

時間知覚と脳構造・脳機能に基づく ADHD 病態の類型化の試み

江頭優佳¹、林小百合¹、魚野翔太^{1,2}、高田美希^{1,3}、請園正敏¹、森圭史⁴、岡田俊¹

(1. 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所知的・発達障害研究部、2. 筑波大学人間系障害科学域、3. 千葉大学大学院医学府、4. 国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター)

<要 旨>

注意欠如・多動症（ADHD）の病態背景として生来的な脳の広範にわたる器質的・機能的偏倚があるとされており、小脳の偏倚は時間認知系の不全に関わるとされてきた。一方で ADHD の時間認知系の不全については、時間知覚機能計測課題の多様性から十分に検討されているとは言い難い。そこで本研究では、複数の時間知覚機能計測課題を同時に用いることによって 1) 課題間の認知的共通点を検討し、2) ADHD の特異的な時間知覚機能不全の特徴を明らかにし、その背景を成す神経基盤の検討が多様な ADHD 病態を説明できる可能性があるかどうかを検討した。その結果、時間知覚課題は処理する時間長や計時戦略の違いがあっても持続的注意機能との関連を示すものの異なる認知基盤を持つ可能性が示唆された。更に疾患群においては前頭部機能の関連が大きいと考えられる課題での成績低下があり、症状との関連の大きい可能性が示された。神経画像による検討は課題成績の背景を成す認知神経基盤の解明に役立つと考えられ、特に小脳、前頭前野、補足運動野との関連を検討する必要がある。

<キーワード>

時間知覚、注意欠如・多動症、時間長再生、時間長弁別、タッピング

【はじめに】

注意欠如・多動症（Attention-Deficit Hyperactivity Disorders : ADHD）は12歳以前より認められる年齢に不相応な多動・衝動性、不注意により定義づけられる神経発達症である。病態背景には生来的な神経発達の偏倚がある可能性が指摘されており、ADHD 小児では前頭部を含む脳の広範の領域の発達が定型発達群に比べて遅れること（Shaw et al., 2007）や、脳の器質的偏倚は小児期に顕著である（Hoogman et al., 2019）ことが報告されている。機能的な偏倚を有することも分かっており、ADHD 病態は前頭部・線条体回路の機能不全に関連して実行機能、報酬系不全により説明されてきた（Sonuga-Barke., 2003）が、Sonuga-Barke ら（2010）は ADHD

の小脳の偏倚に基づき時間知覚が実行機能、報酬系と独立して ADHD 病態を説明する可能性を示した。

一方で時間知覚には脳の広汎なネットワークが関わり、認知モデルとして、刺激に基づく時間情報の生成、時間長の記憶、記憶に基づく時間長に対する判断の3段階に分かれることが想定されており、時間情報の生成では小脳の関与が大きいと考えられている（Pouthas et al., 2005）。ADHD の時間知覚不全には、例えば記憶や判断の過程には前頭部の機能不全による実行機能不全が影響する可能性があるが検討は十分でない。本研究では、時間知覚の3段階モデルを考慮した複数の時間知覚課題と脳構造・脳機能を

合わせて計測することで時間知覚不全に関連する認知神経基盤を検討し、ADHD 病態の多様性の背景を成す認知神経基盤の偏倚に基づいた病態の類型化を試みた。なお、すべての検討は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を受けて実施した（承認番号：A2020-125）。

【検討 1. 定型成人を対象とした時間知覚課題の分類】

目的

ヒトの時間知覚は1秒未満と1秒以上で異なる認知神経基盤を有すること、生物の計時戦略には運動的・知覚的の2種類があることなど (Wiener et al., 2010)、時間知覚のもつ複雑さの影響によって個人の時間知覚機能の計測に用いられる課題は多岐に亘る。しかしながら、運動的計時が苦手な人は知覚的計時も苦手であるといった、課題の種類を越えて一様の不全を示すのかどうかは

