

Multi-Scale-Charakterisierung von Bewegungs-vorbereitender und Bewegungs-assoziierter Aktivität im motorischen Thalamus von Patienten mit Bewegungsstörungen

Erfahrungsbericht – Förderung Auslandsaufenthalt als Gastwissenschaftlerin an der MRC Brain Networks Dynamics Unit, University of Oxford, United Kingdom, März bis September 2023

Dr. med. Magdalena K. Baaske

Projekthintergrund

Das Verständnis der neuronalen Basis von Bewegungsvorbereitung, Bewegungsdurchführung und neuronalen Parametern, die dieses komplexe Verhalten skalieren, ist entscheidend für ein näheres Verständnis von Bewegungsstörungen wie der Parkinson-Erkrankung oder essentiellen Tremor. Die Bedeutung des motorischen Thalamus für diese Funktionen spiegelt sich u.a. auch durch seine Nutzung als Zielstruktur der tiefen Hirnstimulation (THS) wider (Benabid et al., 1991; Huss et al., 2015; Giordano et al., 2020), die eine effektive Behandlungsmethode bei medikamentös nicht ausreichend zu behandelnden Tremores darstellt. Das Verständnis der dynamischen Modulation von neuronaler Aktivität während Bewegungen ist insbesondere für die Weiterentwicklung der aktuell noch kontinuierlich mit konstanter Frequenz und Pulsbreite durchgeführten tiefen Hirnstimulation in eine dynamische Form der ‚Closed Loop‘ Stimulation von großer Bedeutung. In einem solchen ‚Closed Loop‘ System kann die Stimulationseinstellung an den Zustand der Nervenzellaktivität zum jeweiligen Zeitpunkt und an das Individuum angepasst werden (Little and Brown, 2012; Little et al., 2013). Es wird angenommen, dass eine solche ‚adaptive‘ Stimulation weniger Nebenwirkungen verursacht und Symptome gezielter behandeln kann. Studien haben gezeigt, dass beispielsweise die Amplitude der subthalamischen Beta-Oszillationen ein potenzieller Biomarker für adaptive Stimulation bei akinetisch-rigiden Parkinsonsymptomen ist (Little et al., 2013; Little et al., 2016). Dabei ist auch die zeitliche Abstimmung der Stimulation auf die Phase der Beta-Oszillationen entscheidend für ihre Wirksamkeit (Holt et al., 2019). Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Stimulation von Tremor-Patienten beobachtet, wobei die Amplitude des peripheren Tremors als Biomarker genutzt wurde (Cagnan et al., 2013) und eine phasenspezifische Stimulation besonders gute Therapieeffekte erzielte (Cagnan et al., 2017).

Der motorische Thalamus fungiert als eine Umschaltstation zwischen kortikalen Arealen und zwei wesentlichen Netzwerken, den Basalganglien und dem Cerebellum, und kann daher basierend auf seinen Afferenzen in den ventralen anteromedialen Basalganglien-rezipienten und den ventrolateralen Cerebellum-rezipienten Thalamus unterteilt werden (Ueki et al., 1977; Yamamoto et al., 1984; Angaut et al., 1985; Nambu et al., 1988, 1991; Deniau et al., 1992; Sakai et al., 1998; Bodor et al., 2008; Kuramoto et al., 2009; Bosch-Bouju et al., 2013; Nakamura et al., 2014). Der letztere entspricht auch dem Nucleus oralis posterior (VOP) und Nucleus ventralis intermedius (VIM) in der klinisch häufig genutzten Nomenklatur nach Hassler (Hassler, 1950). Der Cerebellum-rezipiente Thalamus spielt eine besondere Rolle für die Verarbeitung von propriozeptiven Signalen, Fehlerverarbeitung und Verfeinerung von aktuellen Motorprogrammen und erhält hierfür auch wesentlichen Input vom primär motorischen und prämotorischen Cortex (Bosch-Bouju et al., 2013).

