

**Multisensory integration and stress as modulators of action tremor**

Julius Welzela\*, Julian Keil**b**, Miriam Günthe**a**, Gesine Hermann**a**, Walter Maetzler**a**, Günther Deuschl**a** and Jos Becktepe**a**

aUniversity Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

bDepartment of Psychology, University of Kiel, Kiel, Germany

\*Correspondence should be addressed to J.W. (j.welzel@neurologie.uni-kiel.de)

**Essential tremor (ET) amplitude is modulated by visual feedback during target driven movements: In a grip force task, tremor amplitude increases during large scale visual feedback compared to a condition with low scale visual feedback. It has not been examined whether visual feedback exclusively modulates action tremor severity or if an increase of other afferent input like auditory sensation has a modulatory effect on tremor amplitude as well. Also, it is unknown whether the sensory feedback itself directly affects the tremor generating network or if the effect is rather indirect: enhanced sensory feedback during targeted driven movements might cause arousal/psychological stress. We hypothesized that (1) amplitude of ET is modulated by variation of auditory feedback in the absence of visual feedback in a force tremor paradigm; (2) increase of tremor amplitude coincides with pupillary dilation as a measure of arousal / psychological stress, independently of the quality of sensory feedback. N ET patients and age matched controlls conducted a computer-based experiment in which they were asked to match a target force in a force sensor using their thumb and index finger. The quality of the matching the target force was feed back to the participant visually, auditory or a combination of both. For the visual feedback, two bars were displayed on a screen, with the distance between these bars decreasing with approximation of the target force. Results showed a comparable deviation from the target force (RMSE) during the experiment during all three sensory feedback modalities. Additionally, tremor severity did not differ between sensory feedback modalities. The ANOVA revealed an effect of the scaling factor on the tremor severity (Power 4-12Hz) for the visual- and also for the auditory feedback condition. Pupillometry consistently showed a significantly increased pupil diameter during the large scale visual- and auditory feedback conditions compared to the low scale feedback conditions. Our findings suggest that action tremor in ET is firstly modulated not only by visual feedback but also by auditory feedback in a comparable manner and seems to be modality independent. Secondly arousal / cognitive stress, as measured here by the pupil size, could mediate the increase of tremor amplitude. Further work including neurophysiological measures is required to better understand the role of these two possible mechanisms underlying target-related tremor.**

# Introduction

﻿Tremor is the most common movement disorder and is defined as an involuntary, rhythmic, oscillatory movement of a body part (Deuschl et al., 2000, 2001). Tremor might occur in complete rest or during specific motor activation conditions, for example while actively maintaining a position against gravity (postural tremor) or during any voluntary movements (simple kinetic tremor) and especially target-driven movements (intention tremor). Various etiologies can be underlying and, in many cases, -including the large group of essential tremor- the etiology remains obscure. However, as common pathophysiological substrate of action tremor syndromes an altered oscillating activity within a cerebello-thalamo-motor cortical network was demonstrated by neuroimaging and electrophysiological approaches.

Apart from the activation condition (efferent component), visual sensory afference (afferent component) was shown to modulate the amplitude of several action tremor syndromes on a behavioural level: in the absence of visual feedback essential tremor and intention tremor in multiple sclerosis are significantly improved and contrary, increases in visual information worsen action tremor amplitude. A recent functional MRI study found -apart from the well-known cerebello-thalamo-motor cortical pathway-  a widespread visually sensitive network including key regions in the visual cortex and parietal lobule associated with severity of essential tremor during a static grip force task. Evidence for the importance of sensory afference for action tremor generation also comes from thalamic microelectrode recordings, showing that the integration of somatosensory afferent and efferent signals within certain thalamic areas plays a decisive role in the generation of tremor amplitude. However, it has not been examined whether visual feedback exclusively modulates action tremor severity or if an increase of other afferent input like auditory sensation has a modulatory effect on tremor amplitude as well. It is unknown whether the sensory signal itself directly affects the tremor generating network or if the effect is rather indirect: enhanced sensory feedback during targeted driven movements might cause arousal/psychological stress. Recently, a modulatory role of psychological stress (or rather arousal?), as measured by a coincident pupillary dilation, onto the rest tremor network of Parkinson´s disease was shown. This effect is most likely exerted by direct bottom-up noradrenergic influences onto the thalamus and indirectly by top-down cognitive influences onto the cerebello-thalamo-cortical circuit. Since the thalamus is a key node not only within the resting tremor but also the action tremor network as well, an amplification of action tremor by ascending arousal systems (i.e. noradrenergic systems) seems likely. In this view generally a feedback about the tremor to the participant becomes more evident, hence increases tremor amplitude. This can be tested when manipulating the scale of the feedback in any sensory condition.

