III. Materials and methods

Subjects

Subjects were 32 adult male Sprague-Dawley rats (Envigo, France), weighing 290 ± 20g at their arrival in the laboratory. Rats were housed by four under a 12/12 h light-dark cycle in a temperature (21 ± 2°C) and humidity-controlled (55 ± 5%) environment. The housing environment was enriched with wood chip and sawdust, which allows digging behavior, tunnels, and wooden sticks to gnaw on. Animals were handled and weighed daily. Behavioral assessment took place during the light cycle.

Animals had free access to food and water until one week prior to the start of the behavioral training, when food restriction reduced animals' weight to 85% of their free-feeding body weight. Food restriction lasted throughout the duration of the experiment according to the Growth data guideline of Sprague Dawley rats provided by Envigo, with water available *ad libitum* in the home cage. All procedures were in accordance with the European Community Council Directives (2010/63/EU) and approved by the French Ministry of Research and the French National Ethical Committee (2013/6).

Apparatus

Eight identical conditioning chambers (30 x 25 x 30 cm, Coulbourn Instruments, USA) were used, enclosed within a sound-isolation cubicle with a ventilation fan (65 dB background noise). Behavioral protocols were designed using Graphic State 4 software. Each chamber was equipped with a red house light (15 Lux) located at the top right corner of the right wall. The house light, which changed the ambient brightness, served as a warning signal for the beginning of a trial. On the left wall, two levers were on either side (16 cm apart and 3 cm above the ground) of a magazine where rats could receive a pellet (dustless precision pellets, grain based, 45mg, Phymep) as a reinforcement. The visual stimulus "V" (green LED, 20 Lux) and the speaker for delivering the auditory stimulus "A" (4 kHz tone, 75 dB) were placed above the right lever (**Fig. 1b**).

Procedure

Training.

All rats were first habituated to reinforcement delivery in the magazine over a single session that lasted 30 minutes. During this session, 30 pellets were given every 40, 60, or 80 seconds. The next day, in two sessions, the rats were trained to press the levers for receiving a pellet under continuous reinforcement. Each session lasted 35 minutes or ended when the rat produced 50 lever presses, whichever came first. Two rats were eliminated because the association lever press/reinforcement was not acquired.

Two experimental groups of 15 rats each were then formed, G1 (*N* = 15) and G2 (*N* = 15). All rats were trained to associate the temporal order of audiovisual stimuli (AV for audio preceding visual, or VA for visual preceding audio) with the side of lever to press (temporal order judgment task; TOJ). To instruct for processing both the first and second stimuli, the rats in G2 received additional non-reinforced AA (two successive sounds) and VV (two successive flashes) trials. The rationale for AA and VV trials was the following: if the rat's response was determined by the processing of only the first stimulus, similar responses should be observed for AA and AV trials (or for VV and VA trials). Similarly, if the rat's response was driven by the second stimulus, VV and AV trials (or AA and VA trials) should yield the same response. Responses will differ only if both the first and the second stimuli were taken into consideration. The absence of reinforcement for the AA and VV trials aimed at inciting the rats to distinguish between AA and AV trials (in case of a response driven by the first stimulus, or between AA and VA trials in case of a response driven by the second stimulus), and thus to process the two successive stimuli, rather than only the first (or second) one only. The controlled assignment of rats was done to ensure maximum counterbalancing: 2 out of the 4 rats that shared the same housing cage in each group, assignment to all the conditioning chambers equilibrated between both groups, and the order/lever assignment (i.e., VA associated with left or right lever) was counterbalanced within each group.

Each trial started with the house light turned off during 1s as a warning signal followed by the house light back on for 1s before the first stimulus was presented (**Fig. 1a**). The training started with stimuli lasting 500 ms and a stimulus-onset asynchrony (SOA) of 1200 ms (P1: Protocol 1). Over the course of training, the duration of stimuli and the SOAs were

progressively reduced following three different protocols (P2 to P4, **Fig. 1c**). The duration of the stimuli was first reduced to 100 ms (P2) and then to 50 ms (P3), keeping the 700 ms inter-stimulus interval constant; this caused a decrease of the SOA to 800 ms and 750 ms, respectively. In the final protocol P4, the SOA was decreased to 200 ms while keeping the stimuli duration at 50ms. A group success criterion was enforced to move from one protocol to another: 80% of correct responses and, for G2, a decrease of the response rate to AA and VV trials, indicating rats processed both stimuli and learned that these trials were not reinforced.

During all training protocols (P1 to P4), rats from both groups were exposed to 60 AV trials, and 60 VA trials. Rats from G2 had in addition 60 AA and 60 VV trials (i.e., a total of 120 trials per session for G1 and 240 trials per session for G2). All trials were pseudo-randomly distributed. Each rat performed two sessions per day. The first step of P1 training started with a forced-choice paradigm during which only the correct lever was deployed after the associated AV or VA stimuli, and no lever was presented after AA and VV for G2. The first day of the forced-choice paradigm, the lever was deployed after the end of the second stimulus for a maximum of 10 s (two sessions), and retracted as soon as a lever press was recorded (and reinforcement delivered), followed by an inter-trial interval (ITI) of 10 s. The maximum duration of lever availability was then reduced the next day to 5 s and 3 s (one session each). Then, during the second step of P1, the sessions were 50% forced-choice (with only the correct lever available) and 50% free-choice trials (with the two levers available), randomly distributed, until the success criterion was reached. A correct response triggered the immediate delivery of reinforcement. Then, the P1 sessions became 100% free-choice. Once the success criterion was reached for both groups (each rat was maintained on the same protocol as long as the group did not reach the criterion), the stimuli duration and SOA were reduced (P2 to P4), in 100% free-choice conditions. Several tests were run (see below), with retraining in-between with this 100% free-choice paradigm to maintain rats' performances (**Fig. 1c**).

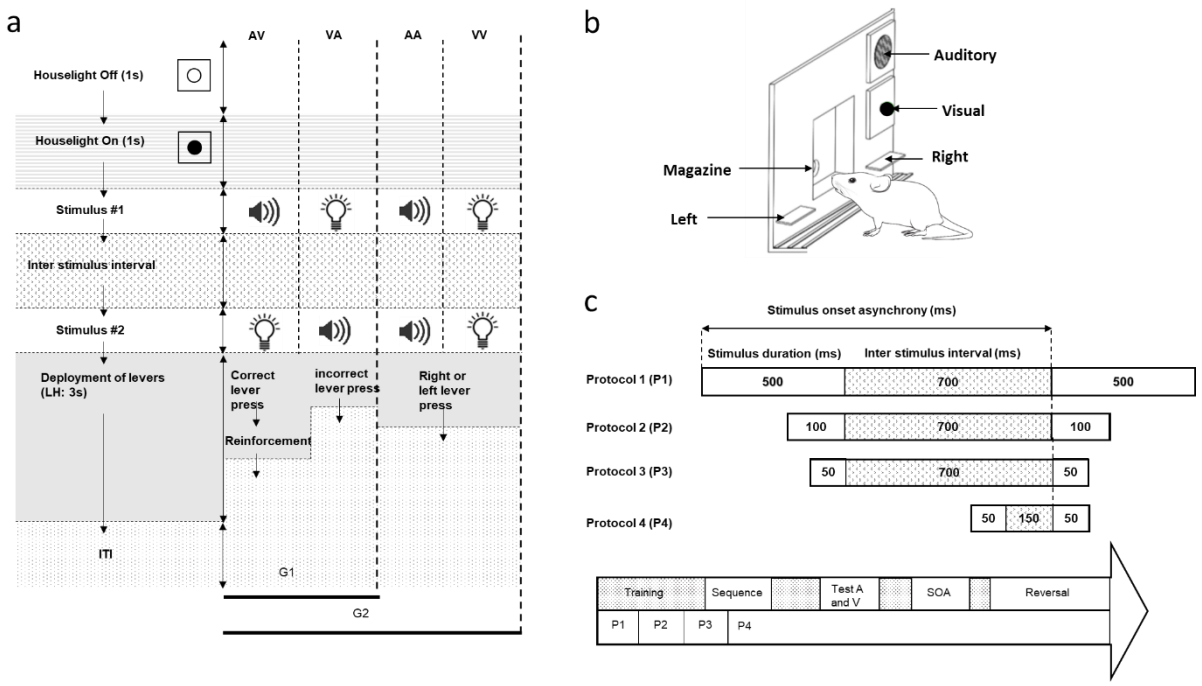


Figure 1: description of the behavioural task and protocol chronology. Description of the AV/VA trials performed by G1 and AV/VA/AA and VV trials performed by G2 during training sessions (**a**). Rats learned through reinforcement the association between audiovisual temporal order and lever assignment (**b**). Description of the different stages of reduction of stimulus duration and then of Stimulus Onset Asynchrony (SOA) applied from protocol 1 to protocol 4. Timeline of the training phase (grey frame) followed by behavioral tests carried out with each protocol (**c**).

Test for Sequential effects.

The aim of this test was to investigate to what extent the preceding trial (trial n–1) impacted the response on the ongoing trial (trial n). This test was included in P3 (SOA = 750 ms) and lasted 10 sessions. The same test continued in P4 (SOA = 200 ms) for 22 sessions, to let the animals adapt to the new SOA and ensure 10 sessions with stable behavior. To assess a sequential effect, a controlled distribution of the sequence of trials over one session was necessary. We designed protocols by creating four lists, the order of which differed over sessions (list 1-2-3-4 or 1-4-2-3 …). Each list contained the precise AV and VA sequence (e.g., list 2 = VA, VA, AV, AV, VA, AV, VA…) The trials sequences in lists 2 and 4 were mirrored replicas of lists 1 and 3. The lists were first designed for G1 (32 or 33 trials per list). Adding AA and VV trials (i.e., non-reinforced trials) in the design of the G2's sessions while keeping the number of AV and VA (reinforced) trials constant caused a reduction of the reinforced trials preceded

by reinforced trials. Therefore, we added AV and VA trials, and reduced the proportion of AA and VV trials to create G2's protocols (58 trials per list) ensuring as much as possible that trials preceded by AV or VA were presented as often in G2 as in G1 (e.g., list 2 = VA, **VV**, VA, AV, **VV**, AV, VA, **AA**, AV, **VA, AV** VA, …). As a result, for G1, there were 130 trials per session, 65 AV and 65 VA, with half of them as repeated sequence of the same trial type (AV preceding AV, or VA preceding VA; "same"), and the other half as an alternate sequence (VA preceding AV or AV preceding VA; "different"). For G2, there were 232 trials per session, 98 AV and 98 VA, with 160 preceded by a reinforced trial (82 "same" sequence and 78 "different" sequence), and 36 trials AA and VV, 18 preceding AV and 18 preceding VA (9 AA and 9 VV). No more than three successive repetitions of the same trial and no successive repetitions of AA or VV were allowed. The responses during all of the 10 sessions of P3 and the last 10 sessions of P4 were analyzed.

Test for unisensory biases towards sound or vision.

Rats were retrained with the 100% free-choice paradigm for 10 sessions in P4. Then, we tested how rats responded to the presentation of a unique stimulus when no order could be processed. For this, 30 single A and V trials were added within the session. Hence, we tested a total of 120 audiovisual trials (60 AV and 60 VA) and 60 unisensory trials (30 A and 30 V) for both G1 and G2, and 60 trials of repeated unisensory trials (30 AA and 30 VV) for G2 only. Each experimental session began with two reinforced trials to promote the motivation of the rats immediately after the start. Only two sessions were used because rats could learn very quickly to not respond to a single stimulus, as they were not reinforced.

Rats' responses to A and V alone were characterized as AV(A) (i.e., "AV if A") or VA(A) (i.e., "VA if A") and AV(V) for "AV if V" or VA(V) for "VA if V", based on the lever press they made, and depending on the association temporal order-lever side assignment. For example, if a rat had learned the association "AV"-left lever and pressed the left lever following the presentation of A alone, we considered that the rat responded AV(A). Otherwise, if the rat had pressed the right lever after being presented with A alone, the response was categorized as VA(A). The same rationale was adopted for V alone.

Psychometric fits with variable SOAs.

After retraining for 5 sessions, a psychometric test was performed in order to examine each rat's perception of temporal order. For this, we added trials with six new SOAs (± 100, ± 40, ± 20 ms) to P4. Only the ± 200 ms trials were reinforced after a correct response, with a proportion of reinforced trials higher than the non-reinforced to prevent rats from biasing their responses during this test (2 sessions). Each session began with two reinforced trials to motivate the rats immediately after the start. In both groups, a total of 120 reinforced trials AV/VA with SOA = ± 200 ms, and 10 non-reinforced trials for each other SOAs of ± 100 / ± 40 / ± 20 ms (total of 60 unreinforced trials) were given. For G2, 60 AA/VV non-reinforced trials with SOA of ± 200 ms were also given randomly.

Rats' performances, pooled over the 2 sessions, were analyzed as the proportion of "visual first" responses, with negative SOAs indicating that the sound preceded the visual stimulus and positive SOAs that the flash leaded the sound. Individual responses were fitted with a sigmoid function (**Fig. S6**) to calculate the point of subjective simultaneity (PSS), namely the SOA for which the order is no longer perceived (50% of correct response), and the just noticeable difference (JND), which corresponds to the smallest SOA needed to detect temporal order (sensitivity in the detection of the order).

Reversal procedure.

After one day of retraining, animals were submitted to a reversal procedure. The lever/order assignment was switched (**Fig. 2a left**). Thirteen rats in G2 succeeded to learn the reversal, whereas only nine rats did in G1 (**Fig. 2a lower right**) within 36 sessions. The test of reversal provided us with an additional sorting criterion to equate as much as possible the quality of learning between the two groups.

Statistical analyses.

The statistical analyses included one sample t-test for the comparison of the percentage of correct responses, percentage of no-response and response latencies against the basal level, which corresponded to the average obtained the first day of training for the corresponding

variables for each animal. The normal distribution and variance homogeneity were systematically verified. As a result, the non-parametric Wilcoxon tests were performed for the comparison of responses to the single A and V against 50%, and for the percentage of responses “VA” during AA/VV the day before the test of response bias to A and V compared to the day of the test. Paired sample t-tests were used for the comparison of “same” and “different” responses type during AA/VV trials of the sequential test and the G2 individual’s responses to single A and V compared to AA/VV trials. Between groups comparisons were performed using an independent t-test for the PSS and the JNDs. As the number of days to criterion did not respect the normal distribution and variance homogeneity, the non-parametric test of Mann-Whitney was used.

Two- or three-way repeated measures analyses of variance (ANOVA) were used for the sequential effects and the psychometric tests. In the sequential effect analysis, the Group was the between subject factor and the within subject factors were the Trial Type (trial n: AV or VA) and the Sequence (trial n–1: same or different from trial n). During the psychometric test, when the percentage of correct responses for the 8 SOAs were analyzed, Mauchly’s test indicated that the assumption of sphericity was violated (χ^2 (27) = 82.921, $p < .001$): degrees of freedom were then corrected using the Greenhouse-Geisser ($\varepsilon = .42$).

A custom-made Python program was used to fit the individual rats’ responses during the psychometric test using a sigmoid function (logistic). The fit was optimized with no minimum or maximum values to ensure a better prediction quality ($R^2 > 0.8$) of the PSS and JND.

Principal Component Analysis (PCA) was also performed, using XLStat software, to sort out the behavioral data in two orthogonal principal components (varimax rotation). Bartlett test of sphericity revealed that variables in the two components respected the homogeneity of variances (χ^2 (21) = 65.690, $p < .0001$). Linear regressions were made to define the coefficients of correlation between variables that belonged to one component. For all statistics, the alpha level was set at .05.

IV. Results

Learning and reversal of the temporal order rule

During training, all 30 rats in G1 (*N* = 15) and G2 (*N* = 15) learned to associate a given audiovisual temporal order with a lever (**Figs. 2a upper right and S1c – S1g**). However, during the reversal, only 22 rats (G1, *N* = 9; G2, *N* = 13) reached the success criterion (**Fig. 2a lower right**), suggesting that some rats may have solved the task in a different way than the others. To equate the comparability between the two groups as much as possible, only the results of rats that were successful during reversal are presented in the main manuscript. However, for full disclosure, the results of all animals are reported in the supplementary material (**Figs. S1, S2, S5 and S6**).

At the end of training, no statistical differences were found in the percentage of correct responses, or in the latency of these responses between the two groups (F (1, 20) = .002, *p* = .967; F (1, 20) = 2.133, *p* = .160, respectively). Using a one sample t-test, we found that correct responses on the last day of training were significantly above the basal level (*t* (21) = 49.319, p < .001; basal level = 52.42%), and that their latencies were significantly slower than at the outset of training (*t* (21) = 7.514, p < .001; basal level = 0.54s) (**Fig. 2b**). As expected, G2 rats responded less frequently to non-reinforced trials AA and VV with time. A one sample t-test showed, compared to the basal level (1.25), an increase of the number of trials for which rats did not respond (*t* (12) = 3.442, *p* = .005), as well as a slowdown of their responses in AA (*t* (12) = 8.232, p < .001) and in VV (*t* (12) = 7.175, p < .001) trials (basal level = 0.57s) (**Fig. 2c**). We found no significant differences in the latencies between AA and VV (*t* (12) = –1.381, *p* = .192). Interestingly, and contrary to our expectations, G2 rats reached the success criterion of 80% correct response significantly faster (*M* = 12.84 days, *SD* = 3.31) than rats in G1 (*M* = 24.55 days, *SD* = 12.96), U (G1 = 9, G2 = 13) = 107.00, *p* = .001 (**Fig. 2d**).

The performance in both groups remained high throughout the different phases of training, with slower responses as the task demands became more difficult, i.e., when decreasing the duration of the stimuli or when decreasing the SOA (see **Fig. S1**). When the rule order-lever side was reversed at the end of all testing, the percentage of correct responses for both groups dropped below the basal level (*t* (21) = –11.803, p < .001), with no more differences with the basal level for the latency (*t* (21) = .547, *p* = .590). The percentage

of AA or VV trials without a response in G2 dropped back to basal level (t (12) = 1.633, p = .128), but when responding to AA and to VV trials, the response latency remained statistically longer than the basal level (t (12) = 4.520, p < .001 and t (12) = 3.709, p < .001, respectively). All performances in both groups improved during the sessions of reversal until reaching the same level as in the last day of training (**Figs. 2b and 2c**). In contrast to what was observed during the initial learning of the task, G1 and G2 rats reached the success criterion during reversal after a similar number of days, (G1: M = 18.22 days, SD = 8.07; G2: M = 19.69 days, SD = 9.33), U (G1 = 9, G2 = 13) = 52.00, p = .688 (**Fig. 2d**).

a

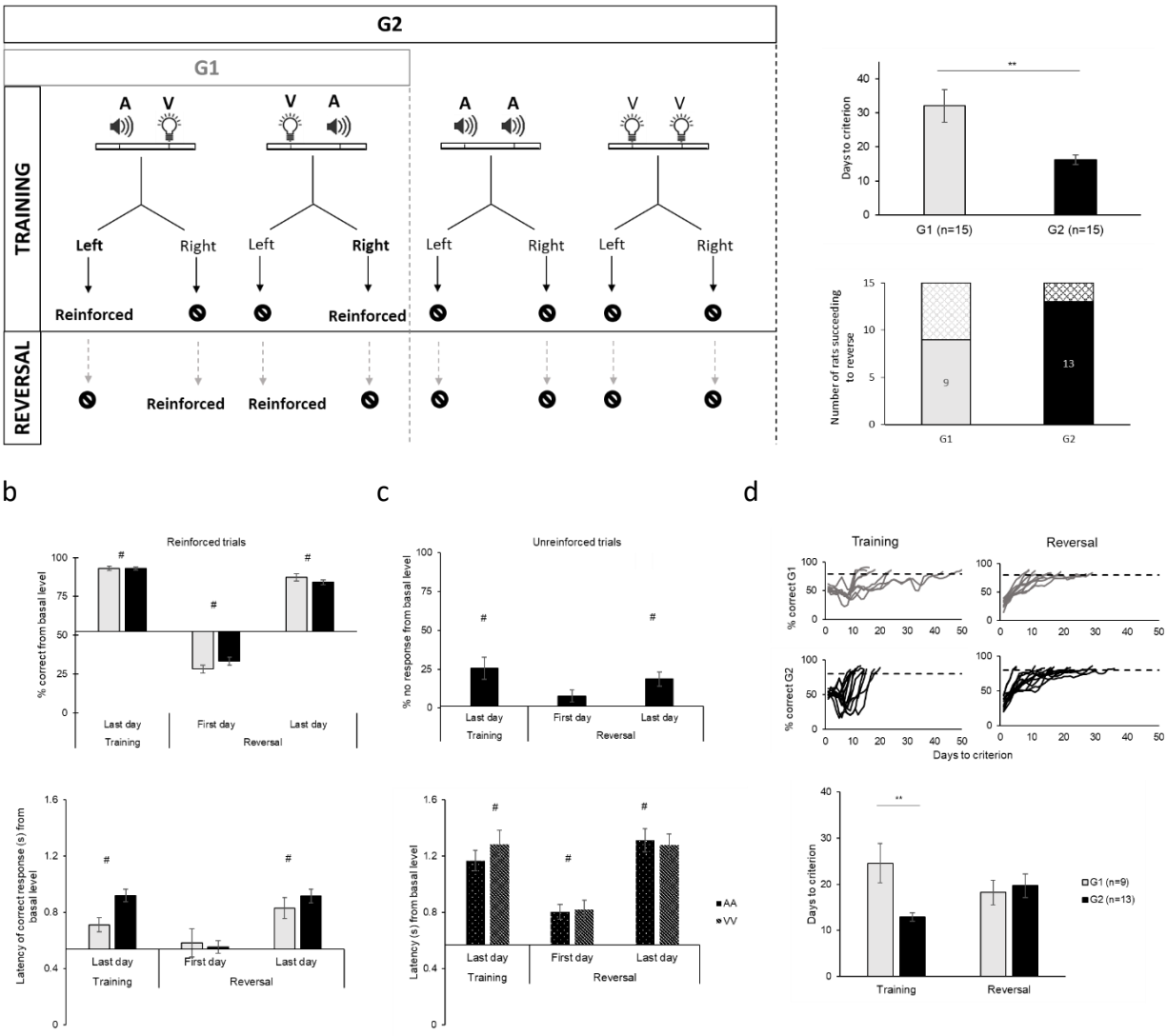


Figure 2: Audiovisual temporal order task: G2 reached the success criterion faster than G1 during training, with a tendency to better learn the reversal. Rats in group 1 (G1; N = 15) had to press one lever (e.g., left) to be rewarded after AV trials, and the other lever (i.e., right) after VA trials (**a**). An incorrect lever press ended the trial with no reinforcement. Rats in group 2 (G2; N = 15) were exposed to the reinforced AV and VA trials, as well as unreinforced AA and VV trials regardless of the rat's response. During the reversal, the temporal order (AV or VA) - lever side (left or right) association was switched while keeping the unreinforced AA and VV trials in G2. Rats in G2 achieved the criterion faster than those in G1 (histogram, upper right) under P1, **, U = 195, $p < 0.001$, rpb = .733, 95% CI [.475, .875]. Only 9 rats in G1 and 13 rats in G2 succeeded to learn the new rule during reversal (histogram, lower right). The mean (± SEM) percentage of correct responses (**b**) and their latencies (bottom) from basal level for each group during the last day of training, and the first and last day of reversal. Mean (± SEM) percentage of no-response (**c**) and latency of responses (bottom) from basal level during unreinforced (AA and VV) trials for G2. #, $p < 0.05$, as compared to the basal level corresponding to the first day of training for **b** and **c**. Performance of individual rats until they reached the criterion (d; four upper graphs) and mean (± SEM) number of days to criterion for both groups during training and during reversal (histograms). **, unpaired $p < 0.01$.

Sequential effects

Rats' temporal order judgments during trial n appeared to depend on the stimuli order of the n–1 trial in P4 (**Fig. 3**). A three-way ANOVA was conducted with factors of group (2: G1, G2), sequence order at trial n–1 (2: same or different) and percentage of correct responses at trial n for each trial type (2: AV or VA). Results showed a main effect of group ($F(1, 20) = 43.331$, $p < .001$), a main effect of trial type ($F(1, 20) = 7.142$, $p = .015$) and a main effect of the sequence order at trial n–1 ($F(1, 20) = 33.534$, $p < .001$). We also found a significant interaction of group x sequence order at trial n-1 ($F(1, 20) = 36.716$, $p < .001$) (**Fig. 3a left**), and a significant interaction sequence order x the order type at trial n ($F(1, 20) = 13.989$, $p = .001$) (**Fig. 3a right**). No significant group x sequence order x trial type interaction was found ($F(1, 20) = 0.572$, $p = .458$).

Post-hoc comparisons (Bonferroni) indicated that only the G2 rats displayed a sequential effect: on trials preceded by a different stimulus order, animals were significantly less accurate than on trials preceded by the same stimulus order ($p < .001$; **Fig. 3a left**). Furthermore, a significant sequential effect was observed when the ongoing trial was VA (but not AV), with a poorer performance when the preceding trial was a different order (i.e., AV) ($p < .001$; **Fig. 3a right**). A more detailed analysis indicated that the sequence effect depending on the trial type was mainly driven by effects observed in G2 (**Fig. 3a inset**). Interestingly, these sequence effects in G2 were accompanied by an increase in the latency for correct responses, when the previous trials were different (**Fig. S3a**).

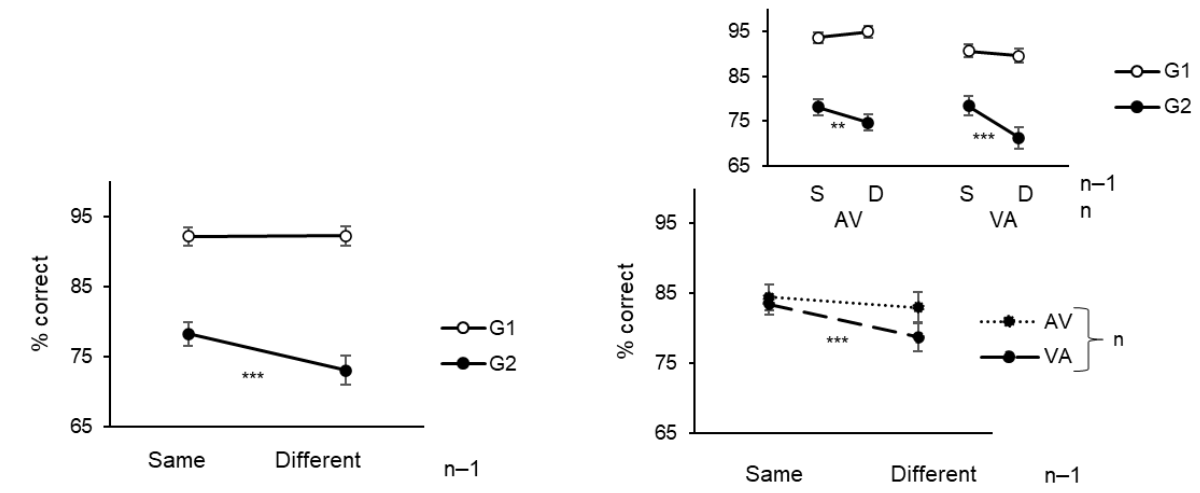
We wondered whether the response emitted on the trial n–1 may have been responsible for the sequential effect observed in G2, rather than the actual order of the stimuli processed during trial n–1. To investigate this possibility, we analyzed the response type ("same" as on trial n-1, "different" compared to trial n-1, or no-response) during the unreinforced AA and VV trials depending on the previous order (AV or VA). Using a paired sample t-test to compare "same" vs. "different" response type, we found that the response type to the unreinforced trial n depended on the first stimulus of the previous reinforced trial n–1, but not on the response given on that trial n-1 (**Fig. 3b**). When the first stimulus in trial n–1 was A (i.e., AV), rats responded significantly more "same" than "different" to AA at trial n ($t(12) = 6.045$, $p < .001$). However, when the first stimulus in trial n–1 was V (i.e., VA), rats responded significantly more "different" than "same" to AA at trial n ($t(12) = –6.386$, $p < .001$).

The same effect was observed for VV trials: more “same” responses were found during a VV trial when the n–1 trial was VA (t (12) = 3.597, p = .004), whereas more “different” responses were found during a VV trial when the n–1 trial was AV (t (12) = –2.218, p = .047). Response latencies to these non-reinforced trials were not informative (**Fig. S3b**). Thus, the sequence effect may have been driven by the first stimulus of trial n-1 and n, but not by the response on n-1.

The same analyses conducted on data collected during protocol 3 (**Fig. S4**) showed essentially the same differential sequence effect depending on the group and on the order type, as well as the results in AA trials (see legend of **Fig. S4** for statistics). The slight differences may have been due to more training and/or the smaller inter-stimulus interval (150 ms instead of 700 ms) during protocol 4.

Considering the difficulty of distinguishing a perceptual from a decisional bias in the sequential effects, we turned to the analysis of unisensory biases.

a



b

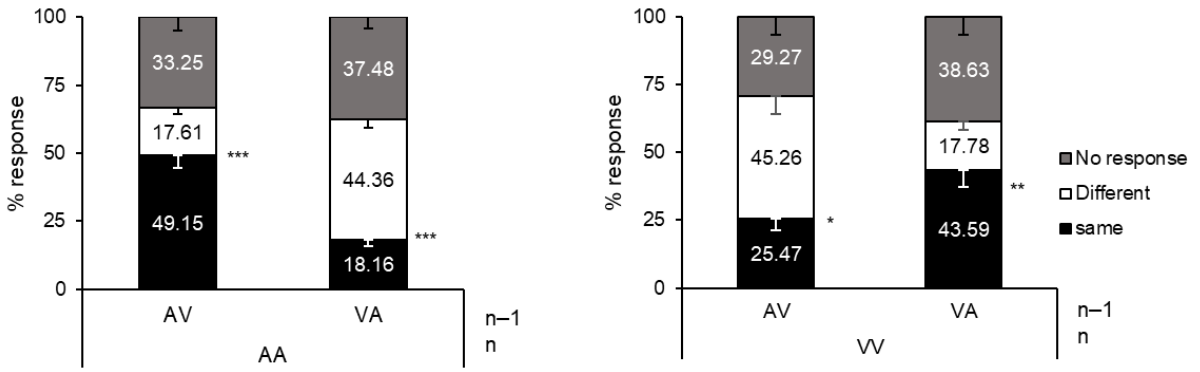


Figure 3 : Sequential effects: G2 rats displayed serial dependency of the preceding trial (n–1) on the current trial (n). Results from P4. The mean (±SEM) percentage of correct responses (**a**) in a given trial (pooled AV and VA trials) as a function of the order in the previous trial (n-1). Same refers to identical trials n-1 and n (AV-AV or VA-VA); different refers to a sequence of n-1 and n trials that differ (AV-VA or VA-AV). Same and different sequences of trials are plotted separately for G1 and G2 (left panel). The mean (±SEM) percentage of correct responses in G1 remained high and unaffected by the order of stimuli presented in the n-1 trial. To the contrary, G2 displayed an overall lower rate of correct responses in trial n and a significant decrease of performance when the order in the n-1 trial differed from the one at trial n. The mean (±SEM) percentage of correct responses pooled over groups as a function of the type of trials (n) and the same or different trial type of the sequence (n–1) (right). The mean (±SEM) percentage of correct responses plotted separately for G1 and G2 as a function of the type of trials (n) and the same (S) or different (D) trial type of the sequence (n–1). The percentage of correct responses depended on the order presented on the previous trial in G2, but not in G1 (inset). The mean (±SEM) percentage of response type (**b**) during AA (left) and VV (right) trials depended on the first stimulus of the previous sequence (AV or VA) for G2. The tendency to respond to the first stimulus aligns well with the sequential effect in (**a**): if G2 rats optimize their responses on the basis of the first stimulus, when the order presented in

n-1 and n is identical, so are the first stimuli and G2 rats will tend to persist; when the order in n and n-1 trials differ, the first stimuli also differ and G2 rats must correct their tendency to respond to the first stimulus.Post-hoc (a) and paired t-test (b): **, $p = 0.001$; ***, $p < 0.001$.

Test for unisensory biases toward A and V

Responses to the unisensory stimuli A and V were characterized as if the trial had been AV or VA, and compared to random responding by using a one sample t-test. On average, G1 rats were responding VA above chance level (VA(A), U = 45.00, $p = .009$, and VA(V), U = 44.00, $p = .012$, **Fig. 4a histograms**). Looking at individual responses indicated that only 3 rats responded "VA" to both A and V, whereas the other 6 rats were close to random responding to at least one of the stimuli (**Fig. 4a lower**). In contrast, for G2 rats, no specific response type was found on average after presentation of A, U = 72.00, $p = .069$, or V alone, U = 30.00, $p = .294$ (**Fig. 4b histograms**). Individual response analysis highlighted a range of selecting the "VA" or "AV" levers (from AV to both A and V, to VA to both A and V, to different "AV" or "VA" response depending on the single stimulus, **Fig. 4b lower**). Notably, G2 rats distinguished unimodal stimulus during A and V from double presentation of the same stimulus (AA and VV trials) as shown by the paired sample t-test, $t(12) = 2.925$, $p = .013$, and $t(12) = –3.480$, $p = .005$, respectively (**Fig. 4c**), while their responses to AA and VV were stable over sessions (i.e., when compared with the day before, U = 40.00, $p = .735$, and U = 55.00, $p = .542$, respectively, **Fig. 4d**). Thus, G1 animals showed a "VA" bias (which cannot be a response side bias, as the associated lever side was counterbalanced between animals within the group), whereas no specific bias was observed for G2 animals.

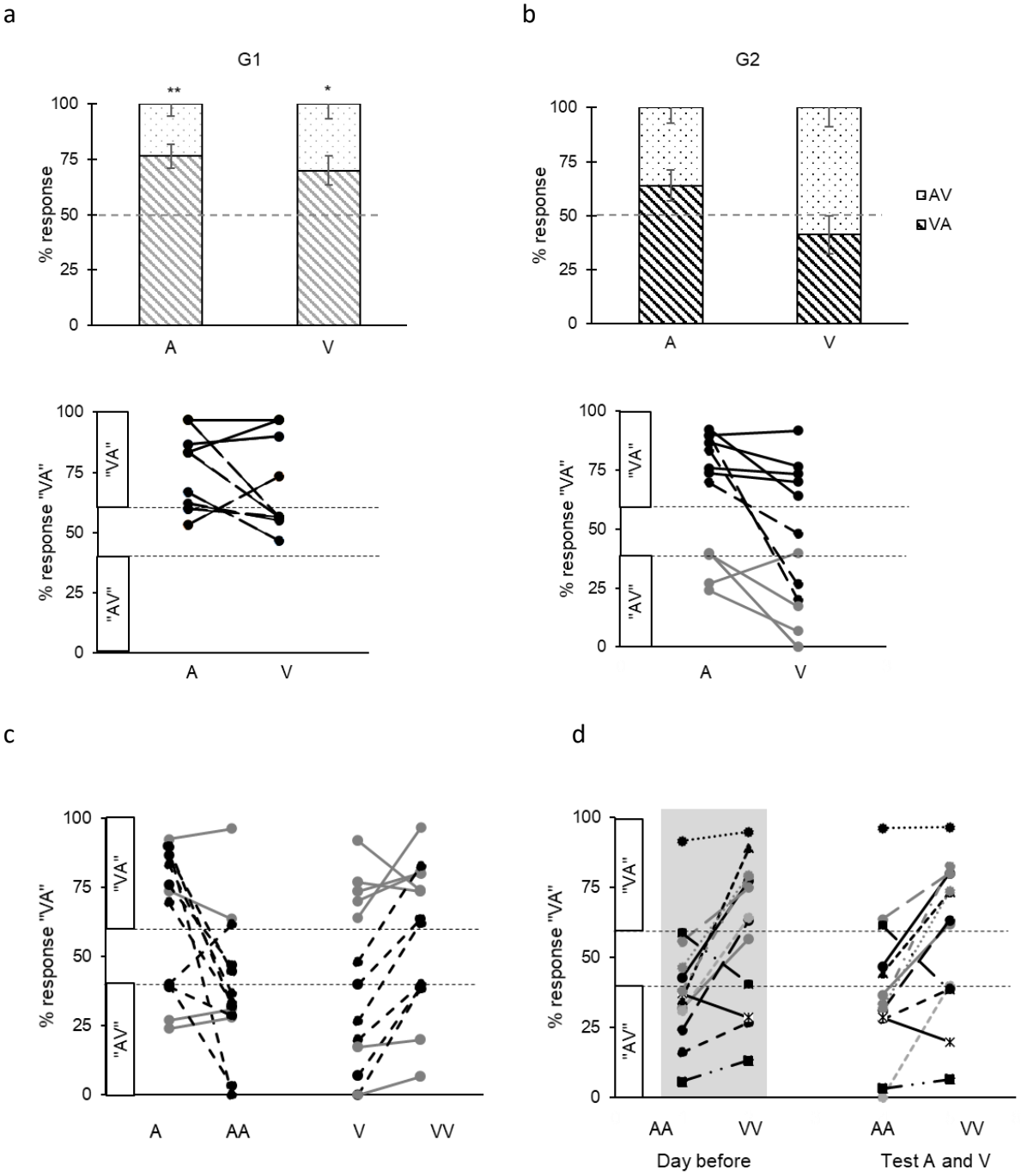


Figure 4 : Temporal order bias in G1. G1 rats were biased towards responding VA, as demonstrated by their responses after the presentation of a single V and a single A. The mean (±SEM) (top) or individual (bottom) percentage of responses categorized as “AV” or “VA” after the presentation of A and V stimulus alone in G1 (**a**) and G2 (**b**). Solid black lines represent “VA” responses, solid grey lines represent “AV” responses, and the dotted lines are random responses that could not be characterized consistently as “AV” or “VA” across A and V tests. *, $p = 0.01$; **, $p = 0.009$ compared to 50%. Rats in G2 did not respond to A and V tests as if they were AA or VV (**c**) while their pattern of responding to AA and VV trials was stable over sessions (**d**). G2 distinguished single stimulus presentation from AA and VV trials.

Psychometric fits, PSS and JNDs

The data obtained during the psychometric tests are shown in **Fig. 5**. While both groups of rats responded correctly for sensory stimuli with long SOAs (e.g., ~94% of correct responses for SOA of 200 ms), the performance expectedly decreased as SOAs became shorter. A two-way ANOVA with factors of group (2: G1, G2), SOA (8) and dependent variable of order judgment (here, "V first" responses) showed a main effect of SOA ($F(2.976, 59.519) = 178.385$, $p < .001$) and of Group ($F(1, 20) = 4.362$, $p = .050$). The main group effect consisted in a general negative shift of the curves between G1 and G2: while both groups were biased towards responding "V first", G1 rats were more biased towards responding "V first" than G2 were (**Fig. 5a**). No interaction between Group and SOA was found ($F(2.976, 59.519) = 1.304$, $p = .281$).

The response curves of individual rats were fitted (**Fig. S6**) to extract the Point of Subjective Simultaneity (PSS: SOA at which the rats perform at chance level) and the Just-Noticeable Difference (JND: minimal SOA for the rats to perform above chance level). G1 rats uniformly displayed negative PSS indicating that all rats were overall biased towards responding "V first" irrespective of the SOAs, meaning that they required the sound to be presented much earlier than the visual flash to consider them simultaneous. The G2 rats showed larger inter-individual variability covering both negative and positive PSS values. Due to this large inter-individual variability, no significant differences of PSS were found between the two groups ($t(20) = -1.865$, $p = .077$) (**Fig. 5b**). A one sample t-test was conducted to compare the PSS of each group with the physical simultaneity of the stimuli (SOA = 0 ms). Results showed a better accuracy for G2, as the PSS was not significantly different from the veridical synchrony ($t(12) = -0.444$, $p = .665$), contrary to a significant bias to 'V first' in G1 rats ($t(8) = -5.461$, $p < .001$). The JND were significantly different between groups ($t(20) = -2.179$, $p = .041$), showing that G2 was less sensitive in order detection than G1 (**Fig. 5c**).

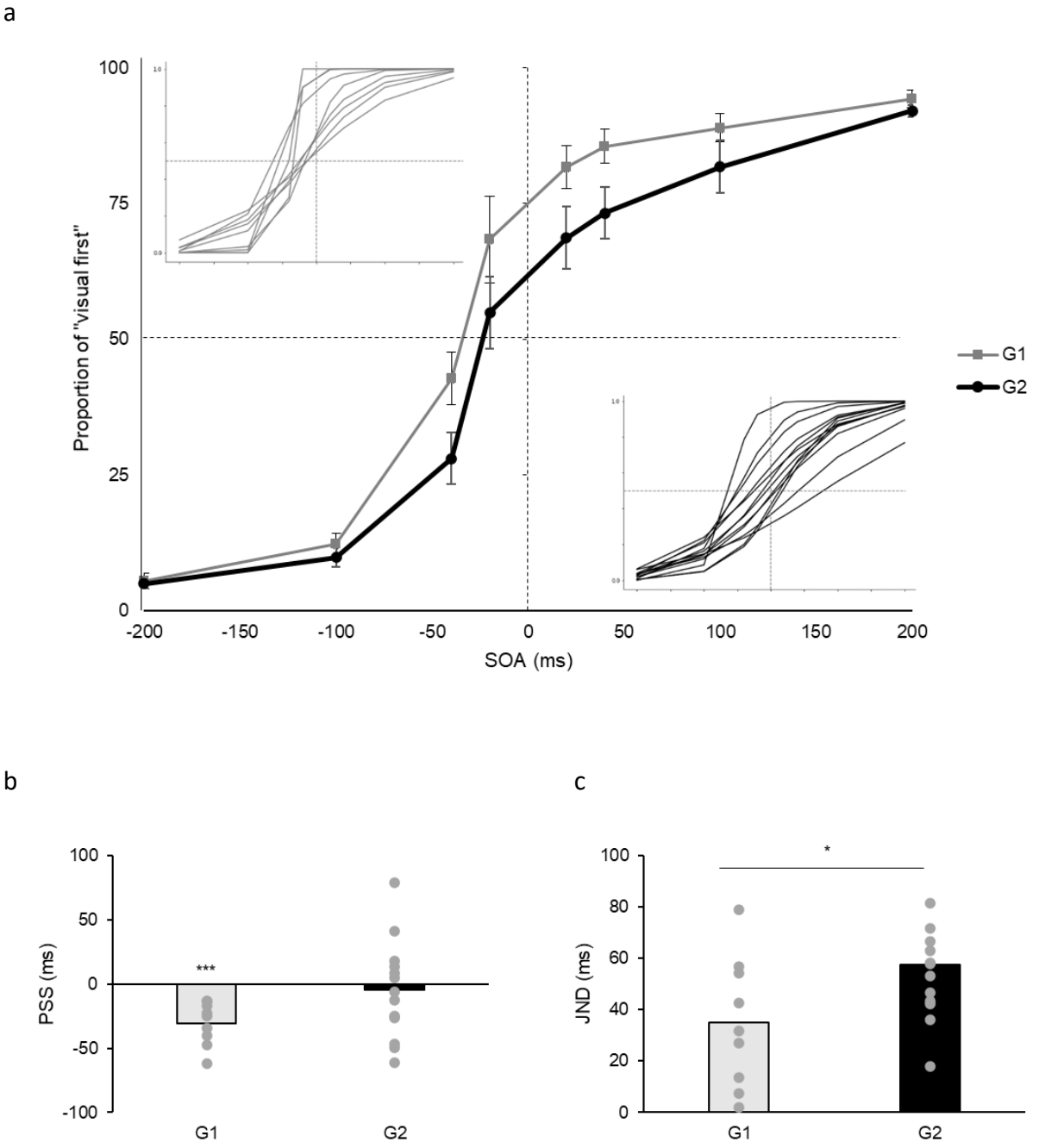


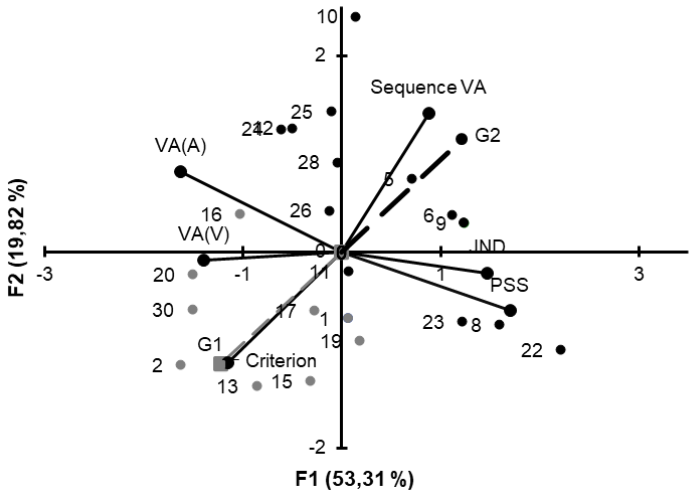
Figure 5: Psychophysics of temporal order: G2 rats showed large interindividual variability, better accuracy but less sensitivity to order detection than G1. The mean (±SEM) proportion of "visual-first" response (**a**) during the presentation of the 8 Stimulus Onset Asynchronies (SOAs) for both groups and the individuals' psychophysical fits plotted for G1 (inset top left) and G2 (inset bottom right). The mean (histograms) and individual (grey dots) of the point of subjective simultaneity (PSS) for both groups (**b**). The mean (histograms) and individual (grey dots) of the just noticeable difference (JND) for both groups (**c**). *, $p = 0.04$.

Principal component analysis and linear regressions

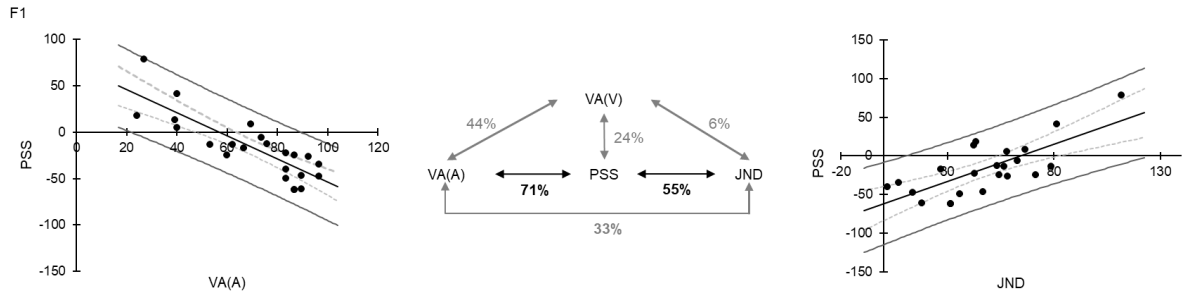
To explore whether it was genuine inter-individual differences in the animals or differences in the protocols that drove the observed differences in sequential effects and temporal order judgments, we performed a Principal Component Analysis. PCA is a statistical procedure that regroups observations from different variables into orthogonal factors called principal components. We decided to select the group membership as a qualitative variable reflecting differences in protocol ("Group": G1 and G2), and six quantitative variables for each animal, which reflect inter-individual differences: the number of days to reach the criterion during training (Criterion), the ratio of correct responses between same/different sequences of VA trials (Sequence VA), the response type to the test of response bias to A and V (i.e., VA(V) and VA(A)), and the PSS and JND during the psychometric test. Results are reported in the correlation table (**Fig. 6a upper**) and visualized in the biplot graph, which displays the observations in the PCA space (**Fig. 6a lower**). Variables that share small angles are positively correlated (JND and PSS, or sequence VA and G2), whereas variables that are opposite, with 180° angle, are negatively correlated (PSS and VA(A)) and variables separated by 90° angle are uncorrelated (sequence VA, groups G1 and G2 and criterion with the JND, PSS, VA(A) and VA(V)). The two orthogonal/independent components represented 73.1% of the total variance. Thereby, in the first component (F1), which represents 53.31% of the variability, the negative correlation between the PSS and VA(A) (–0.842) was highest. The PSS was positively correlated with the JND (0.741). VA(A) showed a correlation of 0.661 with VA(V). Linear regressions were performed to refine direct correlations between variables, as for the PSS and VA(A) which were highly correlated r (20) = .709, $p < .001$, and for PSS and JND, r (20) = .550, $p < .001$ (**Fig. 6b upper**). The second component (F2), which represents 19.82% of the variability, was composed of the Group variable which showed a strong correlation with the Criterion (0.716, positive for G1 and negative for G2) and with the Sequence VA (0.751, negative for G1 and positive for G2). The linear regression analysis showed high correlations between Group variable with Criterion, r (20) = .512, $p < .001$, and with Sequence VA, r (20) = .565, $p < .001$ (**Fig. 6b lower**). These results indicate that variables of F1 represent the inter-individual variability of the rats, while the variables of F2 are dependent on the behavioral protocol.

a

Variables		Group	PSS	JND	Criterion	Sequence VA	VA(V)	VA(A)
Group	G1	*1*	*-0.385*	***-0.438***	**0.716**	**-0.751**	***0.473***	*0.278*
	G2	*1*	*0.385*	***0.438***	**-0.716**	**0.751**	***-0.473***	*-0.278*
PSS			*1*	**0.741**	*-0.336*	*0.223*	***-0.494***	**-0.842**
JND				*1*	*-0.336*	*0.338*	*-0.254*	**-0.578**
Criterion					*1*	***-0.465***	***0.462***	*0.257*
Sequence VA						*1*	*-0.273*	*-0.090*
VA(V)							*1*	**0.661**
VA(A)								*1*



b



c

Figure 6: The behavioral protocol determines the sequential effect and the number of days to criterion. Two PCA orthogonal factors accounted well for behavioral variance capturing individual variables and protocol manipulations. The correlation matrix (**a**) obtained after PCA

between one qualitative (group) and 7 quantitative variables characterizing behavioral performances (PSS and JND extracted from psychometric tests; number of days to learning Criterion; Same-Different ratio for sequence effects to VA trials; VA(V) or VA(A) categorization to V and A single stimulus presentation, respectively). Bold values indicate the significant correlations. Only correlations greater than 0.6 were retained (grey frames). Biplot of the observations (as points) and the variables (as vectors) represented in the two principal component spaces. Factor 1 (F1) and Factor 2 (F2) explained 73.13 % of the total variance in the behavioral data. Dash lines represented the qualitative variables and solid lines the quantitative variables.The most significant correlation between F1 variables (**b**) (PSS, JND, VA(A) and VA(V)) calculated via a simple linear regression (percentage of correlation (middle)). Linear regression between the PSS and VA(A) (left) and between the PSS and JND (right). The black central solid line represents the model, the two grey solid lines, the observed interval of confidence and the two dotted grey lines the 95% interval of confidence. The most significant correlation between F2 variables (**c**) (Group, Sequence VA and learning Criterion), calculated via a simple linear regression (percentage of correlation). Black percentages represent the most significant relations for **b** and **c** ($p < 0.0001$).