Ein Motorprogramm wird oft bereits vor der eigentlichen Ausführung der Bewegung generiert und wird erst nach einem sensorischen Stimulus zur Ausführung freigegeben (Inagaki et al., 2022). Während einer solchen Verarbeitung ist die Bewegungsvorbereitung oder Bewegungsantizipation auf neuronaler Ebene durch Sekunden-anhaltenden langsamen Veränderungen neuronaler Aktivität entlang der

thalamokortikalen Achse gekennzeichnet (Tanji and Evarts, 1976; Kurata, 2005; Tanaka, 2007; Shenoy et al., 2013; Guo et al., 2017; Guo et al., 2018; Svoboda and Li, 2018). Der eigentlichen Bewegung geht dann kurz zuvor eine schnellere Änderung neuronaler Aktivität voraus, sowohl im motorischen Cortex (Guo et al., 2014; Kaufman et al., 2014; Kaufman et al., 2016) als auch im motorischen Thalamus (Nambu et al., 1991; Kurata, 2005; Guo et al., 2017; Gaidica et al., 2018). Darüber hinaus kann eine unterbrochene vorbereitende Aktivität im motorischen Thalamus vor der eigentlichen Durchführung der Bewegung die korrekte Ausführung einer Bewegung verhindern (Guo et al., 2017). Nach der Bewegungsvorbereitung wird das Motorprogramm ausgeführt und es folgt die Phase der Bewegungsinitiierung und Bewegungsausführung, bei der der motorische Thalamus ebenfalls eine entscheidende Rolle spielt (Strick, 1976; Nambu et al., 1991; Butler et al., 1992; Tanaka, 2007; Gaidica et al., 2018). Für die Generierung eines sinnvollen Bewegungsablaufes, beispielsweise beim Greifen eines Gegenstandes, beim Zähneputzen oder beim Schreiben, muss die Bewegung durch skalierende Parameter, wie Geschwindigkeit, Orientierung im Raum und aufgewendete Kraft reguliert werden. Während die Kodierung dieser Parameter auf kortikaler Ebene (Georgopoulos et al., 1982; Kalaska et al., 1983; Georgopoulos et al., 1986; Georgopoulos, 1988; Kalaska et al., 1989; Moran and Schwartz, 1999; Quallo et al., 2012; Guo et al., 2017; Intveld et al., 2018) gut beschrieben ist, ist die Rolle des motorischen Thalamus hier weniger gut untersucht. Ziel des Projektes war es daher, die neuronale Grundlage von Bewegungen mittels einer external getriggerten Greifaufgabe systematisch zu untersuchen. Ein zentraler Aspekt war es daher zu untersuchen, wie thalamische Nervenzellen im menschlichen Gehirn Bewegungsvorbereitung und -durchführung kodieren und ob die aufgebrachte Kraft auch auf der Ebene einzelner Nervenzellen codiert wird. In diesem Zusammenhang sollte auch untersucht werden, wie oszillatorische Muster während dieser komplexen Greifaufgabe moduliert werden, welches möglicherweise Einfluss auf die Entwicklung von Closed-Loop-Systemen haben kann.

Methoden und Projektdurchführung

Um diese dynamischen, bewegungsassoziierten Modulationen von thalamischer Nervenzellaktivität näher zu untersuchen, haben wir in 15 Patienten, die sich einer Operation zur Tiefen Hirnstimulation unterzogen haben, Mikroableitungen mit Aufzeichnung extrazellulärer Nervenzellaktivität und Aufzeichnung von lokalen Feldpotentialen (LFP), mit begleitenden Elektroenzephalogrammen (EEG) und Elektrocorticogrammen (ECoG) sowie Elektromyogrammen (EMG) durchgeführt. Während dieser Ableitungen führten die Patienten eine zuvor definierte und über Kopfhörer instruierte Greifaufgabe durch. Die Patienten sollten dabei ein Handdynamometer für 3s in einer zuvor angesagten Druckstärke mit der kontralateralen Hand zur abgeleiteten Hemisphäre drücken. Die Probanden hörten zunächst die auditorische Anweisung für die Druckstärke: „Minimal“, „Moderat“ oder „Maximal“ gefolgt von den Anweisungen: „Achtung“, „Fertig“, „Los“ und „Stopp“. Pro angesagter Druckstärke erfolgte der Durchgang insgesamt 7-mal mit einer Anzahl von insgesamt 21 Trials pro Versuchsdurchgang (Gesamtdauer ~ 5 min). Die Studie wurde in Kollaboration mit und durch PD Dr. Christian Moll am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