Also, a potential role of multisensory integration in tremor amplitude modulation has not been examined yet. Simultaneously incoming sensory feedback could lead to an amplification of the tremor modulating effect compared to monosensory condition. To test this we plan to examine the modulation tremoroulus activity by visual and auditory feedback, as standalone and in combination.

Therefore, our study aims at testing the following hypotheses:

1: Feedback scaling influences tremor severity in different sensory feedback conditions in ET patients, not HC.

2: Increased pupil dilation during the task is expected during more prominent feedback

3: The higher gain with increased scaling in tremor force is reflected in pupil dialation.

# Results

## Tremor force

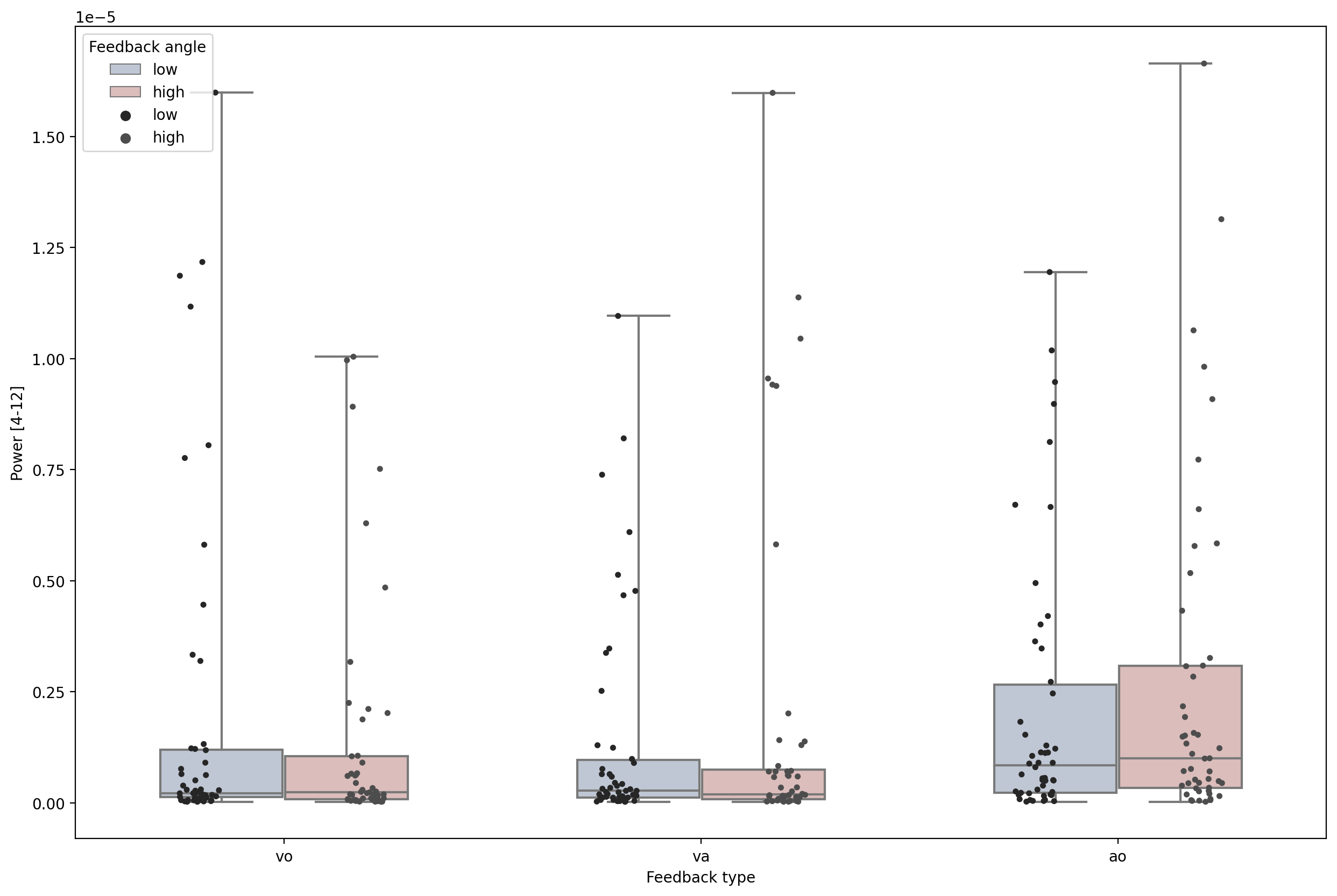
In porttitor. Donec laoreet nonummy augue. Sus-pendisse dui purus, scelerisque at, vulputate vitae, pretium mattis, nunc. Mauris eget neque at sem venenatis eleifend. Ut nonummy. Fusce aliquet pede non pede. Suspendisse dapibus lorem pellentesque magna. Integer nulla. Donec blandit feugiat ligula. Donec hendrerit, felis et imperdiet euismod, purus ipsum pretium metus, in lacinia nulla nisl eget sapien. Donec ut est in lectus consequat consequat. Etiam eget dui. Aliquam erat volutpat. Sed at lorem in nunc porta tristique. Proin nec augue. Quisque aliquam tempor magna. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Nunc ac magna. Maecenas odio dolor, vulputate vel, auctor ac, accumsan id, felis. Pellentesque cursus sagittis felis.