V. Discussion

We investigated temporal order judgments in rats comparing two training protocols: one in which the serial order of audiovisual stimuli had to be processed by the animal to respond correctly (G2), and one in which the rats could develop alternative strategies to respond correctly (G1). Interestingly, G2 rats reached the success criterion faster than the G1 rats. Unlike the G1 rats, the G2 rats showed a sequential effect with a reduced accuracy when the order of stimuli was different on trial n than on trial n–1. The two groups learned to process audiovisual stimuli differently: G2 rats distinguished single stimuli (A or V) from both multisensory pairs (AV or VA) and repeated unisensory stimuli (AA or VV), showing they effectively processed the two stimuli in the pair. This contrasts with G1 rats, which seemed strongly biased towards answering "VA". The psychometrics showed that G2 rats were more accurate, but less sensitive, in their TOJ as compared to G1. Hence, while both groups could perform TOJ, only rats trained in G2 displayed robust behavioral signatures similar to those reported in humans.

In line with these general observations, the PCA showed two orthogonal principal factors. Interestingly, the factor F2 grouped the speed to reach the success criterion and the sequential effect, two variables controlled by the training protocol. Both variables affected the results as a function of the group: G2 were faster learners and displayed a sequential effect. These results contrast with Kosiba & Logan, 1978 who reported that groups exposed to more complex temporal order protocols reached a maximum learning index later than groups exposed to simpler protocols. The difference with our results may originate from a higher level of complexity in their behavioral protocol, in which they used unreinforced single stimuli in addition to unreinforced pairs of stimuli and reinforced temporal order stimuli. Here, we did not add single stimuli during the training, but we tested them separately from the main task. Another possibility may lie in the difference in reinforcement schedules between the two groups, as the greater the inter-reinforcement interval, the faster the acquisition of the conditioned response (Gibbon & et al, 1977; Kirkpatrick & Church, 2000; Ward & Gallistel, 2013). In our study, we used a fixed inter-trial interval of 10 s in both groups, leading to a larger inter-reinforcement interval for G2, due to the unreinforced trials. Thereby, the informativeness of the reinforced trials for G2 was greater than for G1, which could explain

the G2's faster reaching of the criterion. G2 rats also showed a tendency to produce more correct responses than G1 during all protocols except during the sequential effect sessions where there was a reduction in the number of unreinforced trials, suggesting that G2 performance may depend on the proportion of AA and VV trials. These observations are consistent with Wasserman et al., 1984, who tested the discrimination and retention of temporal order in pigeons. In this study, pigeons were trained to peck a stimulus after the presentation of a pair of visual stimuli (A and B) followed by a test stimulus (C and D). Similarly to our study, the AA and BB stimuli were added to ensure that the order of successive stimuli was processed. Among the trial types presented, only one condition was rewarded (AB-**C** / BA-**D**). Pigeons learned to discriminate those trials from the reverse ones (AB-**D** / BA-**C**) and stimuli repetition trials (**AA**-C/D and **BB**-C/D) which were unreinforced. The authors showed that pigeons were able to distinguish temporal order of visual stimuli since the response rate to unreinforced trials (reverse and repetition trial) decreased drastically compared to reinforced trials. Trials with the repetition of the same stimulus were more easily discriminated compared to the reverse trials, in particular when the interval between the pair of stimuli and the test stimulus was increased. These results suggest that the addition of trials with a repetition of the same stimulus may foster temporal order discrimination. In our experiment, the poorer performance when the proportion of AA and VV trials was reduced during sequential effect sessions further confirms that the repeated stimuli did ensure that the animals processed both stimuli to correctly respond to the order.

The sequential effects indicated that G2 rats kept the tendency to report the same order in trial n as in trial n–1. This effect was presumably due to the first stimulus of the n-1 trial biasing the rat in the same direction in trial n. This measurement is, therefore, an additional indicator for understanding how rats process the order of stimuli. Sequential effects described in G2 are in accordance with several studies in humans, including those using unisensory stimuli and asynchronous discrimination tasks (Giersch et al., 2009; Marques-Carneiro et al., 2020; Elliott et al., 2007). In a study by Recio, Cravo et al. (2019), human participants were biased towards reporting the same perception as in the previous trial in a TOJ task, and similar results were reported by Roseboom (2019), and Keane et al. (2019). The presence of sequential effects in rats strongly indicate that only G2 may have actually processed temporal order with sequential effects imputed to perceptual representations, not

response repetition.

The other factor (F1) groups together variables related to individual differences, rather than training rules. The response types during the test of single stimuli (A alone and V alone) were correlated with the individuals' PSS. Rats in G1 were homogeneously biased towards responding Visual first, but a large heterogeneity was observed in G2 rats. Within-individual variability in rats' TOJ has previously been reported (Schormans et al., 2017) but fully accounted for by the intensity (hence presumed saliency) of the stimuli. Inter-individual variability has been reported in humans, and interpreted as a structural bias in perceptual systems affecting both auditory, visual, audiovisual temporal order, as well as spatialized order (Grabot & Wassenhove, 2017). Inter-individual variability may drive differences in multisensory processing (Powers et al., 2009; Stevenson et al., 2008). Ultimately, such intrinsic biases affect the functional interpretability of an individual's ongoing neural activity towards representing a temporal order or another (Grabot et al., 2018; Kösem et al., 2014). In our study, the intensities of the stimuli were kept constant within and across groups; it is thus unlikely that the 'visual-first' bias seen in G1 was induced by a strong difference in stimulus salience, as the bias was not observed in G2 with the same parameters. For a given set of auditory and visual intensities, we observed, as for humans, consistent inter-individual biases towards reporting a particular order.

An alternative hypothesis would be that rats used the 1st stimulus to direct their spatial position and then adapted their response (or inhibition of response) according to the second stimulus. If this were the case, no sequential effects would have been observed for G2. Each trial would be independent of the previous trial and only the first stimulus of a trial would bias the response. Thus, the correct response rate should have been equivalent between the AV (or VA) trials preceded by AV or VA. Concerning G1, the result during the test of single A and V stimuli should have shown a bias toward "AV" after the presentation of A alone, and a bias towards "VA" after presentation of V alone. However, a "VA" response bias was observed during A and V alone. The results of the two groups, therefore, contradict the hypothesis of a spatial positioning dependent upon the first stimulus followed by a response dependent upon the second stimulus.

The disruption of temporal order processing has been described in a variety of pathologies. Individuals in autism spectrum disorders (ASD) and with schizophrenia have difficulties discriminating events in time in general, whether in unisensory and multisensory modalities (Foucher et al., 2007; Martin et al., 2013; Noel, 2018; Wallace & Stevenson, 2014). Individuals with schizophrenia also show difficulties in ordering stimuli (Capa et al., 2014), and patients with ASD and dyslexia show a reduced sensitivity to temporal order (de Boer-Schellekens et al., 2012; Jaśkowski & Rusiak, 2008). Ordering difficulties are especially crucial given the relationship between ordering and causality (Woods et al., 2014; Bramley et al., 2018). In turn, difficulties to judge causality may originate delusions (Maeda et al., 2012; Tschacher & Kupper, 2006). The mechanisms of the ordering difficulties in patients are still unknown, however. A behavioral task in animals may be a precious pre-clinical tool for the investigation of the neural properties of the structures involved in the treatment of temporal order, the associated subjectivity of temporal experience, and the development of potential therapeutic treatments.

Taken together, our results demonstrate that the addition of non-reinforced pairs of unisensory trials is a simple, but highly efficient, instruction to ensure that rats manifest perceptual signatures of temporal order processing. The patterns of responses were similar to those found in humans for whom the temporal order rule can simply be stated verbally. Among the perceptual signatures selectively found for G2, and not G1, we report inter-individual variability and sequential effects. Altogether, we thus conclude that the processing of individual stimuli and of their order requires well-tuned instructional protocols.

Author contributions

All authors contributed to the study design. Data collection and analyses were performed by S. Paulcan under the supervision of V. Doyère and V. van Wassenhove. All authors contributed to the data interpretation. S. Paulcan drafted the manuscript. A. Giersch, van Wassenhove and V. Doyère provided critical revisions. All authors approved the final version of the manuscript for submission.

Acknowledgments

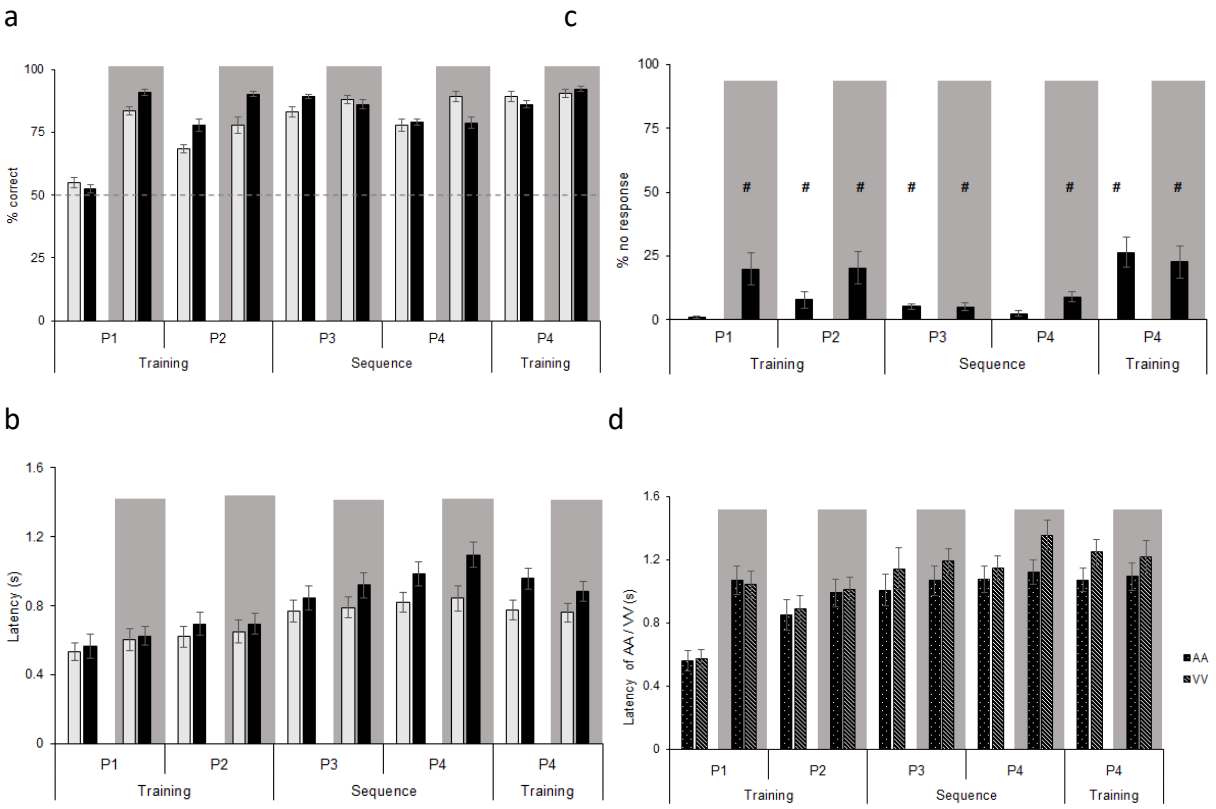
The authors thank Lucille Tallot for her help on the Python script; Jennifer Coull, Bruce Brown, Marion Noulhiane and Srdjan Ostojic for their insightful comments; Guy Sandner and Marie-José Angst for having shared their preliminary experience on temporal order experiment in rats and the animal caretakers at NeuroPSI.

Declaration of conflicting interests

The authors declare that they had no conflicts of interest with respect to their authorship or the publication of this article.

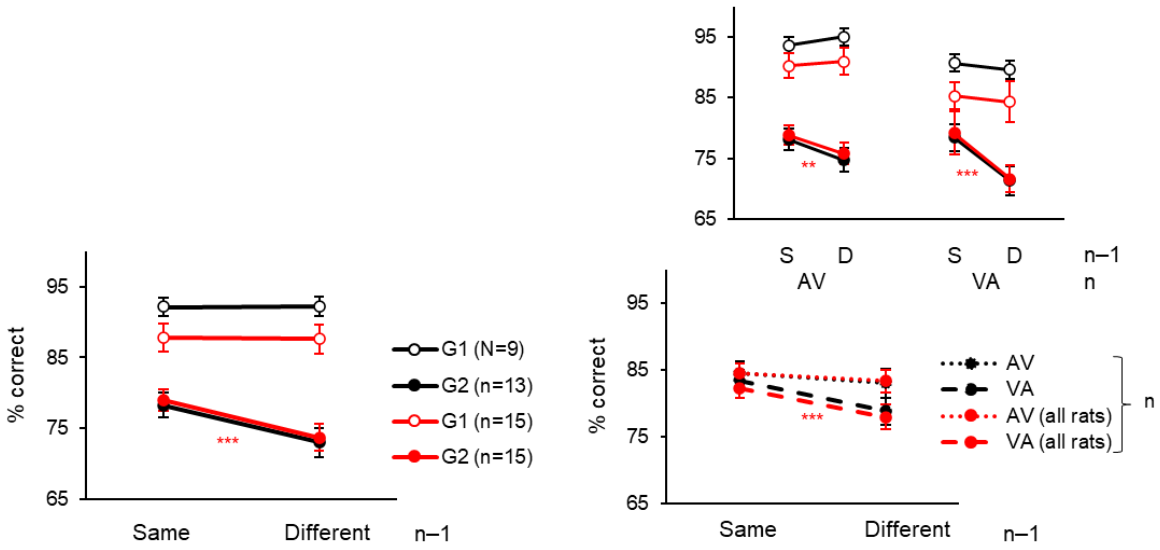
Funding sources: ANR AutoTime

VI. Supplementary figures

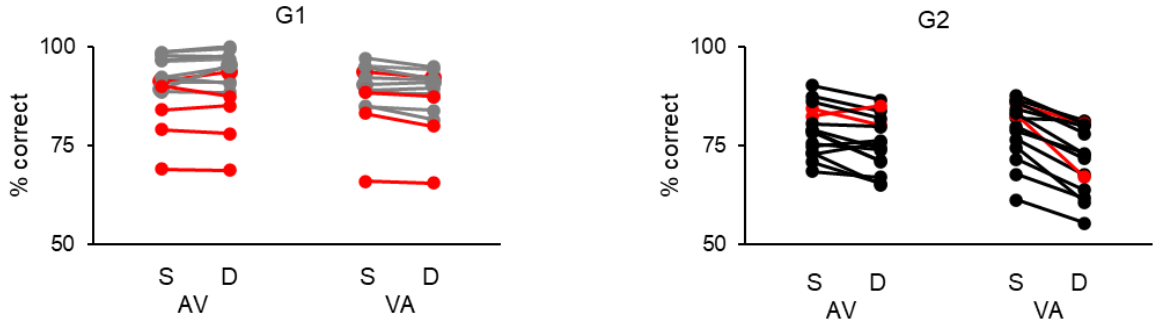


Supplementary figure 1: **Detailed performances of all rats from both groups (*N* = 30) at each step of the protocols.** The mean (±SEM) percentage of correct responses (**a**) and latency (**b**) of correct responses for both groups. The mean (±SEM) percentage of no response (**c**) and the mean (±SEM) latency (**d**) when rats responded during unreinforced trials for G2. #, $p < 0.001$, compared to basal level. The white background highlights the first day and the grey background the last day of every protocol during the training and sequence test.

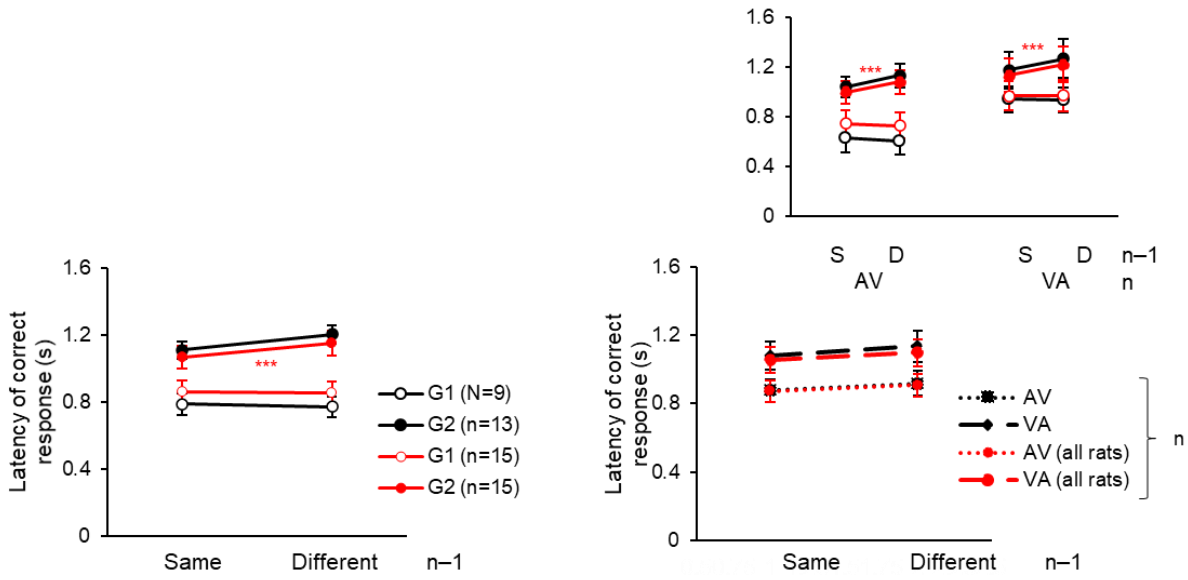
a


95
85
75
65
% correct
**
***
S D S D n–1
AV VA n
G1 (N=9)
G2 (n=13)
G1 (n=15)
G2 (n=15)
Same Different n–1
AV
VA
AV (all rats)
VA (all rats)
n

b

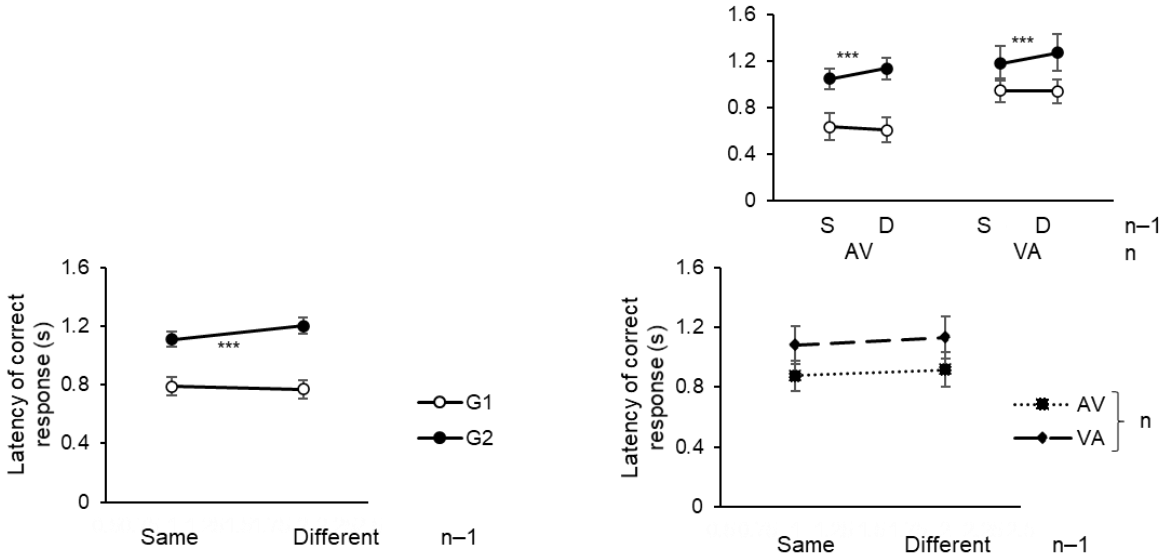

G1
G2
100
75
50
% correct
S D S D
AV VA

c

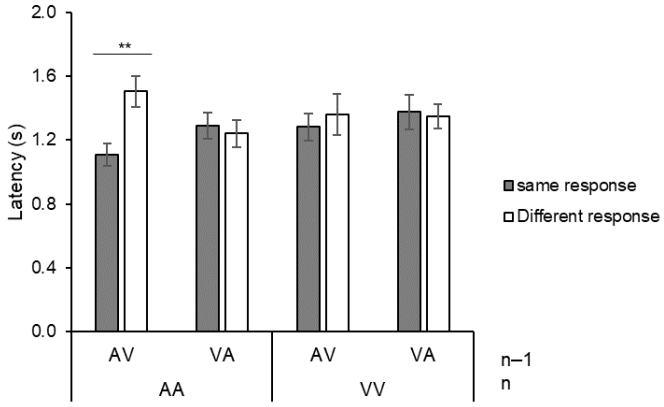

1.6
1.2
0.8
0.4
0
***
S D S D n–1
AV VA n
Latency of correct response (s)
G1 (N=9)
G2 (n=13)
G1 (n=15)
G2 (n=15)
Same Different n–1
AV
VA
AV (all rats)
VA (all rats)
n

Supplementary figure 2 : **The sequential effect in G2 (and the absence of effect in G1) was maintained when all rats were analyzed (results from P4).** The mean (±SEM) percentage of correct responses (**a**) from the pooled trials AV and VA as a function of whether the order in the trial n–1 was same (AV-AV or VA-VA) or different (AV-VA or VA-AV) plotted separately for all rats (G1, *N* =15; G2, *N* = 15) and rats that learned the reversal (G1, *N* = 9; G2, *N* = 13) (All rats: F (1, 28) = 43.042, $p < 0.001$, $\eta^2_p = .606$; post hoc for G1, $p = 0.807$; G2, $p < 0.001$. Rats that learned the reversal: F (1, 20) = 36.716, $p < 0.001$, $\eta^2_p = .647$; post hoc for G1, $p = 0.863$; G2, $p < 0.001$) (left). The mean (±SEM) percentage of correct responses pooled over groups for all rats and rats that learned the reversal as a function of the type of trials (n) and the same (S) or different (D) trial type of the sequence (n–1) (All rats: F (1, 28) = 19.552, $p < 0.001$, $\eta^2_p = .411$; post hoc for AV trial, $p = 0.100$; VA, $p < 0.001$. Rats that learned the reversal: F (1, 20) = 13.989, $p = 0.001$, $\eta^2_p = .412$; post hoc for AV, $p = 0.307$; VA, $p < 0.001$) (right). The mean (±SEM) percentage of correct responses during AV / VA trials as a function of the order presented on the previous trial for all rats and rats that learned the reversal in G1 and in G2 (All rats: F (1, 28) = 3.807, $p = 0.061$, $\eta^2_p = .120$; post hoc for G2: AV, $p = 0.003$; VA, $p < 0.001$. Rats that learned the reversal: F (1, 20) = 0.572, p = 0.458, $\eta^2_p = .028$; post hoc for G2: AV, $p = 0.001$; VA, $p < 0.001$) (inset). The individual correct responses during AV / VA trials (**b**) as a function of the previous sequence (same or different) for G1 (left) and G2 (right). Grey lines (G1) and black lines (G2) represent rats that succeeded to learn the reversal, and red lines, rats that failed to learn the reversal**.** (**c**) Same as in (**a**) for the mean (±SEM) latency of correct responses. Statistical results with all rats showed no differences with the statistical analysis of rats that learned the reversal. Black lines represent rats that succeeded to learn the reversal, and red lines represent all the rats for **a** and **c**.

a

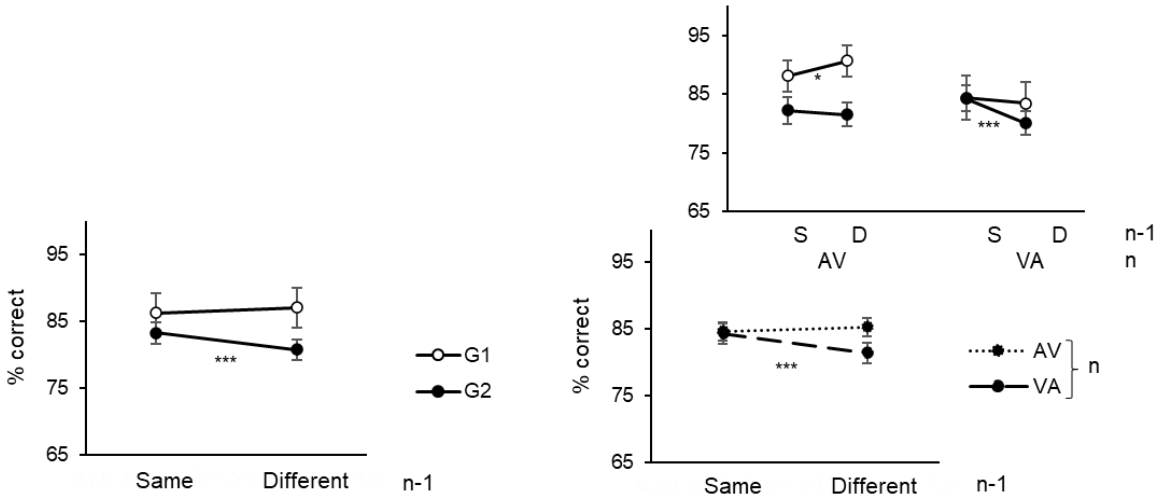


b

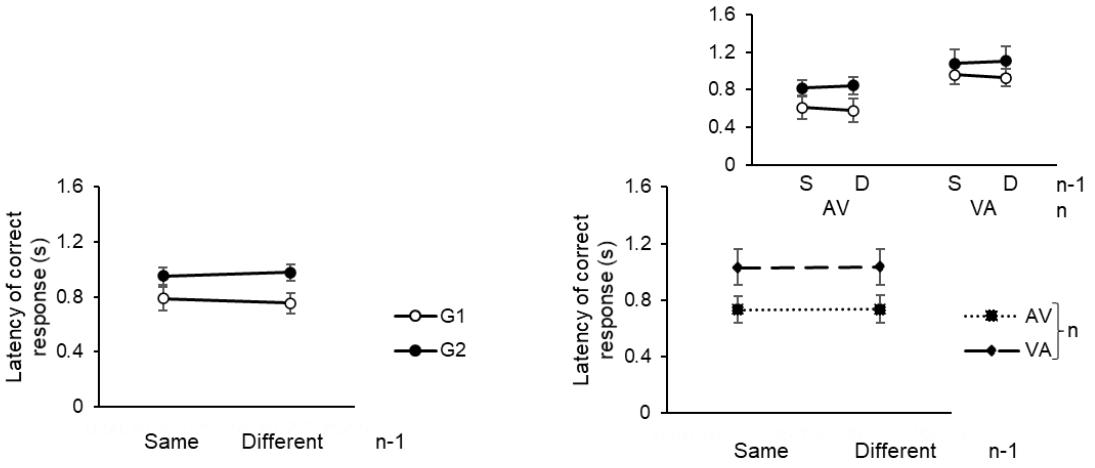


Supplementary figure 3: **Response latency to the sequential test for both groups (G1, *N* = 9; G2, *N* = 13) during P4.** The mean (±SEM) latency of correct responses (**a**) from the pooled trials AV and VA as a function of whether the order in the previous trial was identical (AV-AV or VA-VA) or different (AV-VA or VA-AV) plotted separately for G1 and G2 ($F(1, 20) = 23.366$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = .539$; post hoc for G1, $p = 0.343$; G2, $p < 0.001$) (left). The mean (±SEM) latency of correct responses pooled over groups as a function of the type of trials (n) and the same (S) or different (D) trial type of the sequence (n–1) ($F(1, 20) = 0.593$, $p = 0.450$, $\eta^2_p = .029$) (right). The mean (±SEM) latency of correct responses during AV / VA trials as a function of the order presented on the previous trial for both groups ($F(1, 20) = 0.388$, $p = 0.540$, $\eta^2_p = .019$; post hoc: AV trial of G2, $p < 0.001$; VA trial of G2, $p < 0.001$) (inset). The mean (±SEM) latency of "same" and "different" response (**b**) during unreinforced trials AA and VV as a function of the previous trial (AV or VA) for G2 (AA preceded by AV, $p = 0.003$).

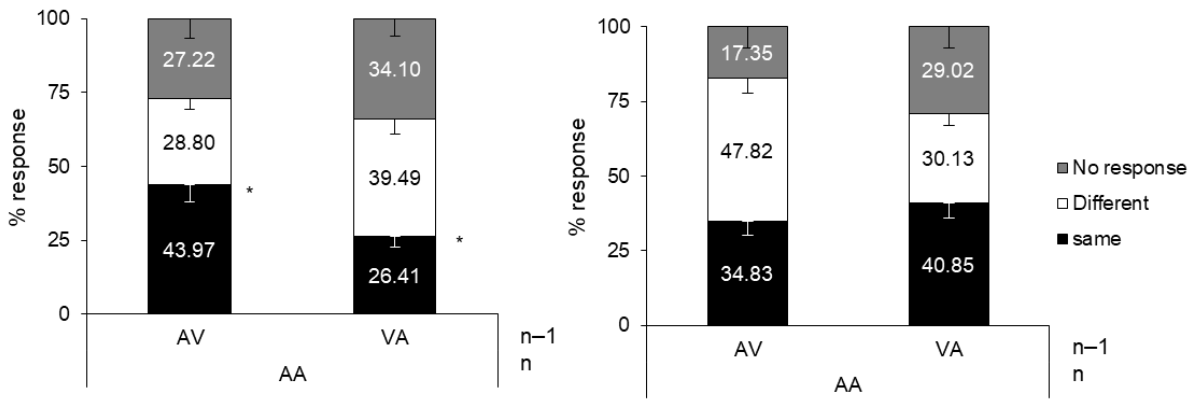
a


% correct
95
85
75
65
***
G1
G2
Same
Different
n-1
*
***
S
D
AV
VA
n
AV
VA

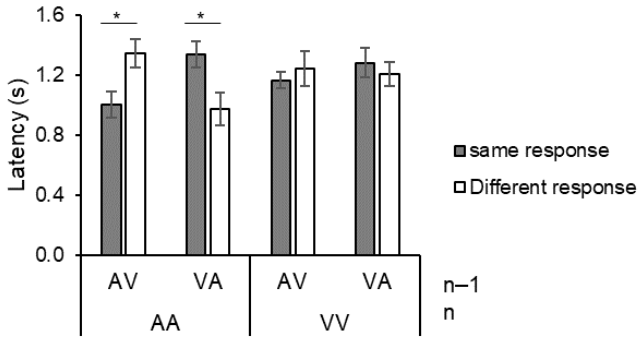
b


Latency of correct response (s)
1.6
1.2
0.8
0.4
0
G1
G2
Same
Different
n-1
S
D
AV
VA
n
AV
VA

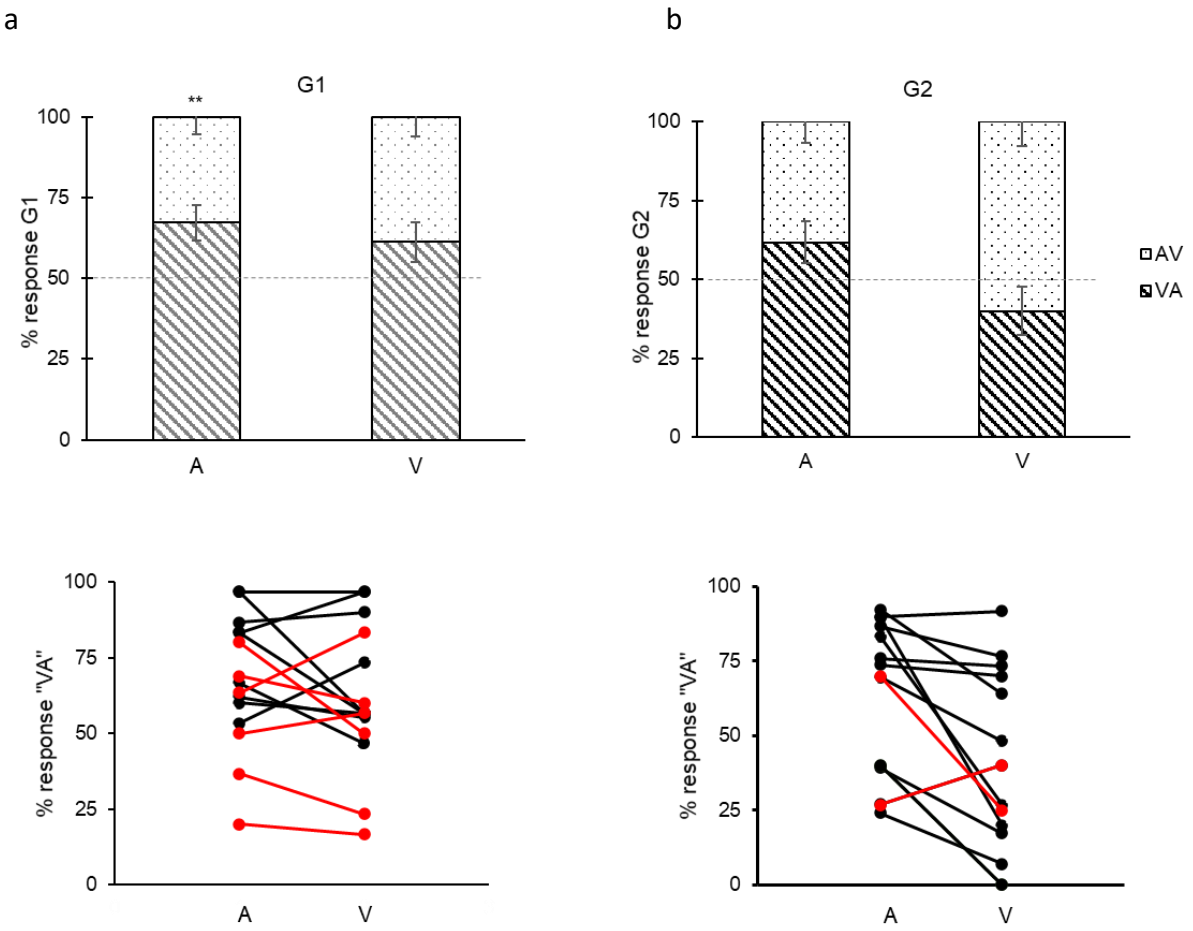
c


% response
100
75
50
25
0
27.22
28.80
43.97
34.10
39.49
26.41
AV
VA
AA
n–1
n
17.35
47.82
34.83
29.02
30.13
40.85
No response
Different
same

d

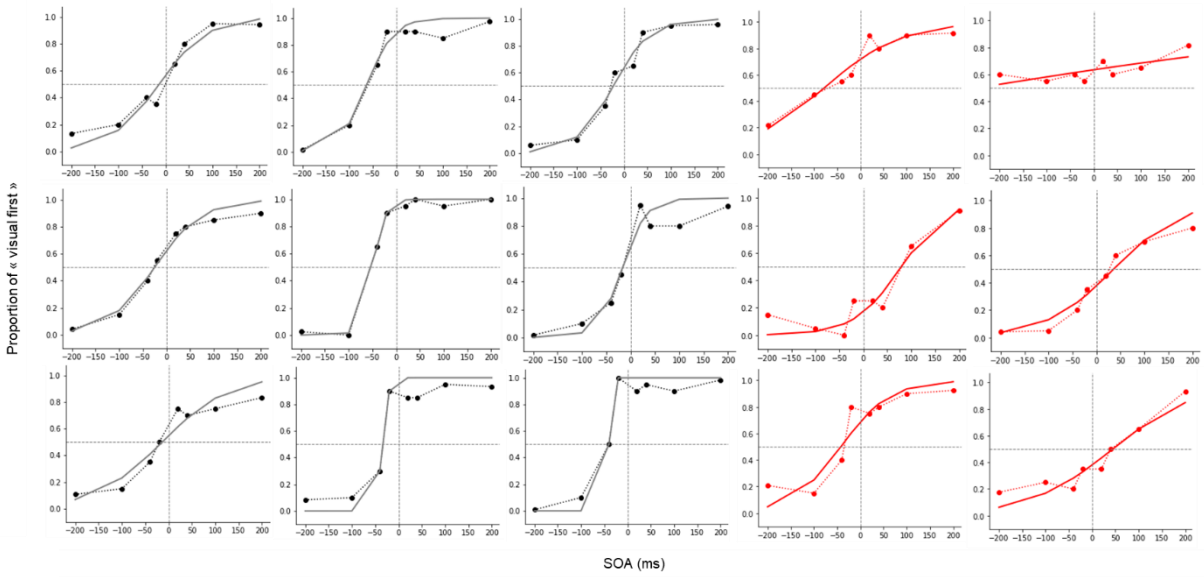


Supplementary figure 4 : **The sequential effect in G2 (*N* = 13) (and the absence of effect in G1; *N* = 9) was preserved with protocol 3**. The mean (±SEM) percentage of correct responses (**a**) from the pooled trials AV and VA as a function of whether the order in the previous trial was identical (AV-AV or VA-VA) or different (AV-VA or VA-AV) plotted separately for G1 and G2 ($F(1, 20) = 22.112$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = .525$; post hoc for G1, $p = 0.870$; G2, $p < 0.001$) (left). The mean (±SEM) percentage of correct responses pooled over groups as a function of the type of trials (n) and the same (S) or different (D) trial type of the sequence (n–1) ($F(1, 20) = 28.602$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = .588$; post hoc: AV trial, $p = 0.315$; VA, $p < 0.001$) (right). The mean (±SEM) percentage of correct responses during AV / VA trials as a function of the order presented on the previous trial in both groups ($F(1, 20) = 3.626e{-}4$, $p = 0.985$, $\eta^2_p = .000$; post hoc: AV trial of G1, $p = 0.031$; VA trial of G2, $p < 0.001$) (inset). (**b**) Same as in A for the mean (±SEM) latency of correct responses. The mean (±SEM) percentage of response type (**c**) during AA (left) and VV (right) trials as a function of the previous sequence (AV or VA) for G2 (paired t-test between "same" and "different" response type: AA preceded by AV, $p = 0.057$; AA preceded by VA, $p = 0.055$). The mean (±SEM) latency of "same" and "different" response type (**d**) during unreinforced trials AA and VV as a function of the previous trial (AV or VA) for G2 (AA preceded by AV and VA, $p = 0.01$).

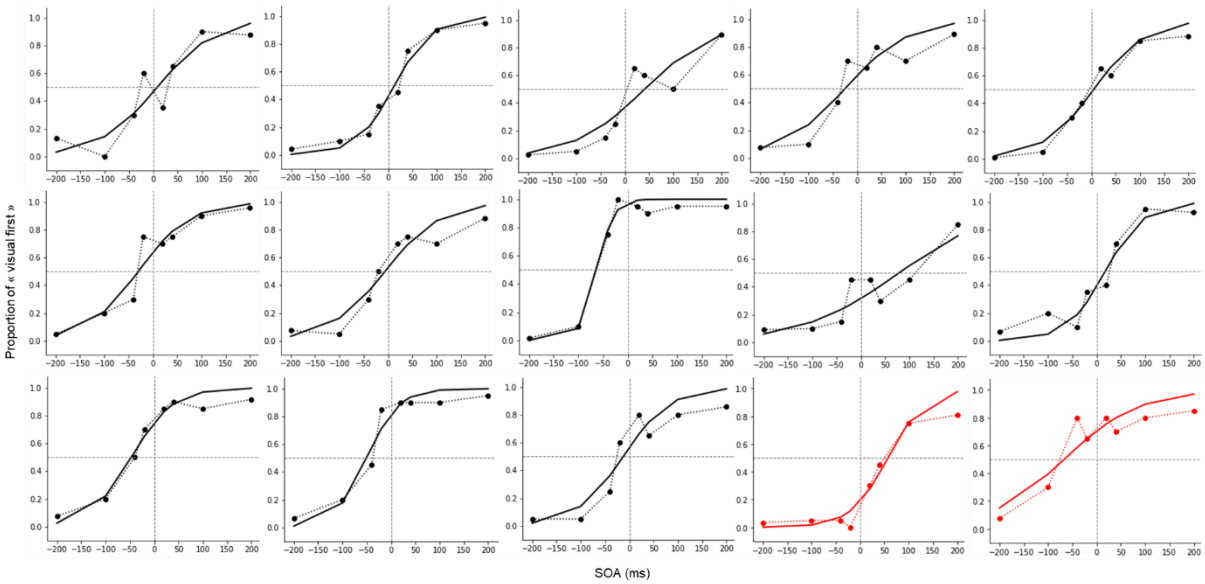


***Supplementary figure 5*: All rats in G1 exhibited a temporal order bias towards responding "VA" after the presentation of a single stimulus**. The mean (±SEM) (top) or individual (bottom) percentage of responses categorized as "AV" or "VA" after the presentation of A and V stimulus alone for all rats in G1 (**a**) and G2 (**b**). Black lines represent rats that succeeded to learn the reversal and red lines rats that were removed from the analysis (failed to learn the reversal).**, $p = 0.008$ compared to 50%.

a



b



Supplementary figure 6: **Individual psychometric fits.** Proportion of "visual-first" responses as a function of the audiovisual SOAs (dotted lines) for each rat in G1 (**a**) and G2 (**b**). The solid lines represent the psychometric fits from the sigmoid function. Red lines represent rats that failed to learn the reversal and were removed from the analysis.

VII. References

Bausenhart, K. M., Di Luca, M., & Ulrich, R. (2018). Assessing duration discrimination: Psychophysical methods and psychometric function analysis. *In Timing and Time Perception: Procedures, Measures, & Applications (pp. 52-78).* Brill.

Bramley, N. R., Gerstenberg, T., Mayrhofer, R., & Lagnado, D. A. (2018). Time in causal structure learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, *44*(12), 1880–1910. https://doi.org/10.1037/xlm0000548

Capa, R. L., Duval, C. Z., Blaison, D., & Giersch, A. (2014). Patients with schizophrenia selectively impaired in temporal order judgments. *Schizophrenia Research*, *156*(1), 51–55. https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.001

de Boer-Schellekens, L., Eussen, M., & Vroomen, J. (2013). Diminished sensitivity of audiovisual temporal order in autism spectrum disorder. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *7*(FEBRUARY 2013), 1–8. https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00008

De Boer-Schellekens, L., Stekelenburg, J. J., Maes, J. P., Van Gool, A. R., & Vroomen, J. (2014). Sound improves diminished visual temporal sensitivity in schizophrenia. *Acta Psychologica*, *147*, 136–142. https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2013.06.013

Dusek, J. A., & Eichenbaum, H. (1997). The hippocampus and memory for orderly stimulus relations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *94*(13), 7109–7114. https://doi.org/10.1073/pnas.94.13.7109

Elliott, M. A., Shi, Z., & Sürer, F. (2007). The effects of subthreshold synchrony on the perception of simultaneity. *Psychological Research*, *71*(6), 687–693. https://doi.org/10.1007/s00426-006-0057-3

Foucher, J. R., Lacambre, M., Pham, B., Giersch, A., & Elliott, M. A. (2007). *Low time resolution in schizophrenia Lengthened windows of simultaneity for visual , auditory and bimodal stimuli*. *97*, 118–127. https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.08.013

Gibbon, J., & et al. (1977). Trial and intertrial durations in autoshaping. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *3*(3), 264–284. https://doi.org/10.1037/0097-7403.3.3.264

Giersch, A., Lalanne, L., Corves, C., Seubert, J., Shi, Z., Foucher, J., & Elliott, M. A. (2009). Extended visual simultaneity thresholds in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(4), 816–825. https://doi.org/10.1093/schbul/sbn016

Grabot, L., Kösem, A., Azizi, L., & Wassenhove, V. Van. (2018). *Prestimulus Alpha Oscillations and the Temporal Sequencing of Audiovisual Events*. 1566–1582. https://doi.org/10.1162/jocn

Grabot, L., & Wassenhove, V. Van. (2017). Time Order as Psychological Bias. *Psychological Science*, 1–9. https://doi.org/10.1177/0956797616689369

Holland, P. C. (2008). Cognitive versus stimulus-response theories of learning. *Learning and Behavior*, *36*(3), 227–241. https://doi.org/10.3758/LB.36.3.227

Jaśkowski, P., & Rusiak, P. (2008). Temporal order judgment in dyslexia. *Psychological Research*, *72*(1), 65–73. https://doi.org/10.1007/s00426-006-0093-z

Keane, B., Bland, N. S., Matthews, N., Carroll, T. J., & Wallis, G. (2019). Rapid recalibration of temporal order judgements: Response bias accounts for contradictory results. *European Journal of Neuroscience*, 1–30. https://doi.org/10.1111/ejn.14551

Kirkpatrick, K., & Church, R. M. (2000). Independent effects of stimulus and cycle duration in conditioning: The role of timing processes. *Animal Learning & Behavior*, *28*(4), 373–388. https://doi.org/10.3758/BF03200271

Kösem, A., Gramfort, A., & Van Wassenhove, V. (2014). Encoding of event timing in the phase of neural oscillations. *NeuroImage*, *92*, 274–284. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.02.010

Kosiba, R., & Logan, F. A. (1978). Differential trace conditioning to temporal compounds. *Animal Learning & Behavior*, *6*(2), 205–208. https://doi.org/10.3758/BF03209602

Maeda, T., Kato, M., Muramatsu, T., Iwashita, S., Mimura, M., & Kashima, H. (2012). Aberrant sense of agency in patients with schizophrenia: Forward and backward over-attribution of temporal causality during intentional action. *Psychiatry Research*, *198*(1), 1–6. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.10.021

Marques-Carneiro, E., Polgári, P., Estelle Koning, Emilie Seyller, Brice Martin, Erik Van der Burg, & Giersch, A. (2020). *Where and when to looh- sequential effects at the millisecond level*.

Martin, B., Giersch, A., Huron, C., & van Wassenhove, V. (2013). Temporal event structure and timing in schizophrenia: Preserved binding in a longer “now.” *Neuropsychologia*, *51*(2), 358–371. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.002

Noel, J. (2018). *Atypical audiovisual temporal function in autism and schizophrenia : similar phenotype , different cause*. *47*(November 2017), 1230–1241. https://doi.org/10.1111/ejn.13911

Poncelet, P. E., & Giersch, A. (2015). Tracking visual events in time in the absence of time perception: Implicit processing at the ms level. *PLoS ONE*, *10*(6), 1–24. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127106

Powers, A. R., Hillock, A. R., & Wallace, M. T. (2009). Perceptual training narrows the temporal window of multisensory binding. *Journal of Neuroscience*, *29*(39), 12265–12274. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3501-09.2009

Randerath, J., Valyear, K. F., Hood, A., & Frey, S. H. (2015). Two Routes to the Same Action: An Action Repetition Priming Study. *J Mot Behav*, *176*(10), 139–148. https://doi.org/10.1080/00222895.2014.961891.Two

Recio, Cravo, M., De, R. Y., Schiavolin, R., & Id, R. (2019). *Dissociating the sequential dependency of subjective temporal order from subjective simultaneity*. 1–10. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223184

Rey, V., De Martino, S., Espesser, R., & Habib, M. (2002). Temporal processing and phonological impairment in dyslexia: Effect of phoneme lengthening on order judgment of two consonants. *Brain and Language*, *80*(3), 576–591. https://doi.org/10.1006/brln.2001.2618

Roseboom, W. (2019). Serial dependence in timing perception. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *45*(1), 100–110. https://doi.org/10.1037/xhp0000591

Schormans, A. L., Scott, K. E., Vo, A. M. Q., Tyker, A., Typlt, M., Stolzberg, D., & Allman, B. L. (2017). Audiovisual Temporal Processing and Synchrony Perception in the Rat. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *10*(January), 1–18. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00246

Spence, C., & Parise, C. (2010). Prior-entry: A review. *Consciousness and Cognition*, *19*(1), 364–379. https://doi.org/10.1016/j.concog.2009.12.001

Stevenson, R. A., Zemtsov, & Wallace, M. T. (2008). Individual Differences in the Multisensory Temporal Binding Window Predict Susceptibility to Audiovisual Illusions. *Bone*, *23*(1), 1–7. https://doi.org/10.1037/a0027339.Individual

Tschacher, W., & Kupper, Z. (2006). Perception of causality in schizophrenia spectrum disorder. *Schizophrenia Bulletin*, *32*(SUPPL.1). https://doi.org/10.1093/schbul/sbl018

Vroomen, J., & De Gelder, B. (2004). Temporal ventriloquism: Sound modulates the flash-lag effect. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *30*(3),

513–518. https://doi.org/10.1037/0096-1523.30.3.513

Vroomen, J., & Keetels, M. (2010). Perception of intersensory synchrony: a tutorial review. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *72*(4), 871–884. https://doi.org/10.3758/APP

Wallace, M. T., & Stevenson, R. A. (2014). The construct of the multisensory temporal binding window and its dysregulation in developmental disabilities. *Neuropsychologia*, *64*, 105–123. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.08.005

Ward, R., & Gallistel, C. R. (2013). *CS informativeness governs CS-US associability*. *38*(3), 217–232. https://doi.org/10.1037/a0027621.CS

Wasserman, E. A., DeLong, R. E., & Larew, M. B. (1984). Temporal Order and Duration: Their Discrimination and Retention by Pigeons. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *423*(1), 103–115. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23421.x

Woods, A. J., Hamilton, R. H., Kranjec, Alexander, Minhaus, Preet, Bikson, Marom, Yu, Jonathan, & Chatterjee, Anjan. (2014). Space, Time, and Causality in the Human Brain Adam. *Bone*, *23*(1), 1–7. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.02.015.Space

Chapitre 3 : corrélats neuronaux de l’ordre temporel

I. I- Introduction

Dans ce chapitre, nous avons identifié, sur la base de la littérature existante, des structures potentiellement impliquées dans le traitement de l'ordre temporel. Ces structures sont le cortex préfrontal, le striatum, l'hippocampe, le cortex pariétal et le cervelet. Puis dans un second temps, nous avons réalisé deux expériences afin de déterminer si certaines de ces structures jouent effectivement un rôle dans le traitement de l'ordre durant notre tâche précédemment décrite. La première est une étude immunohistochimique avec l'utilisation d'un marqueur d'activation neuronale (c-*Fos*) dans le cortex prélimbique. La seconde est une étude d'électrophysiologie *in vivo* sur animal vigile afin de caractériser l'activité des populations neuronales ciblées dans plusieurs structures (PrL, striatum et hippocampe). Ainsi, dans la partie qui suit, nous décrivons les structures cérébrales identifiées et leurs fonctions. Nous nous focaliserons sur la littérature traitant de l'ordre temporel chez l'animal. Cependant, sachant que peu d'études existent pour l'ordre temporel chez l'animal, nous ferons aussi mention d'études réalisées chez l'Homme pour des tâches de jugement temporel au sens large.

A. Le cortex préfrontal (CPF)

Le cortex préfrontal est la structure la plus antérieure du cerveau après les bulbes olfactifs (voir la **figure 3.1**). Quelques études comparatives du CPF des rats avec ceux des primates et des humains ont montré que les fonctions assurées par cette structure étaient similaires entre les trois espèces (Kesner & Churchwell, 2011; B. Kolb, 1984). Dans la littérature humaine, le CPF est décrit comme ayant diverses fonctions essentielles au contrôle cognitif et exécutif (E. K. Miller & Wallis, 2009; Earl K Miller & Cohen, 2001). Il a notamment un rôle central dans la prise de décision (Domenech & Koechlin, 2015; Gläscher et al., 2012; Parto Dezfouli et al., 2021; Rahnev, 2017), dans la mise en place d'actions ayant un but dirigé (Duan et al., 2021), dans les processus dits « top-down », c'est-à-dire dans l'établissement de comportements adaptatifs guidés par un état interne ou intentionnel (Domenech & Koechlin, 2015; Earl K Miller & Cohen, 2001; Rahnev, 2017), ou encore dans la mémoire de travail où il y a un maintien actif de patterns d'activités durant l'exécution de tâches complexes, comme

le raisonnement, la compréhension ou l'apprentissage (Lara & Wallis, 2015; Earl K. Miller et al., 1996; Earl K Miller & Cohen, 2001). Dans la littérature animale, le CPF a été décrit dans des processus de traitements cognitifs similaires aux études humaines. En effet, le CPF joue un rôle dans la prise de décision (St. Onge et al., 2012; St. Onge & Floresco, 2010), dans la mise en place d'actions ayant un but dirigé (Devilbiss et al., 2017; Peters et al., 2005; Pinto & Dan, 2015), ou encore dans le traitement temporel prédictif (Meirhaeghe et al., 2021).