Während der Stipendienzeit erfolgte zunächst der Aufbau einer Datenbank der aufgezeichneten Signale (insgesamt 82 Aufnahmen), Einpflegen von klinischen Daten und Ableitetiefen sowie eine Prüfung der Rohdaten auf Artefakte. Die extrazelluläre Einzelzellaktivität wurde mittels einer Schwellenoperation und „Spike Sorting“ in „Single Units“ (Einzelzellaktivität, SUA) und „Multi Units“ (Aktivität von mehreren Nervenzellen i.d.R. 2-3, MUA) unterteilt. Zusätzlich wurde aus dem Weitband-Signal sogenannte „Background Unit Activity“ (BUA) generiert, einem Signal, das die lokale Aktivität von Neuronen um die Elektrode widerspiegelt (Moran et al., 2008; Sharott et al., 2017) und hierdurch ein stabiles Maß für den zellulären Output von wenigen Nervenzellen darstellt. Es erfolgte die Charakterisierung der thalamischen Einzelzellaktivität mittels Oszillations- und Burst-Analyse. Im nächsten Schritt wurden Perievent-Histogramme berechnet. Hierbei bestand eine Herausforderung in der erneuten Prüfung der

Qualität des „Spike Sortings“ auf Stationarität der Signale sowie in der Auswahl und Definition der geeignetsten Bin-Größe für die Berechnung des Histogramms und Schwellendefinition für signifikante Ausschläge. Die Berechnung erfolgte zunächst unabhängig von der genannten Druckstärke und dann erneut nach Druckstärke sortiert, um eine Kodierung von Kraft oder Druckstärke zu identifizieren. Darüber hinaus ist eine Korrelationsanalyse durchgeführt worden, die die signifikante Kraft-Kodierung auf Ebene einzelner Units und auf Gruppenebene bestätigte. Analoge Analysen erfolgten dann für die sog. BUA in Form von gemittelter BUA-Amplitude um die definierten Ereignis-Trigger. Im Anschluss erfolgte eine Zeit-Frequenz-Analyse der lokalen Feldpotentiale während der Greifaufgabe und Analyse der Amplitudenmodulation bzw. Powermodulation bestimmter Frequenzbänder. Das „Spike Sorting“ erfolgte mit Offline Sorter (Plexon Inc., Dallas, TX, USA). Alle Analysen wurden mit MATLAB® R2022a (Mathworks) durchgeführt.

Ergebnisse

Mithilfe der o.g. Analysen konnte auf Ebene einzelner Nervenzellen gezeigt werden, dass thalamische Neuronen ein stereotypes Antwortverhalten durch Änderung ihrer Entladungsraten während der Greifaufgabe aufweisen. Circa die Hälfte der thalamischen Neurone zeigte eine Erhöhung ihrer Entladungsrate während der Bewegung und wurde als Bewegungs-responsiv klassifiziert. Im Ausnahmefall konnte die Bewegung auch mit einer Erniedrigung der Entladungsrate einhergehen. Ein weiterer, kleinerer Teil der thalamischen Neuronen zeigte sich ‚rein-Reiz-responsiv‘ mit kurzen Modulationen der Entladungsraten nach den auditorischen Instruktionen. Einige Units zeigten sich zudem sowohl Bewegungs- als auch Reiz-responsiv. Darüber hinaus konnte das Antwortverhalten von Bewegungs-responsiven thalamischen Neuronen in phasische und tonische Entladungsmuster unterteilt werden, welches auch auf Ebene der BUA detektiert werden konnte. Ein weiterer Teil der Bewegungs-responsiven Units (SUA, MUA und BUA), unabhängig vom tonischen oder phasischen Entladungsmuster, zeigte eine signifikante Kodierung der angewendeten Druckstärke. Dieses ist ein erster Hinweis darauf, dass motorische Anstrengung möglicherweise auf Ebene des motorischen Thalamus codiert wird.