不明である。ADHD の時間知覚不全の詳細を明確にするためには時間知覚課題間の認知的関連性を検討する必要がある。そこで、時間知覚研究において多く用いられる3つの時間知覚課題成績間の関連の有無を調べた。

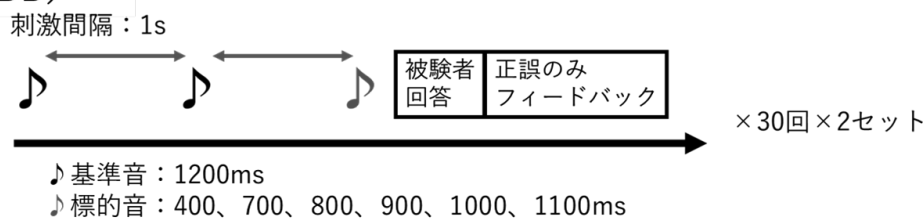
方法

研究対象は所属研究機関のリクルート用ウェブページを通じて応募があった日本人成人 71 名（平均年齢：24.8 歳、SD：10.1、男性：19 名）であった。時間知覚機能の測定には、時間長再生課題 (TR)、時間長弁別課題 (DD)、タッピング課題 (同期・非同期) の3つを用いた。なお、TR および DD は Gooch et al., 2011 を参考にした。TR では視覚刺激の提示時間 (5 秒間一定、参加者には知らされない) を基準時間長として記憶した後、ボタン押しを継続することで基準時間長を再生することを求めた (10 試行×3 回)。基準時

時間長再生課題 (TR)



時間長弁別課題 (DD)



タッピング課題

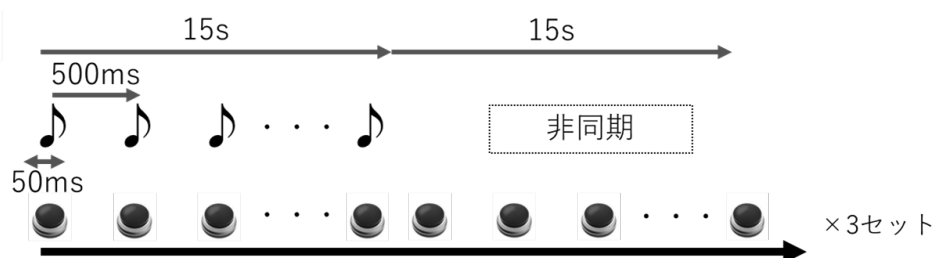


図 1. 各時間知覚課題の詳細

間長±500ms以内を課題成功とし、毎回結果をフィードバックした。基準時間5秒・ボタン押し持続時間時間の平均値(ΔMEAN)を指標とした。なお、本検証では最初の10試行を解析対象とした。DDでは連続して提示される3音に1つ含まれる刺激音の弁別を求めた。基準音は1200msの純音、刺激音長は6種類(400、700、800、900、1000、1100ms)で、各刺激音を9回ずつ提示した。この他に課題に対する注意の持続を確認するため1500msの基準音2回のうち200msの刺激音が1回提示される確認課題を6回、ランダムに実施した。確認課題成績は解析には含まれなかった。課題は27回+確認課題3回ずつ、2セットに分けて実施した。課題に対する飽きを防ぐため、正解数が増えるごとにイラストが変化するゲーム形式をとった(1セット目:植物が育つ、2セット目:料理が完成する)。各課題の正答数から線形回帰によって求めた75%弁別閾を指標とした。タッピング課題では刺激間間隔450msで呈示される50msの音刺激に同期したボタン押し15秒の後に、手掛かりなしのボタン押しを15秒間行う試行を3回繰り返すことを求めた。同期・非同期共に、タッピング間隔(Inter tapping interval: ITI)標準偏差(SD)をITI平均値で割った値(ITI CV)を指標とした。

これらに加え、先行研究(Noreika et al., 2013)において時間知覚課題成績に影響を及ぼす可能性が報告されている持続的注意課題(Sustained Attention to Response Task: SART)を実施した。持続的注意課題では参加者には画面上に表示される1-9までの数字に対して3以外でなるべく早くボタンを押すことを求めた。先行研究(Robertson et al., 1997, Mullins et al., 2005)を参考に、数字がランダムに提示される条件