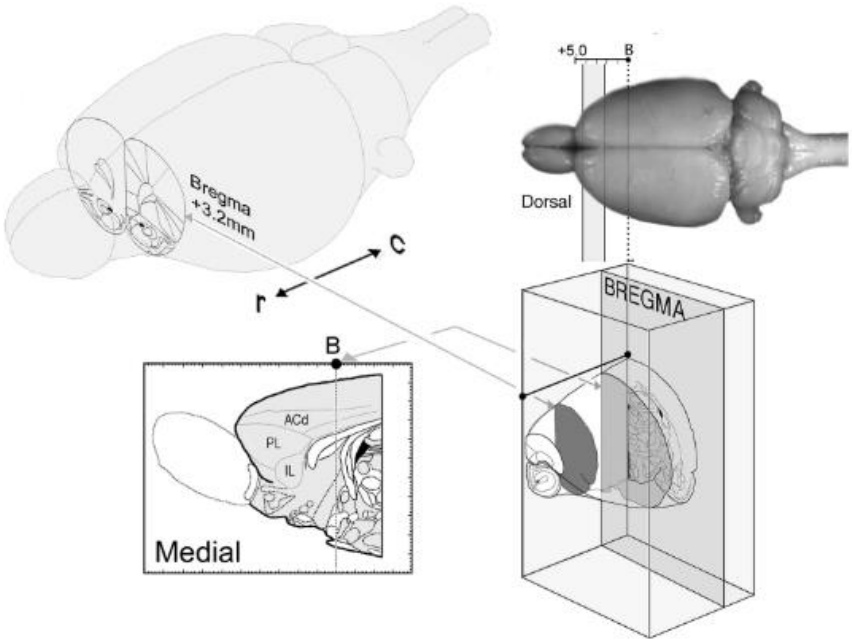


Figure 3.1 : Visualisation du cortex préfrontal du rat depuis les bulbes olfactifs jusqu'au point Bregma (axe rostro-caudal) et coupe coronale à l'antéro-postériorité Bregma +3,2 mm.
ACd, cortex cingulaire antérieur dorsal ; PL, cortex prélimbique ; IL, cortex infralimbique. A partir de Gabbott et al., 2005.

Il a été montré que le cortex préfrontal est nécessaire à l'encodage de l'ordre de séquences d'informations chez l'animal. Dans l'étude de Ninokura et al. (2004), par exemple, une succession de stimuli visuels est présentée à deux singes. L'activité des neurones du CPF latéral est ensuite enregistrée lorsque les individus reproduisent les séquences en touchant les objets dans le même ordre que celui présenté. Les auteurs montrent qu'il existe des neurones du CPF latéral ayant une sélectivité de réponses pour la séquence des stimuli. Ce résultat est corroboré par plusieurs études sur des patients présentant des lésions du cortex préfrontal, montrant une incapacité de ceux-ci à réaliser une série de réponses auto-

ordonnées ou de rappel d'ordre de stimuli (Milner, 1971; Michael Petrides & Milner, 1982). Dans l'étude de Roberts et al. (2018), des participants sont entraînés à réaliser des tâches de mémoire de travail avec maintien d'informations concernant l'ordre temporel de stimuli visuels. L'activité cérébrale est enregistrée par IRMf durant la tâche. Les auteurs montrent que le CPF dorsolatéral, l'hippocampe postérieur et le cortex périrhinal sont impliqués dans l'encodage et le maintien des informations temporelles de séquence. Le CPF médian et antérieur, le cortex pariétal postérieur, parahippocampique et rétrosplenial sont, quant à eux, uniquement impliqués dans l'encodage et le maintien des informations visuelles. Le CPF est aussi décrit comme ayant un rôle dans l'encodage, le stockage et le rappel des durées de « l'interval timing » chez l'humain (Jones et al., 2004; Koch et al., 2003; Mangels et al., 1998; Pfeuty et al., 2005) et chez l'animal (Dietrich & Allen, 1998; Kim et al., 2009, 2013; Merchant, Pérez, et al., 2013; Onoe et al., 2001; Xu et al., 2014), démontant un rôle crucial du CPF dans la perception temporelle.

B. Le striatum

Le striatum, constitué à 95% de neurones inhibiteurs (GABA), reçoit des afférences excitatrices de multiples structures (dont le CPF). Ces afférences permettent une division du striatum en domaines limbique, associatif et sensorimoteur (voir la **figure 3.2**). **Le striatum limbique** (ventral) comprend le noyau accumbens et le tubercule olfactif. Cette zone reçoit des afférences de l'hippocampe, de l'amygdale et du cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur. **Le striatum associatif** (dorso médian) est constitué d'une grande partie du putamen et du noyau caudé (qui font partie des ganglions de la base, impliqués majoritairement dans l'initiation des mouvements volontaires). Cette zone reçoit des afférences des cortex, notamment du cortex préfrontal dorsolatéral. **Le striatum sensori-moteur** (dorsolatéral) reçoit des afférences des cortex primaires moteur et prémoteur. Chez le rongeur, le noyau caudé et le putamen ne peuvent pas être différenciés, de même que la limitation entre le striatum dorso-médian et dorso-latéral. Cette zone porte donc le nom de « caudoputamen » (CPu) et se réfère au striatum dorsal chez le rongeur.

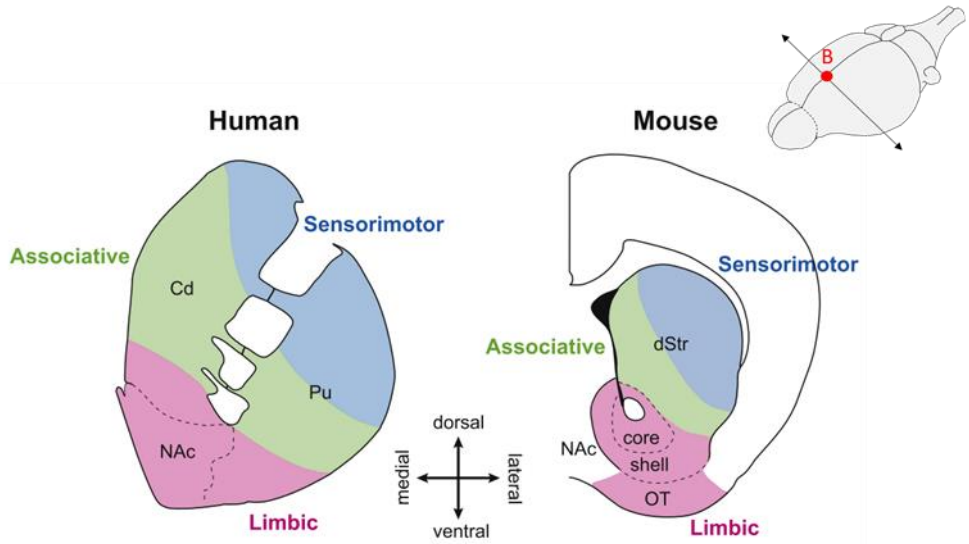


Figure 3.2 : Sous-divisions fonctionnelles du striatum chez l'humain et le rongeur (compris entre Bregma + 2,3 mm et -1 mm). La sous-division limbique (striatum ventral) comprend le tubercule olfactif (OT) et le noyau accumbens (NAc). Chez l'humain, la sous-division associative comprend le noyau caudé (Cd) et la sous-division sensorimotrice, une partie du putamen (Pu). D'après Chuhma et al., 2017.

Le striatum permet le contrôle cognitif et assure de nombreuses fonctions exécutives au sein du système nerveux central (pour plus de détails voir le tableau 1 de l'article de Devan et al., 2011). Il est notamment impliqué dans l'apprentissage, la prédiction d'erreurs et la sélection d'actions basées sur des valeurs prédictives. Le système nerveux central crée des prédictions basées sur la régularité statistique de l'environnement ou sur des règles précédemment apprises, lui permettant ensuite de détecter les incongruences et écarts par rapport à ces prédictions (Burke & Tobler, 2016). Lors d'un apprentissage appétitif, par exemple, une prédiction de la récompense est comparée avec la valeur de la récompense réellement perçue. S'il existe une déviation entre la prédiction et la valeur réelle de la récompense, alors un ajustement du comportement (apprentissage) est réalisé. Ces prédictions concernent à la fois la nature des stimuli (type, quantité, …), mais aussi leur durée et le moment où la récompense doit être délivrée (Gouvêa et al., 2015; Matell et al., 2003; Mello et al., 2015). L'organisation du striatum en réseau avec différentes structures, dont le cortex préfrontal (Matell et al., 2003; Rao et al., 2001; Romo & Schultz, 1992), les aires motrices et prémotrices supérieures, ou encore le réseau cortico-striatal fait du striatum un bon candidat pour notre étude sur les structures impliquées dans le traitement de l'ordre temporel.

C. L'hippocampe

La formation hippocampique est une structure en forme de C, dont la partie dorsale (voir **figure 3.3**) débute en position rosto-caudale et dont la partie ventrale se situe vers le lobe temporal médian. Ce terme englobe à la fois les régions parahippocampiques (constituées du cortex entorhinal, du cortex périrhinal, le cortex postrhinal, le présubiculum et le parasubiculum), et l'hippocampe (constitué du gyrus dentelé et des champs ammoniens (CA1, CA2 et CA3)). Le flux d'information unidirectionnel arrive tout d'abord au **cortex entorhinal**, qui transmet le signal nerveux au **gyrus dentelé** via la **voie perforante**. Les axones des cellules granulaires du gyrus dentelé, appelées fibres moussues, contactent ensuite les cellules pyramidales du **CA3** qui, à leur tour, transmettent le signal au **CA1**. Il faut noter qu'il existe d'autres voies plus directes permettant la transmission du signal du cortex entorhinal vers le CA3 ou vers le CA1 (voie temporo-ammonique).

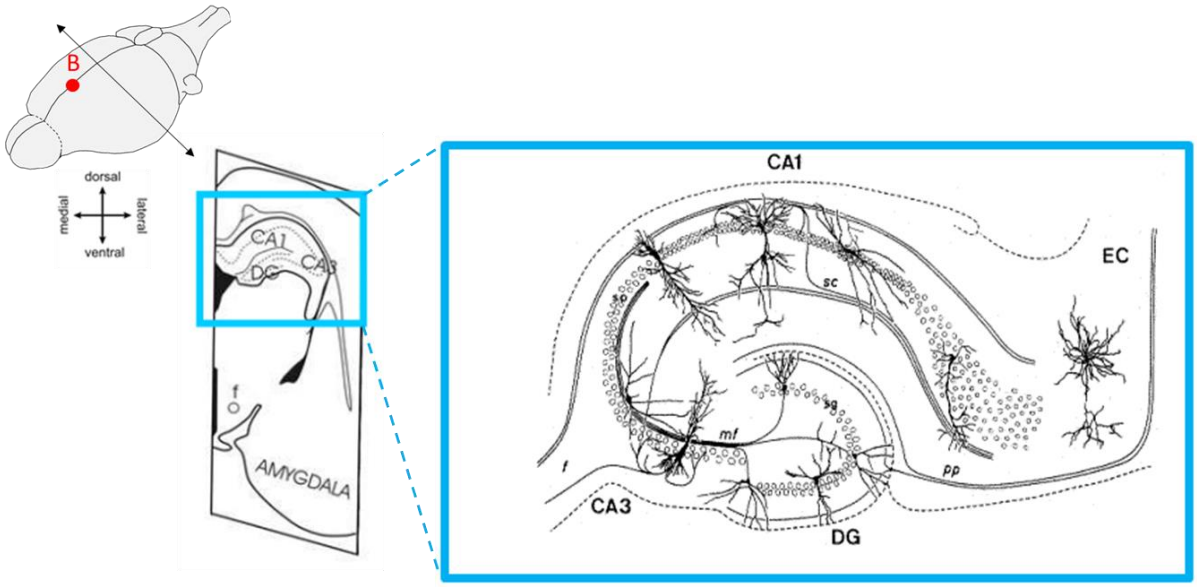


Figure 3.3 : Description des structures hippocampiques dorsales. EC, cortex entorhinal ; PP, voie perforante ; DG, gyrus dentelé ; mf, fibres moussues ; sc, collatérales de Shaffer ; f, fornix. A partir de (Kazu Nakazawa et al., 2004; Renaudineau, 2010)

Depuis les années 1957, l'hippocampe a été largement décrit dans les processus liés à la mémoire et aux rappels d'informations. Il a notamment un rôle dans la mémoire déclarative épisodique (Eichenbaum, 2015; Wallenstein et al., 1998) où l'association d'évènements avec leur contexte spatio-temporel est nécessaire (Barnes, 1988; Jarrard, 1993; Manns et al., 2007; Morris et al., 1982; O'Keefe et al., 1975). L'hippocampe est aussi impliqué dans la mémoire de travail (Leszczynski, 2011; Olton & Paras, 1979; Yoon et al., 2008) et la mémoire à long terme

avec un rôle majeur dans les processus de consolidation (Abraham et al., 2002; Lisman & Grace, 2005; Remodes & Schuman, 2004). De nos jours, une pléiade d'études montrent le rôle de l'hippocampe dans l'estimation des durées de l'ordre de la seconde (voir le tableau 1 de l'étude de Meck et al., 2013) et l'implication des cellules de temps du CA1 et des cellules de lieu du CA3 dans les tâches d'ordre de séquences (Bunsey & Eichenbaum, 1996; DeVito & Eichenbaum, 2011; J A Dusek & Eichenbaum, 1997; Fortin et al., 2002; Manns et al., 2007). Il a notamment été suggéré que l'entièreté du circuit est impliquée dans le traitement temporel et spatial (Allen et al., 2016; Eichenbaum, 2015; Ergorul & Eichenbaum, 2004; Salz et al., 2016). Selon DeVito & Eichenbaum (2011) et Fortin et collaborateurs (2002), le lien associatif entre les indices environnementaux (contexte) et les évènements discontinus est essentiel pour permettre une flexibilité de la mémoire déclarative chez l'humain, ce lien associatif étant limité par la capacité de liaison temporelle, dépendante de l'activité des neurones du CA1 (Sellami et al., 2017). Tout ceci, ajouté à la forte interconnexion entre hippocampe, cortex préfrontal et le striatum (Ferino et al., 1987; Jay et al., 1989; Meck et al., 2013; Swanson, 1981), et au rôle essentiel de ces structures dans l'encodage et la perception temporelle (DeVito & Eichenbaum, 2011; Naya et al., 2017), font de l'hippocampe une structure intéressante pour notre étude.

D. Autres structures

1. Cortex pariétal et les jonctions temporo-pariétales

Chez l'Homme, le cortex pariétal est impliqué dans l'intégration multisensorielle et les processus d'attention ciblée. Selon l'étude de Battelli et al. (2007), une lésion au niveau du cortex pariétal provoque un déficit dans le traitement de l'ordre temporel de stimuli visuels, de même que dans le traitement de simultanéité. Cette étude fait suite à celle de 2003, où il montre une perte de distinction entre le début et la fin de présentation d'un objet visuel et une perturbation de l'attention transitoire (Battelli et al., 2003). Le cortex pariétal a aussi été identifié, parmi plusieurs autres structures, dans une étude d'IRMf durant laquelle les participants devaient réaliser une tâche de jugement d'ordre temporel et une tâche de discrimination de forme d'objets visuels (B. Davis et al., 2009). Cette étude a permis de mettre en avant les structures spécifiquement activées lors du traitement d'ordre par rapport à celles activés durant la discrimination de forme. Ces structures sont : le sulcus intra-pariétal, le

cortex temporal inféro-postérieur, les jonctions temporo-pariétales, le lobe frontal inférieur droit, le gyrus frontal inférieur droit et l'aire motrice supplémentaire. Selon cette étude, la structure la plus activée durant la tâche d'ordre temporel semble être la jonction temporo-pariétale (TPJ), jouant un rôle dans les tâches d'attention visuelles. D'autres études ont montré une activation du cortex pariétal, associée à l'insula, au colliculus supérieur et au cortex préfrontal, durant des tâches de jugement d'ordre temporel de stimuli multisensoriels (Binder, 2015; Bushara et al., 2001). Ou encore, une activation du réseau fronto-temporo-pariétal durant une tâche d'ordre temporel visuel, avec un rôle de la jonction temporo-pariétale dans l'intégration sensorielle. Chez le rat, quelques études montrent un rôle du cortex pariétal dans l'attention, la perception, l'apprentissage et la représentation spatiale (Bryan Kolb & Walkey, 1987; Reep et al., 1994; Save & Poucet, 2009). Cependant, à l'heure actuelle, nous ne connaissons aucune étude montrant que le cortex pariétal est impliqué dans le jugement de l'ordre temporel chez le rongeur.

2. Cervelet

Le cervelet est impliqué dans la coordination motrice (fonction partagée avec le striatum) et dans les processus cognitifs et perceptifs (Baumann et al., 2015; Sokolov et al., 2017). Il joue un rôle important dans la prédiction temporelle d'intervalles de temps courts (ms) et l'adaptation motrice, pertinente pour la coordination des mouvements (Popa & Ebner, 2019; Schlerf et al., 2012; Taylor et al., 2010). Dans une étude de 2011 (Harrington et al., 2011), des séances d'IRMf ont été réalisées chez des volontaires atteints de la maladie de Parkinson pendant une tâche de perception temporelle. Les sujets étaient exposés à des paires de stimuli unimodaux auditifs et visuels, et devaient juger la durée du deuxième stimulus par rapport au premier (plus long ou plus court que le premier stimulus). Cette étude a permis de démontrer que des déficits de perception temporelle étaient associés à des dysfonctions du striatum, du cortex et du cervelet. D'autres études sur des patients présentant des lésions du cervelet ont montré une perturbation du 'timing' précis, notamment du jugement de vitesse d'un stimulus visuel en mouvement (R. B. Ivry & Diener, 1991; Keele, 1990). Certaines études suggèrent que ce mécanisme de 'timing' a une fonction indépendante de celle assurée par le striatum (Breska & Ivry, 2018) et qu'il n'est pas limité au système moteur, mais employé par d'autres systèmes perceptifs et cognitifs quand un calcul

prédictif temporel est nécessaire (R. B. Ivry et al., 1988; R. B. Ivry & Keele, 1989; Richard B. Ivry et al., 2002; Moberget & Ivry, 2019).

Comme mentionné plus haut, le but de notre recherche est de déterminer si le cortex prélimbique, le striatum, l'hippocampe et le cortex pariétal sont impliqués dans le traitement de l'ordre temporel chez le rat. Ces structures ont de multiples fonctions cognitives. Le CPF et l'hippocampe jouent notamment un rôle dans l'encodage et le maintien des informations temporelles de séquence et le striatum est impliqué dans l'estimation temporelle et les prédictions d'erreurs. Le cortex pariétal a parfois été décrit chez l'humain comme étant impliqué dans l'intégration multisensorielle et le jugement de l'ordre temporel. Cependant, leur rôle direct dans le traitement de l'ordre temporel chez l'animal, n'a pas encore été démontré. Nous avons donc mis en place deux études. La première a pour but de déterminer si le cortex préfrontal montre une activité neuronale modifiée suite à un changement de la tâche de jugement d'ordre temporel, sans altération de la règle sur l'ordre. Des rats ont donc été entraînés à la tâche comportementale précédemment décrite chez notre groupe 2 (voir notre article au chapitre 2 et le protocole comprenant l'apprentissage des essais renforcés AV, VA et non-renforcés AA, VV). Une fois l'apprentissage terminé, les rats ont été répartis en quatre sous-groupes de performances égales et ont été chacun soumis à un protocole comportemental différent dans lequel une modification de la tâche est faite, sans engendrer d'altération de la règle apprise. De cette façon, nous évitons d'induire un réapprentissage ou une détection d'erreur lié au changement de règle et favorisons l'activité neuronale spécifiquement liée au traitement de l'ordre temporel appris. Pour détecter cette activité neuronale, nous avons réalisé une immunohistochimie avec un marquage pour le gène immédiat précoce c-*Fos*. Ce gène est un troisième messager, activé par la voie des MAP kinases suite à la liaison d'un ligand à un récepteur se trouvant à la surface membranaire. Il code une protéine nucléaire (Fos) possédant des séquences de liaison spécifiques et non-spécifiques à l'ADN et capable de former des complexes d'activation de transcription génique. C'est pour cela qu'il est un marqueur d'activation neuronale.

La seconde étude a pour but de caractériser l'activité neuronale *in vivo* dans le cortex préfrontal, le striatum, l'hippocampe et le cortex pariétal pendant le traitement de l'ordre temporel. Pour cela, un nouveau groupe de rats a été entraîné à la tâche comportementale avec la présentation des quatre types de stimuli (AV, VA, AA et VV). Une fois le critère de

réussite atteint, la chirurgie d'implantation d'électrodes a été réalisée. Puis, nous avons enregistré les potentiels de champs locaux (LFP, pour « local field potential »), c'est-à-dire la sommation extracellulaire de l'activité cellulaire et synaptique de la population de neurones se situant autour de la pointe de l'électrode, durant la tâche comportementale. Les données enregistrées peuvent être riches d'informations en fonction du type d'analyse : (1) une analyse de potentiels de réponses évoquées (ERP, pour « event related potential »), car elle est fréquemment utilisée pour le traitement d'informations et illustre une réponse électrophysiologique à un stimulus (Picton et al., 2000). En effet, les fluctuations de potentiel électrique observées via les ERPs peuvent être générées par des stimuli sensoriels ou des modulations endogènes (par exemple, l'attention, la prise de décision ou l'action). (2) une analyse en temps-fréquence (PSD pour « power spectrum density »), car elle permet de caractériser les modifications de puissance pour différentes bandes de fréquence suite à un stimulus (appelées oscillations neuronales) pour un petit volume de neurones. Ces fréquences d'oscillations renseignent sur l'exécution de fonctions cognitives complexes dans les zones cérébrales enregistrées. Afin de caractériser les modifications d'activité neuronale de nos structures d'intérêts selon le traitement d'ordre imposé, nous avons enregistré les LFP pendant différents protocoles : durant l'apprentissage P3 (durée de stimuli de 50 ms et SOA de 750 ms), le changement de protocole où l'on réduit les SOA à 200 ms (P4) et l'apprentissage de ce nouveau protocole. De plus, nous avons réalisé le test de présentation des stimuli uniques A et V, ainsi que le test psychométrique sous P3 et sous P4. Cependant, nous nous sommes heurtés à des difficultés importantes dans cette analyse très longue et complexe, en particulier en raison du transfert du système d'enregistrement (MCS) en Python. De ce fait, uniquement des résultats extrêmement préliminaires seront présentés et uniquement concernant l'analyse en temps-fréquence.

II. II- Matériels et méthodes

A. Immunohistochimie

1. Sujets

32 rats mâles Sprague Dawley en provenance d'Envigo (France) ont été utilisés dans cette étude. Ils pesaient 290 ± 20g à leur arrivée au laboratoire et étaient hébergés en groupe de quatre congénères par cage. Ils étaient soumis à un cycle jour / nuit de 12h, à une température (21 ± 2°C) et une humidité (55 ± 5%) contrôlée et avaient accès à un enrichissement constitué de copeaux et sciure de bois, permettant un comportement de fouissage, ainsi que de tunnels et bâtons de bois à ronger.

Une restriction alimentaire était exercée une semaine avant le début de l'expérience de façon à réduire le poids des rats à 85% du poids corporel qu'ils auraient sous une alimentation libre. Cette restriction était appliquée jusqu'à la fin de l'expérience, tout en conservant une courbe de croissance conforme aux directives fournies par Envigo concernant les rats Sprague Dawley. Les rats étaient nourris à la fin des deux séances hebdomadaires et avaient accès à l'eau *ad libitum* dans les cages d'hébergement. Cette étude est conforme aux directives du Conseil de la Communauté Européenne (2010/63/UE) et approuvée par le Ministère Français de la Recherche et le Comité National d'Ethique Français (2018-16).

2. Appareillages

Huit boîtes de conditionnement (Coulbourn, USA de dimension 30 x 25 x 30 cm), chacune dans une enceinte insonorisée, ont été utilisées. Un ventilateur, produisant un bruit de fond de 65 dB, permettait l'aération de celle-ci durant les séances. Tous les protocoles de comportement ont été conçus avec le logiciel Graphic State 4. Chaque boîte était composée d'une lumière d'ambiance de couleur rouge (15 Lux) située sur le panneau de droite. Sur le panneau de gauche, deux leviers étaient disposés de part et d'autre d'une mangeoire où des granulés de nourriture sont fournis par un distributeur comme récompense positive (granulés à base de grains, 45mg, provenant de chez Phymep). Au-dessus du levier de droite (au fond de la boîte), était placée une LED verte (20 Lux), produisant le stimulus visuel « V », ainsi qu'un hautparleur produisant le stimulus auditif « A » (son de 4 KHz, 75 dB ; voir la **figure 3.4**).

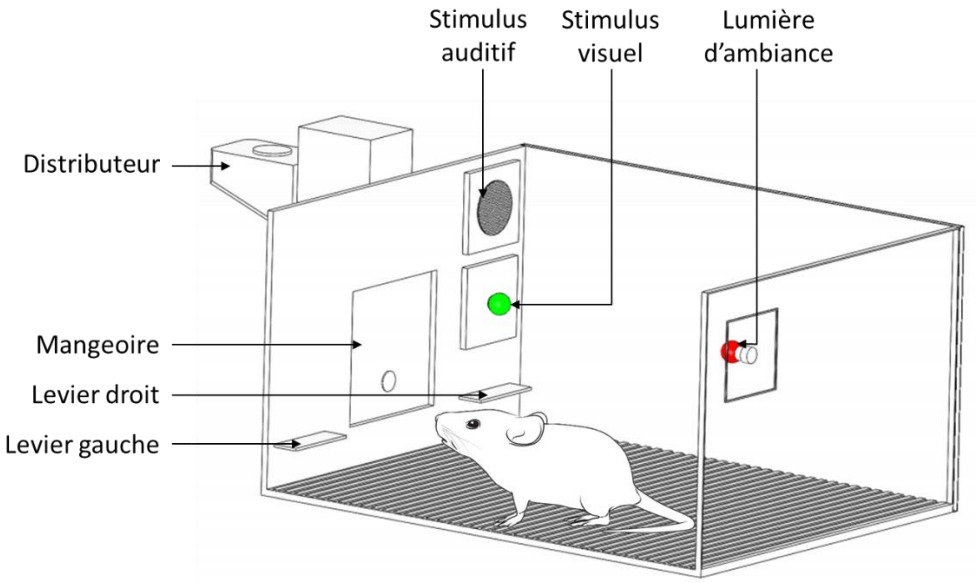


Figure 3.4: Schéma de la boîte de comportement

3. Tâche comportementale

Comme démontré dans le chapitre 2, le protocole d'apprentissage permettant un traitement de l'ordre temporel est celui comprenant des essais renforcés (AV et VA) ainsi que des essais non renforcés (AA et VV). L'ajout de ces essais non renforcés, comme précisé dans le chapitre précédent, permet de s'assurer d'un traitement de l'ordre des stimuli. En effet, les rats doivent attendre le second stimulus pour pouvoir discriminer entre les paires de stimuli renforcées et les paires non renforcées (par exemple A**V** et A**A**, ou V**A** et V**V**).

4. Habituation magasin

De même que précédemment, les rats ont d'abord été habitués à la cage de comportement, ainsi qu'aux différentes caractéristiques de distribution des récompenses, comme le bruit de l'activation du distributeur, des vibrations, la récupération des récompenses dans la mangeoire, etc. Durant cette séance d'habituation, les récompenses étaient distribuées de façon aléatoire toutes les 40, 60 ou 80 secondes (pour plus de détail, voir le **tableau 3.1**)

5. Appui levier

Durant ces séances, un seul levier était déployé dans la boîte de conditionnement. Les rats devaient réaliser un appui sur celui-ci pour recevoir la récompense. Une séance était consacrée au levier droit, puis une autre au levier gauche. Aucun stimulus n'était présenté aux rats durant ces deux séances (voir le **tableau 3.1**).

6. Choix forcé

Les stimuli audiovisuels (AV, VA, AA et VV) sont introduits durant ces séances. Un essai se déroule de la manière suivante : la lumière d'ambiance, continuellement allumée, s'éteint durant une seconde, engendrant une baisse de luminosité générale, et se rallume durant une seconde. C'est un signal d'avertissement du début imminent d'un essai. Le premier stimulus est alors présenté (A ou V), suivi du deuxième (A ou V). Pour ces séances de choix forcé, la durée des stimuli est de 500 ms et le SOA de 1200 ms. Le levier associé à l'ordre des stimuli présenté (pour les essais AV ou VA) est ensuite déployé durant 10 s (puis cette durée est réduite à 5s, puis 3s), période durant laquelle le rat peut réaliser un appui et recevoir une récompense. Dans le cas contraire, l'essai se termine et un intervalle inter-essais de 10 s commence. Pour les essais AA et VV, aucun levier n'est déployé puisque ces essais ne sont pas récompensés (voir le **tableau 3.1**). L'association stimulus-réponse est contrebalancée de sorte que la moitié des rats apprennent l'association AV-levier gauche et VA-levier droit, alors que l'autre moitié apprend l'association AV-levier droit et VA-levier gauche. Ceci permet d'éviter tout biais spatial de position lors de l'analyse de résultats.

i) 50/50

Durant ces séances, la moitié des essais est en choix forcé avec déploiement d'un seul levier durant 3s (similaire à la séance précédente). L'autre moitié des essais est en choix libre. Cela signifie que pour ces essais, les deux leviers sont déployés en même temps. Les rats ont alors 3s pour réaliser soit une bonne réponse et recevoir la récompense, soit une mauvaise réponse auquel cas, l'essai se termine. Ces séances, constituées de 50% d'essais en choix libres et 50% d'essais en choix forcés, permettent un maintien et/ou une amélioration des performances des rats.

Un critère de réussite est défini avant le passage au protocole suivant. Ce critère stipule que les rats doivent atteindre plus de 80% de réponses correctes sur 3 jours (6 séances) et doivent avoir appris à inhiber leur réponse durant les essais non renforcés (AA et VV).

ii) Choix libre P1 – P2 – P3 – P4

Le protocole 1 (**P1**) garde les mêmes caractéristiques que le 50/50 à l'exception que tous les essais sont en choix libre (déploiement des deux leviers en même temps et période de 3s pour produire la réponse). Une fois le critère de réussite atteint, les durées des stimuli et du SOA sont réduites, correspondant au début de l'entraînement au protocole 2 (**P2**). Il en est de même pour le protocole 3 (**P3**), puis pour le protocole 4 (**P4**) pour aboutir à des stimuli de 50 ms et un SOA de 200 ms (pour plus de détails, voir le **tableau 3.1**). Les séances d'apprentissage ont été analysées quotidiennement sur Excel de façon à suivre l'évolution des performances des rats.

Nom du protocole	Descriptif du protocole	Nombre de chaque type d'essai	Durée des stimuli (ms)	SOA (ms)	Nombre total de récompenses	Durée totale (min)	Nombre de séances
Habituation magasin	Habituation à la boîte de conditionnement et à la récupération des récompenses dans la mangeoire suite à la mise en marche du distributeur				30	30	1
Appui levier	Apprentissage de l'association appui levier / récompense				50	35	2
Choix forcé	Apprentissage de l'association paires AV ou VA / appui levier / récompense Ainsi que l'association paires AA et VV /pas de levier et de récompenses.	AV = 60 VA = 60 AA = 60 VV = 60	500	1200	120	60	3
50% choix forcé / 50% choix libre	De façon aléatoire, la moitié de chacun des essais est soit présentée en choix forcé (seul le bon levier est déployé), soit en choix libre (les deux leviers sont déployés et seul un appui sur le levier correct engendre une récompense).						20
Discrimination (choix libre)	P1		500	1200			18
	P2		100	800			16
	P3		50	750			6
	P4		50	200			24

Tableau 3.1: **Récapitulatif des différents protocoles utilisés durant l'apprentissage de la tâche de jugement d'ordre temporel.** Deux séances sont réalisées par jour. La partie colorée en jaune (P3 et P4) diffère entre l'étude immunohistochimique et l'étude électrophysiologique.

7. Test

Les rats, après atteinte du critère de réussite sous P4, ont été séparés en 4 sous-groupes (A, B, C et D) de performances équivalentes. Le jour du test, constitué de 120 essais, chaque sous-groupe est soumis à un protocole comportemental différent (voir les détails dans **le tableau 3.2**).

Sous-groupe A : La perception de l'ordre est conservée grâce au large SOA (200 ms), mais le traitement cognitif est minimisé par le protocole de choix forcé, la présentation des essais par bloc (60 essais AV consécutifs puis 60 VA consécutifs) et la non-présentation des essais non renforcés AA et VV. Les processus attentionnels et décisionnels sont donc réduits.

Sous-groupe B : Les processus perceptifs, attentionnels et décisionnels sont conservés, mais les essais AA et VV sont supprimés.

Sous-groupe C : Augmentation de la difficulté de la tâche, notamment de la perception de l'ordre puisque le SOA est réduit à 20 ms. Cette valeur a été choisie sur la base des résultats obtenus au chapitre 2 (voir notre article), où un PSS d'environ 20 ms était décrit pour les rats du groupe 2 (SOA pour lequel l'ordre des stimuli est le plus incertain). Nous conservons les processus attentionnels et décisionnels. Il n'y a pas de détection d'erreur en termes d'ordre car les essais sont 100 % récompensés, même en cas de mauvaise réponse. Mais il peut y avoir une détection de changement de l'intervalle entre les stimuli.

Sous-groupe D : Seuls les essais AA et VV non renforcés sont présentés. Nous conservons les processus perceptifs, attentionnels et décisionnels bien que la tâche soit simplifiée.

Pour chaque sous-groupe, 120 essais au total étaient présentés, soit une durée de séance de 30 min. 105 min après le début de la séance test (soit 90 min à partir du milieu de la séance), les rats ont été perfusés et leur cerveau récupéré pour analyse immunohistochimique. Les performances de chaque sous-groupe ont été analysées sur Excel et un one sample t-test a été réalisé pour comparer ces performances par rapport à celles réalisées la veille du test.

Sous-groupes	protocole	choix forcé ou libres	SOA (ms)	Types d'essais			
				AV	VA	AA	VV
A	Pas changement de la règle sur ordre	forcés	200	Bloc 60	Bloc 60		
B		libres	200	60	60		
C		libres	20	120 (100% Rf)			
D		libres	200			120 (0 Rf)	

Tableau 3.2 : **Récapitulatif des protocoles comportementaux utilisés pour chaque sous-groupe le jour de la séance de test.**

8. Perfusion

Les rats ont tout d'abord reçu une injection intrapéritonéale de sodium pentobarbital dilué au 1/3 dans du NaCl 9% (1mL pour 100g) afin de permettre une anesthésie profonde de l'animal. La perfusion intracardiaque est ensuite réalisée, avec un premier lavage au NaCl 9% (300mL) à 25 tours par minute, suivie de paraformaldéhyde 4% à 4°C (300 mL). Les cerveaux sont prélevés et conservés dans du paraformaldéhyde 4% à 4°C durant 24h post perfusion. Puis, des bains de sucrose à 12%, 16% et 20% sont réalisés durant les trois jours suivant les perfusions (3 bains par jour, une concentration par jour). Les cerveaux entiers ont ensuite été placés dans l'Amaral (glycérol, éthylène glycol, eau distillé, PB 0,1M, gardé à 4°C) et congelés pour une conservation longue. Cette procédure a été validée par le comité éthique N° 59 (procédure n°10 et 28).

Trois jours avant le début des coupes de cerveaux, trois nouveaux bains de sucrose à 20% ont été réalisés toutes les 8h afin d'éliminer l'Amaral. Les cerveaux ont été congelés à la carboglace quelques minutes avant fixation sur le plateau de découpe d'un microtome maintenu à -28°C ± 2°C. Des sections coronales de 35 µm d'épaisseur, allant du cortex préfrontal au cervelet, ont été conservées dans des plaques de 96 puits préalablement remplies d'Amaral.

9. Immunohistochimie

Nous avons trié, puis sélectionné, des coupes du cortex préfrontal à 3 différentes antéro postériorités : Bregma + 3,24 mm, Bregma + 3 mm et Bregma +2,76 mm (voir méthode dans Jacques et al., 2018) (**figure 3.5**).

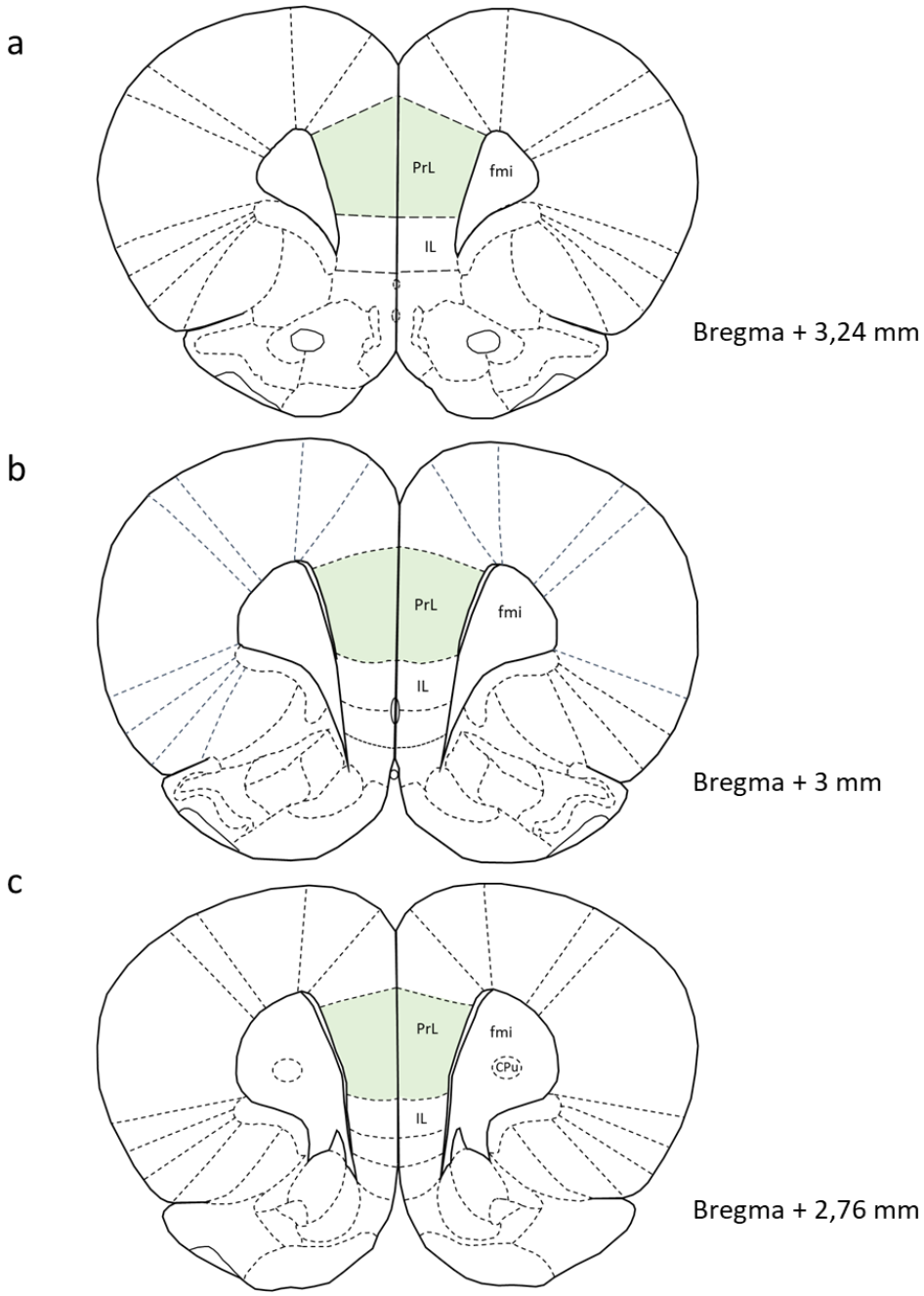


Figure 3.5 : Représentation des coupes coronales de cortex préfrontal selon les différentes antéro-postériorités choisies. Le cortex préfrontal est constitué du cortex prélimbique (PrL) et infralimbique (IL). Pour la coupe la plus postérieure (Bregma + 2,76), le fmi correspond au corps calleux et le CPu au caudoputamen (striatum dorsal).

Une fois le tri terminé, ces 96 coupes (3 coupes par rat pour 31 rats, ajoutées aux 3 coupes témoins provenant d'un de ces rats à une antéro-postériorité similaire) ont été rincées au PBS 0,1M (2 x 10 min), puis au PBS 0,1M/Triton 0,2% (1 x 10 min). Les peroxydases endogènes sont ensuite inactivées par rinçage des coupes durant 15 min, dans une solution contenant 60% de PBS (0,1M), 20% de méthanol (à 10%) et 20% d'eau pure (à 10%). Puis, les

coupes sont rincées dans du PBS 0,1M (1 x 10 min) et dans du PBS 0,1M/Triton 0,2% (2 x 10 min) avant d'être incubées pendant 1h30 à température ambiante (environ 20°C) dans une solution de blocage contenant 86,25% de sérum d'albumine bovine à 1% (Sigma Aldrich, A9647- 50G), de 6,25% de sérum de chèvre normal à 5% (Eurobio, CAECHV00-0U) et de 7,5% de PBS 0,1M/Triton 0,2%. Les coupes sont ensuite incubées pendant 48h à 4°C sous agitation avec les anticorps primaires anti c-*Fos* de souris (Euromedex, PR-66590-1) dilués au 1/200ème dans la solution de blocage. Les coupes témoins sont, quant à elles, incubées de la même façon, mais dans la solution de blocage sans anticorps primaires. Les coupes sont rincées dans du PBS 0,1M/Triton 0,2% (3 x 10 min), puis incubées pendant 2h à température ambiante dans l'anticorps secondaire de cheval anti-souris biotinylé (Eurobio, BA-2001) dilué au 1/200ème dans la solution de blocage. Des rinçages au PBS 0,1M/Triton 0,2% (1 x 10 min) et PBS 0,1M (2 x 10 min) sont réalisés avant incubation durant 1h30 sous agitation à température ambiante avec le kit ABC (Kit Vectastain Elite ABC HRPO, Vector Lab, dilution 1/400ème de A et 1/400ème de B dans du PBS 0,1M), préparé 30 min au préalable. Un nouveau rinçage au PBS 0,1M (1 x 10 min) est réalisé avant révélation avec le vecteur VIP gris (Substrat SG HRP, Eurobio, SK-4700) protégé de la lumière. Pour cela, les coupes sont placées dans des puits, contenant du PBS 0,1M, du chromogène 1 et du peroxide, durant un temps de révélation défini de façon à obtenir une intensité de coloration permettant la distinction des structures, sans détérioration du tissu. La réaction est stoppée par le transfert des coupes dans de l'eau distillée. Les coupes marquées sont ensuite rincées dans du PB 0,1M (1 x 10 min), puis les coupes sont montées sur lame Trajan via l'utilisation de PB gélatine (0,3%), diluée au ½ dans de l'eau. Vingt-quatre heures plus tard, les lames sont déshydratées par rinçage successif dans de l'acétone (2 x 5 min) et du xylène (2 x 5 min) avant la pose des lamelles avec utilisation de l'Eukitt (Chem Lab, Belgium, ref CL0405030500).

10. Analyse des cellules c-*Fos* positives

i) Assemblage d'images

Un microscope optique (Olympus BX 60) a été utilisé pour l'acquisition des images des coupes de cerveaux. Une première image est prise à l'objectif x4, permettant une vue d'ensemble de la coupe. Puis, les acquisitions sont faites sous forme de mosaïque à l'objectif x10. Les images sont ensuite assemblées via le logiciel Fiji (Schindelin et al., 2012) pour former

une seule image de forte résolution, ce qui permet de conserver la visibilité des cellules lors d'un zoom de la coupe, notamment au moment du comptage cellulaire (pour plus de détails sur les méthodes employées pour la reconstitution des images, voir **l'annexe 1**).

ii) Comptage des cellules c-*Fos* positives

Dans un premier temps, uniquement les coupes ayant une antéro-postériorité de +2, 76 mm ont été analysées (les plus postérieures). Avant de compter les cellules c-*Fos* (+), nous avons délimité le PrL en utilisant l'option de traçage de forme du logiciel Fiji. Puis nous avons réalisé plusieurs opérations via ce même logiciel, nous permettant d'améliorer la qualité de l'image afin de compter de façon plus objective les cellules c-*Fos* marquées (pour plus de détails sur la délimitation du PrL et les traitements d'images, voir **l'annexe 2**). Juste avant le comptage, une coordonnée zéro est définie sur le coin supérieur gauche du PrL. Ainsi, pour chaque cellule comptée, une coordonnée XY lui est associée. A la fin des comptages cellulaires pour un hémisphère, un tableau regroupant toutes les coordonnées XY des cellules comptées est généré. C'est ce tableau, exporté en format .csv, qui est utilisé pour créer les cartes de densités cellulaires.

iii) Cartographie de la densité des cellules c-Fos

Les fichiers de coordonnées XY sont traités par plusieurs programmes Python que nous avons spécifiquement créés afin de cartographier la densité des cellules c-*Fos* positives pour chaque sous-groupe. Ces programmes Python fonctionnent de la manière suivante :

1- Création d'une carte de densité de cellules c-*Fos* par hémisphère cérébral
2- Moyennage de tous les hémisphères des rats appartenant à un sous-groupe et création d'une carte de densité de cellules c-*Fos* par sous-groupe. Dans ce même code, le coefficient de variation est aussi calculé de façon à créer une carte d'écart-type relatif (appelé aussi RSD pour « Relative Standard Deviation »).
3- Création du tableau regroupant toutes les matrices par hémisphère transformées en colonnes pour tous les rats de tous les groupes (un rat par colonne, les huit premières colonnes correspondant au sous-groupe A, les huit suivantes au sous-groupe B, …) pour l'analyse statistique sur GraphicPad Prism 7 (GraphicPad Prism

7.00 pour windows, logiciel GraphicPad, La Jolla Californie, USA). Une ANOVA bidirectionnelle en mesure répétée est réalisée (Sous-groupes x Coordonnées), suivie d'un test statistique FDR « false discovery rate » permettant la comparaison de chaque bin entre eux et dont le niveau alpha de significativité est fixé à 1 (q-valeurs).

4- Récupération des résultats statistiques (q-valeurs) et création de la carte montrant les zones présentant des différences significatives entre les sous-groupes (carte FDR).

B. 2- Electrophysiologie

1. Sujets

16 rats mâles Sprague Dawley ont été utilisés pour cette étude. Comme pour l'expérience d'immunohistochimie, ces rats étaient en provenance d'Envigo (France) et pesaient 290 ± 20g à leur arrivée au laboratoire. Les rats ont été hébergés dans les mêmes conditions que précédemment et une même restriction alimentaire leur a été imposée. Cette étude est conforme aux directives du Conseil de la Communauté Européenne (2010/63/UE) et approuvée par le Ministère Français de la Recherche et le Comité National d'Ethique Français (2018-16).

2. Appareillage et tâche comportementale

L'appareillage et l'entraînement à la tâche comportementale sont similaires à l'expérience d'immunohistochimie (voir **figure 3.4** et **tableau 3.1**. Attention, la partie colorée à la fin du tableau est différente pour cette étude). Cependant, deux changements sont à noter : concernant l'appareillage, une mangeoire plus haute est utilisée. Cela permet de limiter les chocs sur le système d'enregistrement des signaux neuronaux, fixé sur la tête du rat, lorsque celui-ci récupère les récompenses. Concernant l'entraînement à la tâche comportementale, une fois le critère de réussite atteint sous P3, une chirurgie d'implantation d'électrodes est réalisée. Après une semaine de repos, les rats sont ré-entraînés sous P3 et les enregistrements de l'activité neuronale débutent dès que le critère de réussite est atteint et durent jusqu'à la fin de l'expérience. Par la suite, le test de présentation de stimuli uniques, puis le test psychométrique sont réalisés (P3) avant le passage au P4 où les rats sont entraînés à traiter l'ordre des stimuli séparés d'un SOA de 200 ms. Lorsque le critère de réussite est atteint sous P4, le test de stimuli uniques et de test psychométrique sont réalisés (pour plus de détails, voir le **tableau 3.3**).

	N° de protocole	Nombre de chaque type d'essai	Durée des stimuli (ms)	SOA (ms)	Nombre total de récompenses	Durée totale (min)	Nombre de séances
Discrimination	P3	AV = 60 VA = 60 AA = 60 VV = 60	50	750	120	60	Maxi 32
Test de stimuli uniques		AV = 60 VA = 60 AA = 30 VV = 30 A = 30 V = 30					4
Tests psychométriques		AV = 120 VA = 120		±750, ±100, ±40 et ±20 ms	120 (AV et VA : SOA = ±750 ms)		2
Discrimination	P4	AV = 60 VA = 60 AA = 60 VV = 60	50	200	120	60	Maxi 38
Test de stimuli uniques		AV = 60 VA = 60 AA = 30 VV = 30 A = 30 V = 30					4
Tests psychométriques		AV = 120 VA = 120		±200, ±100, ±40 et ±20 ms	120 (AV et VA : SOA = ±200 ms)		2

Tableau 3.3 : Récapitulatif des protocoles de l'étude électrophysiologique à partir de P3 (la première partie est décrite tableau 3.1)

3. Implantation des électrodes dans les structures d'intérêts

Les rats, après atteinte du critère de réussite sous P3, subissent une chirurgie d'implantation d'électrodes dans le cortex préfrontal (cortex prélimbique (PrL) et infralimbique (IL)), le striatum dorso-médian (CPu), l'hippocampe (le CA3 et le CA1) et le cortex pariétal (PtA) (voir les **figures 3.8 et 3.9**). Afin de réaliser cette chirurgie, les étapes que nous décrivons juste après sont nécessaires.

i) Fabrication des électrodes d'enregistrements et de référence

Selon la structure d'intérêt, des **électrodes d'enregistrement** plus ou moins longues sont créées. Il convient tout d'abord de mesurer la profondeur de la structure d'intérêt par rapport à la surface du cerveau en utilisant l'Atlas (« The Rat Brain in Stereotaxic coordinates 6th edition » de George Paxinos et Charles Watson). Cette profondeur est la longueur minimale du **tube** dans lequel le **fil de nickel chrome** de 62 µm de diamètre est inséré. Une extrémité de ce fil (la partie la plus courte dépassant de 1 mm du tube) est meulée de façon à obtenir une **pointe très fine** ayant une impédance inférieure à 2 MΩ (1,4 MΩ en moyenne). C'est cette partie de l'électrode qui est implantée dans la structure d'intérêt et qui capte les potentiels de champs locaux (le volume de neurones enregistrées dépend de l'impédance de l'électrode). L'autre extrémité est soudée à **un pin mâle en or** (voir **figure 3.6**). Cette partie est insérée dans **un connecteur à électrode** qui sera, par la suite, connecté au **système d'enregistrement sans fil** (« **MultiChannel System** », **MCS**) lors du passage des rats en tâche comportementale.