Figure 1: Single trial power averages per feedback condition and group.

Pellentesque porttitor, velit lacinia egestas auctor, diam eros tempus arcu, nec vulputate augue magna vel risus. Cras non magna vel ante adipiscing rhoncus. Vivamus a mi. Morbi neque. Aliquam erat volutpat. Integer ultrices lobortis eros. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin semper, ante vitae sollicitudin posuere, metus quam iaculis nibh, vitae scelerisque nunc massa eget pede. Sed velit urna, interdum vel, ultricies vel, faucibus at, quam. Donec elit est, consectetuer eget, consequat quis, tempus quis, wisi. In in nunc. Class aptent taciti sociosqu ad litora torquent per conubia nostra, per inceptos hymenaeos. Donec ullamcorper fringilla eros. Fusce in sapien eu purus dapibus commodo. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridiculus mus. Cras faucibus condimentum odio. Sed ac ligula.

## Pupil size

Aliquam nonummy adipiscing augue. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Maecenas porttitor congue massa. Fusce posuere, magna sed pulvinar ultricies, purus lectus malesuada libero, sit amet commodo magna eros quis urna. Nunc viverra imperdiet enim. Fusce est. Vivamus a tellus. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin pharetra nonummy pede. Mauris et orci. Aenean nec lorem. In porttitor. Donec laoreet nonummy augue. Suspendisse dui purus, scelerisque at, vulputate vitae, pretium mattis, nunc. Mauris eget neque at sem venenatis eleifend. Ut nonu-mmy. Fusce aliquet pede non pede. Suspendisse dapibus lorem pellentesque magna. Integer nulla. Donec blandit feugiat ligula.

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Maecenas porttitor congue massa. Fusce posuere, magna sed pulvinar ultricies, purus lectus malesuada libero, sit amet commodo magna eros quis urna. Nunc viverra imperdiet enim. Fusce est. Vivamus a tellus. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin pharetra nonummy pede. Mauris et orci. Aenean nec lorem. In porttitor. Donec laoreet nonummy augue. Suspendisse dui purus, scelerisque at, vulputate vitae, pretium mattis, nunc. Mauris eget neque at sem venenatis eleifend. Ut nonummy. Fusce aliquet pede non pede.

Suspendisse dapibus lorem pellentesque magna. Integer nulla. Donec blandit feugiat ligula. Donec hendrerit, felis et imperdiet euismod, purus ipsum pretium metus, in lacinia nulla nisl eget sapien. Donec ut est in lectus consequat consequat. Etiam eget dui. Aliquam erat volutpat. Sed at lorem in nunc porta tristique. Proin nec augue. Quisque aliquam tempor magna. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Nunc ac magna. Maecenas odio dolor, vulputate vel, auctor ac, accumsan id, felis. Pellentesque cursus sagittis felis. Pellentesque porttitor, velit lacinia egestas auctor, diam eros tempus arcu, nec vulputate augue magna vel risus. Cras non magna vel ante adipiscing rhoncus.

## A picture containing diagram Description automatically generatedAdditional measures

Figure 2: Pupil times series data of a single participant. (A) Raw times series separate for all trials.

(B & C) Distributions for baseline and trial part of epoch.

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Maecenas porttitor congue massa. Fusce posuere, magna sed pulvinar ultricies, purus lectus malesuada libero, sit amet commodo magna eros quis urna. Nunc viverra imperdiet enim. Fusce est. Vivamus a tellus. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin pharetra nonummy pede. Mauris et orci. Aenean nec lorem. In porttitor. Donec laoreet nonummy augue. Suspendisse dui purus, scelerisque at, vulputate vitae, pretium mattis, nunc. Mauris eget neque at sem venenatis eleifend. Ut nonummy. Fusce aliquet pede non pede. Suspendisse dapibus lorem pellentesque magna. Integer nulla. Donec blandit feugiat ligula. Donec hendrerit, felis et imperdiet euismod, purus ipsum pretium metus, in lacinia nulla nisl eget sapien. Donec ut est in lectus consequat consequat. Etiam eget dui. Aliquam erat volutpat. Sed at lorem in nunc porta tristique.