Neben der Kodierung von Bewegungen zeigte sich als Hinweis für nicht-motorische Kodierung im motorischen Thalamus eine signifikante, breite Reduktion der Entladungsrate während der Antizipation von Bewegung (Trigger „Druckstärke“, „Achtung“, „Fertig“). Dieses spiegelte sich auf Ebene von SUA, MUA und BUA wider und auf Ebene der BUA konnte eine progressive Reduktion der BUA-Amplitude dargestellt werden, korrelierend mit der Bedeutung der auditiven Instruktionen (zunehmende Antizipation).

Diese umschriebenen Veränderungen der Entladungsraten von thalamischen Neuronen während der Bewegungsaufgabe waren von umschriebenen Veränderungen oszillatorischer Muster auf Populationsebene begleitet. Auf Populationsebene zeigten thalamische lokale Feldpotentiale (LFPs) Peaks im Theta-Frequenzbereich (3-7 Hz) als Reaktion auf die initialen Anweisungssignale. Während der Vorbereitungsphase wurde die thalamische Aktivität von Neuronen tonisch unterdrückt. Diese Unterdrückung der Entladung wurde auf Populationsebene durch eine stufenweise, an den Anweisungssignalen orientierte Abnahme der Beta-Synchronisation (13-30 Hz) in den LFPs bis zum Annähern des "Los"-Signals begleitet. Im Gegensatz dazu war die eigentliche Greifbewegung mit schnellen und anhaltenden Aktivierungen von thalamischen Neuronen assoziiert, deren Stärke mit der Kraftstufe korrelierte. Auf Populationsebene führte die Bewegungsausführung zu einer ausgeprägten Beta-Desynchronisation in Verbindung mit einer deutlichen Zunahme der oszillatorischen Aktivität im Gamma-Frequenzbereich (60-90 Hz).

Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse zeigen zum ersten Mal die Kodierung von Bewegungsausführung von thalamischen Neuronen während einer Greifaufgabe und geben Hinweise für Kraftkodierung auf Ebene individueller thalamischer Neurone im Menschen. Dieses zeigt, dass Bewegungsparameter wie Kraft auf Ebene des cerebellären Thalamus (VIM/VOP) skaliert werden. Das spezielle Aufgabendesign mit einer gradienten, angeleiteten Verzögerung der eigentlichen Bewegungsausführung (Bewegungsantizipation) hat erlaubt, zusätzlich auch die Rolle des motorischen Thalamus während der nicht-motorischen Prozessierung oder Bewegungsvorbereitung zu untersuchen. Diese Ergebnisse unterstreichen die Möglichkeit einer Konvergenz von nicht-motorischen und motorischen Informationen auf Ebene des cerebellären Thalamus und zeigen, dass die Rolle des motorischen Thalamus über die bloße Kodierung von Bewegungsinitiierung und Bewegungsausführung hinausgeht. Die Veränderung der Entladungsraten gehen ebenfalls mit umschriebenen Veränderungen der oszillatorischen Muster in den lokalen Feldpotentialen einher. Dieses bietet langfristig zusätzliche Informationen für die Entwicklung von geschlossenen Stimulationssystemen („closed loop deep brain stimulation“) und Algorithmen zur Vorhersage von Verhalten anhand oszillatorischer Muster in lokalen Feldpotentialen und deren Zusammenhang mit der Aktivität einzelner Neurone. Zusätzlich ergeben sich aus diesen Ergebnissen wichtige Erkenntnisse für die Rolle des cerebellären Thalamus in der Generierung und Aufrechterhaltung von Motorprogrammen.