(Random)と、順番通りに提示される条件(Fixed)の2種類を設けた。数字が順番通りに提示される条件はより持続的注意機能を反映するとされている。指標として、それぞれの条件について3に対してボタン押しをした回数(Nogo Error)、反応時間平均値、反応時間SDを求めた。更にWAIS-IVを用いて参加者のFSIQ及びWMIを計測した。

結果

ピアソンの積率相関係数を用いて各課題間の相関を調べた結果(表1)、時間知覚課題間ではTRとDD($r = -0.28$, $p = 0.01$)、タッピング課題の同期と非同期($r = 0.63$, $p < 0.001$)の相関関係が有意であったが、タッピング課題とTR、DDには有意な相関はなかった。時間知覚課題とWAIS-IVのFSIQおよびWMIは相関しなかった。一方、SART Fixed Nogo Errorはすべての課題成績と相関し、相関係数はDDが最小で、タッピング課題(非同期)が最大であった。そのためSART Fixed Nogo Errorを制御変量として偏相関係数を求めた結果、タッピング課題の相関は残ったが($p < 0.001$)、TRとDDの相関は有意ではなかった($p = 0.056$)。

考察

時間知覚課題はタッピング課題とそれ以外で分けられる可能性がある一方で、タッピング課題間以外の関連の効果量は弱く、それぞれ異なる認知機能を反映していると考えられる。更にSART Fixed エラー回数と各時間知覚課題との相関関係から、各時間知覚課題成績は持続的注意の影響を受けるがその度合いが異なる可能性が示された。ADHDでは持続的注意機能と長い時間長の再生

精度が正の相関を示すことが報告されている (Mullins et al., 2005) が、こうした結果は一様ではなく、課題の性質によって持続的注意が時間知覚課題成績に及ぼす影響が変わる可能性がある。従って時間知覚機能の詳細な検討には複数の時間知覚課題を用いた検討が必要であることが示唆された。加えて先行研究において SART Fixed のエラー回数は右前頭部機能との関連が報告されている (Manly et al., 2003) ことから、右前頭部機能の関与の度合いによって課題が分類できる可能性が示唆された。神経画像によるアプローチは、複数の時間知覚課題の認知的共通点の解明に役立つと考えられる。以上より、3種類の時間知覚課題をすべて実施し ADHD における課題成績の一貫性の有無を検討することの重要性

が確認された。

【検討 2. 神経発達症併存群に対する検討】

目的

ADHD は自閉スペクトラム症 (ASD) を併存することが多い (Antshel and Russo., 2019)。ASD においても時間知覚機能不全を有することが報告されているが、ADHD ではタッピング課題の SD の大きさ、時間長弁別閾の高さ、再生時間長 SD の大きさなどが報告されている (Noreika et al., 2013) 一方で、ASD においては時間長の再現精度は低い弁別閾値は高い (Casassus et al., 2019) など、ADHD とは異なる不全を有する可能性がある。しかしながら ADHD 単独群 (以下 ADHD 群) と ADHD・ASD 併存群 (以下併存群) が異なる時間知覚機能不全を有するのかわ不明

表 1. 各課題間の相関・偏相関係数 (カッコ内は偏相関係数)

		時間知覚課題			
		DD	TR	Tapping	
		75%	Δ MEAN	同期 ITI CV	非同期 ITI CV
TR	Δ MEAN	-0.28* (-0.22)			
Tapping					
同期	ITI CV	0.011	-0.003		
非同期	ITI CV	0.12	-0.11	0.63* (0.55*)	
WAIS-IV	FSIQ	0.09	-0.01	-0.03	-0.07
	WMI	-0.06	0.11	0.04	-0.08
SART					
Fixed	Nogo Error	0.24*	-0.30**	0.35**	0.49***
	RTT Mean	0.09	-0.19	0.02	0.11
	RTT SD	0.10	-0.09	-0.08	0.007
Random	Nogo Error	0.03	0.05	0.12	0.10
	RTT Mean	0.02	-0.02	-0.17	-0.04
	RTT SD	-0.04	0.17	-0.13	0.002