Proin nec augue. Quisque aliquam tempor magna. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Nunc ac magna. Maecenas odio dolor, vulputate vel, auctor ac, accumsan id, felis. Pellentesque cursus sagittis felis. Pellentesque porttitor, velit lacinia egestas auctor, diam eros tempus arcu, nec vulputate augue magna vel risus. Cras non magna vel ante adipiscing rhoncus. Vivamus a mi. Morbi neque. Aliquam erat volutpat. Integer ultrices lobo-rtis eros. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin semper, ante vitae sollicitudin posuere, metus qu-am iaculis nibh, vitae sceleri-sque nunc massa eget pede. Sed velit urna, interdum vel, ultr-icies vel, faucibus at, quam. Donec elit est, consectetuer eget, consequat quis, tempus qu-is, wisi. In in nunc. Class aptent taciti sociosqu ad litora torquent per conubia nostra, per inceptos hymenaeos. Donec ullamcorper fringilla eros. Fus-ce in sapien eu purus dapibus commodo. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis partu-rient montes, arcu. In hac habit-asse platea dictumst. Suspe-ndisse potenti. Vivamus vitae massa adipiscing est lacinia sodales. Donec metus massa, mollis vel, tempus placerat, vestibulum condimentum, ligula. Nunc lacus metus, posuere eget, lacinia eu, varius quis, libero. Aliquam nonummy adipiscing augue. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Maecenas porttitor congue massa. Fusce posuere, magna sed pulvinar ultricies, purus lectus malesuada libero, sit amet commodo magna eros quis urna. Nunc viverra imperdiet enim. Fusce est. Vivamus a tellus. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin pharetra nonummy pede. Mauris et orci. Aenean nec lorem. In porttitor. Donec laoreet nonummy augue. Suspendisse dui purus, scelerisque at, vulputate vitae, pretium mattis, nunc. Mauris eget neque at sem venenatis eleifend. Ut nonummy.

# Discussion

Summary, again this line has no space before

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Maecenas porttitor congue massa. Fusce posuere, magna sed pulvinar ultricies, purus lectus malesuada libero, sit amet commodo magna eros quis urna. Nunc viverra imperdiet enim. Fusce est. Vivamus a tellus. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin pharetra nonummy pede. Mauris et orci. Aenean nec lorem. In porttitor. Donec laoreet nonummy augue. Suspendisse dui purus, scelerisque at, vulputate vitae, pretium mattis, nunc. Mauris eget neque at sem venenatis eleifend. Ut nonummy.

How about this discovery, huh? (6 pt space before)

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Maecenas porttitor congue massa. Fusce posuere, magna sed pulvinar ultricies, purus lectus malesuada libero, sit amet commodo magna eros quis urna. Nunc viverra imperdiet enim. Fusce est. Vivamus a tellus. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin pharetra nonummy pede. Mauris et orci. Aenean nec lorem. In porttitor. Donec laoreet nonummy augue. Suspendisse dui purus, scelerisque at, vulputate vitae, pretium mattis, nunc. Mauris eget neque at sem venenatis eleifend. Ut nonummy. Fusce aliquet pede non pede. Suspendisse dapibus lorem pellentesque magna. Integer nulla. Donec blandit feugiat ligula. Donec hendrerit, felis et imperdiet euismod, purus ipsum pretium metus, in lacinia nulla nisl eget sapien.

Donec ut est in lectus consequat consequat. Etiam eget dui. Aliquam erat volutpat. Sed at lorem in nunc porta tristique. Proin nec augue. Quisque aliquam tempor magna. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Nunc ac magna. Maecenas odio dolor, vulputate vel, auctor ac, accumsan id, felis. Pellentesque cursus sagittis felis. Pellentesque porttitor, velit lacinia egestas auctor, diam eros tempus arcu, nec vulputate augue magna vel risus. Cras non magna vel ante adipiscing rhoncus. Vivamus a mi. Morbi neque. Aliquam erat volutpat. Integer ultrices lobortis eros. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin semper, ante vitae sollicitudin posuere, metus quam iaculis nibh, vitae scelerisque nunc massa eget pede. Sed velit urna, interdum vel, ultricies vel, faucibus at, quam. Donec elit est, consectetuer eget, consequat quis, tempus quis, wisi.

In in nunc. Class aptent taciti sociosqu ad litora torquent per conubia nostra, per inceptos hymenaeos. Donec ullamcorper fringilla eros. Fusce in sapien eu purus dapibus commodo. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridiculus mus. Cras faucibus condimentum odio. Sed ac ligula. Aliquam at eros. Etiam at ligula et tellus ullamcorper ultrices.