Des **électrodes de référence et une masse** sont aussi réalisées. Pour cela, un fil d'argent d'environ 4 cm de long est brûlé à une de ses extrémités de façon à créer une **boule corticale**. Cette boule est placée entre l'os du crâne et le cerveau de l'animal. L'autre extrémité est soudée à **un pin mâle en or** (voir **figure 3.6**). Ce pin mâle, comme pour l'électrode d'enregistrement, est inséré dans **le connecteur à électrode (figure 3.7)**.

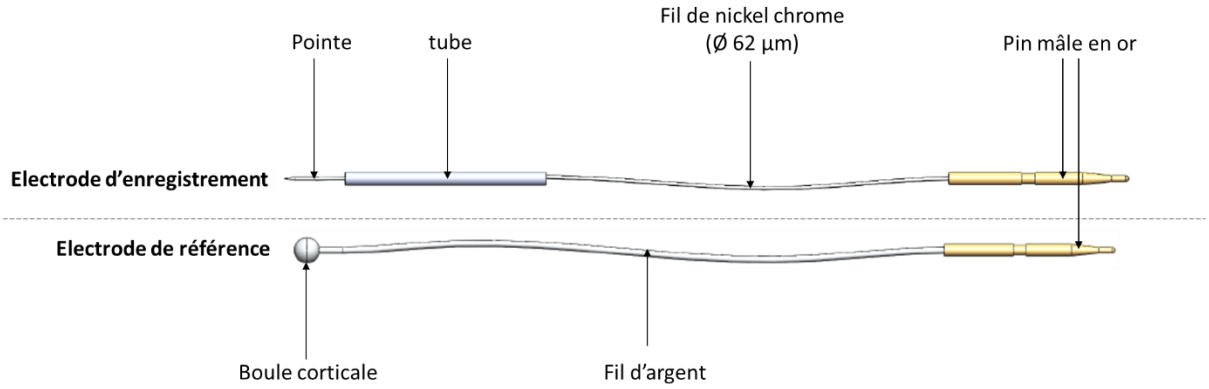


Figure 3.6: Schéma d'une électrode d'enregistrement et d'une électrode de référence

Le connecteur à électrode est donc constitué des pins mâles des 6 électrodes d'enregistrements, des deux électrodes de références et de la masse. Un connecteur est créé pour chaque rat puisque durant chaque chirurgie, les pointes des électrodes sont insérées dans les structures d'intérêts et le connecteur fixé sur la tête de l'animal.

ii) Chirurgie

30 minutes avant anesthésie, une injection sous-cutanée d'un mélange d'analgésique, la Tolfédine (acide tolfénamique, 4mg/kg) et d'antibiotique, le Borgal© 4% (sulfadoxine et triméthroprime, 0,05 mL/100g), diluée au NaCL 9%, est injectée en sous-cutanée au niveau de la nuque de l'animal (0,1 mL pour 100g). Le rat est ensuite anesthésié par inhalation d'un mélange d'isoflurane et d'oxygène (induction à 5% d'isoflurane pour un volume d'oxygène de 2 L/min). L'association analgésique - anesthésie permet de supprimer la réponse au stress de l'animal et améliore l'anesthésie, en évitant notamment les réveils. Le rat est maintenu sous anesthésie gazeuse durant toute la durée de la chirurgie (maintien à 2,5 % d'isoflurane pour un volume d'oxygène de 2 L/min). La concentration d'isoflurane peut être diminuée ou augmentée au cours de la chirurgie selon les besoins. 2mL de sérum physiologique 0,9% sont injectés en sous-cutané au niveau des flancs de l'animal, en début et en fin de chirurgie, afin de maintenir une bonne hydratation et favoriser la récupération post-chirurgie.

Le rat est placé sur une couverture chauffante afin de permettre un maintien de sa température corporelle, puis dans les barres d'oreilles. Le crâne est désinfecté à l'alcool 70°C, puis à la bétadine avant d'appliquer une crème à base de lidocaïne. Le tissu est alors incisé dans l'axe antéro-postérieur, puis nettoyé avant application d'une seconde couche de lidocaïne. Le point Bregma (intersection entre la suture coronale et sagittale) est mesuré, permettant de calculer les

coordonnées des structures d'intérêts. Une perforation de l'os crânien est réalisée au niveau de ces coordonnées afin de permettre la descente des pointes des électrodes ainsi que les boules corticales des références et de la masse. Trois vis sont aussi ajoutées afin de permettre une meilleure attache du connecteur à électrodes au crâne du rat. A chaque placement d'électrode, du ciment dentaire est ajouté de façon à fixer l'électrode à la profondeur désirée et empêcher tout mouvement qui pourrait détériorer le cerveau. Une fois toutes les électrodes implantées et fixées, le connecteur à électrode est, à son tour, fixé à la tête de l'animal. Si besoin, des points de sutures sont réalisés afin de réduire l'ouverture au niveau du connecteur à électrode.

Une injection d'antidouleur, le métacam (0,1 mL/100g) est réalisée en sous-cutanée, de même que les 2 mL de sérum physiologique à 0,9%. Le rat, alors en phase de réveil, est retiré des barres d'oreilles et ne reçoit plus d'isoflurane, mais un flux d'oxygène pure. Lors de l'apparition des premiers signes de réveil, il est placé dans une cage sous une lampe chauffante. Les rats sont nourris de bouillie de croquette durant les 3 premiers jours post-chirurgie. De plus, ils sont placés en cage individuelle durant la première semaine afin d'éviter qu'un congénère ne détériore le connecteur à électrodes fixé à leur tête. Au bout d'une semaine, du vernis amer est appliqué sur le connecteur et les rats sont replacés deux par deux dans les cages de vie.

4. Réentraînement et habituation au système d'enregistrement.

Une semaine après la chirurgie, les rats sont ré-entraînés à la tâche comportementale sous P3. Ce réentrainement est nécessaire, car il permet de s'assurer que les rats ne gardent aucune séquelle de la chirurgie et qu'ils sont tous au même niveau de performance. Ces séances ont aussi pour but d'habituer l'animal à la connexion et déconnexion du système d'enregistrement sans fil des signaux neuronaux (Multichannel System, MCS). Les rats doivent aussi apprendre à appréhender l'espace autrement, du fait de la contrainte spatiale engendrée par le système Multichannel (notamment lors de l'appui sur le levier ou lors de la récupération de la récompense dans la mangeoire). Un système d'enregistrement non fonctionnel était utilisé lors des séances d'habituation afin d'éviter toute détérioration inutile du système Multichannel.

Le système Multichannel est composé d'une **batterie**, ayant une autonomie d'environ 2h, alimentant l'**antenne sans fil** (appelée aussi « headstage »). Ce système autonome est connecté à un **système de liaison** (créé par notre équipe), constitué d'un **connecteur à barrettes mâles** sur lequel nous avons soudé des **câbles électriques** dont l'extrémité est reliée à des **pins femelles**. Ces pins sont insérés dans le **connecteur à pins femelles**, permettant de faire la liaison entre **le système**

d'enregistrement et le **connecteur à électrodes** fixé sur la tête du rat (voir **figure 3.7**).

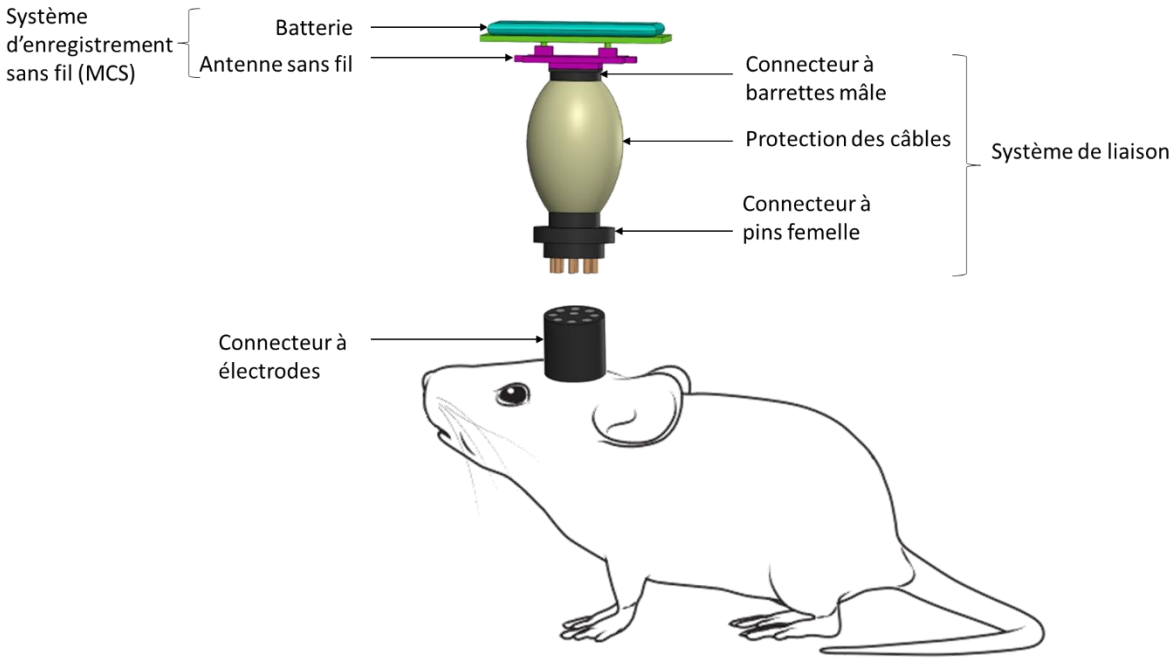


Figure 3.7: Description du système enregistrement sans fil (Multichannel system, MCS) et du système de liaison créé pour permettre la connexion aux électrodes implantées chez le rat.

5. Enregistrements

Un plan expérimental d'enregistrement a été conçu sur Multichannel Expérimenter où nous avons défini plusieurs paramètres pour l'enregistrement des données neuronales. Tout d'abord, le signal analogique des électrodes est directement enregistré en un fichier de données brutes. Puis, dans un deuxième enregistrement, le signal analogique des électrodes est filtré (un filtre Notch à 50 Hz, passe-haut à 0,1 Hz et passe-bas à 1000 Hz) avant d'être enregistré. Nous avons aussi défini deux détecteurs d'événements digitaux qui sont générés par un flanc montant et descendant de signal TTL (pour « Transistor transistor Logic ») lorsqu'un stimulus auditif ou visuel est présenté au rat en tâche comportementale. Ces détecteurs d'évènement digitaux permettent d'aligner le signal neuronal brut enregistré en fonction des types d'essai présentés au cours de la tâche comportementale.

Ainsi, en début de séance, le système d'enregistrement Multichannel est connecté au système de liaison, lui-même connecté à la tête de l'animal. Dans un premier temps, nous vérifions la qualité du signal reçu en débutant uniquement l'acquisition des données neuronales. Une fois que cela est fait, l'enregistrement, puis la séance, peuvent débuter.

6. Vérification du bon emplacement des électrodes par coloration de Nissl

A la fin de l'expérience, lorsque les deux séances de test psychométrique sous P4 sont terminées, les rats sont perfusés et leurs cerveaux coupés au microtome de la même façon que décrite précédemment (voir partie 4 de l'immunohistochimie). Les coupes sont triées de façon à ne garder que celles permettant une visualisation de la trace laissée par l'électrode dans le cortex préfrontal, le striatum dorso-médian, l'hippocampe et le cortex pariétal.

Nous réalisons ensuite une coloration de Nissl afin de mettre en évidence les corps cellulaires des neurones. Pour cela, une première étape de tannage est nécessaire afin de fixer la gélatine au niveau de nos coupes. Celles-ci sont donc placées dans un mélange de formol et d'alcool à 95° durant 30 min. La myéline entourant les axones est ensuite éliminée en deux étapes. Tout d'abord, les coupes sont déshydratées via 3 bains successifs de 2 min dans le l'alcool (95°, 95° et 100°). Ensuite, la myéline est éliminée grâce à deux bains (2 min et 5 min) dans du xylène. Les coupes sont ensuite réhydratées avec 4 bains successifs de 2 min dans de l'alcool (100°, 95° puis 70°), puis dans de l'eau distillée. Cette étape de réhydratation est nécessaire pour la coloration, qui peut se faire avec différents colorants. Pour nos coupes, nous avons utilisé la thionine diluée au 1/1000 à l'eau distillée. Lorsque le niveau de coloration a atteint l'intensité voulue, les coupes ont été placées dans une cuve d'eau distillée pendant 20 sec, suivie de 30 sec dans un mélange d'alcool à 70° et d'acide acétique à 100%. Une dernière étape de déshydratation à l'alcool (95° deux fois puis 100° deux fois) est nécessaire avant passage des coupes dans du xylène et montage sur lames via l'utilisation d'Eukitt. Les lames sont ensuite séchées sous la hotte à aspiration durant 48h avant la prise de photos au microscope optique (Olympus BX 60) et la vérification de l'emplacement des électrodes (voir **figure 3.8** pour un exemple des coupes ainsi que la trace laissée par l'implantation d'électrode dans le cortex préfrontal (a), le striatum dorso-médian (b) et l'hippocampe et le cortex pariétal (c) après coloration de Nissl).

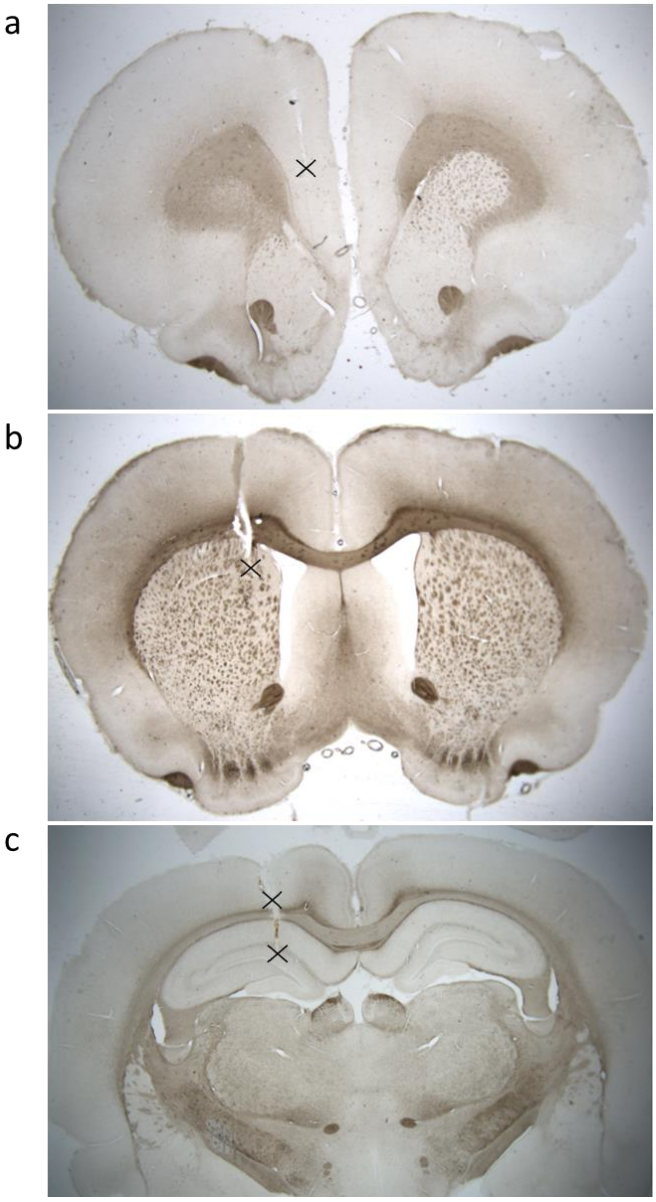


Figure 3.8 : Exemple de coupes montrant l'emplacement des électrodes (croix noire) dans le cortex préfrontal (a), le striatum dorso-médian (b) et l'hippocampe / cortex pariétal (c) après coloration de Nissl.

Ainsi, après vérification de toutes les coupes, nous avons éliminé les rats dont les électrodes étaient mal placées. Nous avons donc un total de 6 rats correctement placés dans nos structures d'intérêts (voir **figure 3.9** pour l'emplacement des électrodes chez les rats conservés). Au début de cette étude, nous avions 16 rats. Parmi ces animaux, 2 n'ont jamais appris la tâche comportementale. Ainsi 14 rats ont été opérés, mais 3 sont décédés au cours de la chirurgie. Un rat n'a pas ré-atteint le critère de réussite durant les séances de réentrainement après les chirurgies. Nous avons également perdu le signal électrophysiologique de 2 rats au cours des enregistrements. Ceci ajouté aux deux rats dont les électrodes étaient mal placées nous amène à un effectif final de 6 rats.

De plus, nous avons été contraints d'éliminer le cortex pariétal de nos analyses. En effet, cette structure très superficielle, a enregistré beaucoup de bruit provenant du choc répétitif du système de liaison et d'enregistrement lors de l'appui levier et des récupérations des récompenses dans la mangeoire par les rats. Nous avons aussi éliminé le cortex infralimbique, car trop peu d'électrodes y étaient placées et la qualité du signal de celles-ci n'était pas suffisante.

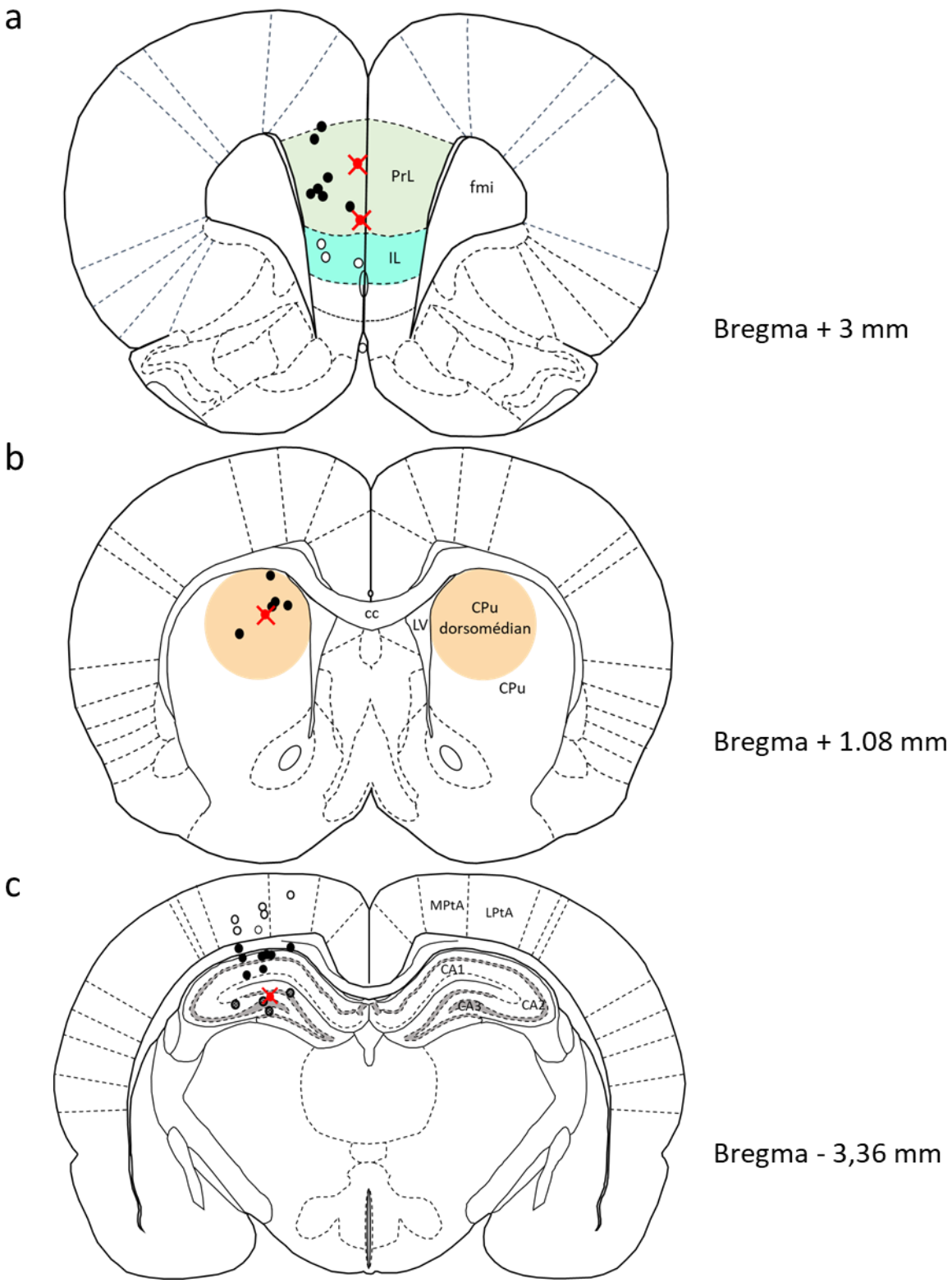


Figure 3.9 : Schéma des coupes coronales sur lesquelles sont représentées les pointes des électrodes correctement implantées dans le cortex préfrontal (PrL) (a), le striatum (CPu) (b) et l'hippocampe (CA3) (c). Les points noirs, blancs et gris représentent l'emplacement des électrodes correctement implantées (N = 6). Les points rouges surplombés d'une croix représentent l'emplacement des électrodes du rat dont les résultats seront présentés.

7. Traitement du signal

Avant analyse des enregistrements (générés par Multichannel, en format .msrd), ceux-ci doivent être convertis, via le logiciel Multichannel Data Manager (en gardant les données brutes, les données filtrées et les détecteurs d'événements digitaux correspondants aux stimuli auditifs et visuels), en fichiers lisibles par MNE-Python (en format .h5). Plusieurs programmes ont été développés sur Python, spécifiquement pour l'analyse des LFP (pour plus de détails sur la programmation des codes Python, voir **l'annexe 3**). Dans un premier temps, seules les séances d'apprentissage sous P3 ont été analysées. Les enregistrements ont été réalisés avec une fréquence d'échantillonnage de 10 KHz filtrés en bande passante entre 0,1 Hz et 1 KHz. Les signaux sont segmentés dans le temps en « époques » alignées temporellement sur le premier stimulus (de -4 s à 4 s), filtrés à 200 Hz (filtre passe-bas) puis décimés à 1 KHz. Les époques ayant une amplitude de signal dépassant 20 z-scores de l'amplitude moyenne de l'époque ont été rejetées. Une correction de l'activité de base (« baseline ») est appliquée en soustrayant la valeur moyenne comprise entre -2 et 0 s avant la présentation du 1er stimulus. Nous avons ensuite réalisé une analyse de puissance de densité spectrale (PSD pour « power spectrum density ») en utilisant la méthode de Thomson (DPSS pour «discrete prolate spheroidal sequence ») qui s'apparente à une transformation de Fourrier, mais pour laquelle la variance de l'estimation spectrale est réduite (Bell et al., 2016). Pour cela, les fréquences comprises dans la gamme allant de 0 à 40 Hz puis de 55 à 95 Hz sont calculées par fenêtrage temporel de 250 ms (4Hz) pour la fenêtre comprise entre -2 et 1 s autour de la présentation du premier stimulus. Ces PSD sont calculés pour tous les types d'essais d'une séance d'un rat. Comme mentionnés plus haut, les résultats obtenus présentés pour cette analyse sont ultra-préliminaires et sont présentés plutôt sous la forme d'un exemple. En effet, nous observons une grande variabilité des résultats et ne pouvons donc pas moyenner les séances ou les rats.

III. Résultats

A. Immunohistochimie

1. Apprentissage

Durant l'entraînement, 31 rats ont appris à discriminer l'ordre temporel des 4 paires de stimuli audiovisuels (un rat n'a jamais appris l'appui sur le levier) (**Figure 3.10**). Les rats mettent environ 16 jours à atteindre le critère de réussite (plus de 80% de bonnes réponses sur 3 jours consécutifs et une augmentation du taux de non-réponse aux essais non-renforcés AA et VV) sous le protocole 1 (**Figure 3.10b**). Lors de chaque changement de protocole, qu'il s'agisse d'une réduction de la durée des stimuli (P1 à P3) ou de la durée du SOA (P4), une différence significative est observée dans le pourcentage de bonnes réponses entre la dernière et la première séance d'apprentissage au nouveau protocole (test-t apparié pour le changement P1 / P2, $t(30) = -4{,}18$, $p < 0{,}001$; P2 / P3, $t(30) = 6{,}87$, $p < 0{,}001$; P3 / P4, $t(30) = 12{,}74$, $p < 0{,}001$) (**Figure 3.10a**). Cette différence n'est plus observée dès le deuxième jour d'apprentissage dans le nouveau protocole. A la fin de l'entraînement au P4, tous les rats ont atteint le critère de réussite. Les test-t appariés (wilcoxon) montrent qu'aucun biais n'est observé en fonction des paires de stimuli, que ce soit dans le pourcentage de bonnes réponses des essais renforcés ($U = 252{,}5$, $p = 0{,}937$) (**Figure 3.10c**), ou dans les latences des réponses aux essais renforcés ($U = 203$, $p = 0.383$) et non-renforcés ($U = 198$, $p = 0.332$) (**Figure 3.10d**).

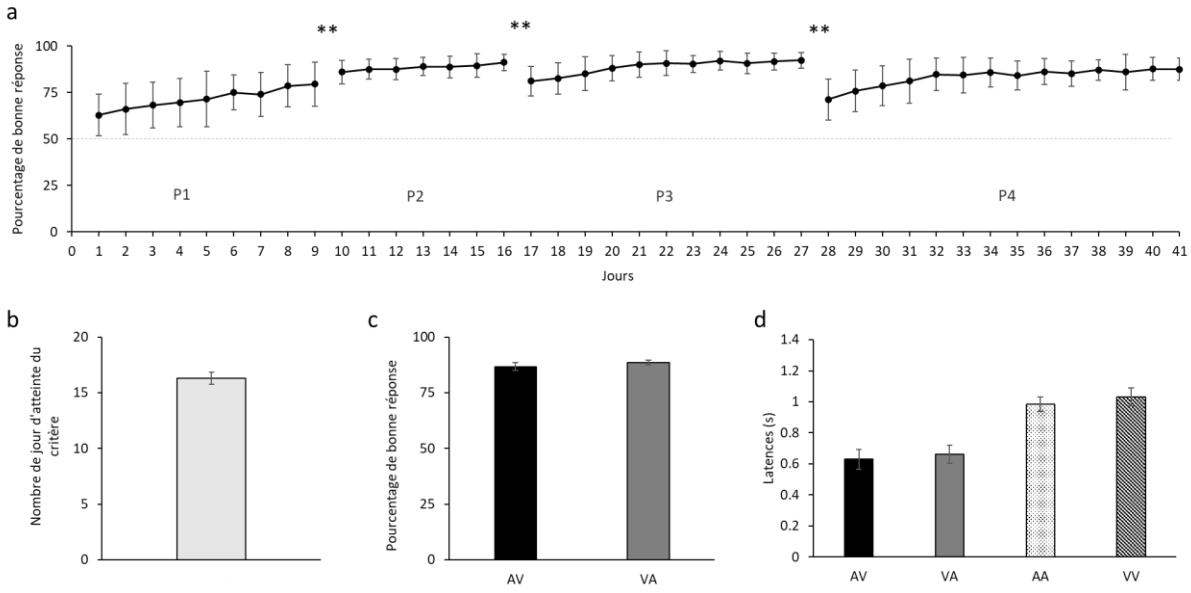
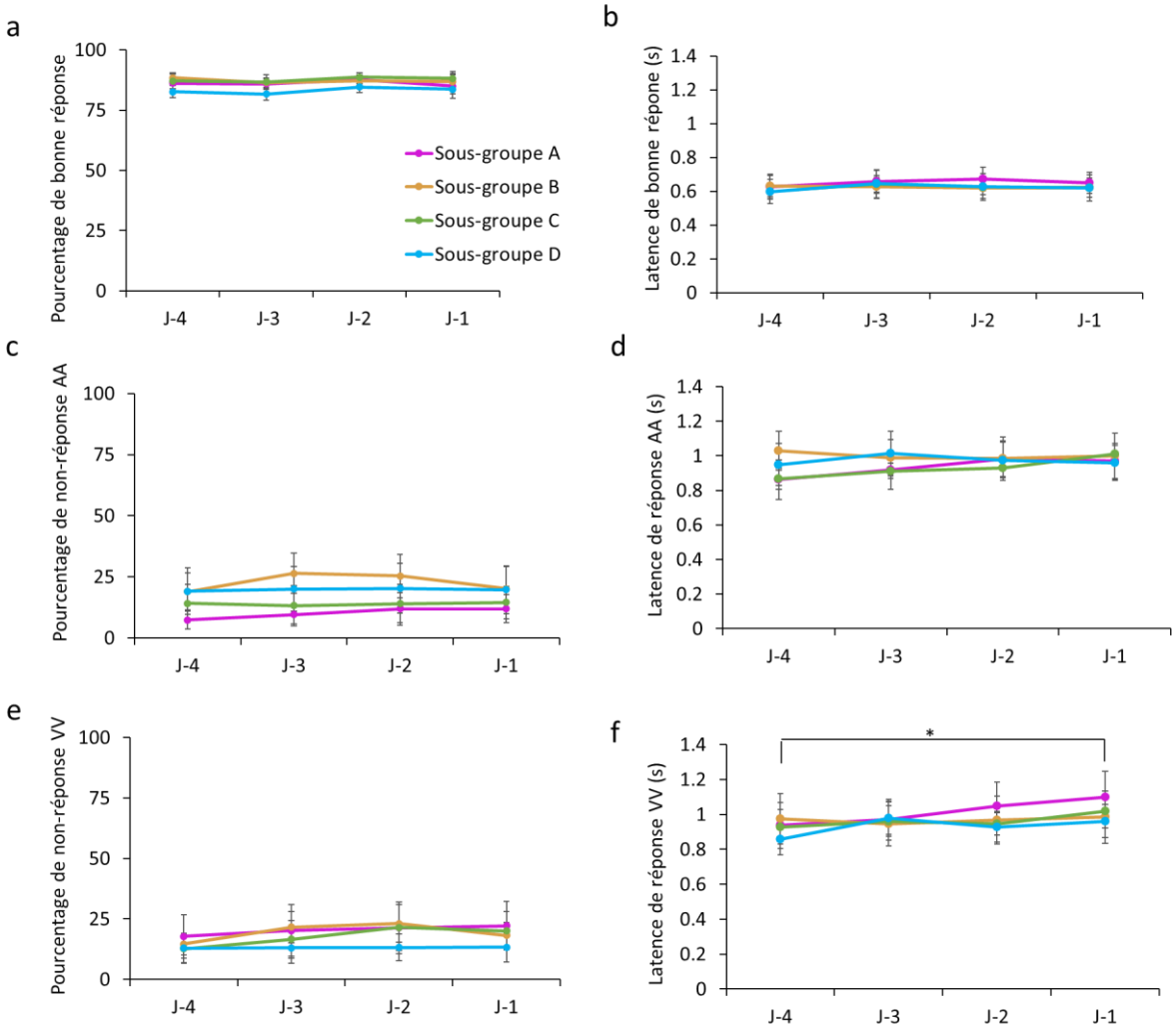


Figure 3.10: Performance des 31 rats durant l'apprentissage des 4 protocoles de la tâche comportementale. (**a**) Moyenne (± erreur standard) du pourcentage de réponses correctes en fonction des jours selon les protocoles. (**b**) Moyenne (± erreur standard) du nombre de jours d'atteinte du critère de réussite. (**c**) Moyenne (± erreur standard) du pourcentage de bonnes réponses aux essais renforcés (AV et VA) le dernier jour de l'entrainement (P4). (**d**) Moyenne (± erreur standard) des latences de réponse aux essais renforcés (AV et VA) et non-renforcés (AA et VV). **, t-test apparié $p < 0,001$.

2. Equilibre des 4 sous-groupes

A la fin du dernier jour d'aprentissage sous P4, les rats ont été séparés en 4 sous-groupes de performances égales. Pour plus de clarté et pour éviter toute confusion, nous les appellerons « sous-groupe A, B, C et D ». Afin de s'assurer de l'équilibre des sous-groupes, nous avons analysé leurs performances durant les 4 derniers jours (38 à 41) d'entraînement au P4. L'ANOVA à deux facteurs (Jours x Sous-groupes) montre que le pourcentage de bonnes réponses durant les 4 jours précédant le test n'est pas différent significativement entre les 4 sous-groupes ($F(6,239, 56,150) = 0,329$, $p = 0,924$) (**Figure 3.11a**), de même que les latences de bonnes réponses ($F(9, 81) = 0,757$, $p = 0.656$) (**Figure 3.11b**), le pourcentage de non-réponses aux essais AA ($F(6,896, 62,060) = 0,755$, $p = 0.625$) (**Figure 3.11c**), et VV ($F(5,782, 52,034) = 0.578$, $p = 0,740$) (**Figure 3.11e**), ainsi que les latences aux essais répondus AA ($F(5,647, 50,820) = 1,834$, $p = 0,113$) (**Figure 3.11d**) et VV ($F(6,636, 59,723) = 1,278$, $p = 0,278$) (**Figure 3.11f**). Cependant, l'analyse montre que les latences aux essais répondus VV à J-1 sont statistiquement plus lentes que celles à J-4 pour tous les sous-groupes confondus ($F(2,212, 59,723) = 4,827$, $p = 0,009$; post-hoc $p = 0,017$). Bien que ce résultat soit surprenant, l'équilibre des 4 sous-groupes n'en reste pas moins correct.



<u>Figure 3.11 : Performance des 4 sous-groupes durant les dernières séances d'apprentissage P4 précédant le jour de test</u>. (**a**) Moyenne (± erreur standard) du pourcentage et (**b**) latences de bonnes réponses aux essais renforcés (AV et VA) durant les quatre jours précédant le test (J-1 à J-4) pour les quatre sous-groupes. (**c**) Moyenne (± erreur standard) du pourcentage de non-réponses aux essais AA et (**e**) VV durant les quatre jours précédant le test pour les quatre sous-groupes. (**d**) Moyenne (± erreur standard) des latences de réponses aux essais AA et (**f**) VV durant les quatre jours précédant le test pour les quatre sous-groupes. *, post-hoc p = 0,01.

3. <u>Jour du test</u>

<u>Le sous-groupe A</u> (n= 8) a été soumis à un protocole de choix forcés (seul le levier correspondant à la bonne réponse est déployé), où un bloc de 60 essais AV puis 60 essais VA (SOA = 200 ms, inchangé) est présenté. Les test-t appariés montrent qu'il n'y a aucune différence significative entre le pourcentage de bonnes réponses aux essais AV (t (7) = -1,250, p = 0,251) et VA (t (7) = 0,028, p = 0,978) le jour du test par rapport à ces mêmes essais le dernier jour d'entraînement (**Figure 3.12a**). Les latences de bonnes réponses aux essais AV (t (7) = -1,816, p = 0,112) et VA (t (7) = -0,576, p = 0,583) sont, elles aussi, non différentes le jour du test par rapport au dernier jour

d'entraînement (**Figure 3.12b**). Le pourcentage de non-réponses aux essais AV (U = 0,00, p = 0, 058) et VA (U = 0,00, p = 0, 022) a, quant à lui, augmenté significativement par rapport à la dernière séance d'entraînement (**Figure 3.12c**). Même si elle est faible, l'augmentation du pourcentage de non-réponses aux essais AV et VA est surprenante. En effet, en présentant les essais par bloc et en déployant uniquement le levier correct, nous minimisons le traitement de l'ordre. De ce fait, la tâche devient plus facile. Le nombre de non-réponses devrait rester inchangé, voire être amélioré par rapport à la séance d'entraînement.

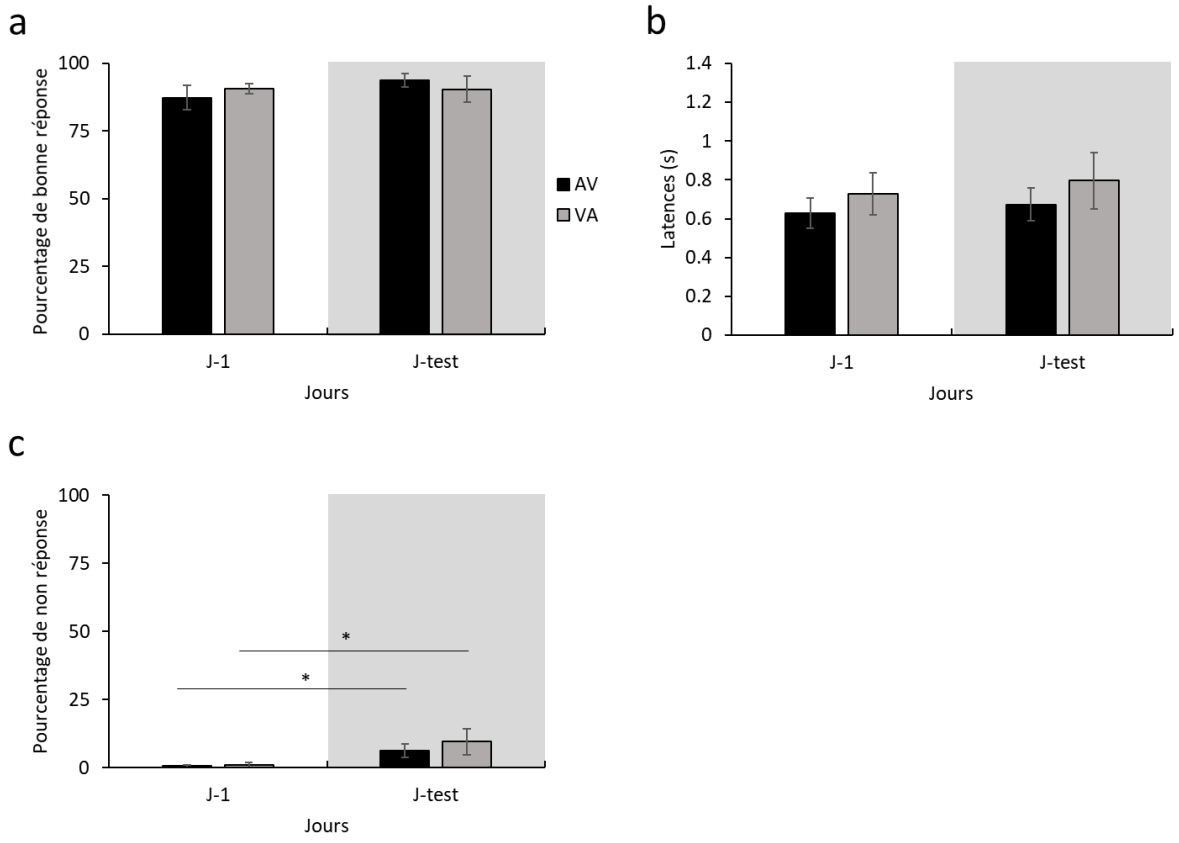


Figure 3.12 : Performances des rats du sous-groupe A durant le test par rapport au dernier jour d'entraînement. (**a**) Moyenne (± erreur standard) du pourcentage de réponse correcte, (**b**) latence de réponse et (**c**) pourcentage de non-réponse aux essais AV et VA le jour du test par rapport dernier jour d'entraînement (J-1). *, t-test apparié p = 0,05 (AV) et p = 0,02 (VA).

Le sous-groupe B (n= 8) a été soumis à un protocole de choix libre (les deux leviers sont déployés), avec présentation de 60 essais AV et VA de façon aléatoire (SOA = 200 ms, inchangé). Les t-test appariés révèlent qu'il n'y a aucune différence significative dans le pourcentage de réponses correctes pour les essais AV (U = 22,5, p = 0,574) et VA (U = 18, p = 0,553) le jour de test par rapport au dernier jour d'entraînement (**Figure 3.13a**). Il en est de même pour les latences (AV, U = 15, p =

0,742 ; VA, U = 24, p = 0,461) (**Figure 3.13b**) et le pourcentage de non-réponses (AV, U = 1, p = 0,423 ; VA, U = 5, p = 0,588) (**Figure 3.13c**). Ce sous-groupe de rat doit nous renseigner sur l'implication de la structure dans le traitement de l'ordre temporel.

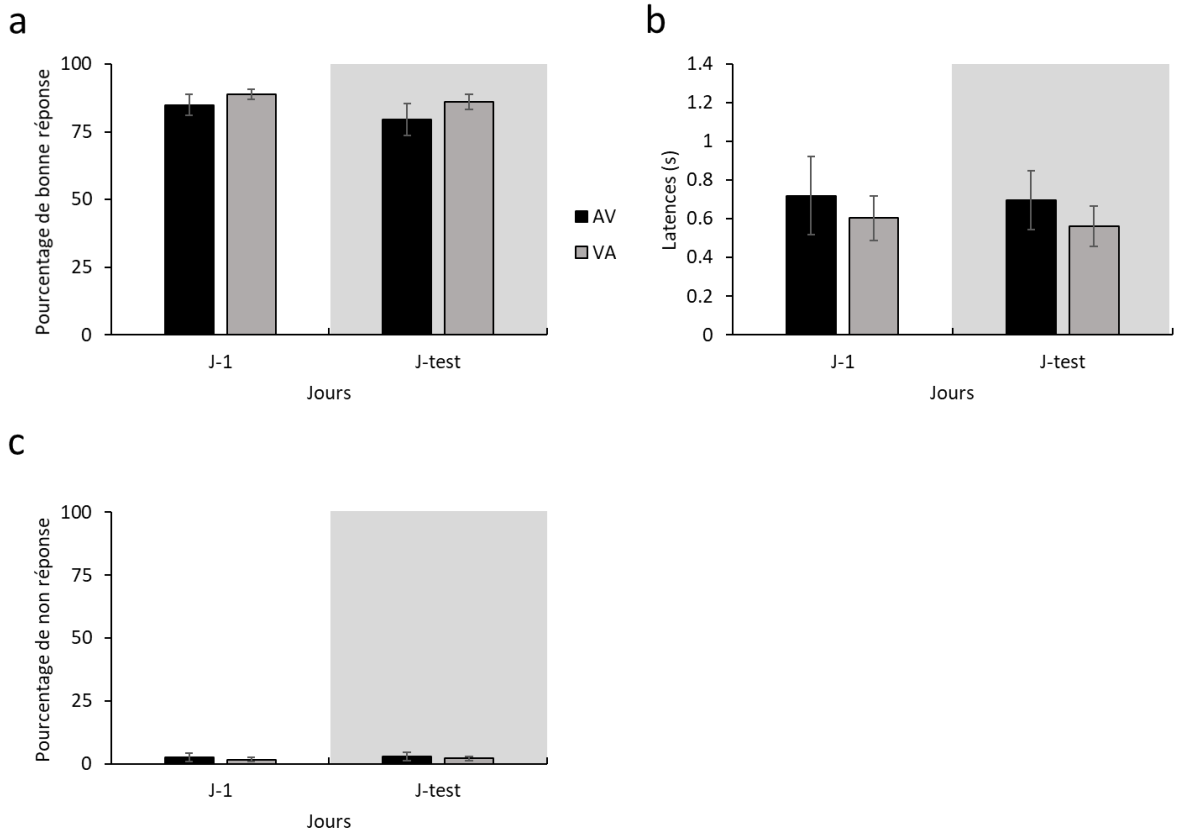


Figure 3.13 : Performances des rats du sous-groupe B durant le test par rapport au dernier jour d'entraînement. (**a**) Moyenne (± erreur standard) du pourcentage de réponses correctes, (**b**) latence de réponse et (**c**) pourcentage de non-réponses aux essais AV et VA le jour du test par rapport dernier jour d'entraînement (J-1).

Le sous-groupe C (n= 8) a été soumis à un protocole de choix libre, avec présentation de 120 essais AV avec un SOA de 20 ms. Aucun autre type d'essai n'est présenté à ce sous-groupe. Un SOA de 20 ms, comme démontré dans le chapitre précédent, peut pour certains rats (grande variabilité interindividuelle), être aux alentours du point de simultanéité subjectif, engendrant une plus grande incertitude en ce qui concerne la détection de l'ordre temporel. Afin de s'affranchir des effets d'une détection d'erreur, toutes les réponses sont renforcées. Le test-t apparié montre, comme attendu, une diminution significative du pourcentage de réponses correctes aux essais AV (t (7) = 3,647, p = 0, 008) et VA ((t (7) = 3,917, p = 0, 006) le jour du test par rapport au dernier jour d'entraînement (**Figure 3.14a**). D'ailleurs, le pourcentage de bonnes réponses aux essais AV et VA le jour du test

n'est pas différent de 50% (AV, t (7) = -0,124, p = 0,891 ; VA, t (7) = 0,000, p = 1). Aucune différence significative n'est observée dans les latences de réponse aux essais AV (t (7) = 1,393, p = 0,206) et VA (t (7) = 0,895, p = 0,401) (**Figure 3.14b**), ainsi que dans les non-réponses (t (7) = -2,049, p = 0,08) par rapport au J-1 (**Figure 3.14c**).

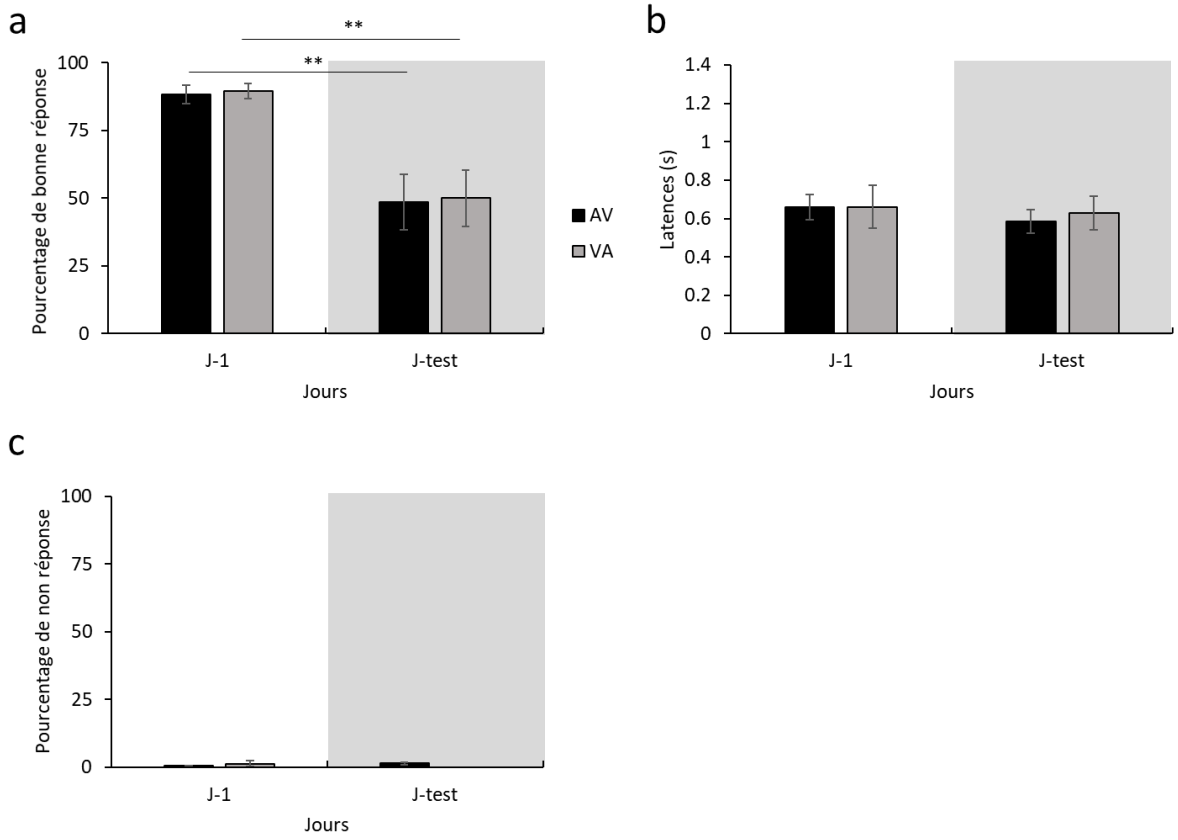


Figure 3.14 : Performances des rats du sous-groupe C durant le test par rapport au dernier jour d'entraînement. (**a**) Moyenne (± erreur standard) du pourcentage de réponses correctes, (**b**) latence de réponse et (**c**) pourcentage de non-réponses aux essais AV et VA le jour du test par rapport dernier jour d'entraînement (J-1). **, t-test apparié p = 0,008 (AV) et p = 0,006 (VA).

Le sous-groupe D (n= 7) a été soumis à un protocole de choix libre, avec présentation de 60 essais AA et VV de façon aléatoire (SOA = 200 ms). Les rats de ce sous-groupe ne reçoivent jamais de renforcement durant la séance de test. Les test-t appariés montrent qu'il n'y a aucune différence significative dans les non-réponses aux essais non-renforcés AA (t (6) = 0,070, p = 0,947) et VV (t (6) = -2,232, p = 0,824) le jour du test par rapport au dernier jour d'entraînement (**Figure 3.15a**). Aucune différence significative n'est également observée pour les latences de réponse à ces essais (AA, t (6) = -0,352, p = 0,737 ; VV, t (6) = 1,082, p = 0,321) par rapport à la dernière séance d'entraînement (**Figure 3.15b**).

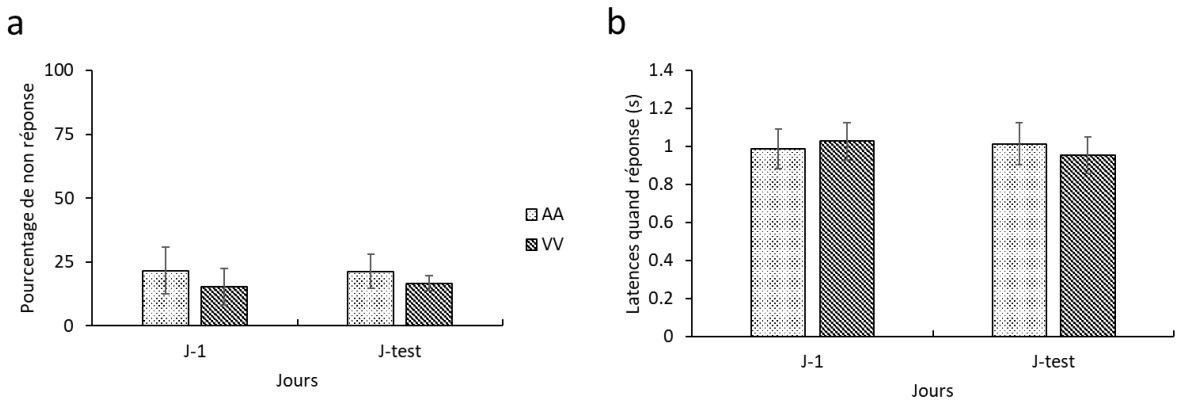


Figure 3.15 : Performances des rats du sous-groupe D durant le test par rapport au dernier jour d'entraînement. (**a**) Moyenne (± erreur standard) du pourcentage de non-réponse et (**b**) latence aux essais AA et VV le jour du test par rapport dernier jour d'entraînement (J-1).