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$, DD 75%: 75% discrimination thresholds of DD, TR Δ MEAN: Mean value of TR standard duration subtract from participants button pressing duration, ITI CV: The coefficient of variation (the standard deviation of participants' button pressing interval/ the mean of participants' button pressing interval) of each tapping task, WAIS-IV: Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition, FSIQ: Full scale intelligence quotient, WMI: working memory index, No-go Error: Counts of no-go error, RTT: Reaction time of SART go correct response.

である。そこで両群の時間知覚課題成績の比較を通じて、両群を単一の群と見なせるかどうかを検討した。

方法

研究対象は所属研究機関のリクルート用ウェブページを通じて応募があった、医師の診断を受けた ADHD 群 26 名 (21-51 歳、男性 8 名)、ADHD・ASD 併存群 23 名 (18-51 歳、男性 10 名)、診断を持たない定型発達群 (以下 TD 群) 74 名 (16-55 歳、男性 18 名、以下定型群) とした。課題は検討 1 で用いた 3 種類の時間知覚課題を実施した。なお、本検討では TR は 3 回のセッションすべてを解析対象とし、5 試行ずつの再生時間平均値、再生時間 SD を課題に対する学習が可能であったかと、パフォーマンス精度を維持できたかの指標とした。加えて WAIS-IV を用いて参加者の FSIQ 及び WMI を計測した。

結果

表 2 に各群の FSIQ 及び WMI を示す。一元配置分散分析の結果、各群に有意差はなかった。

表 2. 各群の FSIQ 及び WMI、平均値 (SD)

	FSIQ (SD)	WMI (SD)
ADHD群	104.8 (9.0)	102.4 (17.7)
ADHD+ASD群 (併存群)	107.5 (14.3)	104.8 (20.4)
定型発達群 (TD群)	109.5 (9.9)	103.3 (15.1)

FSIQ : Full Scale IQ, WMI : Working Memory Index

TR の 30 回の再生時間平均値は ADHD 群 : 4751 (SD : 310) ms、併存群 : 4661 (SD : 392) ms、TD 群 : 4773 (SD:234) ms であった。5 回ずつの Δ MEAN について群 (3 水準) と時間経過

(6 水準) の混合要因二元配置分散分析の結果群の主効果が有意 ($F(2,120) = 3.44, p = 0.03, \eta^2 = 0.05$) で、Holm 法を用いた下位検定の結果、併存群の Δ MEAN が定型群に比べて有意に短かった ($t(120) = 2.62, \text{adj.}p = 0.02$)。ADHD 群と併存群 ($t(120) = 1.75, \text{adj.}p = 0.16$) および定型群 ($t(120) = 0.54, \text{adj.}p = 0.58$) との間には有意差はなかった。加えて時間経過の主効果が有意 ($F(4,15) = 36.63, p < 0.001, \eta^2 = 0.23$) で、下位検定の結果 1-5 回の Δ MEAN は他の Δ MEAN よりも有意に短かった。6-10 回、11-15 回、16-20 回の Δ MEAN は 26-30 回の Δ MEAN よりも短く、6-10 回の Δ MEAN は 21-25 回の Δ MEAN よりも短かった。群と時間経過の交互作用は有意ではなかった ($F(8,29) = 0.54, p = 0.82$ 、