## You all said it wouldn’t work, and you were all wrong

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Maecenas porttitor congue massa. Fusce posuere, magna sed pulvinar ultricies, purus lectus malesuada libero, sit amet commodo magna eros quis urna. Nunc viverra imperdiet enim. Fusce est. Vivamus a tellus. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin pharetra nonummy pede. Ut nonummy. Fusce aliquet pede non pede. Suspendisse dapibus lorem pellentesque magna. Integer nulla. Donec blandit feugiat ligula. Donec hendrerit, felis et imperdiet euismod, purus ipsum pretium metus, in lacinia nulla nisl eget sapien.

Donec ut est in lectus consequat consequat. Etiam eget dui. Aliquam erat volutpat. Sed at lorem in nunc porta tristique. Proin nec augue. Quisque aliquam tempor magna. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Nunc ac magna. Maecenas odio dolor, vulputate vel, auctor ac, accumsan id, felis. Pellentesque cursus sagittis felis. Pellentesque porttitor, velit lacinia egestas auctor, diam eros tempus arcu, nec vulputate augue magna vel risus. Cras non magna vel ante adipiscing rhoncus. Vitae scelerisque nunc massa eget pede. Sed velit urna, interdum vel, ultricies vel, faucibus at, quam. Donec elit est, consectetuer eget, consequat quis, tempus quis, wisi.

In in nunc. Class aptent taciti sociosqu ad litora torquent per conubia nostra, per inceptos hymenaeos. Donec ullamcorper fringilla eros. Fusce in sapien eu purus dapibus commodo. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridiculus mus. Cras faucibus condimentum odio. Sed ac ligula. Aliquam at eros. Etiam at ligula et tellus ullamcorper ultrices. In fermentum, lorem non cursus porttitor, diam urna accumsan lacus, sed interdum wisi nibh nec nisl.

## What a massive breakthrough for the field

Pellentesque porttitor, velit lacinia egestas auctor, diam eros tempus arcu, nec vulputate augue magna vel risus. Cras non magna vel ante adipiscing rhoncus. Vivamus a mi. Morbi neque. Aliquam erat volutpat. Integer ultrices lobortis eros. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin semper, ante vitae sollicitudin posuere, metus quam iaculis nibh, vitae scelerisque nunc massa eget pede. Sed velit urna, interdum vel, ultricies vel, faucibus at, quam. Donec elit est, consectetuer eget, consequat quis, tempus quis, wisi.

In in nunc. Class aptent taciti sociosqu ad litora torquent per conubia nostra, per inceptos hymenaeos. Donec ullamcorper fringilla eros. Fusce in sapien eu purus dapibus commodo. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridiculus mus. Cras faucibus condimentum odio. Sed ac ligula. Cras dapibus dapibus nisl. Vestibulum quis dolor a felis congue vehicula. Maecenas pede purus, tristique ac, tempus eget, egestas quis, mauris. Curabitur non eros. Nullam hendrerit bibendum justo. Fusce iaculis, est quis lacinia pretium, pede metus molestie lacus, at gravida wisi ante at libero.

Quisque ornare placerat risus. Ut molestie magna at mi. Integer aliquet mauris et nibh. Ut mattis ligula posuere velit. Nunc sagittis. Curabitur varius fringilla nisl. Duis pretium mi euismod erat. Maecenas id augue. Nam vulputate. Duis a quam non neque lobortis malesuada. Praesent euismod. Donec nulla augue, venenatis scelerisque, dapibus a, consequat at, leo. Pellentesque libero lectus, tristique ac, consectetuer sit amet, imperdiet ut, justo.

## Conclusion

Aliquam nonummy adipiscing augue. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Maecenas porttitor congue massa. Fusce posuere, magna sed pulvinar ultricies, purus lectus malesuada libero, sit amet commodo magna eros quis urna. Nunc viverra imperdiet enim. Fusce est. Vivamus a tellus. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin pharetra nonummy pede.

# References

Deuschl, G., Raethjen, J., Lindemann, M., & Krack, P. (2001). The pathophysiology of tremor. *Muscle and Nerve*, *24*(6), 716–735. https://doi.org/10.1002/mus.1063

Deuschl, G., Wenzelburger, R., Lo, K., Raethjen, J., & Stolze, H. (2000). Essential tremor and cerebellar dysfunction. *Brain*, 1568–1580.

# Acknowledgements

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Maecenas porttitor congue massa. Fusce posuere, magna sed pulvinar ultricies, purus lectus malesuada libero, sit amet commodo magna eros quis urna. Nunc viverra imperdiet enim. Fusce est. Vivamus a tellus. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin pharetra nonummy pede. This paper was typeset with the bioRxiv word template by @Chrelli: www.github.com/chrelli/bioRxiv-word-template

# Author contributions

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Maecenas porttitor congue massa. Fusce posuere, magna sed pulvinar ultricies, purus lectus malesuada libero, sit amet commodo magna eros quis urna. Nunc viverra imperdiet enim. Fusce est.