Erfahrungen und Danksagung

Durch meinen Aufenthalt als Gastwissenschaftlerin an der Universität Oxford hatte ich die herausragend wertvolle Möglichkeit in einem inspirierenden wissenschaftlichen Umfeld die o.g. komplexen Datenanalysen durchzuführen. Der wissenschaftliche Austausch in der Arbeitsgruppe, die Teilnahme an Vorlesungen und Diskussionsrunden (z.B. Cortex-Club der Universität Oxford) haben es mir ermöglicht, meine wissenschaftlichen Erkenntnisse zu erweitern. Die Möglichkeit zu Diskussionen mit herausragenden Wissenschaftlern mit Erfahrungen auf neurophysiologischer Netzwerkebene bis hin zur Zellphysiologie mit Fokus auf die Physiologie von Basalganglien und des Thalamus haben mein Wissen in diesem Bereich deutlich erweitert. Die Möglichkeit der Präsentation der Projektergebnisse auf einem internationalen Kongress (Movement Disorders Congress in Kopenhagen, September 2023) war eine wertvolle Erfahrung für meine wissenschaftliche und klinische Karriere.

Insbesondere durch die Möglichkeit der engen Zusammenarbeit mit meinem Gastgeber und Arbeitsgruppenleiter Prof. Dr. Andrew Sharott konnte ich neue Methoden der Datenanalysen entwickeln und meine Kompetenzen in der Abfassung wissenschaftlicher Manuskripte deutlich festigen und erweitern. Ein weiterer besonderer Dank gilt dem Projektleiter auf deutscher Seite PD Dr. Christian Moll für die Ermöglichung/Durchführung des Projektes im Operationssaal sowie für die zahlreichen, wertvollen wissenschaftlichen Diskussionen, ohne die die Durchführung des Projektes nicht möglich gewesen wäre. Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei allen Mitgliedern der interdisziplinären Gruppe der Tiefen Hirnstimulation des UKEs bedanken (hier insbesondere bei Dr. Alessandro Gulberti und Prof. Dr. Wolfgang Hamel), sowie allen Patienten, die an der Studie teilgenommen haben.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung für die wertvolle Forschungsförderung und die finanzielle Ermöglichung des Projektes bedanken.