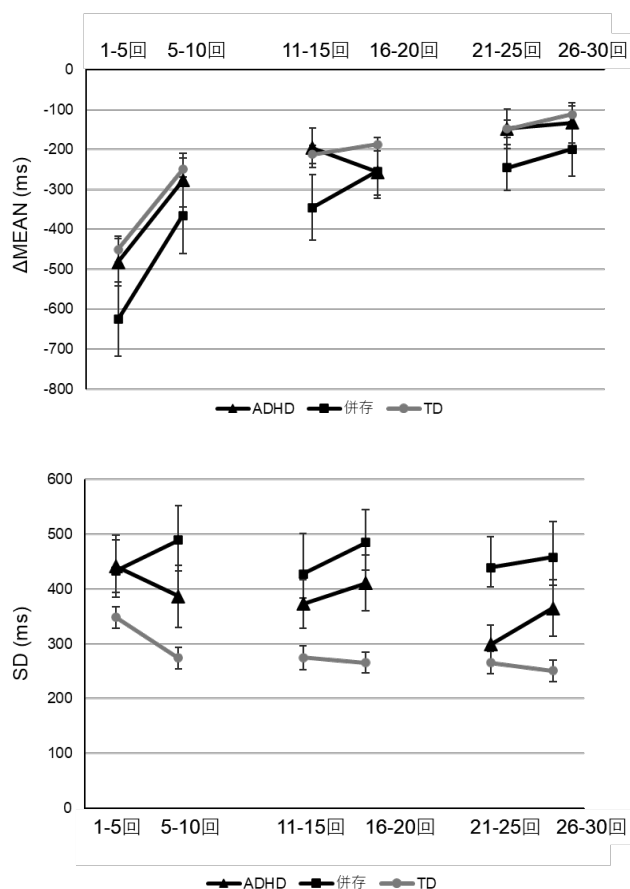


図 2. TR Δ MEAN (上)、再生時間 SD (下)
エラーバーは標準誤差を示す

$\eta^2=0.009$)。5 試行ずつの再生時間 SD について同様の統計解析を実施した結果、群の主効果が有意 ($F(2,120)=13.6$, $p<0.001$, $\eta^2=0.18$) で、下位検定の結果、ADHD 群 ($t(120)=2.92$, $\text{adj.}p=0.008$)、併存群 ($t(120)=4.93$, $\text{adj.}p<0.001$) 共に定型群よりも再生時間 SD が有意に大きかった。ADHD 群と併存群の間に有意差はなかった ($t(120)=1.78$, $\text{adj.}p=0.07$)。時間経過の主効果 ($F(4,64)=2.07$, $p=0.07$, $\eta^2=0.01$) と、群と時間経過の交互作用 ($F(9,27)=1.14$, $p=0.33$, $\eta^2=0.01$) は有意ではなかった。図 2 (上) に Δ MEAN、図 2 (下) に再生時間 SD 結果を示す。

DD の総弁別率は ADHD 群:83.4(SD:7.3)%, 併存群:81.8(SD:7.5)%, 定型群:85.3(SD:6.2)%であった。群(3水準)と刺激音長(6水準)の混合要因二元配置分散分析の結果、刺激音長の主効果は有意 ($F(3,27)=297.3$, $p<0.001$, $\eta^2=0.71$) で、下位検定の結果刺激音調 1100ms の弁別率は 400~900ms の弁別率よりも低かった(いずれも $\text{adj.}p<0.001$) が、群の主効果 ($F(2,120)=2.47$, $p=0.08$, $\eta^2=0.03$) 及び交互作用 ($F(6,55)=0.88$, $p=0.51$, $\eta^2=0.01$) に統計的有意差はなかった(図 3)。