4. Nombre de cellules c-*Fos*

i) Cartographie de la densité des cellules c-*Fos* (+) dans le cortex préfrontal

Afin de représenter la distribution spatiale de l'activité cellulaire c-*Fos* spécifique, nous avons créé une carte où la densité des cellules c-*Fos* (+) est représentée dans l'espace (**Figure 3.16**) grâce aux coordonnées X, Y des cellules marquées. L'ANOVA à deux facteurs en mesures répétées montre une interaction Coordonnées x Sous-groupes ($F(2505, 45925) = 1{,}126$, $p < 0{,}001$). L'ANOVA en mesures répétées réalisée pour la comparaison des sous-groupes deux à deux montre une interaction entre les coordonnées des sous-groupes A et B ($F(835, 23380) = 1, 109$, $p = 0{,}016$), A et C ($F(835, 23380) = 1, 381$, $p < 0{,}0001$), A et D ($F(835, 20875) = 1, 111$, $p = 0{,}015$) et C et D ($F(835, 22545) = 1{,}104$, $p = 0{,}021$). Aucune interaction n'est cependant trouvée entre les coordonnées des sous-groupes B et C ($F(835, 25050) = 1{,}027$, $p = 0{,}292$) et B et D ($F(835, 22545) = 1{,}031$, $p = 0{,}265$). L'analyse post-hoc (FDR, « False Discovery Rate ») montre une différence significative pour deux coordonnées X, Y entre le sous-groupe A et B (q-valeur = 0,0041) (**Figure 3.16**).

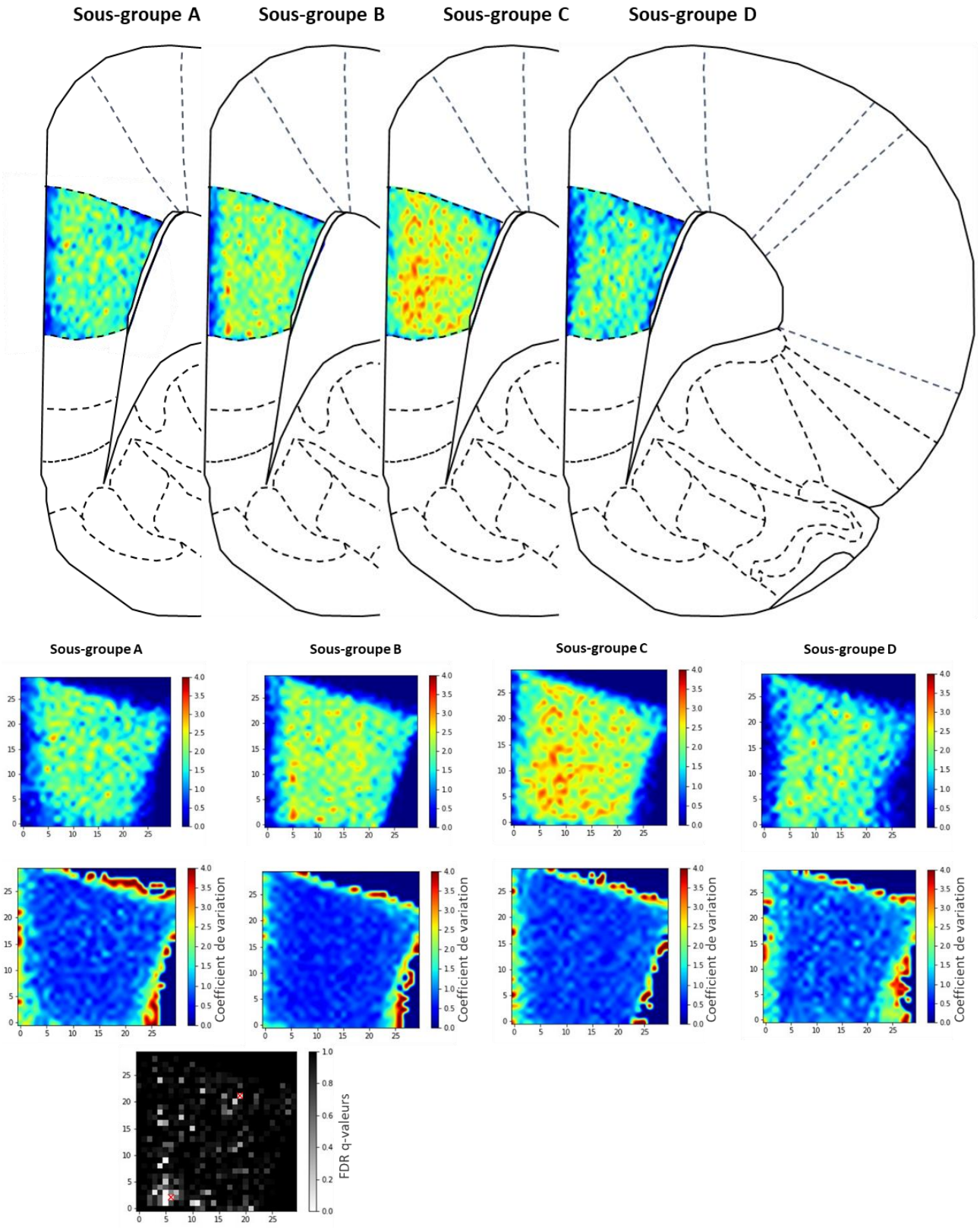


Figure 3.16 : Cartographie de la densité de cellules c-*Fos* (+) dans le cortex prélimbique des 4 sous-groupes. (haut) Représentation topographique des cellules c-*Fos* sur un schéma de coupe coronale à l'antéro-postériorité (+ 3 mm) pour les 4 sous-groupes. Les couleurs les plus chaudes représentent les bins (coordonnées) présentant une forte densité de cellules c-*Fos* (+). (Bas) Représentation topographique hors coupe coronale et coefficient de variation calculé pour chaque bin. La carte FDR (« False Discovery Rate ») représente les q-valeurs obtenues lors du test statistique FDR de

comparaison de chaque bin suite à l'interaction significative obtenue après l'ANOVA à deux facteurs en mesures répétées. Les couleurs les plus claires représentent les bins dont la q-valeur se rapproche le plus d'une différence significative. Les sous-groupes A et B présentent une différence significative sur deux bins (représentés en rouge sur la figure), q = 0,0041.

ii) Analyse par couches cellulaires

Afin de déterminer si les différences observées sont spécifiques à certaines couches cellulaires, nous avons, dans un second temps, séparé les cellules c-*Fos* (+) en fonction de la couche la plus superficielle (couche I), la couche intermédiaire (couche II/III) et la plus profonde (couche V/VI) (**figure 3.17**). L'ANOVA à deux facteurs en mesures répétées montre une différence entre les sous-groupes ($F(3,27) = 3,821$, $p = 0,021$) et une différence entre les couches cellulaires ($F(2, 54) = 112,241$, $p < 0,001$). L'analyse post-hoc montre que les sous-groupes A et C sont statistiquement différents ($p = 0,036$) et qu'il y a statistiquement plus de cellules c-*Fos* (+) dans la couche II/III par rapport à la couche I ($p < 0,001$) et par rapport à la couche V/VI ($p < 0,001$). Nous avons ensuite réalisé une seconde ANOVA afin de déterminer s'il y avait des différences entre les sous-groupes pour une couche donnée. L'analyse montre que les sous-groupes sont statistiquement différents dans la couche I ($F(3, 27) = 5,251$, $p = 0,006$) et la couche II/III ($F(3, 27) = 3,521$, $p = 0,028$), mais pas dans la couche V/VI ($F(3, 27) = 1,902$, $p = 0,153$). L'analyse post-hoc indique que pour la couche I, les différences significatives sont trouvées entre les sous-groupes A et C ($p = 0,008$) et les sous-groupes C et D ($p = 0,015$). Pour la couche II/III, les différences sont trouvées entre le sous-groupe A et C uniquement ($p = 0,033$).

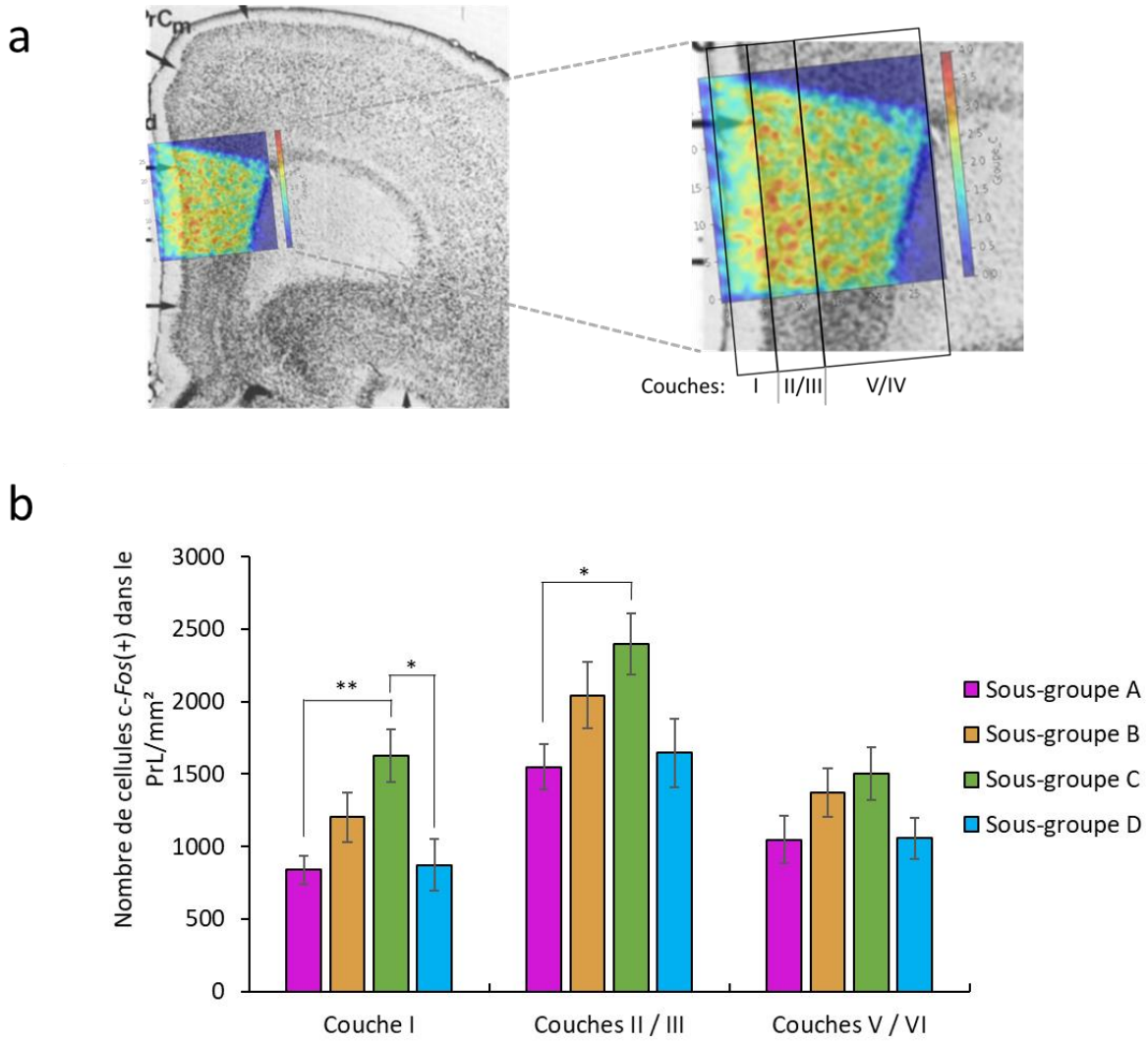


Figure 3.17 : Résultats de l'analyse par couches cellulaires dans le PrL pour les sous-groupes. (**a**) Exemple de délimitation des couches cellulaires du PrL. (**b**) Moyenne (± erreur standard) du nombre de c-*Fos* (+) par mm² dans les différentes couches corticales du cortex prélimbique**.** **, ANOVA couche I, p = 0,008. *, p = 0,015. *, ANOVA couche II/III, p = 0,033. D'après van Eden & Uylings (1985) pour la coupe de PrL utilisée en (a).

B. Electrophysiologie

Les résultats que nous présentons dans cette partie sont des visualisations temps-fréquences appliquées sur les essais (AV, VA AA et VV) d'un rat pour une séance en fonction des structures cérébrales. Ce sont des résultats préliminaires. Un z-score est calculé pour chaque essai et un z-score > 2 (i.e., p = 0,02) est reporté comme significatif. La période de référence (« baseline ») considérée est de -2 à 0 s. La fenêtre d'intérêt choisie commence au début du signal d'avertissement d'un essai (de –2 s à –1 s), se poursuit durant la présentation du premier stimulus (à 0 s, traits pointillés) et se termine après la présentation du second stimulus (SOA = 750 ms).

Nous observons une augmentation des basses fréquences comprises entre 1 et 40 Hz (**figure**

3.18) dans le PrL lors du début du signal d'avertissement (-2 s) pour les essais AV et VV. Cette tendance est aussi observée pour les autres types d'essais, mais n'atteint pas la significativité (z-score < 2). Pour le CPu, nous observons aussi cette augmentation de fréquence de 1 à 40 Hz post-signal d'avertissement, mais uniquement pour les essais AV. Aucune modulation des fréquences n'est observée pour le CA3 lors de la présentation du signal d'avertissement. Pour le PrL, lors de la présentation du stimulus visuel en premier (essais VA et VV), une augmentation de la fréquence de 1 à 40 Hz est observée durant environ 400 ms. Cependant, pour les essais avec présentation du stimulus auditif en premier (AV et AA), l'augmentation de fréquence semble être limitée à une gamme comprise entre 10 et 20 Hz pour les essais AA et entre 10 et 15 Hz pour AV. Pour le CPu, durant les essais VA, une augmentation de fréquence entre 1 et 8 Hz est observée. Encore une fois, aucune modulation des fréquences n'est observée pour le CA3.

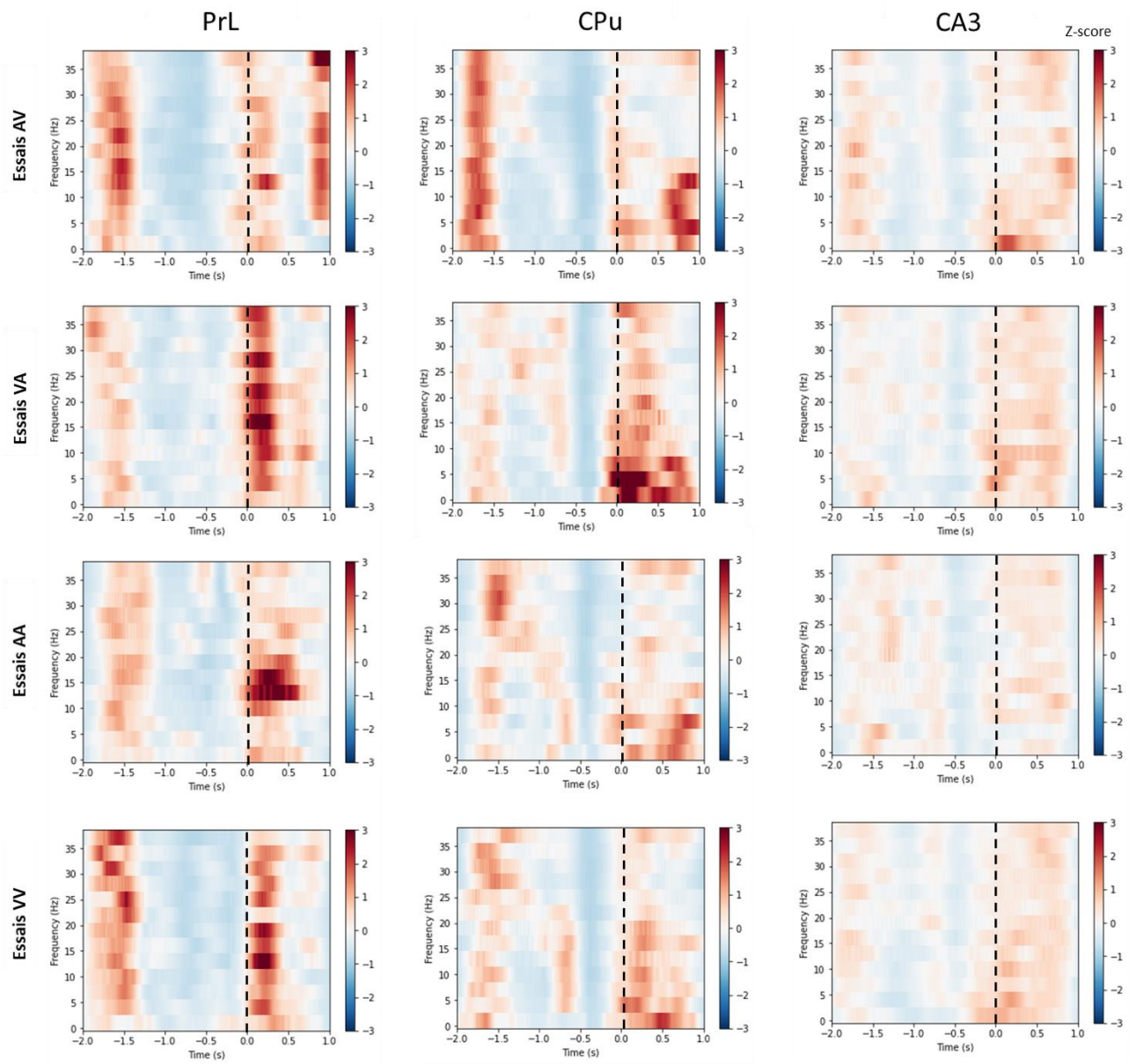
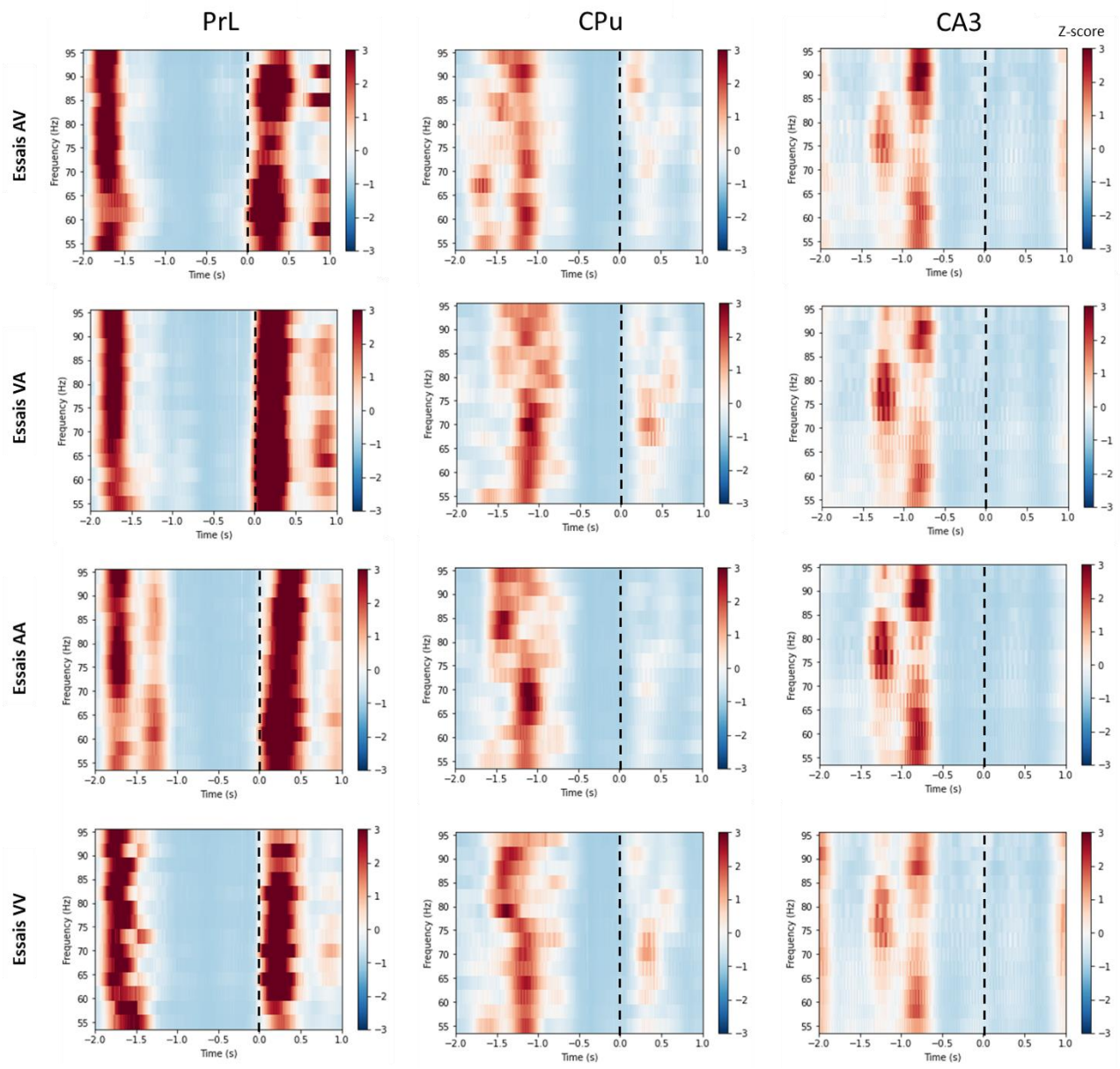


Figure 3.18 : Modulation des basses fréquence (1 – 40 Hz) du signal LFP en fonction du temps (s) dans le cortex préfrontal (PrL), le striatum dorsomédian (CPu) et le CA3 durant la présentation des essais AA, VV, AV et VA. La ligne verticale en pointillés correspond au début du premier stimulus de chaque essai. Pour le PrL, 59 essais AA, 58 essais VV, 60 essais AV et 59 essais VA sont moyennés. Pour le CPu, 59 essais AA, 59 essais VV, 60 essais AV et 59 essais VA sont moyennés et pour le CA3, 59 essais AA, 59 essais VV, 59 essais AV et 60 essais VA sont moyennés. Un z-score = 3 correspond à une p-valeur = 0,001.

Nous observons une augmentation des fréquences hautes, comprises entre 55 et 95 Hz (**figure 3.19**) après le début du signal d'avertissement pour tous les types essais dans le PrL. Dans le CPu, cette modulation de fréquence survient à la fin de la durée de présentation du signal d'avertissement (entre -1,5 et -1 s), alors que dans CA3, elle est observée après la présentation de ce signal (entre -1s et -0,5 s). Lors de la présentation du premier stimulus, une augmentation des fréquences hautes est observée uniquement dans le PrL, pour tous les types d'essais.



<u>Figure 3.19 : Modulation des hautes fréquences (55 – 95 Hz) du signal LFP en fonction du temps (s) dans le cortex préfrontal (PrL), le striatum dorsomédian (CPu) et le CA3 durant la présentation des essais AA, VV, AV et VA pour un rat.</u> La ligne verticale en pointillés correspond au début du premier stimulus de chaque essai. Pour le PrL, 59 essais AA, 58 essais VV, 60 essais AV et 59 essais VA sont moyennés. Pour le CPu, 59 essais AA, 59 essais VV, 60 essais AV et 59 essais VA sont moyennés et pour le CA3, 59 essais AA, 59 essais VV, 59 essais AV et 60 essais VA sont moyennés. Un z-score = 3 correspond à une p-valeur = 0,001.

IV. Discussion

Dans cette étude, nous avons voulu déterminer si certaines structures cérébrales sont impliquées dans le traitement de l'ordre temporel chez le rat. La première étude réalisée avait pour but de déterminer si l'activation neuronale du PrL était modifiée selon le traitement d'ordre temporel imposé. Pour cela, nous avons soumis quatre sous-groupes de rats, ayant au préalable atteint le critère de réussite à la tâche comportementale, à différents protocoles durant une séance de test. Puis, nous avons révélé les cellules exprimant le gène immédiat précoce c-*Fos* dans le PrL de nos différents sous-groupes afin de déterminer le taux d'activation neuronale.

Les résultats que nous obtenons montrent une différence significative entre le sous-groupe C, dont le SOA des essais AV et VA a été réduit à 20 ms, et le sous-groupe A, dont les essais AV et VA sont présentés en bloc (SOA = 200 ms) et dont les réponses sont en choix forcés. Une différence significative est aussi observée entre le sous-groupe C et D (uniquement des essais non-renforcés étaient présentés). Aucune différence n'est observée entre les sous-groupes A et D pour lesquels le traitement de l'ordre temporel a été minimisé. De plus, le sous-groupe B qui traite l'ordre temporel de la même façon que durant les séances d'apprentissage ne montre pas de différence significative avec les autres sous-groupes (niveau intermédiaire de c-*Fos* (+)). Ainsi, l'activation neuronale non différente entre les sous-groupes A et D reflète un traitement minime de l'ordre temporel. L'augmentation du nombre de c-*Fos* (+) observée dans le sous-groupe C, où les rats réalisent un traitement plus complexe de l'ordre, nous démontre que le PrL est impliqué dans le jugement de l'ordre temporel.

Le résultat intermédiaire du sous-groupe B peut refléter le niveau d'activation moyen des neurones du PrL durant la tâche. Ainsi, lorsque la difficulté de la tâche est réduite, une baisse d'activation neuronale est observée (sous-groupe A et D) et lorsque la difficulté est accentuée, plus de neurones du PrL sont activées (sous-groupe C). Une augmentation de la difficulté de la tâche pour le sous-groupe C peut nécessiter des processus d'attention, d'encodage et de prise de décision supérieurs par rapport aux sous-groupes A et D.

De plus, cette activation neuronale est significativement plus élevée dans les couches II/III par rapport aux couches I et V/VI. Selon la littérature, la couche II/III (et V/VI) du CPF médian reçoit des afférences provenant du CA1 de l'hippocampe ventral (Parent et al., 2010) et des afférences du noyau basolatéral de l'amygdale (BLA) (Bacon et al., 1996). Sachant que le BLA projette sur le noyau accumbens, nous pouvons supposer que ces structures (le PrL, CA1 ventral, le BLA et le striatum) sont impliquées dans les processus cognitifs permettant un traitement d'ordre, comme par exemple

l'intégration et la mise en mémoire d'informations contextuelles et spatiales ou le traitement temporel. De plus, l'analyse par couches cellulaires montre que les rats du sous-groupe C ont une activation neuronale significativement plus importante que les sous-groupes A et D dans la couche I. Or, les neurones de la couche I du CPF reçoivent les informations de presque toutes les fibres afférentes du néocortex. Ces neurones ont la plus forte concentration dendritique du néocortex, et font des synapses interconnectant les neurones des couches profondes du CPF (Tang et al., 2015; F. M. Zhou & Hablitz, 1996). Ces résultats concordent avec notre hypothèse d'un traitement cognitif supérieur pour les rats du sous-groupe C par rapport aux sous-groupes A et D.

Le CPF reçoit des afférences de tout le cortex, de l'amygdale basolatérale (Bacon et al., 1996; Groenewegen HK, Berendse HW, Wolters JG, 1990; Shinonaga et al., 1994), du thalamus (Ährlund-Richter et al., 2019; Bachevalier et al., 1997; Groenewegen HK, Berendse HW, Wolters JG, 1990), et de l'hippocampe dorsal et ventral (Ährlund-Richter et al., 2019). Il reçoit également des informations transmises par le cervelet via le relais thalamique (Middleton & Strick, 2002; Watson et al., 2014). Le thalamus a pour fonction de réguler et relayer la transmission d'informations, notamment sensorielle et motrice, aux différentes aires corticales (McCormick & Bal, 1994). Il est donc possible que l'augmentation de l'activation neuronale observée spécifiquement chez le sous-groupe C, soit un reflet de la convergence et de la sommation d'informations sensorielles présentées durant un intervalle de temps très court, et non le traitement de l'ordre temporel. Nous savons que le signal auditif converge vers le corps genouillé médian (CGM) du thalamus et que le signal visuel converge vers le corps genouillé latéral (CGL). Cependant, quelques études montrent que les neurones du CGM et du corps genouillé dorsal répondent à la fois aux stimuli auditifs, visuels et somatosensoriels (Ledoux et al., 1987; Tyll et al., 2011). Nous pourrions mesurer le marquage c-*Fos* dans le CGM du thalamus, puis comparer le niveau d'activation neuronal entre nos sous-groupes afin de déterminer si l'augmentation de cellules c-*Fos* (+) dans le sous-groupe C est causée par une sommation d'informations sensorielles. Une activation plus importante du CGM devrait être observée pour le sous-groupe C par rapport au sous-groupe B dont le SOA des stimuli est de 200 ms.

Pour caractériser de façon précise les structures impliquées dans le jugement de l'ordre temporel, des études complémentaires focalisées sur des modulations de réponses neuronales durant la tâche comportementale seraient nécessaires. Dans notre dernière étude, nous avons enregistré des LFP dans le PrL, le CPu et le CA3, puis réalisé une analyse des PSD. Cependant, lors du moyennage des séances d'enregistrements, la variabilité était telle qu'aucune figure claire n'a

pu être obtenue. Nous avons donc moyenné les essais d'une seule séance par rat. Plusieurs raisons peuvent être avancées pour expliquer cet échec. La première est qu'il subsisterait une erreur dans le programme python, malgré les multiples vérifications réalisées. Sachant que les détecteurs d'événements avec lesquels nous définissons la fenêtre d'intérêt sont enregistrés indépendamment des données neuronales (canaux et résolutions temporels indépendants), il est possible que la superposition des deux éléments engendre des décalages à l'origine de la variabilité observée. D'autres sources de variabilité sont aussi envisageables. Par exemple, nous voyons à la **figure 3.9**, que les électrodes sont implantées dans différentes couches cellulaires pour une structure donnée entre les rats. Selon les populations neuronales et les afférences reçues dans ces régions, il est possible d'enregistrer des variations de LFP au sein d'une même structure entre nos individus. La précision et la sensibilité à la détection de l'ordre temporel au sein des individus peuvent aussi être à prendre en compte.

Les résultats que nous obtenons, bien qu'ils soient préliminaires et en admettant qu'ils soient représentatifs d'un effet plus global, suggèrent des modulations de basses fréquences (de 5 à 45 Hz) et hautes fréquences (55-95 Hz) lors de la présentation du signal d'avertissement et pendant la présentation du 1er stimulus dans le PrL. Ceci pourrait refléter des processus attentionnels, perceptifs ou la mémoire de travail, c'est-à-dire l'encodage et le maintien en mémoire d'informations (Benchenane et al., 2011; Vertes, 2006). Un élément intéressant de nos résultats est que la modulation des fréquences gamma lors du signal d'avertissement semble décalée dans le temps selon les structures (elle survient entre -2 et -1,5 s dans le PrL, puis entre -1,5 et -1 s dans le CPu et enfin entre -1 et -0,5 s dans le CA3). Cependant afin de pouvoir caractériser cet effet, il est nécessaire de prendre en compte l'activité basale avant ce signal d'avertissement. Ces résultats nécessitent d'être complémentés par d'autres rats, afin de vérifier si ces modulations de fréquences pour ces structures peuvent être observées à nouveau dans ces conditions expérimentales. Pour déterminer s'il existe une communication inter-structures et caractériser celle-ci durant la tâche, il serait nécessaire de réaliser une analyse de cohérence. La cohérence permet de déterminer s'il existe une synchronisation pour une même gamme de fréquence entre deux structures. Cette synchronisation peut être décalée dans le temps, ce qui donne des informations sur l'arrangement en réseaux des structures (voir la revue de Wang (2010) sur les rythmes corticaux dans la cognition).

Chapitre 4 : Conclusion et discussion générale

Dans ce travail de thèse, nous avons développé une tâche comportementale chez le rat permettant l'étude du jugement d'ordre temporel. Ainsi, nous avons reproduit les quelques données de la littérature chez le rongeur, en démontrant que les rats sont capables de traiter l'ordre de stimuli audiovisuels de courte durée et présentés avec un court intervalle de temps (ms). Cependant, dans notre étude, seuls les rats soumis à un protocole permettant une extraction explicite de la règle sur l'ordre présentent des signatures perceptuelles similaires à celles décrites chez l'Homme. Parmi ces signatures, nous trouvons une grande variabilité interindividuelle ainsi qu'un effet séquentiel, c'est-à-dire que la réponse des rats pour un essai donné est influencée par l'ordre temporel de l'essai précédent. Ainsi, notre tâche comportementale pourrait permettre un approfondissement des connaissances sur les mécanismes qui sous-tendent le jugement d'ordre temporel, via l'utilisation d'un modèle animal présentant un traitement et une perception de l'ordre comparable à l'Homme. Nous avons également réalisé un marquage immunohistochimique du gène immédiat précoce c-*Fos* qui nous a permis de démontrer que le cortex prélimbique est impliqué dans le traitement de l'ordre temporel chez le rat.

I. Discussion des résultats

Durant cette thèse, les 62 rats entraînés à la tâche avec présentation des essais renforcés (AV, VA) et non-renforcés (AA, VV), dans nos différentes études, montrent un apprentissage similaire. Pour ces 3 études, les rats atteignent le critère de réussite à l'apprentissage du protocole 1 (P1) en 15 jours environ. Le pourcentage de réponses correctes et les différentes latences de réponses sont similaires entre les études. Ainsi, les résultats comportementaux observés avant marquage immunohistochimique (chapitre 3) sont concordants avec les résultats décrits dans notre article (chapitre 2), de même que les résultats comportementaux observés avant les enregistrements LFP. Bien que non discutés dans nos résultats électrophysiologiques (mais mentionnés dans les matériels et méthodes), les rats de cette étude ont été soumis aux tests de présentation de stimuli uniques (A et V) et aux tests psychométriques sous P4 (sous P3 également, mais si nous voulons comparer les deux études, il convient de le faire avec des résultats obtenus sous le même protocole). Les données (non présentées) apportent quelques informations supplémentaires. Contrairement aux résultats montrés dans l'article, les rats de l'expérience

électrophysiologique présentent un biais de réponse de type « VA » durant le test de stimuli uniques sous P4. Cette différence peut provenir de l'entraînement différents des rats entre ces deux études. En effet, dans l'article, des séances supplémentaires ont été ajoutées pour tester l'effet séquentiel ; il en résulte que les rats sont plus entraînés dans la première étude. Concernant les tests psychométriques, une grande variabilité interindividuelle est observée concernant la précision et la sensibilité à la détection de l'ordre. Ces résultats sont donc concordants avec ceux présentés dans l'article. En conclusion, une partie des signatures perceptuelles décrites dans notre article est répliquée dans nos 2 autres études.

La densité de neurones c-*Fos* (+) ne présente pas de grande variabilité au sein d'un même sous-groupe (voir les coefficients de variations dans la **Figure 3.16**). Or dans nos résultats comportementaux, une variabilité importante est décrite, d'autant plus lorsque le SOA est réduit. Il est donc envisageable de supposer que l'augmentation de cellules c-*Fos* (+) pour le sous-groupe C, reflète des mécanismes (attention, encodage, prise de décision) liés à une difficulté cognitive supérieure de la tâche comportementale et non liés à une détection temporelle engendrée par le changement de SOA.

Le sous-groupe A présente une augmentation des non-réponses aux choix forcés pour les essais AV et VA présentés en bloc. Cette baisse de performance, observée alors que la tâche est simplifiée, rappelle la diminution du pourcentage de bonnes réponses durant les séances de détection d'effets séquentiels décrites dans l'article. Pour rappel, durant le séquentiel, le nombre d'essais non-renforcés AA et VV a été réduit afin de favoriser les essais renforcés précédés d'essais renforcés. Ces effets suggèrent que la tâche de jugement d'ordre temporel nécessite un maintien cognitif élevé, sinon une baisse des performances des rats est observée. Ce maintien cognitif assuré par la présence d'essais AA et VV peut être d'origine attentionnel et assuré par le CPF. Il serait intéressant de tester si un effet séquentiel est aussi observé dans les réponses des rats pendant les enregistrements LFP. En créant un programme Python adapté, nous pourrions récupérer l'identité des essais présentés en n-1 et caractériser les modulations de fréquences neuronales en fonction des réponses des animaux. Nous pourrions aussi déterminer si les essais présentés en n-1 modifient les fréquences d'oscillations pré-stimuli, afin de déterminer si l'activité basale avant présentation d'un essai peut avoir une influence sur la réponse à celui-ci.

II. Perspectives

Les études décrites et réalisées dans cette thèse concernent l'ordre temporel explicite. Dans le cas d'études chez l'Homme, la consigne est explicitement énoncée aux sujets : il faut rapporter quel stimulus est le premier ou le dernier de la paire qui a été perçue. Dans le cas d'études chez l'animal, la bonne réponse est associée à une récompense (ou la mauvaise à une dévaluation ou une absence de récompense). Ces renforcements, positifs ou négatifs, permettent un apprentissage basé sur une extraction de la règle. Cependant, l'ordre temporel peut aussi être étudié de façon implicite. Dans la littérature, cela consiste en la présentation de deux stimuli séparés par un intervalle très court, en-dessous du seuil de perception de l'ordre temporel, et par des mesures implicites du traitement de l'ordre, telles que les temps de réaction (Poncelet & Giersch, 2015). Les temps de réaction sont à différencier des latences de réponses. En effet, la première est une mesure d'un délai entre la perception d'un stimulus et une réponse, alors que la seconde prend en compte la perception, le traitement basé sur un apprentissage et une prise de décision concernant la réponse à produire. Le temps de réaction n'est pas dépendant d'un apprentissage, c'est une mesure implicite induite par une stimulation. Un temps de réaction est, dans la plupart des cas, plus court qu'une latence de réponse. Une autre façon d'étudier l'ordre temporel implicite serait d'imaginer une tâche où un ordre AV (et VA) serait associé au déploiement d'un seul levier localisé à gauche (ou à droite pour l'ordre VA). Les rats, s'ils appuient sur ce levier, vont pouvoir recevoir une récompense. Aucun traitement explicite d'ordre temporel n'est demandé puisque le seul levier disponible est renforcé. Les animaux vont donc apprendre à associer un ordre de stimuli à une action et une récompense. Nous pourrions ensuite présenter aux animaux, une paire de stimuli avec cette fois-ci le déploiement du mauvais levier (associé à l'ordre inverse). Les latences de réponse, pouvant refléter un traitement implicite de l'ordre, pourraient être analysées. Cette tâche pourrait apporter des résultats complémentaires aux tâches de jugement d'ordre explicites, notamment via la caractérisation de la composante perceptive et attentionnelle en excluant les composantes décisionnelles.

L'analyse immunohistochimique décrite dans le chapitre précédent pourrait être complétée par de nouvelles structures, notamment celles impliquées dans le traitement de stimuli de plus courtes durées tel que le cervelet (ms). Dans une étude chez la souris, il a été montré que les noyaux profonds du cervelet (noyaux fastigiaux, interposés et latéraux) font synapse avec les neurones du thalamus dorsolatéral et ventrolatéral. Ces neurones thalamiques projettent ensuite vers le gyrus dentelé et les régions parahippocampiques (Bohne et al., 2019). De plus, il est connu que le thalamus

est un relai sensoriel faisant synapse avec différentes régions corticales, dont le CPF médian. Il est donc possible que les noyaux gris du cervelet et le thalamus soient impliqués dans notre tâche, notamment via leur fonction dans la perception temporelle. Nous pourrions déterminer s'il existe une plus forte activation neuronale dans les noyaux profonds du cervelet pour le sous-groupe C (ayant un SOA réduit) par rapport aux autres sous-groupes. Le thalamus pourrait également faire l'objet d'une analyse immunohistochimique. La détection du niveau d'activation neuronale dans le thalamus et le cervelet pourrait apporter des pistes concernant notre hypothèse sur une sommation d'informations sensorielles visualisée dans le sous-groupe C, pour lequel le SOA a été diminué à 20ms.

Comme discuté dans les articles de Grabot et collaborateurs, le biais individuel à percevoir une modalité sensorielle en premier, par rapport à une autre, serait une propriété intrinsèque au cerveau (par le biais de la connectique des réseaux neuronaux) qu'il pourrait être nécessaire de prendre en compte dans les études de cognition temporelle (Grabot et al., 2017; Grabot & Wassenhove, 2017). Ces auteurs ont montré que la fluctuation de l'activité alpha précédent la présentation d'un stimulus prédit l'ordre temporel audiovisuel perçu si, et seulement si, le biais individuel était pris en compte. Ainsi, nous pourrions inclure les biais individuels des rats mesurés lors de tests psychométriques pour nos analyses LFP. Ceci permettrait de trier les rats avec un critère intrinsèque et spécifique de la perception de l'ordre temporel, et de caractériser de façon plus fine le rôle des activités oscillatoires de nos structures d'intérêt. Comme mentionné dans le chapitre précédent, nous avons enregistré les LFP durant le test de présentation de stimuli uniques (sous P3 et P4). Les résultats comportementaux montrent qu'il existe un biais de réponse différent lors de la présentation de ces stimuli entre P3 et P4. Durant P3, les rats répondent au stimulus A présenté seul comme étant le dernier perçu. Aucun biais de réponse n'est montré pour le stimulus visuel. Durant P4, les rats sont biaisés à répondre « VA » lors de la présentation de ces stimuli. Or, dans notre article les rats répondent au hasard pour ces types de stimuli (voir groupe 2). Il serait donc intéressant, dans un premier temps, de vérifier si les oscillations alpha pré-stimuli peuvent prédire l'ordre temporel chez le rat en prenant en compte le biais individuel, comme décrit dans les études de Grabot et collaborateurs. Si cet effet est trouvé, nous pourrions déterminer si les biais de réponses observées durant les tests de présentation de stimuli uniques sont reflétés dans les puissances des oscillations alpha pré-stimuli. Il serait possible que l'activité oscillatoire alpha, avant la présentation du stimulus unique, prédise le biais de perception et le comportement observé durant ce test en P3 et P4. Il est aussi possible que des fluctuations dans d'autres gammes de

fréquences soient prédictibles des performances des animaux. Dans l'étude de C. Martin et al. (2004) par exemple, des fluctuations de l'activité bêta dans le bulbe olfactif de rats semblaient prédire une reconnaissance correcte des odeurs. Dans notre cas, il serait possible que l'activité bêta prédise un appui levier correct durant les séances d'entraînements. Une autre question que l'on pourrait se poser est de savoir si les oscillations alpha pré-stimuli, impliquées dans les processus d'attention et de prédiction, sont sensibles à un effet séquentiel (influence de l'essai précédent) en plus d'être modulées par le biais individuel.

Outre les analyses de cohérence, qui permettent de visualiser la synchronisation d'une gamme de fréquence entre différentes structures, une analyse de « crossfrequency coupling » (CFC) pourrait également être réalisée. Le CFC permet de déterminer les interactions statistiques entre les oscillations de basses fréquences et celles de hautes fréquences impliquées dans un processus cognitif, tel que l'analyse de stimuli, la communication longue distance entre différentes structures et la représentation de multiples objets (Canolty & Knight, 2010; Hyafil et al., 2015). Durant l'apprentissage, une baisse du pourcentage de réponses correctes est systématiquement observée le premier jour d'apprentissage à un nouveau protocole, qu'il s'agisse d'une réduction de la durée du stimulus ou d'une réduction du SOA (montré dans la **figure 3.13)**. Cet effet est décrit pour les deux études présentées dans le chapitre 3. Or, nous avons enregistré les LFP durant le passage de P3 à P4 (correspondant à une réduction du SOA de 750 ms à 200 ms). Il serait particulièrement intéressant de réaliser une comparaison des modulations entre fréquences basses et hautes selon que les rats soient sous P3 ou P4. De plus, un couplage entre la phase des oscillations thêta et l'amplitude des oscillations gamma est décrit dans le CA3 durant un apprentissage (Canolty & Knight, 2010; Tort et al., 2009). Une étude a aussi montré que la force de couplage phase-amplitude pour ces fréquences d'oscillation augmentait en même temps que les performances des rats s'amélioraient durant l'apprentissage (Tort et al., 2009). Nous pourrions ainsi mesurer les CFC phase-amplitude pour les fréquences thêta et gamma dans le CA3 durant l'apprentissage P4.

Pour finir, comme mentionné dans l'introduction générale, l'ordre temporel est perturbé dans certaines pathologies telles que la schizophrénie, les troubles du spectre autistique et la dyslexie. Or, l'utilisation de molécules antagonistes des récepteurs NMDA (N-methyl-D-aspartate), telles que le MK-801 (dizocilpine maléate), a été décrite comme induisant des symptômes schizophréniques (Eyjolfsson et al., 2006; Faure et al., 2018; Rung et al., 2005). Il serait intéressant de définir si un lien direct existe entre l'inhibition des récepteurs NMDA et une perturbation du traitement de l'ordre temporel. Durant cette thèse, nous avons réalisé une étude pharmacologique

avec administration de MK-801 sur des rats, 30 minutes avant le début de tests psychométriques. Dans un premier temps, cette injection a été réalisée sur les rats du groupe 1 et du groupe 2 à la fin de l'expérience rapportée dans l'article. Nous n'avons trouvé aucune différence entre nos deux groupes. Cependant, nous avons observé une perturbation de la perception de l'ordre temporel qui était dépendante de la dose de MK-801 injectée. Plus la dose de MK-801 injectée était forte et plus la perception de l'ordre temporel de stimuli ayant un SOA de 200 ms était mauvaise. Il semblerait donc que le MK-801 perturbe, de manière générale, la perception des stimuli audiovisuels et leur traitement. Dans un second temps, nous avons injecté du MK-801 (0,06 mg/kg) à des rats, puis enregistré les LFP durant la réalisation du test psychométrique. L'analyse de ces résultats permettrait de préciser l'effet de cette drogue sur l'activité neuronale durant le jugement de l'ordre temporel.

Cette thèse a donc permis la mise en place d'une tâche comportementale pour l'étude du jugement de l'ordre temporel chez le rat, avec des caractéristiques similaires à celles observées chez l'Homme. Nous avons également montré l'implication du cortex prélimbique dans le processus de traitement de l'ordre temporel. Ces résultats viennent s'ajouter aux rares études réalisées jusqu'à maintenant sur ce sujet chez le rat. Bien entendu, de nombreuses questions restent non élucidées, notamment le rôle des autres structures et réseaux impliqués dans ce traitement. L'utilisation de la tâche comportementale décrite dans ce mémoire constitue une méthode prometteuse pour répondre à ces questions.

Références

Abraham, W. C., Logan, B., Greenwood, J. M., & Dragunow, M. (2002). Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the Hippocampus. *Journal of Neuroscience*, *22*(21), 9626–9634. https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-21-09626.2002

Ährlund-Richter, S., Xuan, Y., van Lunteren, J. A., Kim, H., Ortiz, C., Pollak Dorocic, I., Meletis, K., & Carlén, M. (2019). A whole-brain atlas of monosynaptic input targeting four different cell types in the medial prefrontal cortex of the mouse. *Nature Neuroscience*, *22*(4), 657–668. https://doi.org/10.1038/s41593-019-0354-y

Alais, D., & Carlile, S. (2005). Synchronizing to real events: Subjective audiovisual alignment scales with perceived auditory depth and speed of sound. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(6), 2244–2247. https://doi.org/10.1073/pnas.0407034102

Alherz, F., Alherz, M., & Almusawi, H. (2017). NMDAR hypofunction and somatostatin-expressing GABAergic interneurons and receptors: A newly identified correlation and its effects in schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, *8*, 1–6. https://doi.org/10.1016/j.scog.2017.02.001

Allan, L. G. (1975). The relationship between judgments of successiveness. *Perception & Psychophysics*, *18*(1), 29–36. https://doi.org/10.3758/BF03199363

Allan, L. G. (1978). The attention switching model: Implications for research in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *14*(C), 195–202. https://doi.org/10.1016/0022-3956(78)90022-5

Allan, L. G., & Kristofferson, A. B. (1974). Successiveness discrimination: Two models. *Perception & Psychophysics*, *15*(1), 37–46. https://doi.org/10.3758/BF03205825

Allen, T. A., Salz, D. M., McKenzie, S., & Fortin, N. J. (2016). Nonspatial sequence coding in CA1 neurons. *Journal of Neuroscience*, *36*(5), 1547–1563. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2874-15.2016

Ashe, J., Lungu, O. V., Basford, A. T., & Lu, X. (2006). Cortical control of motor sequences. *Current Opinion in Neurobiology*, *16*(2), 213–221. https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.03.008

Bachevalier, J., Meunier, M., Lu, M. X., & Ungerleider, L. G. (1997). Thalamic and temporal cortex input to medial prefrontal cortex in rhesus monkeys. *Experimental Brain Research*, *115*(3), 430–444. https://doi.org/10.1007/PL00005713

Bacon, S. J., Headlam, A. J. N., Gabbott, P. L. A., & Smith, A. D. (1996). Amygdala input to medial

prefrontal cortex (mPFC) in the rat: A light and electron microscope study. *Brain Research*, *720*(1–2), 211–219. https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00155-2

Balci, F., & Simen, P. (2016). A decision model of timing. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *8*, 94–101. https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.02.002

Baldo, M. V. C., Cravo, A. M., & Haddad, H. (2007). The time of perception and the other way around. *Spanish Journal of Psychology*, *10*(2), 258–265. https://doi.org/10.1017/S1138741600006521

Barnes, C. A. (1988). Spatial learning and memory processes: the search for their neurobiological mechanisms in the rat. *Trends in Neurosciences*, *11*(4), 163–169. https://doi.org/10.1016/0166-2236(88)90143-9

Baron, J., & Health, M. (1969). Temporal ROC curves and the psychological moment. *Psychonomic Science*, *15*(6), 299–300. https://doi.org/10.3758/BF03336309

Basharat, A., Adams, M. S., Staines, W. R., & Barnett-cowan, M. (2018). *Simultaneity and Temporal Order Judgments Are Coded Differently and Change With Age : An Event-Related Potential Study*. *12*(April), 1–15. https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00015

Battelli, L., Cavanagh, P., Martini, P., & Barton, J. J. S. (2003). Bilateral deficits of transient visual attention in right parietal patients. *Brain*, *126*(10), 2164–2174. https://doi.org/10.1093/brain/awg221

Battelli, L., Pascual-leone, & Cavanagh, P. (2007). *The 'when' pathway of the right parietal lobe*. *1*(3), 233–245. https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.01.002.The

Baumann, O., Borra, R. J., Bower, J. M., Cullen, K. E., Habas, C., Ivry, R. B., Leggio, M., Mattingley, J. B., Molinari, M., Moulton, E. A., Paulin, M. G., Pavlova, M. A., Schmahmann, J. D., & Sokolov, A. A. (2015). Consensus Paper: The Role of the Cerebellum in Perceptual Processes. *Cerebellum*, *14*(2), 197–220. https://doi.org/10.1007/s12311-014-0627-7

Behrendt, R., & Young, C. (2005). *Hallucinations in schizophrenia , sensory impairment , and brain disease : A unifying model*. *2004*, 771–830.