# Competing interest statement

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit.

# Materials and Methods

First methods subheading (no space before)

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Maecenas porttitor congue massa. Fusce posuere, magna sed pulvinar ultricies, purus lectus malesuada libero, sit amet commodo magna eros quis urna. Nunc viverra imperdiet enim. Fusce est. Vivamus a tellus. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin pharetra nonummy pede.

Very tricky method (4 pt space before)

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Maecenas porttitor congue massa. Fusce posuere, magna sed pulvinar ultricies, purus lectus malesuada libero, sit amet commodo magna eros quis urna. Nunc viverra imperdiet enim. Fusce est. Vivamus a tellus. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin pharetra nonummy pede. Mauris et orci. Aenean nec lorem. In porttitor. Donec laoreet nonummy augue. Suspendisse dui purus, scelerisque at, vulputate vitae, pretium mattis, nunc. Mauris eget neque at sem venenatis eleifend.

Ut nonummy. Fusce aliquet pede non pede. Suspendisse dapibus lorem pellentesque magna. Integer nulla. Donec blandit feugiat ligula. Donec hendrerit, felis et imperdiet euismod, purus ipsum pretium metus, in lacinia nulla nisl eget sapien. Donec ut est in lectus consequat consequat. Etiam eget dui. Aliquam erat volutpat. Sed at lorem in nunc porta tristique. Proin nec augue. Quisque aliquam tempor magna. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Nunc ac magna.

Maecenas odio dolor, vulputate vel, auctor ac, accumsan id, felis. Pellentesque cursus sagittis felis. Pellentesque porttitor, velit lacinia egestas auctor, diam eros tempus arcu, nec vulputate augue magna vel risus. Cras non magna vel ante adipiscing rhoncus. Vivamus a mi. Morbi neque. Aliquam erat volutpat. Integer ultrices lobortis eros. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin semper, ante vitae sollicitudin posuere, metus quam iaculis nibh, vitae scelerisque nunc massa eget pede. Sed velit urna, interdum vel, ultricies vel, faucibus at, quam. Donec elit est, consectetuer eget, consequat quis, tempus quis, wisi. In in nunc. Class aptent taciti sociosqu ad litora torquent per conubia nostra, per inceptos hymenaeos.