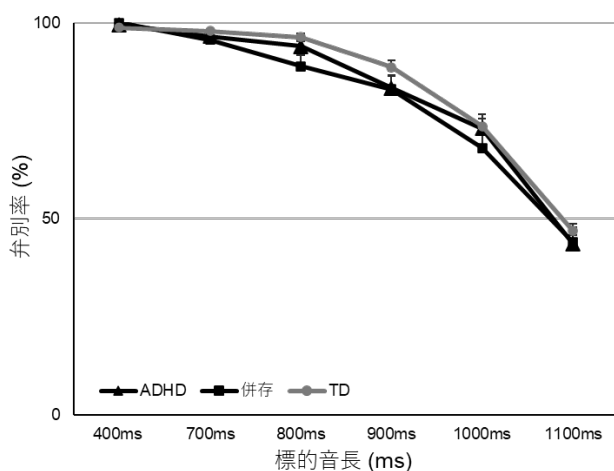


図 3. DD 各標的音長における弁別率
エラーバーは標準誤差を示す

タッピング課題(非同期)ITIの平均値は ADHD 群:493.0ms (SD:14.9)、併存群:491.5ms (SD:21.1)、TD 群:494.1ms (SD:16.9)、SD は ADHD 群:33.3ms (SD:16.1)、併存群:33.5ms (SD:26.1)、TD 群:26.5ms (SD:17.8)であった。群(3水準)を要因とした一元配置分散分析の結果、平均値、SD 共に統計的有意差はなかった(平均値: $F(2,120)=0.19$, $p=0.82$, $\eta^2=0.003$, SD: $F(2,120)=1.90$, $p=0.15$, $\eta^2=0.03$)。

考察

TR では、ADHD 群、併存群共に TD 群よりも再生時間 SD が大きかったものの、併存群のみが再生時間平均値の短さを示した。併存群のみで再生時間平均値が短かったことは併存群の基準時間に対する学習の困難さを示唆するとともに、ASD での時間知覚機能不全に関する先行研究を一部支持する。従って併存群は ADHD と ASD 双方の時間知覚機能不全を有する可能性がある。一方 ADHD 群において平均値には TD 群との差がないものの再生時間 SD の大きさがあったことは、ADHD の課題成績維持のための努力を反映する可能性がある。10 秒程度の時間再生課題成績を ADHD 治療薬の一つであるメチルフェニデート (MPH) の投与有無で比較した先行研究 (Baldwin et al., 2004) では、MPH はエラー回数や SD などの課題精度を下げる要素を向上させたものの、再生時間長平均値に差はなかった。従って再生時間 SD は衝動性・多動性などの ADHD 症状の影響を受けやすい可能性が考えられる。

一方で DD やタッピング課題では、先行研究 (Marx et al., 2022) とは一部異なり、両群ともに定型群との成績の差はなかった。各課題が要求する認知処理について、TR は補足運動や前頭前

部活動、DD とタッピング課題では小脳 - 大脳基底核ネットワークの関与が大きい可能性 (Pouthas et al., 2005, Wiener et al., 2010) を踏まえると、成人においては小脳の発達が定型群に近づく (Mackie et al., 2007) ことで、小脳 - 大脳基底核の関与が大きい課題の成績低下がなかった可能性が考えられる。一方で、補足運動や前頭前部に関わる課題では併存群において ADHD 群よりも重篤とも解釈可能な課題成績を示したことから、ADHD 群と併存群の時間知覚機能不全は TR において顕著であるが一部異なる不全を有し、両群を単一の群とはみなせないことが分かった。

【3. まとめ】

これまでの検討によって ADHD の時間知覚機能の検討において複数の時間知覚課題を用いることの有用性および ADHD 群と併存群を個別に検討することの重要性を示した。検討 1 では各時間知覚課題において持続的注意機能との関連がみられるがその強度が異なることを示した。検討 2 では、疾患群において DD とタッピング課題成績に定型群との差がなかったことから、疾患群の時間知覚機能不全の背景には持続的注意機能以外の影響が大きい可能性が示唆された。更に課題に用いた時間長を考慮すると、TR は補足運動野・前頭前野機能、DD は小脳・大脳基底核ネットワーク、タッピング課題は小脳・補足運動野活動との関連が高いと考えられる。TR において疾患群が低成績を示し、かつ、ADHD 群と併存群で異なる特徴を示したことは、ADHD の時間知覚機能不全とその多様性の背景には補足運動野・前頭前野機能が関与することを示唆している。現在、行動実験参加者への MRI 計測を実施しており、器