Literatur

- Angaut P, Cicirata F, Serapide F (1985) Topographic Organization of the Cerebello-Thalamic Projections in the Rat - an Autoradiographic Study. *Neuroscience* 15:389-401.
- Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J (1991) Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 337:403-406.
- Bodor AL, Giber K, Rovo Z, Ulbert I, Acsady L (2008) Structural correlates of efficient GABAergic transmission in the basal ganglia-thalamus pathway. *J Neurosci* 28:3090-3102.
- Bosch-Bouju C, Hyland BI, Parr-Brownlie LC (2013) Motor thalamus integration of cortical, cerebellar and basal ganglia information: implications for normal and parkinsonian conditions. *Front Comput Neurosci* 7:163.
- Butler EG, Horne MK, Churchward PR (1992) A frequency analysis of neuronal activity in monkey thalamus, motor cortex and electromyograms in wrist oscillations. *J Physiol* 445:49-68.
- Cagnan H, Brittain JS, Little S, Foltynie T, Limousin P, Zrinzo L, Hariz M, Joint C, Fitzgerald J, Green AL, Aziz T, Brown P (2013) Phase dependent modulation of tremor amplitude in essential tremor through thalamic stimulation. *Brain* 136:3062-3075.
- Cagnan H, Pedrosa D, Little S, Pogosyan A, Cheeran B, Aziz T, Green A, Fitzgerald J, Foltynie T, Limousin P, Zrinzo L, Hariz M, Friston KJ, Denison T, Brown P (2017) Stimulating at the right time: phase-specific deep brain stimulation. *Brain* 140:132-145.
- Deniau JM, Kita H, Kitai ST (1992) Patterns of Termination of Cerebellar and Basal Ganglia Efferents in the Rat Thalamus - Strictly Segregated and Partly Overlapping Projections. *Neurosci Lett* 144:202-206.
- Gaidica M, Hurst A, Cyr C, Leventhal DK (2018) Distinct Populations of Motor Thalamic Neurons Encode Action Initiation, Action Selection, and Movement Vigor. *J Neurosci* 38:6563-6573.
- Georgopoulos AP (1988) Neural integration of movement: role of motor cortex in reaching. *FASEB J* 2:2849-2857.
- Georgopoulos AP, Schwartz AB, Kettner RE (1986) Neuronal population coding of movement direction. *Science* 233:1416-1419.
- Georgopoulos AP, Kalaska JF, Caminiti R, Massey JT (1982) On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *J Neurosci* 2:1527-1537.
- Giordano M, Caccavella VM, Zaed I, Foglia Manzillo L, Montano N, Olivi A, Polli FM (2020) Comparison between deep brain stimulation and magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor: a systematic review and pooled analysis of functional outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 91:1270-1278.
- Guo K, Yamawaki N, Svoboda K, Shepherd GMG (2018) Anterolateral Motor Cortex Connects with a Medial Subdivision of Ventromedial Thalamus through Cell Type-Specific Circuits, Forming an Excitatory Thalamo-Cortico-Thalamic Loop via Layer 1 Apical Tuft Dendrites of Layer 5B Pyramidal Tract Type Neurons. *J Neurosci* 38:8787-8797.
- Guo ZV, Inagaki HK, Daie K, Druckmann S, Gerfen CR, Svoboda K (2017) Maintenance of persistent activity in a frontal thalamocortical loop. *Nature* 545:181-186.
- Guo ZV, Li N, Huber D, Ophir E, Gutnisky D, Ting JT, Feng G, Svoboda K (2014) Flow of cortical activity underlying a tactile decision in mice. *Neuron* 81:179-194.
- Hassler R (1950) [Anatomy of the thalamus]. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr* 184:249-256.
- Holt AB, Kormann E, Gulberti A, Potter-Nerger M, McNamara CG, Cagnan H, Baaske MK, Little S, Koppen JA, Buhmann C, Westphal M, Gerloff C, Engel AK, Brown P, Hamel W, Moll CKE, Sharott A (2019) Phase-Dependent Suppression of Beta Oscillations in Parkinson's Disease Patients. *J Neurosci* 39:1119-1134.
- Huss DS, Dallapiazza RF, Shah BB, Harrison MB, Diamond J, Elias WJ (2015) Functional assessment and quality of life in essential tremor with bilateral or unilateral DBS and focused ultrasound thalamotomy. *Mov Disord* 30:1937-1943.