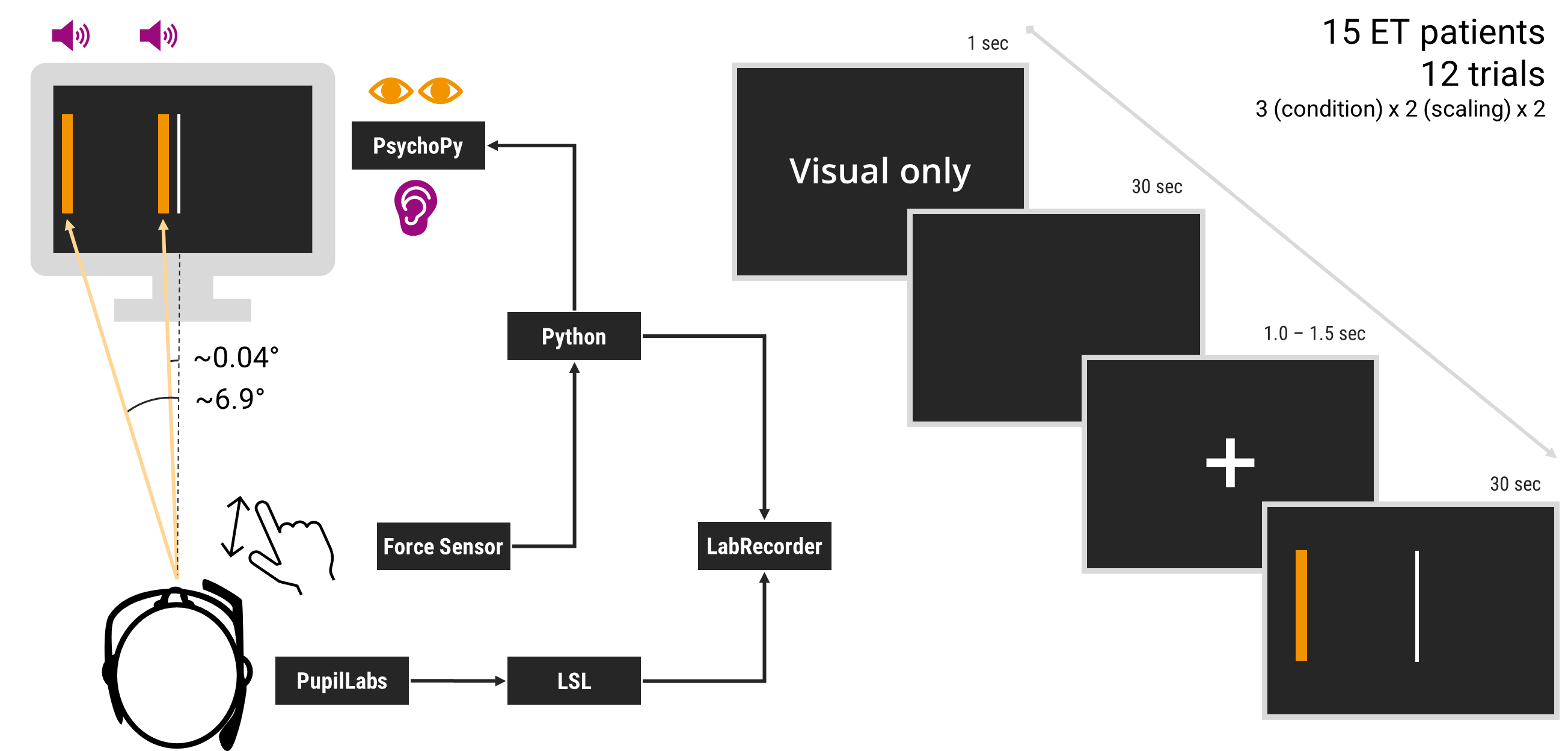
Difficult experiments

Figure 3: Experimental setup. (Left side) Datastreams (Force sensor, Pupil dialation and experimental triggers) are recorded via the Lab Streaming Layer. (Right side) Example epoch with timing of all elements.

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Maecenas porttitor congue massa. Fusce posuere, magna sed pulvinar ultricies, purus lectus malesuada libero, sit amet commodo magna eros quis urna. Nunc viverra imperdiet enim. Fusce est. Vivamus a tellus. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin pharetra nonummy pede. Mauris et orci. Aenean nec lorem. In porttitor. Donec laoreet nonummy augue. Suspendisse dui purus, scelerisque at, vulputate vitae, pretium mattis, nunc. Mauris eget neque at sem venenatis eleifend. Ut nonummy. Fusce aliquet pede non pede. Suspendisse dapibus lorem pellentesque magna. Integer nulla. Donec blandit feugiat ligula. Donec hendrerit, felis et imperdiet euismod, purus ipsum pretium metus, in lacinia nulla nisl eget sapien. Donec ut est in lectus consequat consequat. Etiam eget dui Nunc ac magna. Maecenas odio dolor, vulputate vel, auctor ac, accumsan id, felis. Pellentesque cursus sagittis felis. Pellentesque porttitor, velit lacinia egestas auctor, diam eros tempus arcu, nec vulputate augue magna vel risus. Cras non magna vel ante adipiscing rhoncus. Vivamus a mi. Morbi neque. Aliquam erat volutpat.

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Maecenas porttitor congue massa. Fusce posuere, magna sed pulvinar ultricies, purus lectus malesuada libero, sit amet commodo magna eros quis urna. Nunc viverra imperdiet enim. Fusce est. Vivamus a tellus. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin pharetra nonummy pede. Mauris et orci. Aenean nec lorem. In porttitor. Donec laoreet nonummy augue. Suspendisse dui purus, scelerisque at, vulputate vitae, pretium mattis, nunc. Mauris eget neque at sem venenatis eleifend. Ut nonummy. Fusce aliquet pede non pede. Suspendisse dapibus lorem pellentesque magna. Integer nulla. Donec blandit feugiat ligula. Donec hendrerit, felis et imperdiet euismod, purus ipsum pretium metus, in lacinia nulla nisl eget sapien. Donec ut est in lectus consequat consequat. Etiam eget dui. Aliquam erat volutpat. Sed at lorem in nunc porta tristique. Proin nec augue. Quisque aliquam tempor magna. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Nunc ac magna. Maecenas odio dolor, vulputate vel, auctor ac, accumsan id, felis. Pellentesque cursus sagittis felis.