質及び機能と課題成績の関連についての解析を進めている。

【引用文献】

- Antshel, K. M., & Russo, N. (2019). Autism Spectrum Disorders and ADHD: Overlapping Phenomenology, Diagnostic Issues, and Treatment Considerations. *Current psychiatry reports*, 21(5), 34. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1020-5>
- Baldwin, R. L., Chelonis, J. J., Flake, R. A., Edwards, M. C., Feild, C. R., Meaux, J. B., & Paule, M. G. (2004). Effect of methylphenidate on time perception in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 12(1), 57–64. <https://doi.org/10.1037/1064-1297.12.1.57>
- Casassus, M., Poliakoff, E., Gowen, E., Poole, D., & Jones, L. A. (2019). Time perception and autistic spectrum condition: A systematic review. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 12(10), 1440–1462. <https://doi.org/10.1002/aur.2170>
- Gooch, D., Snowling, M., & Hulme, C. (2011). Time perception, phonological skills and executive function in children with dyslexia and/or ADHD symptoms. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 52(2), 195–203. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02312.x>
- Hoogman, M., Muetzel, R., Guimaraes, J. P., Shumskaya, E., Mennes, M., Zwiers, M. P., Jahanshad, N., Sudre, G., Wolfers, T., Earl, E. A., Soliva Vila, J. C., Vives-Gilabert, Y., Khadka, S., Novotny, S. E., Hartman, C. A., Heslenfeld, D. J., Schweren, L. J. S., Ambrosino, S., Oranje, B., de Zeeuw, P., ... Franke, B. (2019). Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. *The American journal of psychiatry*, 176(7), 531–542. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091033>

- Mackie, S., Shaw, P., Lenroot, R., Pierson, R., Greenstein, D. K., Nugent, T. F., 3rd, Sharp, W. S., Giedd, J. N., & Rapoport, J. L. (2007). Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *The American journal of psychiatry*, 164(4), 647–655. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.4.647>
- Manly, T., Owen, A. M., McAvinue, L., Datta, A., Lewis, G. H., Scott, S. K., Rorden, C., Pickard, J., & Robertson, I. H. (2003). Enhancing the sensitivity of a sustained attention task to frontal damage: convergent clinical and functional imaging evidence. *Neurocase*, 9(4), 340–349. <https://doi.org/10.1076/neur.9.4.340.15553>
- Marx, I., Cortese, S., Koelch, M. G., & Hacker, T. (2022). Meta-analysis: Altered Perceptual Timing Abilities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 61(7), 866–880. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.12.004>
- Noreika, V., Falter, C. M., & Rubia, K. (2013). Timing deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): evidence from neurocognitive and neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, 51(2), 235–266. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.036>
- Pironti, V. A., Lai, M. C., Morein-Zamir, S., Müller, U., Bullmore, E. T., & Sahakian, B. J. (2016). Temporal reproduction and its neuroanatomical correlates in adults with attention deficit hyperactivity disorder and their unaffected first-degree relatives. *Psychological medicine*, 46(12), 2561–2569. <https://doi.org/10.1017/S003329171600101X>
- Pouthas, V., George, N., Poline, J. B., Pfeuty, M., Vandemoortele, P. F., Hugueville, L., Ferrandez, A. M., Lehericy, S., Lebihan, D., & Renault, B. (2005). Neural network involved in time perception: an fMRI study comparing long and short interval estimation. *Human brain mapping*, 25(4), 433–441. <https://doi.org/10.1002/hbm.20126>
- Robertson, I. H., Manly, T., Andrade, J., Baddeley, B. T., & Yiend, J. (1997). 'Oops!': performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. *Neuropsychologia*, 35(6), 747–758. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(97\)00015-8](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(97)00015-8)
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J., & Rapoport, J. L. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(49), 19649–19654. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707741104>
- Sonuga-Barke E. J. (2003). The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 27(7), 593–604. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.08.005>
- Sonuga-Barke, E., Bitsakou, P., & Thompson, M. (2010). Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(4), 345–355. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2009.12.018>
- Wiener, M., Turkeltaub, P., & Coslett, H. B. (2010). The image of time: a voxel-wise meta-analysis. *NeuroImage*, 49(2), 1728–1740. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.064>