Bell, A. B., Percival, D. B., Walden, A. T., Journal, S., Statistics, G., & Mar, N. (2016). *Interface Foundation of America Calculating Thomson ' s Spectral Multitapers by Inverse Iteration Calculating Thomson ' s Spectral Multitapers by Inverse Iteration*. *2*(1), 119–130.

Bellgrove, M. A., Mattingley, J. B., Hawi, Z., Mullins, C., Kirley, A., Gill, M., & Robertson, I. H. (2006). Impaired Temporal Resolution of Visual Attention and Dopamine Beta Hydroxylase Genotype in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, *60*(10), 1039–1045.

https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.062

Benchenane, K., Tiesinga, P. H., & Battaglia, F. P. (2011). Oscillations in the prefrontal cortex: A gateway to memory and attention. *Current Opinion in Neurobiology*, *21*(3), 475–485. https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.01.004

Benes, F. M., & Berretta, S. (2001). GABAergic interneurons: Implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, *25*(1), 1–27. https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00225-1

Bernasconi, F., Manuel, A. L., Murray, M. M., & Spierer, L. (2011). Pre-stimulus beta oscillations within left posterior sylvian regions impact auditory temporal order judgment accuracy. *International Journal of Psychophysiology*, *79*(2), 244–248. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.10.017

Binder, M. (2015). NEURAL CORRELATES OF AUDIOVISUAL TEMPORAL PROCESSING – COMPARISON OF TEMPORAL ORDER AND SIMULTANEITY JUDGMENTS. *Neuroscience*, *300*, 432–447. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.011

Blot, K., Bai, J., & Otani, S. (2013). The effect of non-competitive NMDA receptor antagonist MK-801 on neuronal activity in rodent prefrontal cortex: An animal model for cognitive symptoms of schizophrenia. *Journal of Physiology Paris*, *107*(6), 448–451. https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.04.003

Blum, B. ., & Mann, J. . (2002). The GABAergic system in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *5*, 159–179. https://doi.org/10.1017?S1461145702002894

Bohne, P., Schwarz, M. K., Herlitze, S., & Mark, M. D. (2019). A New Projection From the Deep Cerebellar Nuclei to the Hippocampus via the Ventrolateral and Laterodorsal Thalamus in Mice. *Frontiers in Neural Circuits*, *13*(August), 1–19. https://doi.org/10.3389/fncir.2019.00051

Boring, E. G. (1950). *A History Of Experimental Psychology* (p. 700).

Boring, E. G. (1953). A history of introspection. *Psychological Bulletin*, *50*(3).

Bramley, N. R., Gerstenberg, T., Mayrhofer, R., & Lagnado, D. A. (2018). Time in causal structure learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, *44*(12), 1880–1910. https://doi.org/10.1037/xlm0000548

Braun, I., Genius, J., Grunze, H., Bender, A., Möller, H. J., & Rujescu, D. (2007). Alterations of hippocampal and prefrontal GABAergic interneurons in an animal model of psychosis induced by NMDA receptor antagonism. *Schizophrenia Research*, *97*(1–3), 254–263. https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.05.005

Brenner, C. A., Krishnan, G. P., Vohs, J. L., Ahn, W., Hetrick, W. P., Morzorati, L., & Donnell, B. F. O. (2009). *Steady State Responses : Electrophysiological Assessment of Sensory Function in Schizophrenia*. *35*(6), 1065–1077. https://doi.org/10.1093/schbul/sbp091

Breska, A., & Ivry, R. B. (2018). Double dissociation of single-interval and rhythmic temporal prediction in cerebellar degeneration and Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *115*(48), 12283–12288. https://doi.org/10.1073/pnas.1810596115

Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Bielau, H., Bernstein, H. G., Steiner, J., Bogerts, B., Braun, K., Kumaratilake, J., Henneberg, M., & Gos, T. (2014). The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: Old fashioned, but still in vogue. *Frontiers in Psychiatry*, *5*(APR), 1–11. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00047

Broadbent, H. A., & Church, R. M. (1990). *Alternative representations of time, number, and rate**. *37*, 55–81.

Brudzynski, S. M. (2009). Communication of adult rats by ultrasonic vocalization: Biological, sociobiological, and neuroscience approaches. *ILAR Journal*, *50*(1), 43–50. https://doi.org/10.1093/ilar.50.1.43

Buehner, M. T., & May, J. (2003). Rethinking temporal contiguity and the judgement of causality: Effects of prior knowledge, experience, and reinforcement procedure. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A: Human Experimental Psychology*, *56 A*(5), 865–890. https://doi.org/10.1080/02724980244000675

Buhusi, C. V., & Meck, W. H. (2005). What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(10), 755–765. https://doi.org/10.1038/nrn1764

Bunsey, M., & Eichenbaum, H. (1996). Conservation of hippocampal memory function in rats and humans. *Nature*, *379*(6562), 255–257. https://doi.org/10.1038/379255a0

Burke, C. J., & Tobler, P. N. (2016). Time, Not Size, Matters for Striatal Reward Predictions to Dopamine. *Neuron*, *91*(1), 8–11. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.06.029

Bushara, K. O., Grafman, J., & Hallett, M. (2001). *Neural Correlates of Auditory – Visual Stimulus Onset Asynchrony Detection*. *21*(1), 300–304.

Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the Brain*.

Buzsáki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal olscillations in cortical networks. *Science*, *304*(5679), 1926–1929. https://doi.org/10.1126/science.1099745

Canolty, R. T., & Knight, R. T. (2010). The functional role of cross-frequency coupling. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(11), 506–515. https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.09.001

Capa, R. L., Duval, C. Z., Blaison, D., & Giersch, A. (2014). Patients with schizophrenia selectively impaired in temporal order judgments. *Schizophrenia Research*, *156*(1), 51–55. https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.001

Chassignolle, M., Jovanovic, L., Schmidt-Mutter, C., Behr, G., Giersch, A., & Coull, J. T. (2021). Dopamine precursor depletion in healthy volunteers impairs processing of duration but not temporal order. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *33*(5), 946–963. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01700

Chen, Y. C., & Spence, C. (2017). Assessing the role of the “unity assumption” on multisensory integration: A review. *Frontiers in Psychology*, *8*(MAR), 1–22. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00445

Cheung, M. M., Lau, C., Zhou, I. Y., Chan, K. C., Cheng, J. S., Zhang, J. W., Ho, L. C., & Wu, E. X. (2012). BOLD fMRI investigation of the rat auditory pathway and tonotopic organization. *NeuroImage*, *60*(2), 1205–1211. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.087

Christos, B., & Lagnado, D. (2016). Time Reordered: Causal perception Guides the Interpretation of Temporal Order Christos. *Cognition, 146, 58–66*, *53*(9), 1689–1699.

Chuhma, N., Mingote, S., Kalmbach, A., Yetnikoff, L., & Rayport, S. (2017). Heterogeneity in Dopamine Neuron Synaptic Actions Across the Striatum and Its Relevance for Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *81*(1), 43–51. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.002

Church, R. M. (1984). Properties of the Internal Clock. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *423*(1), 566–582. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23459.x

Colgin, L. L. (2013). *Mechanisms and Functions of Theta Rhythms*. *May*, 295–312. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170330

Corey, D. P., & Hudspeth, A. J. (1979). Response latency of vertebrate hair cells. *Biophysical Journal*, *26*(3), 499–506. https://doi.org/10.1016/S0006-3495(79)85267-4

Coull, J. T., Cheng, R. K., & Meck, W. H. (2011). Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology*, *36*(1), 3–25. https://doi.org/10.1038/npp.2010.113

Coyle, J. T. (2004). The GABA-glutamate connection in schizophrenia: Which is the proximate cause? *Biochemical Pharmacology*, *68*(8), 1507–1514. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.07.034

Cravo, A. M., Santos, K. M., Reyes, M. B., Caetano, M. S., & Claessens, P. M. E. (2017). Visual

Causality Judgments Correlate with the Phase of Alpha Oscillations. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *27:10*, *188*(December), 139. https://doi.org/10.1162/jocn

Creelman, C. (1962). Human Discrimination of Auditory Duration. *Journal of the Acoustical Society of America*, *34*(5), 582–593. https://doi.org/10.1121/1.1918172

Davie, C. A. (2008). A review of Parkinson's disease. *British Medical Bulletin*, *86*(1), 109–127. https://doi.org/10.1093/bmb/ldn013

Davis, B., Christie, J., & Rorden, C. (2009). Temporal Order Judgments Activate Temporal Parietal Junction. *Journal of Neuroscience*, *29*(10), 3182–3188. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5793-08.2009

Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*, *148*(11), 1474–1486. https://doi.org/10.1176/ajp.148.11.1474

de Boer-Schellekens, L., Eussen, M., & Vroomen, J. (2013). Diminished sensitivity of audiovisual temporal order in autism spectrum disorder. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *7*(FEBRUARY 2013), 1–8. https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00008

De Boer-Schellekens, L., Stekelenburg, J. J., Maes, J. P., Van Gool, A. R., & Vroomen, J. (2014). Sound improves diminished visual temporal sensitivity in schizophrenia. *Acta Psychologica*, *147*, 136–142. https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2013.06.013

Devan, B. D., Hong, N. S., & McDonald, R. J. (2011). Parallel associative processing in the dorsal striatum: Segregation of stimulus-response and cognitive control subregions. *Neurobiology of Learning and Memory*, *96*(2), 95–120. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.06.002

Devilbiss, D. M., Spencer, R. C., & Berridge, C. W. (2017). Stress Degrades Prefrontal Cortex Neuronal Coding of Goal-Directed Behavior. *Cerebral Cortex*, *27*(5), 2970–2983. https://doi.org/10.1093/cercor/bhw140

DeVito, L. M., & Eichenbaum, H. (2011). Memory for the order of events in specific sequences: Contributions of the hippocampus and medial prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, *31*(9), 3169–3175. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4202-10.2011

Dhamala. (2007). Multisensory Integration for Timing Engages Different Brain Networks. *NeuroImage*, *23*(1), 1–7. https://doi.org/10.1038/jid.2014.371

Dietrich, A., & Allen, J. D. (1998). Functional dissociation of the prefrontal cortex and the hippocampus in timing behavior. *Behavioral Neuroscience*, *112*(5), 1043–1047. https://doi.org/10.1037/0735-7044.112.5.1043

Domenech, P., & Koechlin, E. (2015). Executive control and decision-making in the prefrontal cortex. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *1*, 101–106. https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2014.10.007

Duan, L. Y., Horst, N. K., Cranmore, S. A. W., Horiguchi, N., Cardinal, R. N., Roberts, A. C., & Robbins, T. W. (2021). Controlling one's world: Identification of sub-regions of primate PFC underlying goal-directed behavior. *Neuron*, *109*(15), 2485-2498.e5. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.06.003

Dunlap, K. (1910). The complication experiment and related phenomena. *Psychological Review*, *17*(3), 157–191. https://doi.org/10.1037/h0073064

Durstewitz, D. (2003). Self-organizing neural integrator predicts interval times through climbing activity. *Journal of Neuroscience*, *23*(12), 5342–5353. https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-12-05342.2003

Dusek, J A, & Eichenbaum, H. (1997). *The hippocampus and memory for orderly stimulus relations*. *94*(June), 7109–7114.

Dusek, Jeffery A., & Eichenbaum, H. (1997). The hippocampus and memory for orderly stimulus relations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *94*(13), 7109–7114. https://doi.org/10.1073/pnas.94.13.7109

Eckert, M. (2004). Neuroanatomical markers for dyslexia: A review of dyslexia structural imaging studies. *Neuroscientist*, *10*(4), 362–371. https://doi.org/10.1177/1073858404263596

Eichenbaum, H. (2015). *Time Cells*. *15*(11), 732–744. https://doi.org/10.1038/nrn3827.Time

Ergorul, C., & Eichenbaum, H. (2004). The hippocampus and memory for "what," "where," and "when." *Learning and Memory*, *11*(4), 397–405. https://doi.org/10.1101/lm.73304

Eyjolfsson, E. M., Brenner, E., Kondziella, D., & Sonnewald, U. (2006). Repeated injection of MK801: An animal model of schizophrenia? *Neurochemistry International*, *48*(6–7), 541–546. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2005.11.019

Farmer, M. E., & Klein, R. M. (1995). The evidence for a temporal processing deficit linked to dyslexia: A review. *Psychonomic Bulletin & Review*, *2*(4), 460–493. https://doi.org/10.3758/BF03210983

Farovik, A., Dupont, L. M., & Eichenbaum, H. (2010a). Distinct roles for dorsal CA3 and CA1 in memory for sequential nonspatial events. *Learning and Memory*, *17*(1), 801–806. https://doi.org/10.1101/lm.1616209

Farovik, A., Dupont, L. M., & Eichenbaum, H. (2010b). Distinct roles for dorsal CA3 and CA1 in

memory for sequential nonspatial events. *Learning and Memory*, *17*(1), 801–806. https://doi.org/10.1101/lm.1616209

Faure, A., Nosjean, A., Pittaras, E., Duchêne, A., Andrieux, A., Gory-Fauré, S., Charvériat, M., & Granon, S. (2018). Dissociated features of social cognition altered in mouse models of schizophrenia: Focus on social dominance and acoustic communication. *Neuropharmacology*, *June*, 0–1. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.09.009

Feher da Silva, C., Morgero, K. C. S., Mota, A. M., Piemonte, M. E. P., & Baldo, M. V. C. (2015). Aging and Parkinson's disease as functional models of temporal order perception. *Neuropsychologia*, *78*, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.09.029

Fell, J., & Axmacher, N. (2011). *The role of phase synchronization in memory processes*. *12*(FEBRuARy). https://doi.org/10.1038/nrn2979

Ferino, F., Thierry, A. M., & Glowinski, J. (1987). Anatomical and electrophysiological evidence for a direct projection from ammon's horn to the medial prefrontal cortex in the rat. *Experimental Brain Research*, *65*(2), 421–426. https://doi.org/10.1007/BF00236315

Fortin, N. J., Agster, K. L., & Eichenbaum, H. B. (2002). Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events. *Nature Neuroscience*, *5*(5), 458–462. https://doi.org/10.1038/nn834.Critical

Foss-Feig, J. H., Kwakye, L. D., Cascio, C. J., Burnette, C. P., Kadivar, H., Stone, W. L., & Wallace, M. T. (2010). An extended multisensory temporal binding window in autism spectrum disorders. *Experimental Brain Research*, *203*(2), 381–389. https://doi.org/10.1007/s00221-010-2240-4

Foucher, J. R., Lacambre, M., Pham, B., Giersch, A., & Elliott, M. A. (2007). *Low time resolution in schizophrenia Lengthened windows of simultaneity for visual , auditory and bimodal stimuli*. *97*, 118–127. https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.08.013

Frith, U., & Happé, F. (1994). Autism: beyond "theory of mind." *Cognition*, *50*(1–3), 115–132. https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90024-8

Fuchs, T. (2007). *The Temporal Structure of Intentionality and Its Disturbance in Schizophrenia*. 229–235. https://doi.org/10.1159/000101365

Fugelsang, J. A., Roser, M. E., Corballis, P. M., Gazzaniga, M. S., & Dunbar, K. N. (2005). Brain mechanisms underlying perceptual causality. *Cognitive Brain Research*, *24*(1), 41–47. https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.12.001

Fujisaki, W., & Nishida, S. (2009). Audio-tactile superiority over visuo-tactile and audio-visual combinations in the temporal resolution of synchrony perception. *Experimental Brain*

Research, *198*(2–3), 245–259. https://doi.org/10.1007/s00221-009-1870-x

Fujisaki, W., Shimojo, S., Kashino, M., & Nishida, S. (2004). Recalibration of audiovisual simultaneity. *Nature Neuroscience*, *7*(7), 773–778. https://doi.org/10.1038/nn1268

Gabbott, P. L. A., Warner, T. A., Jays, P. R. L., Salway, P., & Busby, S. J. (2005). Prefrontal cortex in the rat: Projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. *Journal of Comparative Neurology*, *492*(2), 145–177. https://doi.org/10.1002/cne.20738

Gescheider, G. A. (1965). Cutaneous sound localization. *Journal of Experimental Psychology*, *70*(6), 617–625. https://doi.org/10.1037/h0022605

Gibbon, Church, M. (1984). *Scalar timing in memory* (Vol. 423).

Gibbon, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychological Review*, *84*(3), 279–325. https://doi.org/10.1037/0033-295X.84.3.279

Gibbon, J., & Ruth, R. (1969). Temporal order judgment and reaction time. *Science*, *4*, 413–415.

Giersch, A., Lalanne, L., Corves, C., Seubert, J., Shi, Z., Foucher, J., & Elliott, M. A. (2009). Extended visual simultaneity thresholds in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(4), 816–825. https://doi.org/10.1093/schbul/sbn016

Giersch, A., Poncelet, P. E., Capa, R. L., Martin, B., Duval, C. Z., Curzietti, M., Hoonacker, M., van Assche, M., & Lalanne, L. (2015). Disruption of information processing in schizophrenia: The time perspective. *Schizophrenia Research: Cognition*, *2*(2), 78–83. https://doi.org/10.1016/j.scog.2015.04.002

Gläscher, J., Adolphs, R., Damasio, H., Bechara, A., Rudrauf, D., Calamia, M., Paul, L. K., & Tranel, D. (2012). Lesion mapping of cognitive control and value-based decision making in the prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(36), 14681–14686. https://doi.org/10.1073/pnas.1206608109

Gouvêa, T. S., Monteiro, T., Motiwala, A., Soares, S., Machens, C., & Paton, J. J. (2015). Striatal dynamics explain duration judgments. *ELife*, *4*(December2015), 1–14. https://doi.org/10.7554/eLife.11386

Grabot, L., & Kayser, C. (2020). Alpha activity reflects the magnitude of an individual bias in human perception. *Journal of Neuroscience*, *40*(17), 3443–3454. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2359-19.2020

Grabot, L., Kösem, A., Azizi, L., & Wassenhove, V. Van. (2017). *Prestimulus Alpha Oscillations and the Temporal Sequencing of Audiovisual Events*. 1566–1582. https://doi.org/10.1162/jocn

Grabot, L., & Wassenhove, V. Van. (2017). Time Order as Psychological Bias. *Psychological Science*,

1–9. https://doi.org/10.1177/0956797616689369

Groenewegen HK, Berendse HW, Wolters JG, L. A. (1990). *The anatomical relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amygdala: evidence for a parallel organi- zation. In: Uylings HBM, Van Eden CG, De Bruin JPC, Corner MA, Feenstra MGP, editors. Progress in brain re*.

Happé, F. G. E. (1997). Central coherence and theory of mind in autism: Reading homographs in context. *British Journal of Developmental Psychology*, *15*(1), 1–12. https://doi.org/10.1111/j.2044-835x.1997.tb00721.x

Harrington, D. L., Castillo, G. N., Greenberg, P. A., Song, D. D., Lessig, S., Lee, R. R., & Rao, S. M. (2011). Neurobehavioral mechanisms of temporal processing deficits in Parkinson's disease. *PLoS ONE*, *6*(2). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017461

Hartcher-O'brian, J., Brighouse, C., & Levitan, C. A. (2016). the Pacemaker-Accumulator and Beat Frequency Models. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *8*, 268–275. https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.02.026.A

Henson, R. N. A., & Burgess, N. (1998). *Representations of Serial Order*. *January*, 283–300. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-1546-5_22

Hill, J. W., & Bliss, J. C. (1968). Perception of sequentially presented tactile point stimuli. *Perception & Psychophysics*, *4*(5), 289–295. https://doi.org/10.3758/BF03210517

Hirsh, I. J. (1959). Auditory perception of temporal order. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *31*(6), 759.

Hirsh, I. J., & Sherrick, C. E. (1961). Perceived order in different sense modalities. *Journal of Experimental Psychology*, *62*(5), 423–432. https://doi.org/10.1037/h0045283

Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - The final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(3), 549–562. https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006

Howes, O. D., McCutcheon, R., Owen, M. J., & Murray, R. M. (2017). The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *81*(1), 9–20. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.014

Hsieh, L., Ekstrom, A. D., & Ranganath, C. (2011). *Neural Oscillations Associated with Item and Temporal Order Maintenance in Working Memory*. *31*(30), 10803–10810. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0828-11.2011

Hubbard, T. L., Blessum, J. A., & Ruppel, S. E. (2001). Representational Momentum and Michotte's

(1946/1963) “Launching Effect” Paradigm. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, *27*(1), 294–301. https://doi.org/10.1037/0278-7393.27.1.294

Hyafil, A., Giraud, A., Fontolan, L., & Gutkin, B. (2015). Neural Cross-Frequency Coupling : Connecting Architectures , Mechanisms , and Functions. *Trends in Neurosciences*, *38*(11), 725–740. https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.09.001

Ivry, R. B., & Diener, H. C. (1991). Impaired velocity perception in patients with lesions of the cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *3*(4), 355–366. https://doi.org/10.1162/jocn.1991.3.4.355

Ivry, R. B., & Keele, S. W. (1989). Timing functions of the cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *1*(2), 136–152. https://doi.org/10.1162/jocn.1989.1.2.136

Ivry, R. B., Keele, S. W., & Diener, H. C. (1988). Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Experimental Brain Research*, *73*(1), 167–180. https://doi.org/10.1007/BF00279670

Ivry, Richard B., Spencer, R. M. C., Zelaznik, Howard, N., & Diedrichsen, J. (2002). cerebellum and event timing. *New York Academy Science*, *978*, 302–317. papers://5a68cd75-9e27-4626-8d94-057f1df96060/Paper/p1364

Jacques, A., Wright, A., Chaaya, N., Overell, A., Bergstrom, H. C., McDonald, C., Battle, A. R., & Johnson, L. R. (2018). Functional neuronal topography: A statistical approach to micro mapping neuronal location. *Frontiers in Neural Circuits*, *12*(October), 1–14. https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00084

Jarrard, L. E. (1993). On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behavioral and Neural Biology*, *60*(1), 9–26. https://doi.org/10.1016/0163-1047(93)90664-4

Jaśkowski, P., & Rusiak, P. (2008). Temporal order judgment in dyslexia. *Psychological Research*, *72*(1), 65–73. https://doi.org/10.1007/s00426-006-0093-z

Javitt, D. C. (2009). *Sensory Processing in Schizophrenia : Neither Simple nor Intact*. *35*(6), 1059–1064. https://doi.org/10.1093/schbul/sbp110

Jay, T. M., Glowinski, J., & Thierry, A. M. (1989). Selectivity of the hippocampal projection to the prelimbic area of the prefrontal cortex in the rat. *Brain Research*, *505*(2), 337–340. https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)91464-9

Jensen, O., & Colgin, L. L. (2007). *Cross-frequency coupling between neuronal oscillations*. *11*(7), 7–9.

Joliot, M., Ribary, U., & Llinás, R. (1994). Human oscillatory brain activity near 40 Hz coexists with

cognitive temporal binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*(24), 11748–11751. https://doi.org/10.1073/pnas.91.24.11748

Jones, C. R. G., Rosenkranz, K., Rothwell, J. C., & Jahanshahi, M. (2004). The right dorsolateral prefrontal cortex is essential in time reproduction: An investigation with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, *158*(3), 366–372. https://doi.org/10.1007/s00221-004-1912-3

Kanabus, M., Szeląg, E., Rojek, E., & Pöppel, E. (2002). Temporal order judgement for auditory and visual stimuli. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, *62*(4), 263–270.

Keele, S. W. (1990). Does the Cerebellum Provide a Common Computation for Diverse Tasks? A Timing Hypothesis" ANNALS NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 179–211.

Keetels, M., & Vroomen, J. (2007). No effect of auditory-visual spatial disparity on temporal recalibration. *Experimental Brain Research*, *182*(4), 559–565. https://doi.org/10.1007/s00221-007-1012-2

Keetels, M., & Vroomen, J. (2008). Temporal recalibration to tactile-visual asynchronous stimuli. *Neuroscience Letters*, *430*(2), 130–134. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.10.044

Keetels, M., & Vroomen, J. (2011). Perception of synchrony between the senses. In *The Neural Bases of Multisensory Processes* (Issue May 2014). https://doi.org/10.1201/b11092-12

Kesner, R. P., & Churchwell, J. C. (2011). An analysis of rat prefrontal cortex in mediating executive function. *Neurobiology of Learning and Memory*, *96*(3), 417–431. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.07.002

Kim, J., Ghim, J. W., Lee, J. H., & Jung, M. W. (2013). Neural correlates of interval timing in rodent prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, *33*(34), 13834–13847. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1443-13.2013

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*(NOV), 1–9. https://doi.org/10.3389/neuro.08.038.2009

King, A. J. (2005). Multisensory Integration: Strategies for Synchronization. *Current Biology*, *15*(9), 339–341. https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.04.022

Koch, G., Oliveri, M., Torriero, S., & Caltagirone, C. (2003). Underestimation of time perception after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, *60*(11), 1844–1846. https://doi.org/10.1212/WNL.60.11.1844

Kolb, B. (1984). Functions of the frontal cortex of the rat: a comparative review. *Brain Research*, *320*(1), 65–98.

Kolb, Bryan, & Walkey, J. (1987). Behavioural and anatomical studies of the posterior parietal cortex in the rat. *Behavioural Brain Research*, *23*(2), 127–145. https://doi.org/10.1016/0166-4328(87)90050-7

Komura, Y., Tamura, R., Uwano, T., Nishijo, H., Kaga, K., & Ono, T. (2001). Retrospective and prospective coding for predicted reward in the sensory thalamus. *Nature*, *412*(6846), 546–549. https://doi.org/10.1038/35087595

Körding, K. P., Beierholm, U., Ma, W. J., Quartz, S., Tenenbaum, J. B., & Shams, L. (2007). Causal inference in multisensory perception. *PLoS ONE*, *2*(9). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000943

Kosiba, R., & Logan, F. A. (1978). Differential trace conditioning to temporal compounds. *Animal Learning & Behavior*, *6*(2), 205–208. https://doi.org/10.3758/BF03209602

Kristofferson. (1967). *Successiveness Discrimination as a Two-State, Quantal Process Alfred*. *ii*, 1337–1340.

Krueger Fister, J., Stevenson, R. A., Nidiffer, A. R., Barnett, Z. P., & Wallace, M. T. (2016). Stimulus intensity modulates multisensory temporal processing. *Neuropsychologia*, *88*, 92–100. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.02.016

Kruger, M. C. (2021). Ultrasonic Hearing in Cats and Other Terrestrial Mammals. *Acoustics Today*, *17*(1), 18. https://doi.org/10.1121/at.2021.17.1.18

Kulashekhar, S., Pekkola, J., Palva, J. M., & Palva, S. (2016). The role of cortical beta oscillations in time estimation. *Human Brain Mapping*, *37*(9), 3262–3281. https://doi.org/10.1002/hbm.23239

Kwakye, L. D., Foss-Feig, J. H., Cascio, C. J., Stone, W. L., & Wallace, M. T. (2011). Altered auditory and multisensory temporal processing in autism spectrum disorders. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *4*(JANUARFY 2011), 1–11. https://doi.org/10.3389/fnint.2010.00129

Lamb, T. D., & Pugh Jr, E. N. (1992). A QUANTITATIVE ACCOUNT OF THE ACTIVATION STEPS INVOLVED IN PHOTOTRANSDUCTION IN AMPHIBIAN PHOTORECEPTORS Our description of phototransduction differs from previous models in providing a. *Journal of Physiology Chabre*, *449*, 719–758.

Lambrechts, A., Falter-Wagner, C. M., & van Wassenhove, V. (2018). Diminished neural resources allocation to time processing in Autism Spectrum Disorders. *NeuroImage: Clinical*, *17*(June

2017), 124–136. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.09.023

Lara, A. H., & Wallis, J. D. (2015). The role of prefrontal cortex in working memory: A mini review. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *9*(DEC), 1–7. https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00173

Lashley K.S. (1951). The problem of serial order in behavior. *Cerebral Mechanisms in Behavior*, *7*, 112–136.

Ledoux, J. E., Ruggiero, D. A., Forest, R., Stornetta, R., & Reis, D. J. (1987). Topographic organization of convergent projections to the thalamus from the inferior colliculus and spinal cord in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *264*(1), 123–146. https://doi.org/10.1002/cne.902640110

Leone, L. M., & Mccourt, M. E. (2015). *Dissociation of perception and action in audiovisual multisensory integration*. *42*, 2915–2922. https://doi.org/10.1111/ejn.13087

Lerousseau, J. P., Parise, C., Ernst, M. O., & Van Wassenhove, V. (2021). Multisensory correlation computations in the human brain uncovered by a time-resolved encoding model. *BioRxiv*, 2021.01.28.428606. https://doi.org/10.1101/2021.01.28.428606

Leszczynski, M. (2011). How does hippocampus contribute to working memory processing? *Frontiers in Human Neuroscience*, *5*(NOVEMBER), 1–2. https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00168

Linares, D., & Holcombe, A. O. (2014). *Differences in perceptual latency estimated from judgments of temporal order , simultaneity and duration are inconsistent*. *5*, 559–571.

Lisman, J. E., & Grace, A. A. (2005). The hippocampal-VTA loop: Controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*, *46*(5), 703–713. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.05.002

Lord, C., Elsabbagh, M., G, B., & Veenstra-Vanderweele, J. (2018). Autism spectrum disorder. *The Lancet*, *392*(10146), 275–292. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43153-6_10

Love, S. A., Petrini, K., Cheng, A., & Pollick, F. E. (2013). A Psychophysical Investigation of Differences between Synchrony and Temporal Order Judgments. *PLoS ONE*, *8*(1). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054798

Love, S. A., Petrini, K., Pernet, C. R., Latinus, M., & Pollick, F. E. (2018). Overlapping but divergent neural correlates underpinning audiovisual synchrony and temporal order judgments. *Frontiers in Human Neuroscience*, *12*(July), 1–11. https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00274

Maier, J. X., Di Luca, M., & Noppeney, U. (2011). Audiovisual Asynchrony Detection in Human Speech. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *37*(1), 245–

256. https://doi.org/10.1037/a0019952

Malmierca, M. S. (2003). The structure and physiology of the rat auditory system: An overview. *International Review of Neurobiology*, *56*, 147–211. https://doi.org/10.1016/S0074-7742(03)56005-6

Mangels, J. A., Ivry, R. B., & Shimizu, N. (1998). Dissociable contributions of the prefrontal and neocerebellar cortex to time perception. *Cognitive Brain Research*, *7*(1), 15–39. https://doi.org/10.1016/S0926-6410(98)00005-6

Manns, J. R., Howard, M. W., & Eichenbaum, H. (2007). *Article Gradual Changes in Hippocampal Activity Support Remembering the Order of Events*. 530–540. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.08.017

Martin, B., Giersch, A., Huron, C., & van Wassenhove, V. (2013). Temporal event structure and timing in schizophrenia: Preserved binding in a longer "now." *Neuropsychologia*, *51*(2), 358–371. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.002

Martin, C., Gervais, R., Hugues, E., Messaoudi, B., & Ravel, N. (2004). Learning Modulation of Odor-Induced Oscillatory Responses in the Rat Olfactory Bulb: A Correlate of Odor Recognition? *Journal of Neuroscience*, *24*(2), 389–397. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3433-03.2004

Matell, M. S., & Meck, W. H. (2000). Neuropsychological mechanisms of interval timing behavior. *BioEssays*, *22*(1), 94–103. https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-1878(200001)22:1<94::AID-BIES14>3.0.CO;2-E

Matell, M. S., & Meck, W. H. (2004). Cortico-striatal circuits and interval timing: Coincidence detection of oscillatory processes. *Cognitive Brain Research*, *21*(2), 139–170. https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.06.012

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*(4), 760–773. https://doi.org/10.1037/0735-7044.117.4.760

Matthews, N., Welch, L., Achtman, R., Fenton, R., & FitzGerald, B. (2016). Simultaneity and temporal order judgments exhibit distinct reaction times and training effects. *PLoS ONE*, *11*(1), 1–17. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145926

May, J. G., Williams, M. C., & Dunlap, W. P. (1988). Temporal order judgements in good and poor readers. *Neuropsychologia*, *26*(6), 917–924. https://doi.org/10.1016/0028-3932(88)90059-0

McCormick, D. A., & Bal, T. (1994). Sensory gating mechanisms of the thalamus. *Current Opinion in Neurobiology*, *4*(4), 550–556. https://doi.org/10.1016/0959-4388(94)90056-6

Meck, W. H., Church, R. M., & Matell, M. S. (2013). BEHAVIORAL NEUROSCIENCE AT 30 Hippocampus, Time, and Memory – A Retrospective Analysis. *Behavioral Neuroscience*, *127*(5), 642–654.

Meck, W. H., Penney, T. B., & Pouthas, V. (2008). Cortico-striatal representation of time in animals and humans. *Current Opinion in Neurobiology*, *18*(2), 145–152. https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.08.002

Mégevand, P., Molholm, S., Nayak, A., & Foxe, J. J. (2013). Recalibration of the Multisensory Temporal Window of Integration Results from Changing Task Demands. *PLoS ONE*, *8*(8). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071608

Meirhaeghe, N., Sohn, H., & Jazayeri, M. (2021). A precise and adaptive neural mechanism for predictive temporal processing in the frontal cortex. *Neuron*, *109*(18), 2995-3011.e5. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.08.025

Mello, G. B. M., Soares, S., & Paton, J. J. (2015). A scalable population code for time in the striatum. *Current Biology*, *25*(9), 1113–1122. https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.02.036

Merchant, H., Harrington, D. L., & Meck, W. H. (2013). Neural basis of the perception and estimation of time. *Annual Review of Neuroscience*, *36*(May), 313–336. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170349

Merchant, H., Pérez, O., Zarco, W., & Gámez, J. (2013). Interval tuning in the primate medial premotor cortex as a general timing mechanism. *Journal of Neuroscience*, *33*(21), 9082–9096. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5513-12.2013

Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2002). Basal-ganglia “projections” to the prefrontal cortex of the primate. *Cerebral Cortex*, *12*(9), 926–935. https://doi.org/10.1093/cercor/12.9.926

Miller, E. K., & Wallis, J. D. (2009). Executive Function and Higher-Order Cognition: Definition and Neural Substrates. *Encyclopedia of Neuroscience*, *4*, 99–104. https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00418-6

Miller, Earl K., Erickson, C. A., & Desimone, R. (1996). Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *Journal of Neuroscience*, *16*(16), 5154–5167. https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-16-05154.1996

Miller, Earl K, & Cohen, J. D. (2001). An integrate theory of PFC function. *Annual Review of Neuroscience*, *24*, 167–202. www.annualreviews.org

Milner, B. (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *British Medical Bulletin*, *27*(3), 272–277.

https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a070866

Miyazaki, M., Kadota, H., Matsuzaki, K. S., Takeuchi, S., Sekiguchi, H., Aoyama, T., & Kochiyama, T. (2016). Dissociating the neural correlates of tactile temporal order and simultaneity judgements. *Scientific Reports*, *6*(February), 1–10. https://doi.org/10.1038/srep23323

Moberget, T., & Ivry, R. B. (2019). Prediction, Psychosis, and the Cerebellum. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *4*(9), 820–831. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.06.001

Mollon, J., & Perkins, A. (1996). Errors of judgment and Greenwich in 1796. *Nature*, *380*, 101–102.

Montague, P. R., & Sejnowski, T. J. (1994). The predictive brain: Temporal coincidence and temporal order in synaptic learning mechanisms. *Learning Memory*, *1*(1), 1–33. https://doi.org/10.1101/lm.1.1.1

Morris, R. G. M., Garrud, P., Rawlins, J. N. P., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. In *Nature* (Vol. 297, Issue 5868, pp. 681–683). https://doi.org/10.1038/297681a0

Murakami, M., Vicente, M. I., Costa, G. M., & Mainen, Z. F. (2014). Neural antecedents of self-initiated actions in secondary motor cortex. *Nature Neuroscience*, *17*(11), 1574–1582. https://doi.org/10.1038/nn.3826

Müsseler, J., & Aschersleben, G. (1998). Localizing the first position of a moving stimulus: The Fröhlich effect and an attention-shifting explanation. *Perception and Psychophysics*, *60*(4), 683–695. https://doi.org/10.3758/BF03206055

Nakazawa, K, Zsiros, V., Jiang, Z., Nakao, K., Kolata, S., Zhang, S., & Belforte, J. (2012). GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. *Neuropharmacology*, *62*(3), 1574–1583. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.01.022.GABAergic

Nakazawa, Kazu, McHugh, T. J., Wilson, M. A., & Tonegawa, S. (2004). NMDA receptors, place cells and hippocampal spatial memory. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*(5), 361–372. https://doi.org/10.1038/nrn1385

Navarra, J., Vatakis, A., Zampini, M., Soto-Faraco, S., Humphreys, W., & Spence, C. (2005). Exposure to asynchronous audiovisual speech extends the temporal window for audiovisual integration. *Cognitive Brain Research*, *25*(2), 499–507. https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.07.009

Naya, Y., Chen, H., Yang, C., Suzuki, W. A., & Squire, L. R. (2017). Contributions of primate prefrontal cortex and medial temporal lobe to temporal-order memory. *Proceedings of the*

National Academy of Sciences of the United States of America, *114*(51), 13555–13560. https://doi.org/10.1073/pnas.1712711114

Nelson, A. J., Premji, A., Rai, N., Hoque, T., Tommerdahl, M., & Chen, R. (2012). Dopamine alters tactile perception in Parkinson's disease. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, *39*(1), 52–57. https://doi.org/10.1017/S0317167100012683

Nicolas, S. (2005). Wundt et la fondation en 1879 de son laboratoire. *L'année Psychologique*, *105*(1), 133–170. https://doi.org/10.3406/psy.2005.3823

Ninokura, Y., Mushiake, H., & Tanji, J. (2004). Integration of Temporal Order and Object Information in the Monkey Lateral Prefrontal Cortex. *Journal of Neurophysiology*, *91*(1), 555–560. https://doi.org/10.1152/jn.00694.2003

Noel, J. (2018). *Atypical audiovisual temporal function in autism and schizophrenia : similar phenotype , different cause*. *47*(November 2017), 1230–1241. https://doi.org/10.1111/ejn.13911

O'Keefe, J., Nadel, L., Keightley, S., & Kill, D. (1975). Fornix lesions selectively abolish place learning in the rat. *Experimental Neurology*, *48*(1), 152–166. https://doi.org/10.1016/0014-4886(75)90230-7

Olton, D. S., & Paras, B. C. (1979). Spatial memory and hippocampal function. *Neuropsychologia*, *17*(6), 669–682. https://doi.org/10.1016/0028-3932(79)90042-3

Onoe, H., Komori, M., Onoe, K., Takechi, H., Tsukada, H., & Watanabe, Y. (2001). Cortical networks recruited for time perception: A monkey positron emission tomography (PET) study. *NeuroImage*, *13*(1), 37–45. https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0670

Otsuru, N., Kamijo, K., Otsuki, T., Kojima, S., Miyaguchi, S., Saito, K., Inukai, Y., & Onishi, H. (2019). 10 Hz transcranial alternating current stimulation over posterior parietal cortex facilitates tactile temporal order judgment. *Behavioural Brain Research*, *368*(April), 111899. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111899

Parent, M. A., Wang, L., Su, J., Netoff, T., & Yuan, L. L. (2010). Identification of the hippocampal input to medial prefrontal cortex in vitro. *Cerebral Cortex*, *20*(2), 393–403. https://doi.org/10.1093/cercor/bhp108

Parto Dezfouli, M., Zarei, M., Constantinidis, C., & Daliri, M. R. (2021). Task-specific modulation of PFC activity for matching-rule governed decision-making. *Brain Structure and Function*, *226*(2), 443–455. https://doi.org/10.1007/s00429-020-02191-7

Pastore, R. E., & Farrington, S. M. (1996). Measuring the difference limen for identification of order of onset for complex auditory stimuli. *Perception and Psychophysics*, *58*(4), 510–526. https://doi.org/10.3758/BF03213087

Paton, J. J., & Buonomano, D. V. (2018). The Neural Basis of Timing: Distributed Mechanisms for Diverse Functions. *Neuron*, *98*(4), 687–705. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.03.045

Peters, Y. M., O'Donnell, P., & Carelli, R. M. (2005). Prefrontal cortical cell firing during maintenance, extinction, and reinstatement of goal-directed behavior for natural reward. *Synapse*, *56*(2), 74–83. https://doi.org/10.1002/syn.20129

Petrides, M. (1991). Functional specialization within the dorsolateral frontal cortex for serial order memory. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *246*(1317), 299–306. https://doi.org/10.1098/rspb.1991.0158

Petrides, Michael, & Milner, B. (1982). Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, *20*(3), 249–262. https://doi.org/10.1016/0028-3932(82)90100-2

Petrini, K., Holt, S. P., & Pollick, F. (2010). Expertise with multisensory events eliminates the effect of biological motion rotation on audiovisual synchrony perception. *Journal of Vision*, *10*(5), 1–14. https://doi.org/10.1167/10.5.2

Pfeuty, M., Ragot, R., & Pouthas, V. (2005). Relationship between CNV and timing of an upcoming event. *Neuroscience Letters*, *382*(1–2), 106–111. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.02.067

Picton, T. W., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S. A., Johnson, R., Miller, G. A., Ritter, W., Ruchkin, D. S., Rugg, M. D., & Taylor, M. J. (2000). Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: Recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*, *37*(2), 127–152. https://doi.org/10.1017/S0048577200000305

Pinto, L., & Dan, Y. (2015). Neuron. *Physiology & Behavior*, *87*(52), 437–450. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.021.

Poelmans, G., Engelen, J. J. M., Van Lent-Albrechts, J., Smeets, H. J., Schoenmakers, E., Franke, B., Buitelaar, J. K., Wuisman-Frerker, M., Erens, W., Steyaert, J., & Schrander-Stumpel, C. (2009). Identification of novel dyslexia candidate genes through the analysis of a chromosomal deletion. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *150*(1), 140–147. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30787

Poeppel, D., Idsardi, W. J., & Wassenhove, V. Van. (2008). *Speech perception at the interface of*

neurobiology and linguistics. *September 2007*, 1071–1086. https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2160

Poncelet, P. E., & Giersch, A. (2015). Tracking visual events in time in the absence of time perception: Implicit processing at the ms level. *PLoS ONE*, *10*(6), 1–24. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127106

Popa, L. S., & Ebner, T. J. (2019). Cerebellum, predictions and errors. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *12*(January), 1–13. https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00524

Pöppel, E. (1997). A hierarchical model of temporal perception. *Trends in Cognitive Sciences*, *1*(2), 56–61.

Pöppel, E., Schill, K., & Von Steinbüchel, N. (1990). Sensory integration within temporally neutral systems states: A hypothesis. *Naturwissenschaften*, *77*, 89–91.

Portfors, C. V. (2018). Processing of Ultrasonic Vocalizations in the Auditory Midbrain of Mice. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (1st ed., Vol. 25). Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809600-0.00007-X

Powers, A. R., Hillock, A. R., & Wallace, M. T. (2009). Perceptual training narrows the temporal window of multisensory binding. *Journal of Neuroscience*, *29*(39), 12265–12274. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3501-09.2009

Preibisch, S., Saalfeld, S., & Tomancak, P. (2009). Globally optimal stitching of tiled 3D microscopic image acquisitions. *Bioinformatics*, *25*(11), 1463–1465. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp184

R. Efron. (1963). Effect of handedness on the perception of Simultaneity and Temporal Order. *Brain*.

Rahnev, D. (2017). Top-Down Control of Perceptual Decision Making by the Prefrontal Cortex. *Current Directions in Psychological Science*, *26*(5), 464–469. https://doi.org/10.1177/0963721417709807

Ramus, F. (2014). Neuroimaging sheds new light on the phonological deficit in dyslexia. *Trends in Cognitive Sciences*, *18*(6), 274–275. https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.01.009

Rao, S. M., Mayer, A. R., & Harrington, D. L. (2001). The evolution of brain activation. *Nature*, *4*(3), 317–323.

Reep, R. L., Chandler, H. C., King, V., & Corwin, J. V. (1994). Rat posterior parietal cortex: topography of corticocortical and thalamic connections. *Experimental Brain Research*, *100*(1), 67–84. https://doi.org/10.1007/BF00227280

Reid Lyon, G., Shaywitz, S., & Shaywitz, B, A. (2003). A definition of Dyslexia. In *Child Psychology and Psychiatry Review* (Vol. 53, Issue 1, pp. 12–16). https://doi.org/10.1017/S1360641797001378

Remodes, M., & Schuman, E. M. (2004). Role for a cortical input to hippocampal area CA1 in the consolidation of a long-tem memory. *Nature*, *431*(7009), 699–703. https://doi.org/10.1038/nature02965

Renaudineau, S. (2010). Flexibilité fonctionnelle des cellules de lieu et mémoire spatiale: étude des mécanismes d'adaptation et des aspects moléculaires. *Thèse, Université d'Aix-Marseille I*.

Reutimann, J., Fusi, S., Senn, W., Yakovlev, V., & Zohary, E. (2001). A model of expectation effects in inferior temporal cortex. *Neurocomputing*, *38–40*, 1533–1540. https://doi.org/10.1016/S0925-2312(01)00551-3

Rey, V., De Martino, S., Espesser, R., & Habib, M. (2002). Temporal processing and phonological impairment in dyslexia: Effect of phoneme lengthening on order judgment of two consonants. *Brain and Language*, *80*(3), 576–591. https://doi.org/10.1006/brln.2001.2618

Roberts, B. M., Libby, L. A., Inhoff, M. C., & Ranganath, C. (2018). Brain activity related to working memory for temporal order and object information. *Behavioural Brain Research*, *354*(March 2017), 55–63. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.05.068

Robichon, F., Levrier, O., Farnarier, P., & Habib, M. (2000). Developmental dyslexia: Atypical cortical asymmetries and functional significance. *European Journal of Neurology*, *7*(1), 35–46. https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2000.00020.x

Romo, R., & Schultz, W. (1992). Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. *Experimental Brain Research*, *91*(3), 396–407. https://doi.org/10.1007/bf00227836

Rosenbaum, D. A., Cohen, R. G., Jax, S. A., Weiss, D. J., & van der Wel, R. (2007). The problem of serial order in behavior: Lashley's legacy. *Human Movement Science*, *26*(4), 525–554. https://doi.org/10.1016/j.humov.2007.04.001

Rousseau, R., Poirier, J., & Lemyre, L. (1983). Duration discrimination of empty time intervals marked by intermodal pulses. *Perception & Psychophysics*, *34*(6), 541–548. https://doi.org/10.3758/BF03205907

Ruff, S., Cardebat, D., Marie, N., & Démonet, J. F. (2002). Enhanced response of the left frontal cortex to slowed down speech in dyslexia: An fMRI study. *NeuroReport*, *13*(10), 1285–1289. https://doi.org/10.1097/00001756-200207190-00014

Rung, J. P., Carlsson, A., Markinhuhta, K. R., & Carlsson, M. L. (2005). (+)-MK-801 induced social withdrawal in rats; A model for negative symptoms of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *29*(5), 827–832. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.03.004

Salz, X. D. M., Tiganj, X. Z., Khasnabish, X. S., Kohley, X. A., Sheehan, X. D., Howard, M. W., & Eichenbaum, X. H. (2016). *Time Cells in Hippocampal Area CA3*. *36*(28), 7476–7484. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0087-16.2016

Sanford. (1888). Personal equations. *Sereal Untuk*, *51*(1), 51.

Save, E., & Poucet, B. (2009). Role of the parietal cortex in long-term representation of spatial information in the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, *91*(2), 172–178. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.08.005

Scerri, T. S., & Schulte-Körne, G. (2010). Genetics of developmental dyslexia. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *19*(3), 179–197. https://doi.org/10.1007/s00787-009-0081-0

Schindelin, J., Arganda-Carreras, I., Frise, E., Kaynig, V., Longair, M., Pietzsch, T., Preibisch, S., Rueden, C., Saalfeld, S., Schmid, B., Tinevez, J. Y., White, D. J., Hartenstein, V., Eliceiri, K., Tomancak, P., & Cardona, A. (2012). Fiji: An open-source platform for biological-image analysis. *Nature Methods*, *9*(7), 676–682. https://doi.org/10.1038/nmeth.2019

Schlerf, J., Ivry, R. B., & Diedrichsen, J. (2012). Encoding of sensory prediction errors in the human cerebellum. *Journal of Neuroscience*, *32*(14), 4913–4922. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4504-11.2012

Schormans, A. L., & Allman, B. L. (2018). *Behavioral Plasticity of Audiovisual Perception : Rapid Recalibration of Temporal Sensitivity but Not Perceptual Binding Following Adult-Onset Hearing Loss*. *12*(October), 1–18. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00256

Schormans, A. L., Scott, K. E., Vo, A. M. Q., Tyker, A., Typlt, M., Stolzberg, D., & Allman, B. L. (2017). Audiovisual Temporal Processing and Synchrony Perception in the Rat. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *10*(January), 1–18. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00246

Schormans, A. L., Typlt, M., & Allman, B. L. (2017). Crossmodal plasticity in auditory, visual and multisensory cortical areas following noise-induced hearing loss in adulthood. *Hearing Research*, *343*, 92–107. https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.06.017

Sellami, A., Shaam, A., Abed, A., Brayda-bruno, L., Etchamendy, N., & Valério, S. (2017). *Temporal binding function of dorsal CA1 is critical for declarative memory formation*. https://doi.org/10.1073/pnas.1619657114

Shinonaga, Y., Takada, M., & Mizuno, N. (1994). Topographic Organization of Collateral From the Basolateral Nucleus To Both the Prefrontal Nucleus Accumbens in the Rat. *Neuroscience*, *58*(2), 389–397.