- Inagaki HK, Chen S, Ridder MC, Sah P, Li N, Yang Z, Hasanbegovic H, Gao Z, Gerfen CR, Svoboda K (2022) A midbrain-thalamus-cortex circuit reorganizes cortical dynamics to initiate movement. *Cell* 185:1065-1081 e1023.
- Intveld RW, Dann B, Michaels JA, Scherberger H (2018) Neural coding of intended and executed grasp force in macaque areas AIP, F5, and M1. *Sci Rep* 8:17985.
- Kalaska JF, Caminiti R, Georgopoulos AP (1983) Cortical mechanisms related to the direction of two-dimensional arm movements: relations in parietal area 5 and comparison with motor cortex. *Exp Brain Res* 51:247-260.
- Kalaska JF, Cohen DA, Hyde ML, Prud'homme M (1989) A comparison of movement direction-related versus load direction-related activity in primate motor cortex, using a two-dimensional reaching task. *J Neurosci* 9:2080-2102.
- Kaufman MT, Churchland MM, Ryu SI, Shenoy KV (2014) Cortical activity in the null space: permitting preparation without movement. *Nat Neurosci* 17:440-448.
- Kaufman MT, Seely JS, Sussillo D, Ryu SI, Shenoy KV, Churchland MM (2016) The Largest Response Component in the Motor Cortex Reflects Movement Timing but Not Movement Type. *eNeuro* 3.
- Kuramoto E, Furuta T, Nakamura KC, Unzai T, Hioki H, Kaneko T (2009) Two types of thalamocortical projections from the motor thalamic nuclei of the rat: a single neuron-tracing study using viral vectors. *Cereb Cortex* 19:2065-2077.
- Kurata K (2005) Activity properties and location of neurons in the motor thalamus that project to the cortical motor areas in monkeys. *J Neurophysiol* 94:550-566.
- Little S, Brown P (2012) What brain signals are suitable for feedback control of deep brain stimulation in Parkinson's disease? *Ann N Y Acad Sci* 1265:9-24.
- Little S, Pogosyan A, Neal S, Zavala B, Zrinzo L, Hariz M, Foltynie T, Limousin P, Ashkan K, FitzGerald J, Green AL, Aziz TZ, Brown P (2013) Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann Neurol* 74:449-457.
- Little S, Tripoliti E, Beudel M, Pogosyan A, Cagnan H, Herz D, Bestmann S, Aziz T, Cheeran B, Zrinzo L, Hariz M, Hyam J, Limousin P, Foltynie T, Brown P (2016) Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease demonstrates reduced speech side effects compared to conventional stimulation in the acute setting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87:1388-1389.
- Moran A, Bergman H, Israel Z, Bar-Gad I (2008) Subthalamic nucleus functional organization revealed by parkinsonian neuronal oscillations and synchrony. *Brain* 131:3395-3409.
- Moran DW, Schwartz AB (1999) Motor cortical representation of speed and direction during reaching. *J Neurophysiol* 82:2676-2692.
- Nakamura KC, Sharott A, Magill PJ (2014) Temporal coupling with cortex distinguishes spontaneous neuronal activities in identified basal ganglia-recipient and cerebellar-recipient zones of the motor thalamus. *Cereb Cortex* 24:81-97.
- Nambu A, Yoshida S, Jinnai K (1988) Projection on the motor cortex of thalamic neurons with pallidal input in the monkey. *Exp Brain Res* 71:658-662.
- Nambu A, Yoshida S, Jinnai K (1991) Movement-related activity of thalamic neurons with input from the globus pallidus and projection to the motor cortex in the monkey. *Exp Brain Res* 84:279-284.
- Quallo MM, Kraskov A, Lemon RN (2012) The activity of primary motor cortex corticospinal neurons during tool use by macaque monkeys. *J Neurosci* 32:17351-17364.
- Sakai ST, Grofova I, Bruce K (1998) Nigrothalamic projections and nigrothalamocortical pathway to the medial agranular cortex in the rat: single- and double-labeling light and electron microscopic studies. *J Comp Neurol* 391:506-525.
- Sharott A, Vinciati F, Nakamura KC, Magill PJ (2017) A Population of Indirect Pathway Striatal Projection Neurons Is Selectively Entrained to Parkinsonian Beta Oscillations. *J Neurosci* 37:9977-9998.
- Shenoy KV, Sahani M, Churchland MM (2013) Cortical control of arm movements: a dynamical systems perspective. *Annu Rev Neurosci* 36:337-359.

- Strick PL (1976) Activity of ventrolateral thalamic neurons during arm movement. *J Neurophysiol* 39:1032-1044.
- Svoboda K, Li N (2018) Neural mechanisms of movement planning: motor cortex and beyond. *Curr Opin Neurobiol* 49:33-41.
- Tanaka M (2007) Cognitive signals in the primate motor thalamus predict saccade timing. *J Neurosci* 27:12109-12118.
- Tanji J, Evarts EV (1976) Anticipatory activity of motor cortex neurons in relation to direction of an intended movement. *J Neurophysiol* 39:1062-1068.
- Ueki A, Uno M, Anderson M, Yoshida M (1977) Monosynaptic inhibition of thalamic neurons produced by stimulation of the substantia nigra. *Experientia* 33:1480-1482.
- Yamamoto T, Noda T, Miyata M, Nishimura Y (1984) Electrophysiological and morphological studies on thalamic neurons receiving entopedunculo- and cerebello-thalamic projections in the cat. *Brain Res* 301:231-242.