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Maecenas porttitor congue massa. Fusce posuere, magna sed pulvinar ultricies, purus lectus malesuada libero, sit amet commodo magna eros quis urna. Nunc viverra imperdiet enim. Fusce est. Vivamus a tellus. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin pharetra nonummy pede. Mauris et orci. Aenean nec lorem. In porttitor. Donec laoreet nonummy augue. Suspendisse dui purus, scelerisque at, vulputate vitae, pretium mattis, nunc. Mauris eget neque at sem venenatis eleifend. Ut nonummy. Fusce aliquet pede non pede. Suspendisse dapibus lorem pellentesque magna. Integer nulla. Donec blandit feugiat ligula. Donec hendrerit, felis et imperdiet euismod, purus ipsum pretium metus, in lacinia nulla nisl eget sapien. Donec ut est in lectus consequat consequat. Etiam eget dui. Aliquam erat volutpat. Sed at lorem in nunc porta tristique. Proin nec augue. Quisque aliquam tempor magna. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Nunc ac magna. Maecenas odio dolor, vulputate vel, auctor ac, accumsan id, felis. Pellentesque cursus sagittis felis. Pellentesque porttitor, velit lacinia egestas auctor, diam eros tempus arcu, nec vulputate augue magna vel risus. Cras non magna vel ante adipiscing rhoncus. Vivamus a mi. Morbi neque. Aliquam erat volutpat. Integer ultrices lobortis eros. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin semper, ante vitae sollicitudin posuere, metus quam iaculis nibh, vitae scelerisque nunc massa eget pede. Sed velit urna, interdum vel, ultricies vel, faucibus at, quam. Donec elit est, consectetuer eget, consequat quis, tempus quis, wisi.

Getting this method to work in your own lab will take years

In in nunc. Class aptent taciti sociosqu ad litora torquent per conubia nostra, per inceptos hymenaeos. Donec ullamcorper fringilla eros. Fusce in sapien eu purus dapibus commodo. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridiculus mus. Cras faucibus condimentum odio. Sed ac ligula. Aliquam at eros. Etiam at ligula et tellus ullamcorper ultrices. In fermentum, lorem non cursus porttitor, diam urna accumsan lacus, sed interdum wisi nibh nec nisl. Ut tincidunt volutpat urna. Mauris eleifend nulla eget mauris. Sed cursus quam id felis. Curabitur posuere quam vel nibh. Cras dapibus dapibus nisl. Vestibulum quis dolor a felis congue vehicula. Maecenas pede purus, tristique ac, tempus eget, egestas quis, mauris. Curabitur non eros. Nullam hendrerit bibendum justo. Fusce iaculis, est quis lacinia pretium, pede metus molestie lacus, at gravida wisi ante at libero. Quisque ornare placerat risus. Ut molestie magna at mi. Integer aliquet mauris et nibh. Ut mattis ligula posuere velit. Nunc sagittis. Curabitur varius fringilla nisl. Duis pretium mi euismod erat. Maecenas id augue. Nam vulputate. Duis a quam non neque lobortis malesuada. Praesent euismod. Donec nulla augue, venenatis scelerisque, dapibus a, consequat at, leo. Pellentesque libero lectus, tristique ac, consectetuer sit amet, imperdiet ut, justo. Sed aliquam odio vitae tortor. Proin hendrerit tempus arcu. In hac habitasse platea dictumst. Suspendisse potenti. Vivamus vitae massa adipiscing est lacinia sodales. Donec metus massa, mollis vel, tempus placerat, vestibulum condimentum, ligula. Nunc lacus metus, posuere eget, lacinia eu, varius quis, libero.

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Maecenas porttitor congue massa. Fusce posuere, magna sed pulvinar ultricies, purus lectus malesuada libero, sit amet commodo magna eros quis urna. Nunc viverra imperdiet enim. Fusce est. Vivamus a tellus. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin pharetra nonummy pede. Mauris et orci. Aenean nec lorem. In porttitor. Donec laoreet nonummy augue. Suspendisse dui purus, scelerisque at, vulputate vitae, pretium mattis, nunc. Mauris eget neque at sem venenatis eleifend. Ut nonummy. Fusce aliquet pede non pede. Suspendisse dapibus lorem pellentesque magna. Integer nulla. Donec blandit feugiat ligula. Donec hendrerit, felis et imperdiet euismod, purus ipsum pretium metus, in lacinia nulla nisl eget sapien. Donec ut est in lectus consequat consequat. Etiam eget dui. Aliquam erat volutpat. Sed at lorem in nunc porta tristique. Proin nec augue. Quisque aliquam tempor magna. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Nunc ac magna. Maecenas odio dolor, vulputate vel, auctor ac, accumsan id, felis. Pellentesque cursus sagittis felis. Pellentesque porttitor, velit lacinia egestas auctor, diam eros tempus arcu, nec vulputate augue magna vel risus. Cras non magna vel ante adipiscing rhoncus. Vivamus a mi. Morbi neque. Aliquam erat volutpat. Integer ultrices lobortis eros. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Proin semper, ante vitae sollicitudin posuere, metus quam iaculis nibh, vitae scelerisque nunc massa eget pede. Sed velit urna, interdum vel, ultricies vel, faucibus at, quam. Donec elit est, consectetuer eget, consequat quis, tempus quis, wisi.