Shore, D. I., Gray, K., Spry, E., & Spence, C. (2005). Spatial modulation of tactile temporal-order judgments. *Perception*, *34*(10), 1251–1262. https://doi.org/10.1068/p3313

Simpson, E. H., Kellendonk, C., & Kandel, E. (2010). A Possible Role for the Striatum in the Pathogenesis of the Cognitive Symptoms of Schizophrenia. *Neuron*, *65*(5), 585–596. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.014

Snyder, M. A., & Gao, W. J. (2013). NMDA hypofunction as a convergence point for progression and symptoms of schizophrenia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *7*(MAR), 1–12. https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00031

Sokolov, A. A., Miall, C. R., & Ivry, R. B. (2017). The Cerebellum: Adaptive Prediction for Movement and Cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, *21*(5), 313–332. https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.02.005.The

Spence, C., & Parise, C. (2010). Prior-entry: A review. *Consciousness and Cognition*, *19*(1), 364–379. https://doi.org/10.1016/j.concog.2009.12.001

St. Onge, J. R., Ahn, S., Phillips, A. G., & Floresco, S. B. (2012). Dynamic fluctuations in dopamine efflux in the prefrontal cortex and nucleus accumbens during risk-based decision making. *Journal of Neuroscience*, *32*(47), 16880–16891. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3807-12.2012

St. Onge, J. R., & Floresco, S. B. (2010). Prefrontal cortical contribution to risk-based decision making. *Cerebral Cortex*, *20*(8), 1816–1828. https://doi.org/10.1093/cercor/bhp250

Stein, J. (2019). The current status of the magnocellular theory of developmental dyslexia. *Neuropsychologia*, *130*(September 2017), 66–77. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.03.022

Steiner, J., Brisch, R., Schiltz, K., Dobrowolny, H., Mawrin, C., Krzyżanowska, M., Bernstein, H. G., Jankowski, Z., Braun, K., Schmitt, A., Bogerts, B., & Gos, T. (2016). GABAergic system impairment in the hippocampus and superior temporal gyrus of patients with paranoid schizophrenia: A post-mortem study. *Schizophrenia Research*, *177*(1–3), 10–17. https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.02.018

Stekelenburg, J. J., & Vroomen, J. (2005). An event-related potential investigation of the time-course of temporal ventriloquism. *NeuroReport*, *16*(6), 641–644.

https://doi.org/10.1097/00001756-200504250-00025

Sternberg, S., & Knoll, R. L. (1973). The perception of temporal order: fundamental issues and a general model. *Attention and Performance IV*, 629–685. http://www.psych.upenn.edu/~saul/pto.pdf

Sternberg, S., Knoll, R. L., & Gates, B. a. (1971). Prior entry reexamined: Effect of attentional bias on order perception. In *Paper presented at the Psychonomic Society Meeting, November.*

Stevenson, R. A., Ghose, D., Krueger, J., Sarko, D. K., Altieri, N. A., Nidiffer, A. R., & Wallace, M. T. (2014). *Identifying and Quantifying Multisensory Integration : A Tutorial Review*. 707–730. https://doi.org/10.1007/s10548-014-0365-7

Stevenson, R. A., Park, S., Cochran, C., Mcintosh, L. G., Barense, M. D., Ferber, S., Wallace, M. T., & Nashville, S. S. (2018). *The associations between multisensory temporal processing on symptoms of schizophrenia*. *179*, 97–103. https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.09.035.The

Stevenson, R. A., Siemann, J. K., Schneider, B. C., Eberly, H. E., Woynaroski, T. G., Camarata, S. M., & Wallace, M. T. (2014). Multisensory temporal integration in autism spectrum disorders. *Journal of Neuroscience*, *34*(3), 691–697. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3615-13.2014

Stone Sybil A. (1926). Prior Entry in the Auditory-Tactual Complication. *The American Journal of Psychology*, *37*(2), 284–287.

Straube, B., & Chatterjee, A. (2010). Space and time in perceptual causality. *Frontiers in Human Neuroscience*, *4*(April), 1–10. https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00028

Sugita, Y., & Suzuki, Y. (2003). Implicit estimation of sound-arrival time. *Nature*, *421*(6926), 911. https://doi.org/10.1038/421911a

Swan, D., & Goswami, U. (1997). Picture naming deficits in developmental dyslexia: The phonelogical representations hypothesis. *Brain and Language*, *56*(3), 334–353. https://doi.org/10.1006/brln.1997.1855

Swanson, L. W. (1981). A direct projection from Ammon's horn to prefrontal cortex in the rat. *Brain Research*, *217*(1), 150–154. https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)90192-X

Szelag, E., Kowalska, J., Galkowski, T., & Pöppel, E. (2004). Temporal processing deficits in high-functioning children with autism. *British Journal of Psychology*, *95*(3), 269–282. https://doi.org/10.1348/0007126041528167

Tallal, P. (1973). *Defects of Non-Verbal Auditory Perception in Children with Developmental Aphasia*. *241*, 468–469.

Tallal, P. (1980). Auditory temporal perception, phonics, and reading disabilities in children. *Brain*

and Language, *9*(2), 182–198. https://doi.org/10.1016/0093-934X(80)90139-X

Tallot, L., & Doyère, V. (2020). *Neural encoding of time in the animal brain*. 146–163.

Tang, B., Luo, D., Yang, J., Xu, X. Y., Zhu, B. L., Wang, X. F., Yan, Z., & Chen, G. J. (2015). Modulation of AMPA receptor mediated current by nicotinic acetylcholine receptor in layer i neurons of rat prefrontal cortex. *Scientific Reports*, *5*(August). https://doi.org/10.1038/srep14099

Taylor, J. A., Klemfuss, N. M., & Ivry, R. B. (2010). An explicit strategy prevails when the cerebellum fails to compute movement errors. *Cerebellum*, *9*(4), 580–586. https://doi.org/10.1007/s12311-010-0201-x

Tecwyn, E. C., Bechlivanidis, C., Lagnado, D. A., Hoerl, C., Lorimer, S., Blakey, E., McCormack, T., & Buehner, M. J. (2020). Causality Influences Children's and Adults' Experience of Temporal Order. *Developmental Psychology*, *56*(4), 739–755. https://doi.org/10.1037/dev0000889

Terrace, H. S., & Mcgonigle, B. (1994). Memory and Representation of Serial Order by Children, Monkeys, and Pigeons. *Current Directions in Psychological Science*, *3*(6), 180–185. https://doi.org/10.1111/1467-8721.ep10770703

Thoenes, S., & Oberfeld, D. (2017). *Meta-analysis of time perception and temporal processing in schizophrenia: Differential e ff ects on precision and accuracy*. *54*(July 2016), 44–64. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.03.007

Thut, G., Miniussi, C., Gross, J., Miniussi, C., & Gross, J. (2012). The Functional Importance of Rhythmic Activity in the Brain Minireview. *Current Biology*, *22*(16), R658–R663. https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.06.061

Titchener, E. B. (1908). Lectures on the elementary psychology of feeling and attention. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *110*(9), 1689–1699.

Tort, A. B. L., Komorowski, R. W., Manns, J. R., Kopell, N. J., & Eichenbaum, H. (2009). Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(49), 20942–20947. https://doi.org/10.1073/pnas.0911331106

Tort, A. B. L., Kramer, M. A., Thorn, C., Gibson, D. J., Kubota, Y., Graybiel, A. M., & Kopell, N. J. (2008). Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(51), 20517–20522. https://doi.org/10.1073/pnas.0810524105

Treisman, M. (1963). Temporal discrimination and the indifference interval. *Psychological*

Monographs: General and Applied, *77*(13), 1–31.

Treisman, M., Faulkner, A., Naish, P. L., & Brogan, D. (1990). The internal clock: evidence for a temporal oscillator underlying time perception with some estimates of its characteristic frequency. *Perception*, *19*(6), 705–743. https://doi.org/10.1068/p190705

Tyll, S., Budinger, E., & Noesselt, T. (2011). Thalamic influences on multisensory integration. *Communicative and Integrative Biology*, *4*(4), 378–381. https://doi.org/10.4161/cib.15222

Van der Stigchel, S., & Nijboer, T. C. W. (2018). Temporal order judgements as a sensitive measure of the spatial bias in patients with visuospatial neglect. *Journal of Neuropsychology*, *12*(3), 427–441. https://doi.org/10.1111/jnp.12118

van Eden, C. G., & Uylings, H. B. M. (1985). Cytoarchitectonic development of the prefrontal cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *241*(3), 253–267. https://doi.org/10.1002/cne.902410302

Van Eijk, R. L. J., Kohlrausch, A., Juola, J. F., & Van De Par, S. (2008). Audiovisual synchrony and temporal order judgments: Effects of experimental method and stimulus type. *Perception and Psychophysics*, *70*(6), 955–968. https://doi.org/10.3758/PP.70.6.955

van Wassenhove, V. (2009). Minding time in an amodal representational space. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *364*(1525), 1815–1830. https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0023

Vatakis, A., Navarra, J., Soto-Faraco, S., & Spence, C. (2008). Audiovisual temporal adaptation of speech: Temporal order versus simultaneity judgments. *Experimental Brain Research*, *185*(3), 521–529. https://doi.org/10.1007/s00221-007-1168-9

Vatakis, A., & Spence, C. (2007). Crossmodal binding: Evaluating the “unity assumption” using audiovisual speech stimuli. *Perception and Psychophysics*, *69*(5), 744–756. https://doi.org/10.3758/BF03193776

Vertes, R. P. (2006). Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience*, *142*(1), 1–20. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.027

Vischer, M. W., Häusler, R., & Rouiller, E. M. (1994). Distribution of Fos-like immunoreactivity in the auditory pathway of the Sprague-Dawley rat elicited by cochlear electrical stimulation. *Neuroscience Research*, *19*(2), 175–185. https://doi.org/10.1016/0168-0102(94)90141-4

Vroomen, J., & Keetels, M. (2010). Perception of intersensory synchrony: a tutorial review. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *72*(4), 871–884. https://doi.org/10.3758/APP

Vroomen, J., Keetels, M., De Gelder, B., & Bertelson, P. (2004). Recalibration of temporal order perception by exposure to audio-visual asynchrony. *Cognitive Brain Research*, *22*(1), 32–35. https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.07.003

Wada, M., Moizumi, S., & Kitazawa, S. (2005). Temporal order judgment in mice. *Behavioural Brain Research*, *157*(1), 167–175. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.06.026

Wallace, M. T., & Stevenson, R. A. (2014). The construct of the multisensory temporal binding window and its dysregulation in developmental disabilities. *Neuropsychologia*, *64*, 105–123. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.08.005

Wallenstein, G. V, Eichenbaum, H., & Hasselmo, M. E. (1998). *The hippocampus as an associator of discontiguous events*. *21*(8), 317–323.

Wang, X. (2010). *Neurophysiological and Computational Principles of Cortical Rhythms in Cognition*. 1195–1268. https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2008.

Wassenhove, Virginie Van, Grant, K. W., & Poeppel, D. (2007). *Temporal window of integration in auditory-visual speech perception*. *November 2017*. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.001

Watson, T. C., Becker, N., Apps, R., & Jones, M. W. (2014). Back to front: Cerebellar connections and interactions with the prefrontal cortex. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *8*(FEB), 1–11. https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00004

Wayne Aldridge, J., & Berridge, K. C. (1998). Coding of serial order by neostriatal neurons: A “natural action” approach to movement sequence. *Journal of Neuroscience*, *18*(7), 2777–2787. https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-07-02777.1998

Welch, R. B., & Warren, D. H. (1980). Immediate perceptual response to intersensory discrepancy. *Psychological Bulletin*, *88*(3), 638–667. https://doi.org/10.1037/0033-2909.88.3.638

Wiener, M., Matell, M. S., & Coslett, H. B. (2011). Multiple mechanisms for temporal processing. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *5*(July), 1–3. https://doi.org/10.3389/fnint.2011.00031

Wittmann, M., & Pöppel, E. (1999). Temporal mechanisms of the brain as fundamentals of communication — with special reference to music perception and performance. *Musicae Scientiae*, *3*(1_suppl), 13–28. https://doi.org/10.1177/10298649000030s103

Woo, S. H., Kim, K. H., & Lee, K. M. (2009). The role of the right posterior parietal cortex in temporal order judgment. *Brain and Cognition*, *69*(2), 337–343. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.08.006

Woods, A. J., Hamilton, R. H., Kranjec, Alexander, Minhaus, Preet, Bikson, Marom, Yu, Jonathan, &

Chatterjee, Anjan. (2014). Space, Time, and Causality in the Human Brain Adam. *Bone*, *23*(1), 1–7. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.02.015.Space

Woods, A. J., Lehet, M., & Chatterjee, A. (2012). Context modulates the contribution of time and space in causal inference. *Frontiers in Psychology*, *3*(OCT), 1–9. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00371

Wundt, W. (1902). Principles of physiological psychology. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *110*(9), 1689–1699.

Xu, M., Zhang, S. Y., Dan, Y., & Poo, M. M. (2014). Representation of interval timing by temporally scalable firing patterns in rat prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(1), 480–485. https://doi.org/10.1073/pnas.1321314111

Yamamoto, S., & Kitazawa, S. (2001). Reversal of subjective temporal order due to arm crossing. *Nature Neuroscience*, *4*(7), 759–765. https://doi.org/10.1038/89559

Yoon, T., Okada, J., Jung, M. W., & Kim, J. J. (2008). Prefrontal cortex and hippocampus subserve different components of working memory in rats. *Learning and Memory*, *15*(3), 97–105. https://doi.org/10.1101/lm.850808

Yue, J., Li, P., Shi, L., Lin, X., Sun, H., & Lu, L. (2018). Clinical Enhanced temporal variability of amygdala-frontal functional connectivity in patients with schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, *18*(December 2017), 527–532. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.02.025

Zampini, M., Guest, S., Shore, D. I., & Spence, C. (2005). Audio-visual simultaneity judgments. *Perception and Psychophysics*, *67*(3), 531–544. https://doi.org/10.3758/BF03193329

Zhou, F. M., & Hablitz, J. J. (1996). Morphological properties of intracellularly labeled layer I neurons in rat neocortex. *Journal of Comparative Neurology*, *376*(2), 198–213. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19961209)376:2<198::AID-CNE3>3.0.CO;2-Z

Zhou, H. yu, Cai, X. lu, Weigl, M., Bang, P., Cheung, E. F. C., & Chan, R. C. K. (2018). Multisensory temporal binding window in autism spectrum disorders and schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *86*(October 2017), 66–76. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.12.013

Zvyagintsev, M., Parisi, C., & Mathiak, K. (2017). Temporal processing deficit leads to impaired multisensory binding in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, *22*(5), 361–372. https://doi.org/10.1080/13546805.2017.1331160

Abraham, W. C., Logan, B., Greenwood, J. M., & Dragunow, M. (2002). Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the Hippocampus. *Journal of Neuroscience*, *22*(21), 9626–9634. https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-21-09626.2002

Ährlund-Richter, S., Xuan, Y., van Lunteren, J. A., Kim, H., Ortiz, C., Pollak Dorocic, I., Meletis, K., & Carlén, M. (2019). A whole-brain atlas of monosynaptic input targeting four different cell types in the medial prefrontal cortex of the mouse. *Nature Neuroscience*, *22*(4), 657–668. https://doi.org/10.1038/s41593-019-0354-y

Alais, D., & Carlile, S. (2005). Synchronizing to real events: Subjective audiovisual alignment scales with perceived auditory depth and speed of sound. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(6), 2244–2247. https://doi.org/10.1073/pnas.0407034102

Alherz, F., Alherz, M., & Almusawi, H. (2017). NMDAR hypofunction and somatostatin-expressing GABAergic interneurons and receptors: A newly identified correlation and its effects in schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, *8*, 1–6. https://doi.org/10.1016/j.scog.2017.02.001

Allan, L. G. (1975). The relationship between judgments of successiveness. *Perception & Psychophysics*, *18*(1), 29–36. https://doi.org/10.3758/BF03199363

Allan, L. G. (1978). The attention switching model: Implications for research in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *14*(C), 195–202. https://doi.org/10.1016/0022-3956(78)90022-5

Allan, L. G., & Kristofferson, A. B. (1974). Successiveness discrimination: Two models. *Perception & Psychophysics*, *15*(1), 37–46. https://doi.org/10.3758/BF03205825

Allen, T. A., Salz, D. M., McKenzie, S., & Fortin, N. J. (2016). Nonspatial sequence coding in CA1 neurons. *Journal of Neuroscience*, *36*(5), 1547–1563. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2874-15.2016

Ashe, J., Lungu, O. V., Basford, A. T., & Lu, X. (2006). Cortical control of motor sequences. *Current Opinion in Neurobiology*, *16*(2), 213–221. https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.03.008

Bachevalier, J., Meunier, M., Lu, M. X., & Ungerleider, L. G. (1997). Thalamic and temporal cortex input to medial prefrontal cortex in rhesus monkeys. *Experimental Brain Research*, *115*(3), 430–444. https://doi.org/10.1007/PL00005713

Bacon, S. J., Headlam, A. J. N., Gabbott, P. L. A., & Smith, A. D. (1996). Amygdala input to medial

prefrontal cortex (mPFC) in the rat: A light and electron microscope study. *Brain Research*, *720*(1–2), 211–219. https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00155-2

Balci, F., & Simen, P. (2016). A decision model of timing. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *8*, 94–101. https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.02.002

Baldo, M. V. C., Cravo, A. M., & Haddad, H. (2007). The time of perception and the other way around. *Spanish Journal of Psychology*, *10*(2), 258–265. https://doi.org/10.1017/S1138741600006521

Barnes, C. A. (1988). Spatial learning and memory processes: the search for their neurobiological mechanisms in the rat. *Trends in Neurosciences*, *11*(4), 163–169. https://doi.org/10.1016/0166-2236(88)90143-9

Baron, J., & Health, M. (1969). Temporal ROC curves and the psychological moment. *Psychonomic Science*, *15*(6), 299–300. https://doi.org/10.3758/BF03336309

Basharat, A., Adams, M. S., Staines, W. R., & Barnett-cowan, M. (2018). *Simultaneity and Temporal Order Judgments Are Coded Differently and Change With Age : An Event-Related Potential Study*. *12*(April), 1–15. https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00015

Battelli, L., Cavanagh, P., Martini, P., & Barton, J. J. S. (2003). Bilateral deficits of transient visual attention in right parietal patients. *Brain*, *126*(10), 2164–2174. https://doi.org/10.1093/brain/awg221

Battelli, L., Pascual-leone, & Cavanagh, P. (2007). *The 'when' pathway of the right parietal lobe*. *1*(3), 233–245. https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.01.002.The

Baumann, O., Borra, R. J., Bower, J. M., Cullen, K. E., Habas, C., Ivry, R. B., Leggio, M., Mattingley, J. B., Molinari, M., Moulton, E. A., Paulin, M. G., Pavlova, M. A., Schmahmann, J. D., & Sokolov, A. A. (2015). Consensus Paper: The Role of the Cerebellum in Perceptual Processes. *Cerebellum*, *14*(2), 197–220. https://doi.org/10.1007/s12311-014-0627-7

Behrendt, R., & Young, C. (2005). *Hallucinations in schizophrenia , sensory impairment , and brain disease : A unifying model*. *2004*, 771–830.

Bell, A. B., Percival, D. B., Walden, A. T., Journal, S., Statistics, G., & Mar, N. (2016). *Interface Foundation of America Calculating Thomson ' s Spectral Multitapers by Inverse Iteration Calculating Thomson ' s Spectral Multitapers by Inverse Iteration*. *2*(1), 119–130.

Bellgrove, M. A., Mattingley, J. B., Hawi, Z., Mullins, C., Kirley, A., Gill, M., & Robertson, I. H. (2006). Impaired Temporal Resolution of Visual Attention and Dopamine Beta Hydroxylase Genotype in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, *60*(10), 1039–1045.

https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.062

Benchenane, K., Tiesinga, P. H., & Battaglia, F. P. (2011). Oscillations in the prefrontal cortex: A gateway to memory and attention. *Current Opinion in Neurobiology*, *21*(3), 475–485. https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.01.004

Benes, F. M., & Berretta, S. (2001). GABAergic interneurons: Implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, *25*(1), 1–27. https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00225-1

Bernasconi, F., Manuel, A. L., Murray, M. M., & Spierer, L. (2011). Pre-stimulus beta oscillations within left posterior sylvian regions impact auditory temporal order judgment accuracy. *International Journal of Psychophysiology*, *79*(2), 244–248. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.10.017

Binder, M. (2015). NEURAL CORRELATES OF AUDIOVISUAL TEMPORAL PROCESSING – COMPARISON OF TEMPORAL ORDER AND SIMULTANEITY JUDGMENTS. *Neuroscience*, *300*, 432–447. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.011

Blot, K., Bai, J., & Otani, S. (2013). The effect of non-competitive NMDA receptor antagonist MK-801 on neuronal activity in rodent prefrontal cortex: An animal model for cognitive symptoms of schizophrenia. *Journal of Physiology Paris*, *107*(6), 448–451. https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.04.003

Blum, B. ., & Mann, J. . (2002). The GABAergic system in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *5*, 159–179. https://doi.org/10.1017?S1461145702002894

Bohne, P., Schwarz, M. K., Herlitze, S., & Mark, M. D. (2019). A New Projection From the Deep Cerebellar Nuclei to the Hippocampus via the Ventrolateral and Laterodorsal Thalamus in Mice. *Frontiers in Neural Circuits*, *13*(August), 1–19. https://doi.org/10.3389/fncir.2019.00051

Boring, E. G. (1950). *A History Of Experimental Psychology* (p. 700).

Boring, E. G. (1953). A history of introspection. *Psychological Bulletin*, *50*(3).

Bramley, N. R., Gerstenberg, T., Mayrhofer, R., & Lagnado, D. A. (2018). Time in causal structure learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, *44*(12), 1880–1910. https://doi.org/10.1037/xlm0000548

Braun, I., Genius, J., Grunze, H., Bender, A., Möller, H. J., & Rujescu, D. (2007). Alterations of hippocampal and prefrontal GABAergic interneurons in an animal model of psychosis induced by NMDA receptor antagonism. *Schizophrenia Research*, *97*(1–3), 254–263. https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.05.005

Brenner, C. A., Krishnan, G. P., Vohs, J. L., Ahn, W., Hetrick, W. P., Morzorati, L., & Donnell, B. F. O. (2009). *Steady State Responses : Electrophysiological Assessment of Sensory Function in Schizophrenia*. *35*(6), 1065–1077. https://doi.org/10.1093/schbul/sbp091

Breska, A., & Ivry, R. B. (2018). Double dissociation of single-interval and rhythmic temporal prediction in cerebellar degeneration and Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *115*(48), 12283–12288. https://doi.org/10.1073/pnas.1810596115

Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Bielau, H., Bernstein, H. G., Steiner, J., Bogerts, B., Braun, K., Kumaratilake, J., Henneberg, M., & Gos, T. (2014). The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: Old fashioned, but still in vogue. *Frontiers in Psychiatry*, *5*(APR), 1–11. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00047

Broadbent, H. A., & Church, R. M. (1990). *Alternative representations of time, number, and rate**. *37*, 55–81.

Brudzynski, S. M. (2009). Communication of adult rats by ultrasonic vocalization: Biological, sociobiological, and neuroscience approaches. *ILAR Journal*, *50*(1), 43–50. https://doi.org/10.1093/ilar.50.1.43

Buehner, M. T., & May, J. (2003). Rethinking temporal contiguity and the judgement of causality: Effects of prior knowledge, experience, and reinforcement procedure. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A: Human Experimental Psychology*, *56 A*(5), 865–890. https://doi.org/10.1080/02724980244000675

Buhusi, C. V., & Meck, W. H. (2005). What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(10), 755–765. https://doi.org/10.1038/nrn1764

Bunsey, M., & Eichenbaum, H. (1996). Conservation of hippocampal memory function in rats and humans. *Nature*, *379*(6562), 255–257. https://doi.org/10.1038/379255a0

Burke, C. J., & Tobler, P. N. (2016). Time, Not Size, Matters for Striatal Reward Predictions to Dopamine. *Neuron*, *91*(1), 8–11. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.06.029

Bushara, K. O., Grafman, J., & Hallett, M. (2001). *Neural Correlates of Auditory – Visual Stimulus Onset Asynchrony Detection*. *21*(1), 300–304.

Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the Brain*.

Buzsáki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal olscillations in cortical networks. *Science*, *304*(5679), 1926–1929. https://doi.org/10.1126/science.1099745

Canolty, R. T., & Knight, R. T. (2010). The functional role of cross-frequency coupling. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(11), 506–515. https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.09.001

Capa, R. L., Duval, C. Z., Blaison, D., & Giersch, A. (2014). Patients with schizophrenia selectively impaired in temporal order judgments. *Schizophrenia Research*, *156*(1), 51–55. https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.001

Chassignolle, M., Jovanovic, L., Schmidt-Mutter, C., Behr, G., Giersch, A., & Coull, J. T. (2021). Dopamine precursor depletion in healthy volunteers impairs processing of duration but not temporal order. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *33*(5), 946–963. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01700

Chen, Y. C., & Spence, C. (2017). Assessing the role of the “unity assumption” on multisensory integration: A review. *Frontiers in Psychology*, *8*(MAR), 1–22. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00445

Cheung, M. M., Lau, C., Zhou, I. Y., Chan, K. C., Cheng, J. S., Zhang, J. W., Ho, L. C., & Wu, E. X. (2012). BOLD fMRI investigation of the rat auditory pathway and tonotopic organization. *NeuroImage*, *60*(2), 1205–1211. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.087

Christos, B., & Lagnado, D. (2016). Time Reordered: Causal perception Guides the Interpretation of Temporal Order Christos. *Cognition, 146, 58–66*, *53*(9), 1689–1699.

Chuhma, N., Mingote, S., Kalmbach, A., Yetnikoff, L., & Rayport, S. (2017). Heterogeneity in Dopamine Neuron Synaptic Actions Across the Striatum and Its Relevance for Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *81*(1), 43–51. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.002

Church, R. M. (1984). Properties of the Internal Clock. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *423*(1), 566–582. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23459.x

Colgin, L. L. (2013). *Mechanisms and Functions of Theta Rhythms*. *May*, 295–312. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170330

Corey, D. P., & Hudspeth, A. J. (1979). Response latency of vertebrate hair cells. *Biophysical Journal*, *26*(3), 499–506. https://doi.org/10.1016/S0006-3495(79)85267-4

Coull, J. T., Cheng, R. K., & Meck, W. H. (2011). Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology*, *36*(1), 3–25. https://doi.org/10.1038/npp.2010.113

Coyle, J. T. (2004). The GABA-glutamate connection in schizophrenia: Which is the proximate cause? *Biochemical Pharmacology*, *68*(8), 1507–1514. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.07.034

Cravo, A. M., Santos, K. M., Reyes, M. B., Caetano, M. S., & Claessens, P. M. E. (2017). Visual

Causality Judgments Correlate with the Phase of Alpha Oscillations. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *27:10*, *188*(December), 139. https://doi.org/10.1162/jocn

Creelman, C. (1962). Human Discrimination of Auditory Duration. *Journal of the Acoustical Society of America*, *34*(5), 582–593. https://doi.org/10.1121/1.1918172

Davie, C. A. (2008). A review of Parkinson's disease. *British Medical Bulletin*, *86*(1), 109–127. https://doi.org/10.1093/bmb/ldn013

Davis, B., Christie, J., & Rorden, C. (2009). Temporal Order Judgments Activate Temporal Parietal Junction. *Journal of Neuroscience*, *29*(10), 3182–3188. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5793-08.2009

Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*, *148*(11), 1474–1486. https://doi.org/10.1176/ajp.148.11.1474

de Boer-Schellekens, L., Eussen, M., & Vroomen, J. (2013). Diminished sensitivity of audiovisual temporal order in autism spectrum disorder. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *7*(FEBRUARY 2013), 1–8. https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00008

De Boer-Schellekens, L., Stekelenburg, J. J., Maes, J. P., Van Gool, A. R., & Vroomen, J. (2014). Sound improves diminished visual temporal sensitivity in schizophrenia. *Acta Psychologica*, *147*, 136–142. https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2013.06.013

Devan, B. D., Hong, N. S., & McDonald, R. J. (2011). Parallel associative processing in the dorsal striatum: Segregation of stimulus-response and cognitive control subregions. *Neurobiology of Learning and Memory*, *96*(2), 95–120. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.06.002

Devilbiss, D. M., Spencer, R. C., & Berridge, C. W. (2017). Stress Degrades Prefrontal Cortex Neuronal Coding of Goal-Directed Behavior. *Cerebral Cortex*, *27*(5), 2970–2983. https://doi.org/10.1093/cercor/bhw140

DeVito, L. M., & Eichenbaum, H. (2011). Memory for the order of events in specific sequences: Contributions of the hippocampus and medial prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, *31*(9), 3169–3175. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4202-10.2011

Dhamala. (2007). Multisensory Integration for Timing Engages Different Brain Networks. *NeuroImage*, *23*(1), 1–7. https://doi.org/10.1038/jid.2014.371

Dietrich, A., & Allen, J. D. (1998). Functional dissociation of the prefrontal cortex and the hippocampus in timing behavior. *Behavioral Neuroscience*, *112*(5), 1043–1047. https://doi.org/10.1037/0735-7044.112.5.1043

Domenech, P., & Koechlin, E. (2015). Executive control and decision-making in the prefrontal cortex. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *1*, 101–106. https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2014.10.007

Duan, L. Y., Horst, N. K., Cranmore, S. A. W., Horiguchi, N., Cardinal, R. N., Roberts, A. C., & Robbins, T. W. (2021). Controlling one's world: Identification of sub-regions of primate PFC underlying goal-directed behavior. *Neuron*, *109*(15), 2485-2498.e5. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.06.003

Dunlap, K. (1910). The complication experiment and related phenomena. *Psychological Review*, *17*(3), 157–191. https://doi.org/10.1037/h0073064

Durstewitz, D. (2003). Self-organizing neural integrator predicts interval times through climbing activity. *Journal of Neuroscience*, *23*(12), 5342–5353. https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-12-05342.2003

Dusek, J A, & Eichenbaum, H. (1997). *The hippocampus and memory for orderly stimulus relations*. *94*(June), 7109–7114.

Dusek, Jeffery A., & Eichenbaum, H. (1997). The hippocampus and memory for orderly stimulus relations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *94*(13), 7109–7114. https://doi.org/10.1073/pnas.94.13.7109

Eckert, M. (2004). Neuroanatomical markers for dyslexia: A review of dyslexia structural imaging studies. *Neuroscientist*, *10*(4), 362–371. https://doi.org/10.1177/1073858404263596

Eichenbaum, H. (2015). *Time Cells*. *15*(11), 732–744. https://doi.org/10.1038/nrn3827.Time

Ergorul, C., & Eichenbaum, H. (2004). The hippocampus and memory for "what," "where," and "when." *Learning and Memory*, *11*(4), 397–405. https://doi.org/10.1101/lm.73304

Eyjolfsson, E. M., Brenner, E., Kondziella, D., & Sonnewald, U. (2006). Repeated injection of MK801: An animal model of schizophrenia? *Neurochemistry International*, *48*(6–7), 541–546. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2005.11.019

Farmer, M. E., & Klein, R. M. (1995). The evidence for a temporal processing deficit linked to dyslexia: A review. *Psychonomic Bulletin & Review*, *2*(4), 460–493. https://doi.org/10.3758/BF03210983

Farovik, A., Dupont, L. M., & Eichenbaum, H. (2010a). Distinct roles for dorsal CA3 and CA1 in memory for sequential nonspatial events. *Learning and Memory*, *17*(1), 801–806. https://doi.org/10.1101/lm.1616209

Farovik, A., Dupont, L. M., & Eichenbaum, H. (2010b). Distinct roles for dorsal CA3 and CA1 in

memory for sequential nonspatial events. *Learning and Memory*, *17*(1), 801–806. https://doi.org/10.1101/lm.1616209

Faure, A., Nosjean, A., Pittaras, E., Duchêne, A., Andrieux, A., Gory-Fauré, S., Charvériat, M., & Granon, S. (2018). Dissociated features of social cognition altered in mouse models of schizophrenia: Focus on social dominance and acoustic communication. *Neuropharmacology*, *June*, 0–1. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.09.009

Feher da Silva, C., Morgero, K. C. S., Mota, A. M., Piemonte, M. E. P., & Baldo, M. V. C. (2015). Aging and Parkinson's disease as functional models of temporal order perception. *Neuropsychologia*, *78*, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.09.029

Fell, J., & Axmacher, N. (2011). *The role of phase synchronization in memory processes*. *12*(FEBRuARy). https://doi.org/10.1038/nrn2979

Ferino, F., Thierry, A. M., & Glowinski, J. (1987). Anatomical and electrophysiological evidence for a direct projection from ammon's horn to the medial prefrontal cortex in the rat. *Experimental Brain Research*, *65*(2), 421–426. https://doi.org/10.1007/BF00236315

Fortin, N. J., Agster, K. L., & Eichenbaum, H. B. (2002). Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events. *Nature Neuroscience*, *5*(5), 458–462. https://doi.org/10.1038/nn834.Critical

Foss-Feig, J. H., Kwakye, L. D., Cascio, C. J., Burnette, C. P., Kadivar, H., Stone, W. L., & Wallace, M. T. (2010). An extended multisensory temporal binding window in autism spectrum disorders. *Experimental Brain Research*, *203*(2), 381–389. https://doi.org/10.1007/s00221-010-2240-4

Foucher, J. R., Lacambre, M., Pham, B., Giersch, A., & Elliott, M. A. (2007). *Low time resolution in schizophrenia Lengthened windows of simultaneity for visual , auditory and bimodal stimuli*. *97*, 118–127. https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.08.013

Frith, U., & Happé, F. (1994). Autism: beyond "theory of mind." *Cognition*, *50*(1–3), 115–132. https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90024-8

Fuchs, T. (2007). *The Temporal Structure of Intentionality and Its Disturbance in Schizophrenia*. 229–235. https://doi.org/10.1159/000101365

Fugelsang, J. A., Roser, M. E., Corballis, P. M., Gazzaniga, M. S., & Dunbar, K. N. (2005). Brain mechanisms underlying perceptual causality. *Cognitive Brain Research*, *24*(1), 41–47. https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.12.001

Fujisaki, W., & Nishida, S. (2009). Audio-tactile superiority over visuo-tactile and audio-visual combinations in the temporal resolution of synchrony perception. *Experimental Brain*

Research, *198*(2–3), 245–259. https://doi.org/10.1007/s00221-009-1870-x

Fujisaki, W., Shimojo, S., Kashino, M., & Nishida, S. (2004). Recalibration of audiovisual simultaneity. *Nature Neuroscience*, *7*(7), 773–778. https://doi.org/10.1038/nn1268

Gabbott, P. L. A., Warner, T. A., Jays, P. R. L., Salway, P., & Busby, S. J. (2005). Prefrontal cortex in the rat: Projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. *Journal of Comparative Neurology*, *492*(2), 145–177. https://doi.org/10.1002/cne.20738

Gescheider, G. A. (1965). Cutaneous sound localization. *Journal of Experimental Psychology*, *70*(6), 617–625. https://doi.org/10.1037/h0022605

Gibbon, Church, M. (1984). *Scalar timing in memory* (Vol. 423).

Gibbon, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychological Review*, *84*(3), 279–325. https://doi.org/10.1037/0033-295X.84.3.279

Gibbon, J., & Ruth, R. (1969). Temporal order judgment and reaction time. *Science*, *4*, 413–415.

Giersch, A., Lalanne, L., Corves, C., Seubert, J., Shi, Z., Foucher, J., & Elliott, M. A. (2009). Extended visual simultaneity thresholds in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(4), 816–825. https://doi.org/10.1093/schbul/sbn016

Giersch, A., Poncelet, P. E., Capa, R. L., Martin, B., Duval, C. Z., Curzietti, M., Hoonacker, M., van Assche, M., & Lalanne, L. (2015). Disruption of information processing in schizophrenia: The time perspective. *Schizophrenia Research: Cognition*, *2*(2), 78–83. https://doi.org/10.1016/j.scog.2015.04.002

Gläscher, J., Adolphs, R., Damasio, H., Bechara, A., Rudrauf, D., Calamia, M., Paul, L. K., & Tranel, D. (2012). Lesion mapping of cognitive control and value-based decision making in the prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(36), 14681–14686. https://doi.org/10.1073/pnas.1206608109

Gouvêa, T. S., Monteiro, T., Motiwala, A., Soares, S., Machens, C., & Paton, J. J. (2015). Striatal dynamics explain duration judgments. *ELife*, *4*(December2015), 1–14. https://doi.org/10.7554/eLife.11386

Grabot, L., & Kayser, C. (2020). Alpha activity reflects the magnitude of an individual bias in human perception. *Journal of Neuroscience*, *40*(17), 3443–3454. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2359-19.2020

Grabot, L., Kösem, A., Azizi, L., & Wassenhove, V. Van. (2017). *Prestimulus Alpha Oscillations and the Temporal Sequencing of Audiovisual Events*. 1566–1582. https://doi.org/10.1162/jocn

Grabot, L., & Wassenhove, V. Van. (2017). Time Order as Psychological Bias. *Psychological Science*,

1–9. https://doi.org/10.1177/0956797616689369

Groenewegen HK, Berendse HW, Wolters JG, L. A. (1990). *The anatomical relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amygdala: evidence for a parallel organi- zation. In: Uylings HBM, Van Eden CG, De Bruin JPC, Corner MA, Feenstra MGP, editors. Progress in brain re*.

Happé, F. G. E. (1997). Central coherence and theory of mind in autism: Reading homographs in context. *British Journal of Developmental Psychology*, *15*(1), 1–12. https://doi.org/10.1111/j.2044-835x.1997.tb00721.x

Harrington, D. L., Castillo, G. N., Greenberg, P. A., Song, D. D., Lessig, S., Lee, R. R., & Rao, S. M. (2011). Neurobehavioral mechanisms of temporal processing deficits in Parkinson's disease. *PLoS ONE*, *6*(2). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017461

Hartcher-O'brian, J., Brighouse, C., & Levitan, C. A. (2016). the Pacemaker-Accumulator and Beat Frequency Models. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *8*, 268–275. https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.02.026.A

Henson, R. N. A., & Burgess, N. (1998). *Representations of Serial Order*. *January*, 283–300. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-1546-5_22

Hill, J. W., & Bliss, J. C. (1968). Perception of sequentially presented tactile point stimuli. *Perception & Psychophysics*, *4*(5), 289–295. https://doi.org/10.3758/BF03210517

Hirsh, I. J. (1959). Auditory perception of temporal order. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *31*(6), 759.

Hirsh, I. J., & Sherrick, C. E. (1961). Perceived order in different sense modalities. *Journal of Experimental Psychology*, *62*(5), 423–432. https://doi.org/10.1037/h0045283

Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - The final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(3), 549–562. https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006

Howes, O. D., McCutcheon, R., Owen, M. J., & Murray, R. M. (2017). The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *81*(1), 9–20. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.014

Hsieh, L., Ekstrom, A. D., & Ranganath, C. (2011). *Neural Oscillations Associated with Item and Temporal Order Maintenance in Working Memory*. *31*(30), 10803–10810. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0828-11.2011

Hubbard, T. L., Blessum, J. A., & Ruppel, S. E. (2001). Representational Momentum and Michotte's

(1946/1963) “Launching Effect” Paradigm. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, *27*(1), 294–301. https://doi.org/10.1037/0278-7393.27.1.294

Hyafil, A., Giraud, A., Fontolan, L., & Gutkin, B. (2015). Neural Cross-Frequency Coupling : Connecting Architectures , Mechanisms , and Functions. *Trends in Neurosciences*, *38*(11), 725–740. https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.09.001

Ivry, R. B., & Diener, H. C. (1991). Impaired velocity perception in patients with lesions of the cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *3*(4), 355–366. https://doi.org/10.1162/jocn.1991.3.4.355

Ivry, R. B., & Keele, S. W. (1989). Timing functions of the cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *1*(2), 136–152. https://doi.org/10.1162/jocn.1989.1.2.136

Ivry, R. B., Keele, S. W., & Diener, H. C. (1988). Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Experimental Brain Research*, *73*(1), 167–180. https://doi.org/10.1007/BF00279670

Ivry, Richard B., Spencer, R. M. C., Zelaznik, Howard, N., & Diedrichsen, J. (2002). cerebellum and event timing. *New York Academy Science*, *978*, 302–317. papers://5a68cd75-9e27-4626-8d94-057f1df96060/Paper/p1364

Jacques, A., Wright, A., Chaaya, N., Overell, A., Bergstrom, H. C., McDonald, C., Battle, A. R., & Johnson, L. R. (2018). Functional neuronal topography: A statistical approach to micro mapping neuronal location. *Frontiers in Neural Circuits*, *12*(October), 1–14. https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00084

Jarrard, L. E. (1993). On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behavioral and Neural Biology*, *60*(1), 9–26. https://doi.org/10.1016/0163-1047(93)90664-4

Jaśkowski, P., & Rusiak, P. (2008). Temporal order judgment in dyslexia. *Psychological Research*, *72*(1), 65–73. https://doi.org/10.1007/s00426-006-0093-z

Javitt, D. C. (2009). *Sensory Processing in Schizophrenia : Neither Simple nor Intact*. *35*(6), 1059–1064. https://doi.org/10.1093/schbul/sbp110

Jay, T. M., Glowinski, J., & Thierry, A. M. (1989). Selectivity of the hippocampal projection to the prelimbic area of the prefrontal cortex in the rat. *Brain Research*, *505*(2), 337–340. https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)91464-9

Jensen, O., & Colgin, L. L. (2007). *Cross-frequency coupling between neuronal oscillations*. *11*(7), 7–9.

Joliot, M., Ribary, U., & Llinás, R. (1994). Human oscillatory brain activity near 40 Hz coexists with

cognitive temporal binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*(24), 11748–11751. https://doi.org/10.1073/pnas.91.24.11748

Jones, C. R. G., Rosenkranz, K., Rothwell, J. C., & Jahanshahi, M. (2004). The right dorsolateral prefrontal cortex is essential in time reproduction: An investigation with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, *158*(3), 366–372. https://doi.org/10.1007/s00221-004-1912-3

Kanabus, M., Szeląg, E., Rojek, E., & Pöppel, E. (2002). Temporal order judgement for auditory and visual stimuli. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, *62*(4), 263–270.

Keele, S. W. (1990). Does the Cerebellum Provide a Common Computation for Diverse Tasks? A Timing Hypothesis" ANNALS NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 179–211.

Keetels, M., & Vroomen, J. (2007). No effect of auditory-visual spatial disparity on temporal recalibration. *Experimental Brain Research*, *182*(4), 559–565. https://doi.org/10.1007/s00221-007-1012-2

Keetels, M., & Vroomen, J. (2008). Temporal recalibration to tactile-visual asynchronous stimuli. *Neuroscience Letters*, *430*(2), 130–134. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.10.044

Keetels, M., & Vroomen, J. (2011). Perception of synchrony between the senses. In *The Neural Bases of Multisensory Processes* (Issue May 2014). https://doi.org/10.1201/b11092-12

Kesner, R. P., & Churchwell, J. C. (2011). An analysis of rat prefrontal cortex in mediating executive function. *Neurobiology of Learning and Memory*, *96*(3), 417–431. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.07.002

Kim, J., Ghim, J. W., Lee, J. H., & Jung, M. W. (2013). Neural correlates of interval timing in rodent prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, *33*(34), 13834–13847. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1443-13.2013

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*(NOV), 1–9. https://doi.org/10.3389/neuro.08.038.2009

King, A. J. (2005). Multisensory Integration: Strategies for Synchronization. *Current Biology*, *15*(9), 339–341. https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.04.022

Koch, G., Oliveri, M., Torriero, S., & Caltagirone, C. (2003). Underestimation of time perception after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, *60*(11), 1844–1846. https://doi.org/10.1212/WNL.60.11.1844

Kolb, B. (1984). Functions of the frontal cortex of the rat: a comparative review. *Brain Research*, *320*(1), 65–98.

Kolb, Bryan, & Walkey, J. (1987). Behavioural and anatomical studies of the posterior parietal cortex in the rat. *Behavioural Brain Research*, *23*(2), 127–145. https://doi.org/10.1016/0166-4328(87)90050-7

Komura, Y., Tamura, R., Uwano, T., Nishijo, H., Kaga, K., & Ono, T. (2001). Retrospective and prospective coding for predicted reward in the sensory thalamus. *Nature*, *412*(6846), 546–549. https://doi.org/10.1038/35087595

Körding, K. P., Beierholm, U., Ma, W. J., Quartz, S., Tenenbaum, J. B., & Shams, L. (2007). Causal inference in multisensory perception. *PLoS ONE*, *2*(9). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000943

Kosiba, R., & Logan, F. A. (1978). Differential trace conditioning to temporal compounds. *Animal Learning & Behavior*, *6*(2), 205–208. https://doi.org/10.3758/BF03209602

Kristofferson. (1967). *Successiveness Discrimination as a Two-State, Quantal Process Alfred*. *ii*, 1337–1340.

Krueger Fister, J., Stevenson, R. A., Nidiffer, A. R., Barnett, Z. P., & Wallace, M. T. (2016). Stimulus intensity modulates multisensory temporal processing. *Neuropsychologia*, *88*, 92–100. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.02.016

Kruger, M. C. (2021). Ultrasonic Hearing in Cats and Other Terrestrial Mammals. *Acoustics Today*, *17*(1), 18. https://doi.org/10.1121/at.2021.17.1.18

Kulashekhar, S., Pekkola, J., Palva, J. M., & Palva, S. (2016). The role of cortical beta oscillations in time estimation. *Human Brain Mapping*, *37*(9), 3262–3281. https://doi.org/10.1002/hbm.23239

Kwakye, L. D., Foss-Feig, J. H., Cascio, C. J., Stone, W. L., & Wallace, M. T. (2011). Altered auditory and multisensory temporal processing in autism spectrum disorders. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *4*(JANUARFY 2011), 1–11. https://doi.org/10.3389/fnint.2010.00129

Lamb, T. D., & Pugh Jr, E. N. (1992). A QUANTITATIVE ACCOUNT OF THE ACTIVATION STEPS INVOLVED IN PHOTOTRANSDUCTION IN AMPHIBIAN PHOTORECEPTORS Our description of phototransduction differs from previous models in providing a. *Journal of Physiology Chabre*, *449*, 719–758.

Lambrechts, A., Falter-Wagner, C. M., & van Wassenhove, V. (2018). Diminished neural resources allocation to time processing in Autism Spectrum Disorders. *NeuroImage: Clinical*, *17*(June

2017), 124–136. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.09.023

Lara, A. H., & Wallis, J. D. (2015). The role of prefrontal cortex in working memory: A mini review. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *9*(DEC), 1–7. https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00173

Lashley K.S. (1951). The problem of serial order in behavior. *Cerebral Mechanisms in Behavior*, *7*, 112–136.

Ledoux, J. E., Ruggiero, D. A., Forest, R., Stornetta, R., & Reis, D. J. (1987). Topographic organization of convergent projections to the thalamus from the inferior colliculus and spinal cord in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *264*(1), 123–146. https://doi.org/10.1002/cne.902640110

Leone, L. M., & Mccourt, M. E. (2015). *Dissociation of perception and action in audiovisual multisensory integration*. *42*, 2915–2922. https://doi.org/10.1111/ejn.13087

Lerousseau, J. P., Parise, C., Ernst, M. O., & Van Wassenhove, V. (2021). Multisensory correlation computations in the human brain uncovered by a time-resolved encoding model. *BioRxiv*, 2021.01.28.428606. https://doi.org/10.1101/2021.01.28.428606

Leszczynski, M. (2011). How does hippocampus contribute to working memory processing? *Frontiers in Human Neuroscience*, *5*(NOVEMBER), 1–2. https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00168

Linares, D., & Holcombe, A. O. (2014). *Differences in perceptual latency estimated from judgments of temporal order , simultaneity and duration are inconsistent*. *5*, 559–571.

Lisman, J. E., & Grace, A. A. (2005). The hippocampal-VTA loop: Controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*, *46*(5), 703–713. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.05.002

Lord, C., Elsabbagh, M., G, B., & Veenstra-Vanderweele, J. (2018). Autism spectrum disorder. *The Lancet*, *392*(10146), 275–292. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43153-6_10

Love, S. A., Petrini, K., Cheng, A., & Pollick, F. E. (2013). A Psychophysical Investigation of Differences between Synchrony and Temporal Order Judgments. *PLoS ONE*, *8*(1). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054798

Love, S. A., Petrini, K., Pernet, C. R., Latinus, M., & Pollick, F. E. (2018). Overlapping but divergent neural correlates underpinning audiovisual synchrony and temporal order judgments. *Frontiers in Human Neuroscience*, *12*(July), 1–11. https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00274

Maier, J. X., Di Luca, M., & Noppeney, U. (2011). Audiovisual Asynchrony Detection in Human Speech. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *37*(1), 245–

256. https://doi.org/10.1037/a0019952

Malmierca, M. S. (2003). The structure and physiology of the rat auditory system: An overview. *International Review of Neurobiology*, *56*, 147–211. https://doi.org/10.1016/S0074-7742(03)56005-6

Mangels, J. A., Ivry, R. B., & Shimizu, N. (1998). Dissociable contributions of the prefrontal and neocerebellar cortex to time perception. *Cognitive Brain Research*, *7*(1), 15–39. https://doi.org/10.1016/S0926-6410(98)00005-6

Manns, J. R., Howard, M. W., & Eichenbaum, H. (2007). *Article Gradual Changes in Hippocampal Activity Support Remembering the Order of Events*. 530–540. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.08.017

Martin, B., Giersch, A., Huron, C., & van Wassenhove, V. (2013). Temporal event structure and timing in schizophrenia: Preserved binding in a longer "now." *Neuropsychologia*, *51*(2), 358–371. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.002

Martin, C., Gervais, R., Hugues, E., Messaoudi, B., & Ravel, N. (2004). Learning Modulation of Odor-Induced Oscillatory Responses in the Rat Olfactory Bulb: A Correlate of Odor Recognition? *Journal of Neuroscience*, *24*(2), 389–397. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3433-03.2004

Matell, M. S., & Meck, W. H. (2000). Neuropsychological mechanisms of interval timing behavior. *BioEssays*, *22*(1), 94–103. https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-1878(200001)22:1<94::AID-BIES14>3.0.CO;2-E

Matell, M. S., & Meck, W. H. (2004). Cortico-striatal circuits and interval timing: Coincidence detection of oscillatory processes. *Cognitive Brain Research*, *21*(2), 139–170. https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.06.012

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*(4), 760–773. https://doi.org/10.1037/0735-7044.117.4.760

Matthews, N., Welch, L., Achtman, R., Fenton, R., & FitzGerald, B. (2016). Simultaneity and temporal order judgments exhibit distinct reaction times and training effects. *PLoS ONE*, *11*(1), 1–17. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145926

May, J. G., Williams, M. C., & Dunlap, W. P. (1988). Temporal order judgements in good and poor readers. *Neuropsychologia*, *26*(6), 917–924. https://doi.org/10.1016/0028-3932(88)90059-0

McCormick, D. A., & Bal, T. (1994). Sensory gating mechanisms of the thalamus. *Current Opinion in Neurobiology*, *4*(4), 550–556. https://doi.org/10.1016/0959-4388(94)90056-6

Meck, W. H., Church, R. M., & Matell, M. S. (2013). BEHAVIORAL NEUROSCIENCE AT 30 Hippocampus, Time, and Memory – A Retrospective Analysis. *Behavioral Neuroscience*, *127*(5), 642–654.

Meck, W. H., Penney, T. B., & Pouthas, V. (2008). Cortico-striatal representation of time in animals and humans. *Current Opinion in Neurobiology*, *18*(2), 145–152. https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.08.002

Mégevand, P., Molholm, S., Nayak, A., & Foxe, J. J. (2013). Recalibration of the Multisensory Temporal Window of Integration Results from Changing Task Demands. *PLoS ONE*, *8*(8). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071608

Meirhaeghe, N., Sohn, H., & Jazayeri, M. (2021). A precise and adaptive neural mechanism for predictive temporal processing in the frontal cortex. *Neuron*, *109*(18), 2995-3011.e5. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.08.025

Mello, G. B. M., Soares, S., & Paton, J. J. (2015). A scalable population code for time in the striatum. *Current Biology*, *25*(9), 1113–1122. https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.02.036

Merchant, H., Harrington, D. L., & Meck, W. H. (2013). Neural basis of the perception and estimation of time. *Annual Review of Neuroscience*, *36*(May), 313–336. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170349

Merchant, H., Pérez, O., Zarco, W., & Gámez, J. (2013). Interval tuning in the primate medial premotor cortex as a general timing mechanism. *Journal of Neuroscience*, *33*(21), 9082–9096. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5513-12.2013

Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2002). Basal-ganglia “projections” to the prefrontal cortex of the primate. *Cerebral Cortex*, *12*(9), 926–935. https://doi.org/10.1093/cercor/12.9.926

Miller, E. K., & Wallis, J. D. (2009). Executive Function and Higher-Order Cognition: Definition and Neural Substrates. *Encyclopedia of Neuroscience*, *4*, 99–104. https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00418-6

Miller, Earl K., Erickson, C. A., & Desimone, R. (1996). Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *Journal of Neuroscience*, *16*(16), 5154–5167. https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-16-05154.1996

Miller, Earl K, & Cohen, J. D. (2001). An integrate theory of PFC function. *Annual Review of Neuroscience*, *24*, 167–202. www.annualreviews.org

Milner, B. (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *British Medical Bulletin*, *27*(3), 272–277.

https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a070866

Miyazaki, M., Kadota, H., Matsuzaki, K. S., Takeuchi, S., Sekiguchi, H., Aoyama, T., & Kochiyama, T. (2016). Dissociating the neural correlates of tactile temporal order and simultaneity judgements. *Scientific Reports*, *6*(February), 1–10. https://doi.org/10.1038/srep23323

Moberget, T., & Ivry, R. B. (2019). Prediction, Psychosis, and the Cerebellum. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *4*(9), 820–831. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.06.001

Mollon, J., & Perkins, A. (1996). Errors of judgment and Greenwich in 1796. *Nature*, *380*, 101–102.

Montague, P. R., & Sejnowski, T. J. (1994). The predictive brain: Temporal coincidence and temporal order in synaptic learning mechanisms. *Learning Memory*, *1*(1), 1–33. https://doi.org/10.1101/lm.1.1.1

Morris, R. G. M., Garrud, P., Rawlins, J. N. P., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. In *Nature* (Vol. 297, Issue 5868, pp. 681–683). https://doi.org/10.1038/297681a0

Murakami, M., Vicente, M. I., Costa, G. M., & Mainen, Z. F. (2014). Neural antecedents of self-initiated actions in secondary motor cortex. *Nature Neuroscience*, *17*(11), 1574–1582. https://doi.org/10.1038/nn.3826

Müsseler, J., & Aschersleben, G. (1998). Localizing the first position of a moving stimulus: The Fröhlich effect and an attention-shifting explanation. *Perception and Psychophysics*, *60*(4), 683–695. https://doi.org/10.3758/BF03206055

Nakazawa, K, Zsiros, V., Jiang, Z., Nakao, K., Kolata, S., Zhang, S., & Belforte, J. (2012). GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. *Neuropharmacology*, *62*(3), 1574–1583. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.01.022.GABAergic

Nakazawa, Kazu, McHugh, T. J., Wilson, M. A., & Tonegawa, S. (2004). NMDA receptors, place cells and hippocampal spatial memory. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*(5), 361–372. https://doi.org/10.1038/nrn1385

Navarra, J., Vatakis, A., Zampini, M., Soto-Faraco, S., Humphreys, W., & Spence, C. (2005). Exposure to asynchronous audiovisual speech extends the temporal window for audiovisual integration. *Cognitive Brain Research*, *25*(2), 499–507. https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.07.009

Naya, Y., Chen, H., Yang, C., Suzuki, W. A., & Squire, L. R. (2017). Contributions of primate prefrontal cortex and medial temporal lobe to temporal-order memory. *Proceedings of the*

National Academy of Sciences of the United States of America, *114*(51), 13555–13560. https://doi.org/10.1073/pnas.1712711114

Nelson, A. J., Premji, A., Rai, N., Hoque, T., Tommerdahl, M., & Chen, R. (2012). Dopamine alters tactile perception in Parkinson's disease. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, *39*(1), 52–57. https://doi.org/10.1017/S0317167100012683

Nicolas, S. (2005). Wundt et la fondation en 1879 de son laboratoire. *L'année Psychologique*, *105*(1), 133–170. https://doi.org/10.3406/psy.2005.3823

Ninokura, Y., Mushiake, H., & Tanji, J. (2004). Integration of Temporal Order and Object Information in the Monkey Lateral Prefrontal Cortex. *Journal of Neurophysiology*, *91*(1), 555–560. https://doi.org/10.1152/jn.00694.2003

Noel, J. (2018). *Atypical audiovisual temporal function in autism and schizophrenia : similar phenotype , different cause*. *47*(November 2017), 1230–1241. https://doi.org/10.1111/ejn.13911

O'Keefe, J., Nadel, L., Keightley, S., & Kill, D. (1975). Fornix lesions selectively abolish place learning in the rat. *Experimental Neurology*, *48*(1), 152–166. https://doi.org/10.1016/0014-4886(75)90230-7

Olton, D. S., & Paras, B. C. (1979). Spatial memory and hippocampal function. *Neuropsychologia*, *17*(6), 669–682. https://doi.org/10.1016/0028-3932(79)90042-3

Onoe, H., Komori, M., Onoe, K., Takechi, H., Tsukada, H., & Watanabe, Y. (2001). Cortical networks recruited for time perception: A monkey positron emission tomography (PET) study. *NeuroImage*, *13*(1), 37–45. https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0670

Otsuru, N., Kamijo, K., Otsuki, T., Kojima, S., Miyaguchi, S., Saito, K., Inukai, Y., & Onishi, H. (2019). 10 Hz transcranial alternating current stimulation over posterior parietal cortex facilitates tactile temporal order judgment. *Behavioural Brain Research*, *368*(April), 111899. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111899

Parent, M. A., Wang, L., Su, J., Netoff, T., & Yuan, L. L. (2010). Identification of the hippocampal input to medial prefrontal cortex in vitro. *Cerebral Cortex*, *20*(2), 393–403. https://doi.org/10.1093/cercor/bhp108

Parto Dezfouli, M., Zarei, M., Constantinidis, C., & Daliri, M. R. (2021). Task-specific modulation of PFC activity for matching-rule governed decision-making. *Brain Structure and Function*, *226*(2), 443–455. https://doi.org/10.1007/s00429-020-02191-7

Pastore, R. E., & Farrington, S. M. (1996). Measuring the difference limen for identification of order of onset for complex auditory stimuli. *Perception and Psychophysics*, *58*(4), 510–526. https://doi.org/10.3758/BF03213087

Paton, J. J., & Buonomano, D. V. (2018). The Neural Basis of Timing: Distributed Mechanisms for Diverse Functions. *Neuron*, *98*(4), 687–705. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.03.045

Peters, Y. M., O'Donnell, P., & Carelli, R. M. (2005). Prefrontal cortical cell firing during maintenance, extinction, and reinstatement of goal-directed behavior for natural reward. *Synapse*, *56*(2), 74–83. https://doi.org/10.1002/syn.20129

Petrides, M. (1991). Functional specialization within the dorsolateral frontal cortex for serial order memory. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *246*(1317), 299–306. https://doi.org/10.1098/rspb.1991.0158

Petrides, Michael, & Milner, B. (1982). Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, *20*(3), 249–262. https://doi.org/10.1016/0028-3932(82)90100-2

Petrini, K., Holt, S. P., & Pollick, F. (2010). Expertise with multisensory events eliminates the effect of biological motion rotation on audiovisual synchrony perception. *Journal of Vision*, *10*(5), 1–14. https://doi.org/10.1167/10.5.2

Pfeuty, M., Ragot, R., & Pouthas, V. (2005). Relationship between CNV and timing of an upcoming event. *Neuroscience Letters*, *382*(1–2), 106–111. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.02.067

Picton, T. W., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S. A., Johnson, R., Miller, G. A., Ritter, W., Ruchkin, D. S., Rugg, M. D., & Taylor, M. J. (2000). Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: Recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*, *37*(2), 127–152. https://doi.org/10.1017/S0048577200000305

Pinto, L., & Dan, Y. (2015). Neuron. *Physiology & Behavior*, *87*(52), 437–450. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.021.

Poelmans, G., Engelen, J. J. M., Van Lent-Albrechts, J., Smeets, H. J., Schoenmakers, E., Franke, B., Buitelaar, J. K., Wuisman-Frerker, M., Erens, W., Steyaert, J., & Schrander-Stumpel, C. (2009). Identification of novel dyslexia candidate genes through the analysis of a chromosomal deletion. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *150*(1), 140–147. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30787

Poeppel, D., Idsardi, W. J., & Wassenhove, V. Van. (2008). *Speech perception at the interface of*

neurobiology and linguistics. *September 2007*, 1071–1086. https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2160

Poncelet, P. E., & Giersch, A. (2015). Tracking visual events in time in the absence of time perception: Implicit processing at the ms level. *PLoS ONE*, *10*(6), 1–24. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127106

Popa, L. S., & Ebner, T. J. (2019). Cerebellum, predictions and errors. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *12*(January), 1–13. https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00524

Pöppel, E. (1997). A hierarchical model of temporal perception. *Trends in Cognitive Sciences*, *1*(2), 56–61.

Pöppel, E., Schill, K., & Von Steinbüchel, N. (1990). Sensory integration within temporally neutral systems states: A hypothesis. *Naturwissenschaften*, *77*, 89–91.

Portfors, C. V. (2018). Processing of Ultrasonic Vocalizations in the Auditory Midbrain of Mice. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (1st ed., Vol. 25). Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809600-0.00007-X

Powers, A. R., Hillock, A. R., & Wallace, M. T. (2009). Perceptual training narrows the temporal window of multisensory binding. *Journal of Neuroscience*, *29*(39), 12265–12274. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3501-09.2009

Preibisch, S., Saalfeld, S., & Tomancak, P. (2009). Globally optimal stitching of tiled 3D microscopic image acquisitions. *Bioinformatics*, *25*(11), 1463–1465. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp184

R. Efron. (1963). Effect of handedness on the perception of Simultaneity and Temporal Order. *Brain*.

Rahnev, D. (2017). Top-Down Control of Perceptual Decision Making by the Prefrontal Cortex. *Current Directions in Psychological Science*, *26*(5), 464–469. https://doi.org/10.1177/0963721417709807

Ramus, F. (2014). Neuroimaging sheds new light on the phonological deficit in dyslexia. *Trends in Cognitive Sciences*, *18*(6), 274–275. https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.01.009

Rao, S. M., Mayer, A. R., & Harrington, D. L. (2001). The evolution of brain activation. *Nature*, *4*(3), 317–323.

Reep, R. L., Chandler, H. C., King, V., & Corwin, J. V. (1994). Rat posterior parietal cortex: topography of corticocortical and thalamic connections. *Experimental Brain Research*, *100*(1), 67–84. https://doi.org/10.1007/BF00227280

Reid Lyon, G., Shaywitz, S., & Shaywitz, B, A. (2003). A definition of Dyslexia. In *Child Psychology and Psychiatry Review* (Vol. 53, Issue 1, pp. 12–16). https://doi.org/10.1017/S1360641797001378

Remodes, M., & Schuman, E. M. (2004). Role for a cortical input to hippocampal area CA1 in the consolidation of a long-tem memory. *Nature*, *431*(7009), 699–703. https://doi.org/10.1038/nature02965

Renaudineau, S. (2010). Flexibilité fonctionnelle des cellules de lieu et mémoire spatiale: étude des mécanismes d'adaptation et des aspects moléculaires. *Thèse, Université d'Aix-Marseille I*.

Reutimann, J., Fusi, S., Senn, W., Yakovlev, V., & Zohary, E. (2001). A model of expectation effects in inferior temporal cortex. *Neurocomputing*, *38–40*, 1533–1540. https://doi.org/10.1016/S0925-2312(01)00551-3

Rey, V., De Martino, S., Espesser, R., & Habib, M. (2002). Temporal processing and phonological impairment in dyslexia: Effect of phoneme lengthening on order judgment of two consonants. *Brain and Language*, *80*(3), 576–591. https://doi.org/10.1006/brln.2001.2618

Roberts, B. M., Libby, L. A., Inhoff, M. C., & Ranganath, C. (2018). Brain activity related to working memory for temporal order and object information. *Behavioural Brain Research*, *354*(March 2017), 55–63. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.05.068

Robichon, F., Levrier, O., Farnarier, P., & Habib, M. (2000). Developmental dyslexia: Atypical cortical asymmetries and functional significance. *European Journal of Neurology*, *7*(1), 35–46. https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2000.00020.x

Romo, R., & Schultz, W. (1992). Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. *Experimental Brain Research*, *91*(3), 396–407. https://doi.org/10.1007/bf00227836

Rosenbaum, D. A., Cohen, R. G., Jax, S. A., Weiss, D. J., & van der Wel, R. (2007). The problem of serial order in behavior: Lashley's legacy. *Human Movement Science*, *26*(4), 525–554. https://doi.org/10.1016/j.humov.2007.04.001

Rousseau, R., Poirier, J., & Lemyre, L. (1983). Duration discrimination of empty time intervals marked by intermodal pulses. *Perception & Psychophysics*, *34*(6), 541–548. https://doi.org/10.3758/BF03205907

Ruff, S., Cardebat, D., Marie, N., & Démonet, J. F. (2002). Enhanced response of the left frontal cortex to slowed down speech in dyslexia: An fMRI study. *NeuroReport*, *13*(10), 1285–1289. https://doi.org/10.1097/00001756-200207190-00014

Rung, J. P., Carlsson, A., Markinhuhta, K. R., & Carlsson, M. L. (2005). (+)-MK-801 induced social withdrawal in rats; A model for negative symptoms of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *29*(5), 827–832. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.03.004

Salz, X. D. M., Tiganj, X. Z., Khasnabish, X. S., Kohley, X. A., Sheehan, X. D., Howard, M. W., & Eichenbaum, X. H. (2016). *Time Cells in Hippocampal Area CA3*. *36*(28), 7476–7484. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0087-16.2016

Sanford. (1888). Personal equations. *Sereal Untuk*, *51*(1), 51.

Save, E., & Poucet, B. (2009). Role of the parietal cortex in long-term representation of spatial information in the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, *91*(2), 172–178. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.08.005

Scerri, T. S., & Schulte-Körne, G. (2010). Genetics of developmental dyslexia. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *19*(3), 179–197. https://doi.org/10.1007/s00787-009-0081-0

Schindelin, J., Arganda-Carreras, I., Frise, E., Kaynig, V., Longair, M., Pietzsch, T., Preibisch, S., Rueden, C., Saalfeld, S., Schmid, B., Tinevez, J. Y., White, D. J., Hartenstein, V., Eliceiri, K., Tomancak, P., & Cardona, A. (2012). Fiji: An open-source platform for biological-image analysis. *Nature Methods*, *9*(7), 676–682. https://doi.org/10.1038/nmeth.2019

Schlerf, J., Ivry, R. B., & Diedrichsen, J. (2012). Encoding of sensory prediction errors in the human cerebellum. *Journal of Neuroscience*, *32*(14), 4913–4922. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4504-11.2012

Schormans, A. L., & Allman, B. L. (2018). *Behavioral Plasticity of Audiovisual Perception : Rapid Recalibration of Temporal Sensitivity but Not Perceptual Binding Following Adult-Onset Hearing Loss*. *12*(October), 1–18. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00256

Schormans, A. L., Scott, K. E., Vo, A. M. Q., Tyker, A., Typlt, M., Stolzberg, D., & Allman, B. L. (2017). Audiovisual Temporal Processing and Synchrony Perception in the Rat. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *10*(January), 1–18. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00246

Schormans, A. L., Typlt, M., & Allman, B. L. (2017). Crossmodal plasticity in auditory, visual and multisensory cortical areas following noise-induced hearing loss in adulthood. *Hearing Research*, *343*, 92–107. https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.06.017

Sellami, A., Shaam, A., Abed, A., Brayda-bruno, L., Etchamendy, N., & Valério, S. (2017). *Temporal binding function of dorsal CA1 is critical for declarative memory formation*. https://doi.org/10.1073/pnas.1619657114

Shinonaga, Y., Takada, M., & Mizuno, N. (1994). Topographic Organization of Collateral From the Basolateral Nucleus To Both the Prefrontal Nucleus Accumbens in the Rat. *Neuroscience*, *58*(2), 389–397.

Shore, D. I., Gray, K., Spry, E., & Spence, C. (2005). Spatial modulation of tactile temporal-order judgments. *Perception*, *34*(10), 1251–1262. https://doi.org/10.1068/p3313

Simpson, E. H., Kellendonk, C., & Kandel, E. (2010). A Possible Role for the Striatum in the Pathogenesis of the Cognitive Symptoms of Schizophrenia. *Neuron*, *65*(5), 585–596. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.014

Snyder, M. A., & Gao, W. J. (2013). NMDA hypofunction as a convergence point for progression and symptoms of schizophrenia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *7*(MAR), 1–12. https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00031

Sokolov, A. A., Miall, C. R., & Ivry, R. B. (2017). The Cerebellum: Adaptive Prediction for Movement and Cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, *21*(5), 313–332. https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.02.005.The

Spence, C., & Parise, C. (2010). Prior-entry: A review. *Consciousness and Cognition*, *19*(1), 364–379. https://doi.org/10.1016/j.concog.2009.12.001

St. Onge, J. R., Ahn, S., Phillips, A. G., & Floresco, S. B. (2012). Dynamic fluctuations in dopamine efflux in the prefrontal cortex and nucleus accumbens during risk-based decision making. *Journal of Neuroscience*, *32*(47), 16880–16891. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3807-12.2012

St. Onge, J. R., & Floresco, S. B. (2010). Prefrontal cortical contribution to risk-based decision making. *Cerebral Cortex*, *20*(8), 1816–1828. https://doi.org/10.1093/cercor/bhp250

Stein, J. (2019). The current status of the magnocellular theory of developmental dyslexia. *Neuropsychologia*, *130*(September 2017), 66–77. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.03.022

Steiner, J., Brisch, R., Schiltz, K., Dobrowolny, H., Mawrin, C., Krzyżanowska, M., Bernstein, H. G., Jankowski, Z., Braun, K., Schmitt, A., Bogerts, B., & Gos, T. (2016). GABAergic system impairment in the hippocampus and superior temporal gyrus of patients with paranoid schizophrenia: A post-mortem study. *Schizophrenia Research*, *177*(1–3), 10–17. https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.02.018

Stekelenburg, J. J., & Vroomen, J. (2005). An event-related potential investigation of the time-course of temporal ventriloquism. *NeuroReport*, *16*(6), 641–644.

https://doi.org/10.1097/00001756-200504250-00025

Sternberg, S., & Knoll, R. L. (1973). The perception of temporal order: fundamental issues and a general model. *Attention and Performance IV*, 629–685. http://www.psych.upenn.edu/~saul/pto.pdf

Sternberg, S., Knoll, R. L., & Gates, B. a. (1971). Prior entry reexamined: Effect of attentional bias on order perception. In *Paper presented at the Psychonomic Society Meeting, November.*

Stevenson, R. A., Ghose, D., Krueger, J., Sarko, D. K., Altieri, N. A., Nidiffer, A. R., & Wallace, M. T. (2014). *Identifying and Quantifying Multisensory Integration : A Tutorial Review*. 707–730. https://doi.org/10.1007/s10548-014-0365-7

Stevenson, R. A., Park, S., Cochran, C., Mcintosh, L. G., Barense, M. D., Ferber, S., Wallace, M. T., & Nashville, S. S. (2018). *The associations between multisensory temporal processing on symptoms of schizophrenia*. *179*, 97–103. https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.09.035.The

Stevenson, R. A., Siemann, J. K., Schneider, B. C., Eberly, H. E., Woynaroski, T. G., Camarata, S. M., & Wallace, M. T. (2014). Multisensory temporal integration in autism spectrum disorders. *Journal of Neuroscience*, *34*(3), 691–697. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3615-13.2014

Stone Sybil A. (1926). Prior Entry in the Auditory-Tactual Complication. *The American Journal of Psychology*, *37*(2), 284–287.

Straube, B., & Chatterjee, A. (2010). Space and time in perceptual causality. *Frontiers in Human Neuroscience*, *4*(April), 1–10. https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00028

Sugita, Y., & Suzuki, Y. (2003). Implicit estimation of sound-arrival time. *Nature*, *421*(6926), 911. https://doi.org/10.1038/421911a

Swan, D., & Goswami, U. (1997). Picture naming deficits in developmental dyslexia: The phonelogical representations hypothesis. *Brain and Language*, *56*(3), 334–353. https://doi.org/10.1006/brln.1997.1855

Swanson, L. W. (1981). A direct projection from Ammon's horn to prefrontal cortex in the rat. *Brain Research*, *217*(1), 150–154. https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)90192-X

Szelag, E., Kowalska, J., Galkowski, T., & Pöppel, E. (2004). Temporal processing deficits in high-functioning children with autism. *British Journal of Psychology*, *95*(3), 269–282. https://doi.org/10.1348/0007126041528167

Tallal, P. (1973). *Defects of Non-Verbal Auditory Perception in Children with Developmental Aphasia*. *241*, 468–469.

Tallal, P. (1980). Auditory temporal perception, phonics, and reading disabilities in children. *Brain*

and Language, *9*(2), 182–198. https://doi.org/10.1016/0093-934X(80)90139-X

Tallot, L., & Doyère, V. (2020). *Neural encoding of time in the animal brain*. 146–163.

Tang, B., Luo, D., Yang, J., Xu, X. Y., Zhu, B. L., Wang, X. F., Yan, Z., & Chen, G. J. (2015). Modulation of AMPA receptor mediated current by nicotinic acetylcholine receptor in layer i neurons of rat prefrontal cortex. *Scientific Reports*, *5*(August). https://doi.org/10.1038/srep14099

Taylor, J. A., Klemfuss, N. M., & Ivry, R. B. (2010). An explicit strategy prevails when the cerebellum fails to compute movement errors. *Cerebellum*, *9*(4), 580–586. https://doi.org/10.1007/s12311-010-0201-x

Tecwyn, E. C., Bechlivanidis, C., Lagnado, D. A., Hoerl, C., Lorimer, S., Blakey, E., McCormack, T., & Buehner, M. J. (2020). Causality Influences Children's and Adults' Experience of Temporal Order. *Developmental Psychology*, *56*(4), 739–755. https://doi.org/10.1037/dev0000889

Terrace, H. S., & Mcgonigle, B. (1994). Memory and Representation of Serial Order by Children, Monkeys, and Pigeons. *Current Directions in Psychological Science*, *3*(6), 180–185. https://doi.org/10.1111/1467-8721.ep10770703

Thoenes, S., & Oberfeld, D. (2017). *Meta-analysis of time perception and temporal processing in schizophrenia: Differential e ff ects on precision and accuracy*. *54*(July 2016), 44–64. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.03.007

Thut, G., Miniussi, C., Gross, J., Miniussi, C., & Gross, J. (2012). The Functional Importance of Rhythmic Activity in the Brain Minireview. *Current Biology*, *22*(16), R658–R663. https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.06.061

Titchener, E. B. (1908). Lectures on the elementary psychology of feeling and attention. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *110*(9), 1689–1699.

Tort, A. B. L., Komorowski, R. W., Manns, J. R., Kopell, N. J., & Eichenbaum, H. (2009). Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(49), 20942–20947. https://doi.org/10.1073/pnas.0911331106

Tort, A. B. L., Kramer, M. A., Thorn, C., Gibson, D. J., Kubota, Y., Graybiel, A. M., & Kopell, N. J. (2008). Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(51), 20517–20522. https://doi.org/10.1073/pnas.0810524105

Treisman, M. (1963). Temporal discrimination and the indifference interval. *Psychological*

Monographs: General and Applied, *77*(13), 1–31.

Treisman, M., Faulkner, A., Naish, P. L., & Brogan, D. (1990). The internal clock: evidence for a temporal oscillator underlying time perception with some estimates of its characteristic frequency. *Perception*, *19*(6), 705–743. https://doi.org/10.1068/p190705

Tyll, S., Budinger, E., & Noesselt, T. (2011). Thalamic influences on multisensory integration. *Communicative and Integrative Biology*, *4*(4), 378–381. https://doi.org/10.4161/cib.15222

Van der Stigchel, S., & Nijboer, T. C. W. (2018). Temporal order judgements as a sensitive measure of the spatial bias in patients with visuospatial neglect. *Journal of Neuropsychology*, *12*(3), 427–441. https://doi.org/10.1111/jnp.12118

van Eden, C. G., & Uylings, H. B. M. (1985). Cytoarchitectonic development of the prefrontal cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *241*(3), 253–267. https://doi.org/10.1002/cne.902410302

Van Eijk, R. L. J., Kohlrausch, A., Juola, J. F., & Van De Par, S. (2008). Audiovisual synchrony and temporal order judgments: Effects of experimental method and stimulus type. *Perception and Psychophysics*, *70*(6), 955–968. https://doi.org/10.3758/PP.70.6.955

van Wassenhove, V. (2009). Minding time in an amodal representational space. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *364*(1525), 1815–1830. https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0023

Vatakis, A., Navarra, J., Soto-Faraco, S., & Spence, C. (2008). Audiovisual temporal adaptation of speech: Temporal order versus simultaneity judgments. *Experimental Brain Research*, *185*(3), 521–529. https://doi.org/10.1007/s00221-007-1168-9

Vatakis, A., & Spence, C. (2007). Crossmodal binding: Evaluating the “unity assumption” using audiovisual speech stimuli. *Perception and Psychophysics*, *69*(5), 744–756. https://doi.org/10.3758/BF03193776

Vertes, R. P. (2006). Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience*, *142*(1), 1–20. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.027

Vischer, M. W., Häusler, R., & Rouiller, E. M. (1994). Distribution of Fos-like immunoreactivity in the auditory pathway of the Sprague-Dawley rat elicited by cochlear electrical stimulation. *Neuroscience Research*, *19*(2), 175–185. https://doi.org/10.1016/0168-0102(94)90141-4

Vroomen, J., & Keetels, M. (2010). Perception of intersensory synchrony: a tutorial review. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *72*(4), 871–884. https://doi.org/10.3758/APP

Vroomen, J., Keetels, M., De Gelder, B., & Bertelson, P. (2004). Recalibration of temporal order perception by exposure to audio-visual asynchrony. *Cognitive Brain Research*, *22*(1), 32–35. https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.07.003

Wada, M., Moizumi, S., & Kitazawa, S. (2005). Temporal order judgment in mice. *Behavioural Brain Research*, *157*(1), 167–175. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.06.026

Wallace, M. T., & Stevenson, R. A. (2014). The construct of the multisensory temporal binding window and its dysregulation in developmental disabilities. *Neuropsychologia*, *64*, 105–123. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.08.005

Wallenstein, G. V, Eichenbaum, H., & Hasselmo, M. E. (1998). *The hippocampus as an associator of discontiguous events*. *21*(8), 317–323.

Wang, X. (2010). *Neurophysiological and Computational Principles of Cortical Rhythms in Cognition*. 1195–1268. https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2008.

Wassenhove, Virginie Van, Grant, K. W., & Poeppel, D. (2007). *Temporal window of integration in auditory-visual speech perception*. *November 2017*. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.001

Watson, T. C., Becker, N., Apps, R., & Jones, M. W. (2014). Back to front: Cerebellar connections and interactions with the prefrontal cortex. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *8*(FEB), 1–11. https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00004

Wayne Aldridge, J., & Berridge, K. C. (1998). Coding of serial order by neostriatal neurons: A “natural action” approach to movement sequence. *Journal of Neuroscience*, *18*(7), 2777–2787. https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-07-02777.1998

Welch, R. B., & Warren, D. H. (1980). Immediate perceptual response to intersensory discrepancy. *Psychological Bulletin*, *88*(3), 638–667. https://doi.org/10.1037/0033-2909.88.3.638

Wiener, M., Matell, M. S., & Coslett, H. B. (2011). Multiple mechanisms for temporal processing. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *5*(July), 1–3. https://doi.org/10.3389/fnint.2011.00031

Wittmann, M., & Pöppel, E. (1999). Temporal mechanisms of the brain as fundamentals of communication — with special reference to music perception and performance. *Musicae Scientiae*, *3*(1_suppl), 13–28. https://doi.org/10.1177/10298649000030s103

Woo, S. H., Kim, K. H., & Lee, K. M. (2009). The role of the right posterior parietal cortex in temporal order judgment. *Brain and Cognition*, *69*(2), 337–343. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.08.006

Woods, A. J., Hamilton, R. H., Kranjec, Alexander, Minhaus, Preet, Bikson, Marom, Yu, Jonathan, &

Chatterjee, Anjan. (2014). Space, Time, and Causality in the Human Brain Adam. *Bone*, *23*(1), 1–7. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.02.015.Space

Woods, A. J., Lehet, M., & Chatterjee, A. (2012). Context modulates the contribution of time and space in causal inference. *Frontiers in Psychology*, *3*(OCT), 1–9. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00371

Wundt, W. (1902). Principles of physiological psychology. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *110*(9), 1689–1699.

Xu, M., Zhang, S. Y., Dan, Y., & Poo, M. M. (2014). Representation of interval timing by temporally scalable firing patterns in rat prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(1), 480–485. https://doi.org/10.1073/pnas.1321314111

Yamamoto, S., & Kitazawa, S. (2001). Reversal of subjective temporal order due to arm crossing. *Nature Neuroscience*, *4*(7), 759–765. https://doi.org/10.1038/89559

Yoon, T., Okada, J., Jung, M. W., & Kim, J. J. (2008). Prefrontal cortex and hippocampus subserve different components of working memory in rats. *Learning and Memory*, *15*(3), 97–105. https://doi.org/10.1101/lm.850808

Yue, J., Li, P., Shi, L., Lin, X., Sun, H., & Lu, L. (2018). Clinical Enhanced temporal variability of amygdala-frontal functional connectivity in patients with schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, *18*(December 2017), 527–532. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.02.025

Zampini, M., Guest, S., Shore, D. I., & Spence, C. (2005). Audio-visual simultaneity judgments. *Perception and Psychophysics*, *67*(3), 531–544. https://doi.org/10.3758/BF03193329

Zhou, F. M., & Hablitz, J. J. (1996). Morphological properties of intracellularly labeled layer I neurons in rat neocortex. *Journal of Comparative Neurology*, *376*(2), 198–213. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19961209)376:2<198::AID-CNE3>3.0.CO;2-Z

Zhou, H. yu, Cai, X. lu, Weigl, M., Bang, P., Cheung, E. F. C., & Chan, R. C. K. (2018). Multisensory temporal binding window in autism spectrum disorders and schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *86*(October 2017), 66–76. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.12.013

Zvyagintsev, M., Parisi, C., & Mathiak, K. (2017). Temporal processing deficit leads to impaired multisensory binding in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, *22*(5), 361–372. https://doi.org/10.1080/13546805.2017.1331160

Annexes

I. **Annexe 1 :** Assemblage d'images prises au microscope optique

Les acquisitions d'images au microscope optique (Olympus BX 60) sont faites sous forme de mosaïque, résultant en une grille d'images de 2 x 4 prises à l'objectif x10 (voir la **figure annexe 1**). Ces images sont ensuite assemblées via le logiciel Fiji (« plugin, stitching, Grid/ collection stitching », Preibisch et al., 2009) pour former une seule image de forte résolution, ce qui permet de conserver la visibilité des cellules lors d'un zoom de la coupe, notamment au moment du comptage cellulaire. Un chevauchement maximal de 2% et un seuil maximal de régression de 0,3 sont appliqués sur les images lors de leur assemblage. Les images sont ensuite enregistrées en format .tiff pour analyse ultérieure (image – color – stack to RGB – file – save as). Ceci est réalisé pour les deux hémisphères de toutes les 96 coupes (trois antéro-postériorités).

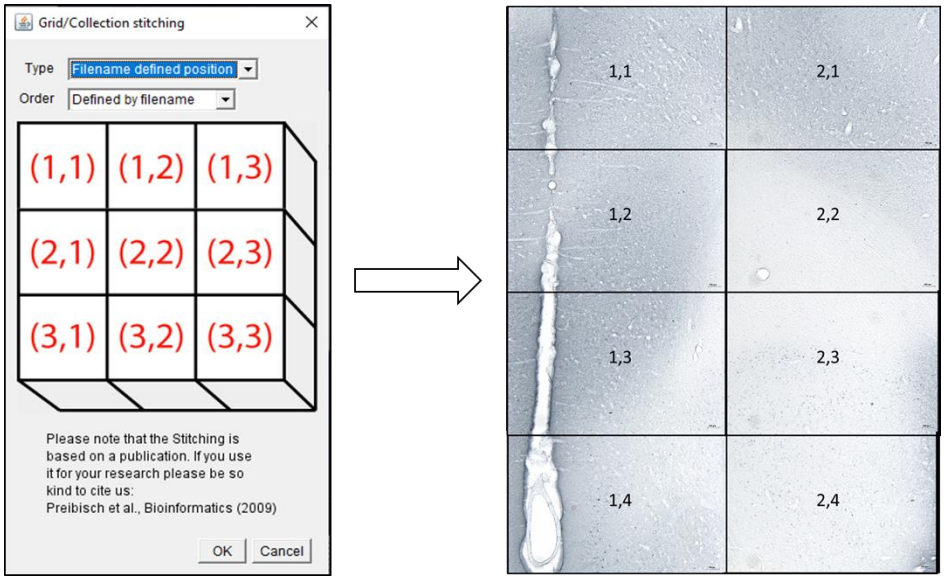


Figure annexe 1 : Méthode utilisée pour l'assemblage des images prises au microscope optique (x10) afin de reconstituer une coupe histologique du cortex préfrontal via l'utilisation de « Grid/ collection stitching » du logiciel Fiji. Plusieurs méthodes de reconstitution sont possibles. Dans notre cas, c'est le nom attribué aux images (1,1 – 1,2 - …) qui permet la reconstitution de celle-ci.

II. **Annexe 2 :** Délimitation du cortex prélimbique et traitements d'images pour le comptage des cellules c-*Fos* (+)

Délimitation du PrL

Il est tout d'abord nécessaire de délimiter la zone d'intérêt avant de commencer tout comptage cellulaire. Le logiciel Fiji possède une icône permettant un traçage de forme ( ) que nous utilisons pour délimiter le contour du cortex prélimbique (PrL). Il convient ensuite d'enregistrer cette zone comme macro « PrL » (edit – selection – properties), puis enregistrer notre sélection.

Traitement des images et comptage

Afin d'améliorer la précision de détection des cellules c-*Fos* marquées (différenciation avec des cellules peu marquées ou présentant un marquage ambigu), plusieurs étapes de traitement d'images sont réalisées avant le début du comptage. Dans Fiji, une image (.tiff) ayant le « PrL » déjà délimité est sélectionnée et dupliquée, puis transformée en 8 bit (double clic dans la zone d'intérêt – image – duplicate – image – type – 8 bit) (voir **figure annexe 2.a**). Les cellules présentes sur cette image sont, dans un premier temps, accentuées pour une meilleure visibilité. Pour cela, il faut définir une morphologie de type « cercle » d'un rayon de 1 pixel (process – morphology – gray morphology), puis améliorer la netteté de l'image obtenue (process – sharpen) (le résultat de ce premier traitement est montré **figure annexe 2.b**).

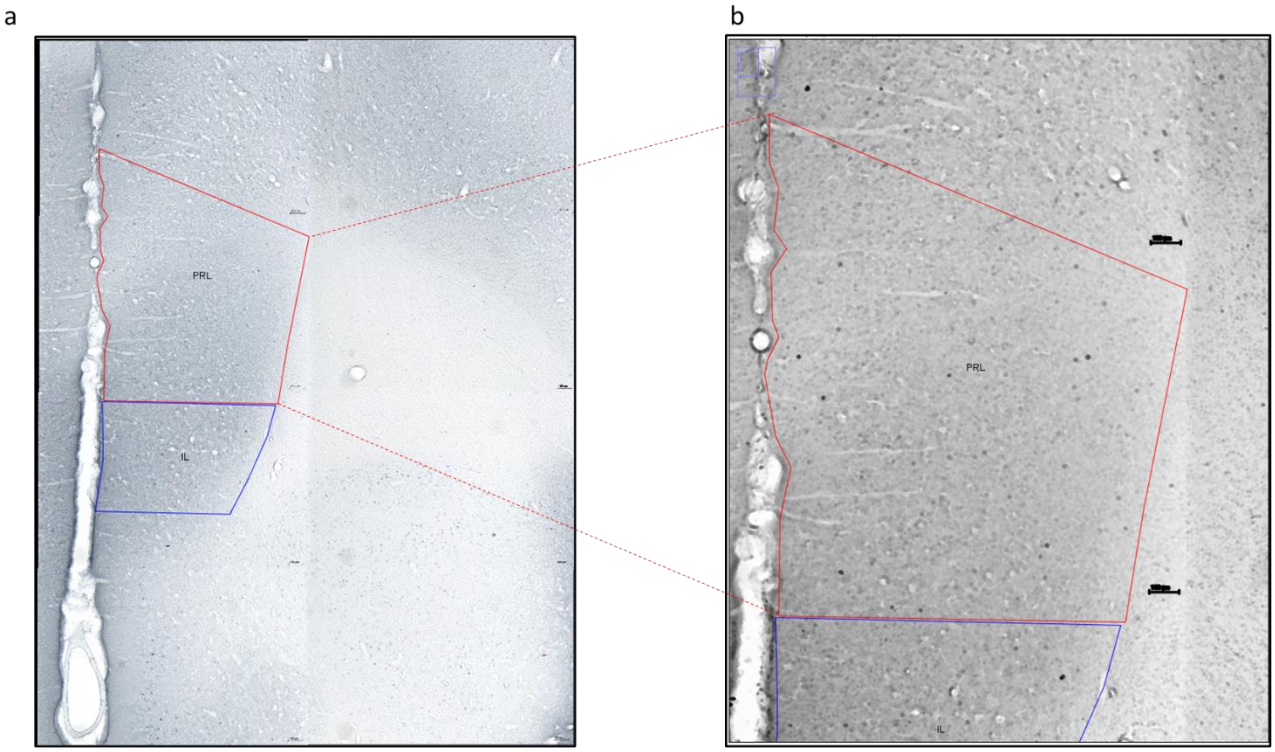


Figure annexe 2 : Résultat obtenu par la méthode d'amélioration de la qualité de l'image avant

comptage des cellules marquées. (a) Image initiale et (b) Image après traitement

Dans un second temps, uniquement la zone d'intérêt est gardée (edit – clear outside, puis process – substract backgroung : 50.0 pixel, light background) et un filtre minimun de 2.0 pixels est ajouté, nous permettant d'obtenir l'image finale sur laquelle les comptages sont réalisés (**figure annexe 3.a**).

Néanmoins, comme mentionné plus haut, le critère sur lequel une cellule est considérée comme marquée dépend de l'expérimentateur. Afin d'homogénéiser le critère d'inclusion des cellules positives, nous avons dupliqué cette image finale de façon à obtenir trois copies identiques :

- La première image est gardée en l'état (**figure annexe 3.a**)
- Sur la deuxième image, le contraste de gris est inversé (edit – invert) de telle façon que les cellules marquées sont à présent blanches et celles non marquées, de couleur noire (**figure annexe 3.b**)
- Sur la troisième image, nous avons séparé les pixels en définissant un seuil (image – adjust – threshold) (**figure annexe 3.c**). Un seuil suffisamment bas permet une sélection des pixels les plus intenses et donc une détection des cellules les plus marquées. Plus ce seuil est augmenté, plus les pixels sélectionnés sont clairs et moins les cellules sont marquées. Ainsi, nous prenons un seuil systématiquement inférieur à 200 (correspondant environ au -2σ de la courbe de Gausse) afin de visualiser les cellules les plus marquées (points rouges sur la **figure annexe 3.c**).

Une synchronisation de ces trois images est ensuite réalisée (analyse – tools – synchronize windows), il est alors possible de visualiser, de façon dynamique, un point spécifique de l'espace en même temps sur les trois images. Les cellules communément marquées entre ces images sont celles qui ont été comptabilisées comme c-*Fos* positives.

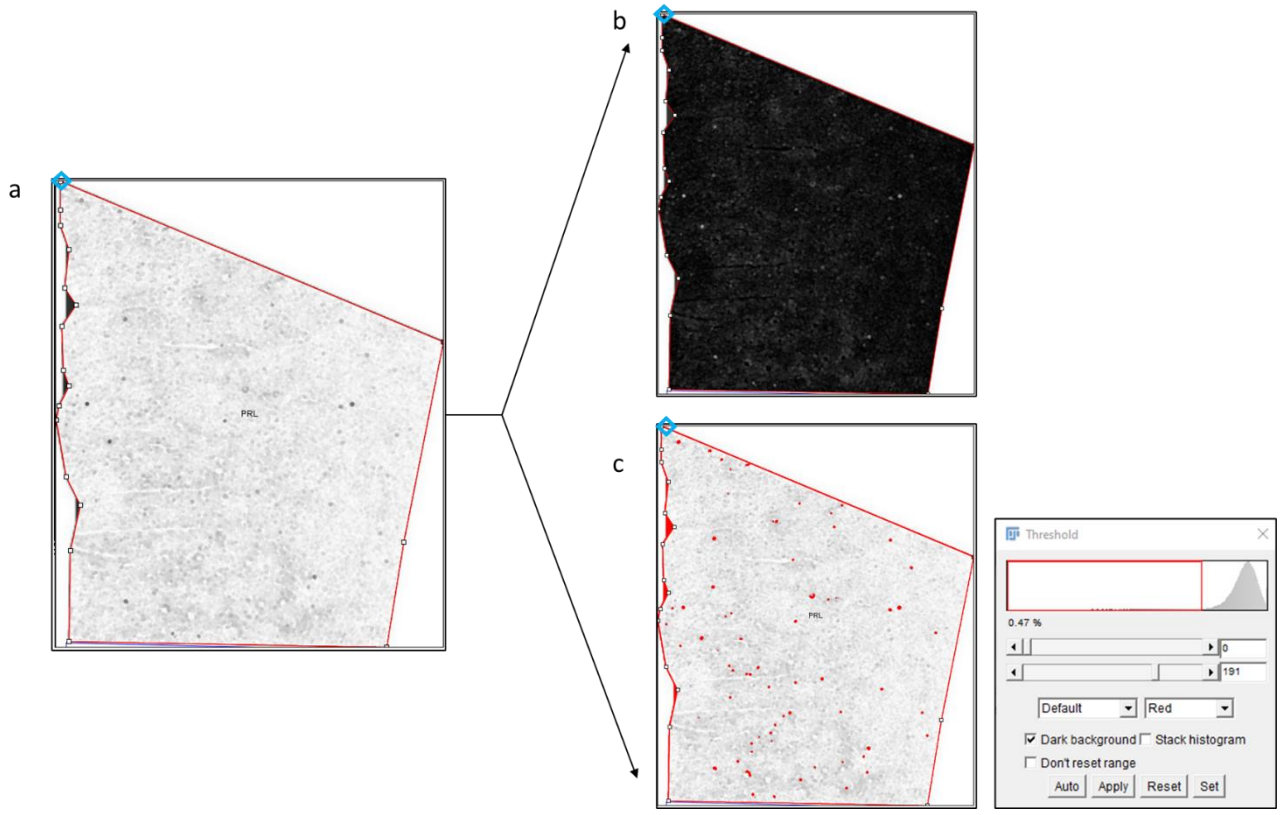


Figure annexe 3 : Visualisation des trois images obtenues après traitement sur lesquelles le comptage des cellules c-*Fos* positives est réalisé. (a) image présentant un filtre minimum de 2.0 pixels. (b) image dont le contraste de gris est inversé. (c) Image pour laquelle un seuil est défini. Ces trois images sont synchronisées de façon à ce que chaque cellule comptée soit enregistrée en même temps sur les trois images.

Afin de réaliser une cartographie de la densité des cellules marquées (« heatmap »), une coordonnée zéro est définie sur le coin supérieur gauche du PrL (voir les losanges bleus sur la **figure annexe 3** ; image – proprerties – origin pixel x, y – save as). Ainsi, chaque cellule comptée (icône du logiciel Fiji) a une coordonnée définie en fonction de cette origine. Le tableau de comptage et de coordonnées est ensuite exporté en format Excel pour analyse (analyse – measure – results – option – file extension .xlsx , copy column headers).

III. **Annexe 3 :** Détail de programmation pour le traitement des LFP et l'analyse en temps-fréquence

Le premier programme Python pour l'analyse des LFP a trois rôles majeurs. Tout d'abord, les fichiers sont lus un à un dans une boucle. Le signal brut est alors récupéré et un filtre est appliqué sur l'ensemble des canaux via la fonction mne.filter.filter_data, afin d'augmenter le ratio de signal par rapport au bruit (fréquence d'échantillonnage de 10 KHz). Le deuxième rôle est de récupérer les événements digitaux ainsi que leur horodatage et de les classer dans un tableau selon la nature des stimuli (auditifs et visuels). Ces évènements sont ensuite associés de façon à reconstituer les essais AV, VA, AA et VV en prenant en compte le SOA de 750 ms. Le dernier rôle est d'aligner le signal brut filtré avec les horodatages des différents types d'essais. La résolution temporelle des horodatages n'étant pas la même que celle de l'enregistrement, il est nécessaire d'appliquer un facteur de conversion afin d'aligner correctement le signal brut filtré et les types d'essais. Puis, nous récupérons un échantillon de signal brut filtré durant une fenêtre temporelle de 4 secondes avant le début du premier stimulus à 4 secondes après la présentation du second stimulus. Nous obtenons donc un tableau de 240 échantillons de signal brut pour chaque type d'essais (60 essais de chaque type) pour un enregistrement. A la fin de ce premier programme, un nouveau fichier contenant un tableau d'échantillon est généré pour chaque enregistrement, puis enregistré en format « numpy » (.npy).

Le deuxième programme Python a pour rôle la création des époques (via le fonction mne.epochs). Pour cela, nous renseignons les informations nécessaires à l'utilisation de cette fonction telles que nom des 7 canaux d'enregistrement (PrL, IL, CPu, référence, CA3, CA1 et le PtA) correspondant aux structures cibles des électrodes que nous avons implantées, la fréquence d'échantillonnage (10 kHz) et la nature des canaux (« EEG »). Ces informations sont utilisées par la fonction mne.EpochsArray, en plus de l'intervalle de temps que nous définissons comme ligne de base (« baseline ») et de l'identité des types d'essais. Les époques étant créées, nous concaténons celles-ci dans un seul objet auquel nous appliquons : une exclusion des canaux dont les électrodes n'étaient pas correctement placées (IL, CA1 et PtA), une décimation à 10 (permettant un sous-échantillonnage), un recadrage entre -2s et 1 s par rapport au début du premier stimulus (ce qui permet de recadrer sur la fenêtre d'intérêt, à savoir le stimulus d'avertissement du début d'un essai et toute la durée pendant laquelle les stimuli sont présentés) et enfin, un rejet des essais dont le z-score est supérieur à 20 fois la valeur de l'écart type par rapport à la moyenne. Puis, ces époques

pour chaque type d'essais de chaque structure (PrL, CPu et CA3) sont enregistrées dans un nouveau fichier (en format .fif).

Le troisième programme récupère tous les fichiers .fif contenant les époques précédemment générées, réalise un recadrage sur la fenêtre d'intérêt (entre -2s et 1s en fonction du premier stimulus) et moyenne toutes les époques correspondant à un type d'essai donné durant une séance, pour chaque structure d'un même rat. Ces époques moyennées sont ensuite représentées en fonction de la puissance des fréquences au cours du temps (analyse PSD pour « power spectrum density »), grâce à la fonction tfr_multitaper. Les figures générées sont ensuite enregistrées.

université PARIS-SACLAY
ÉCOLE DOCTORALE
Signalisations et réseaux intégratifs en biologie (BIOSIGNE)

Titre : Bases neuronales du jugement de l'ordre temporel chez le rat

Mots clés : Ordre temporel, Audiovisuel, Test psychométrique, Cortex préfrontal

Résumé : Le jugement d'ordre temporel est un processus permettant l'organisation chronologique des stimuli perçus en fonction de l'écoulement objectif ou subjectif du temps. Il permet de créer une représentation perceptuelle de l'environnement, essentielle à la mise en place de comportements adaptés. Plusieurs pathologies, telles que la schizophrénie ou les troubles du spectre autistique, montrent une perturbation de la sensibilité et de la précision à détecter un ordre temporel, pouvant conduire à des délires et hallucinations. La plupart des études recensées à ce jour ont été réalisées chez l'Homme. A notre connaissance, uniquement trois études ont exploré le jugement de l'ordre temporel chez le rongeur. Au cours de cette thèse, nous avons donc développé une tâche comportementale permettant l'étude du jugement d'ordre temporel de stimuli audiovisuels chez le rat. Les rats ont été entraînés à appuyer sur un levier spatialisé (droite ou gauche) suite à la présentation d'un ordre de stimuli audiovisuels (AV et VA). Afin de s'assurer d'un traitement du premier puis du deuxième stimulus, des essais non renforcés (AA et VV) ont été ajoutés. Dans ce cas, la détection du premier ou du deuxième stimulus de la paire n'est plus suffisante pour permettre la réalisation d'une réponse correcte dans la mesure où les rats doivent traiter les deux stimuli successifs pour distinguer les essais renforcés et non renforcés (par exemple, **A**V et **A**A). Nous avons montré que les rats entraînés à cette tâche présentent des signatures perceptuelles du traitement de l'ordre temporel comparables aux données chez l'Homme. Parmi ces signatures, nous retrouvons une grande variabilité interindividuelle et un effet séquentiel, c'est-à-dire un effet de l'essai précédent sur la réponse à l'ordre temporel présenté. Nous avons ensuite voulu déterminer si certaines structures cérébrales sont impliquées dans ce traitement d'ordre temporel. Grâce à l'utilisation d'un marqueur de l'activité neuronale, nous avons pu démontrer l'implication du cortex préfrontal dans le traitement de l'ordre temporel chez le rat.

Title : Neuronal basis of temporal order judgment in rats

Keywords : Temporal order, Audiovisual, Psychometric test, Prefrontal cortex

Abstract : Temporal order judgment is a process allowing the chronological organization of the perceived stimuli according to the objective or subjective flow of time. The integration of stimuli order contributes to the perceptual representation of the environment in which individuals can evolve appropriately. Disruption of temporal order judgment is described in several pathologies, such as schizophrenia or autism spectrum disorders, in which the sensitivity and accuracy in the detection of the order are reduced, leading to delusions and hallucinations. To date, most of the studies have been carried out in humans. To our knowledge, only three studies have explored temporal order judgment in rodents. In this thesis, we have therefore developed a behavioural task allowing the study of temporal order judgment of audiovisual stimuli in rats. The rats were trained to press a spatialized lever (right or left) depending on the presentation of an audiovisual order (AV and VA). In order to ensure the processing of both the first and the second stimuli, non-reinforced trials (AA and VV) were added. Thus, the detection of the first or second stimulus of the pair was no longer sufficient to allow a correct response inasmuch as rats have to process the two successive stimuli to distinguish between reinforced and non-reinforced trials (e.g., **A**V and **A**A). We have shown that rats trained to this task displayed perceptual signatures comparable to the data reported in humans. Among these signatures, we found a large inter-individual variability and a sequential effect, in other words an effect of the previous trial on the ongoing trial. In addition, thanks to the use of a marker of neuronal activity, we were able to demonstrate the involvement of the prefrontal cortex in the temporal order judgment in rat.