

On 27.03.2019 via email to:
Dystonie-und-Du (DyD) e. V.
Madenburgweg 7b
76187 Karlsruhe
Germany



Please support us with a research mandate!

Dear members of the DyD board,

my brother and I pursue the project StuDyst with the aim of encouraging physicians to undertake interdisciplinary research in the fields of dystonia and stuttering. We stutter ourselves and we follow a strict rationalization concept with our **research principles**, regardless of conflicting academic interests.

Because we can hardly offer financial incentives to the addressees of our research proposals, we are seeking a mandate from DyD e. V. - a declaration that our research proposals are relevant to patient interests. As "end consumers", you thus generate a direct demand, to which interested researchers can then also refer when applying for funds.

The main goals of our project are summarized briefly: research association of stuttering and dystonia, research into peripheral nervous factors in causes and therapies, reduction of causal factors by combining brain research and peripheral nervous therapy methods.

In the following we present five research proposals with link to their full text and explain the benefits for dystonia patients.

1. **Do stuttering patients speak fluently when using an electronic voice prosthesis?**

Benefits for dystonia patients: Dystonia is regarded as a rare disease with the known disadvantages in medical research and social perception. We try to join stuttering as "big brother" to laryngeal dystonia. To this end, the abovementioned research proposal should first be used to verify whether stuttering can actually be reduced to a problem of laryngeal control.

2. **Search for neurovascular conflicts of the laryngeal recurrent nerve in patients with laryngeal dystonia or stuttering**

Benefits for dystonia patients: In laryngeal dystonia, in most cases only one muscle is treated with botulinum toxin. Already decades ago it was suspected that a peripheral nervous disorder would be sufficient as cause. We suggest looking for an abnormal contact between blood vessels and nerve that could alter signal conduction (neurovascular conflict). You probably know that the surgical separation of such contacts (microvascular decompression) is already practised in other neurological disorders (especially hemifacial spasm).

3. **Combination of microvascular decompression and brain research in cervical dystonia**

Benefits for dystonia patients: In patients with cervical dystonia, neurovascular conflicts have been diagnosed and treated with microvascular decompression for more than three decades. In studies published on this subject, however, the disorder is referred to as "spasmodic torticollis", so that dystonia patients are unaware of this therapy. Our proposed combination of microvascular decompression and brain research should therefore clearly refer to cervical dystonia and serve two

purposes: 1) The benefit of microvascular decompression in cervical dystonia is variable. It should be examined whether the differences in efficacy can be explained by different central nervous factors. If not, research into peripheral nervous aspects offers further potential for improving this therapy. 2) Brain activities that normalize in a secondary reaction after successful microvascular decompression cannot have primary causative significance. Thus, primary causes can be confined, which is essential for the search for curative therapies.

4. **Effect of botulinum toxin injections on basal ganglia activity in cervical dystonia**

Benefits for dystonia patients: We hypothesize that cervical dystonia is caused by a disorder in the sensory system (proprioception). In this model, abnormal basal ganglia activity is a secondary response to pre-existing symptoms, which in turn worsens them in an unfortunate interaction. The research proposal serves to test this interaction hypothesis. If the basal ganglia are pivotal for the worsening of symptoms, patients interested in deep brain stimulation may require early application.

5. **Effects of deep brain stimulation on the activity of muscle spindle afferents in patients with dystonia who perform a motor task similar to writing**

Benefits for dystonia patients: With the above mentioned hypothesis of a defective sensory system we assume that DBS lowers the activation of the proprioceptors in the muscles (so-called muscle spindles) and thus reduces the symptoms of dystonia and causes the side effects. The clarification of the relationship between desired effects and undesired side effects is important in order to realistically assess the further development potential of DBS.

A new **review deals with dystonia and proprioception**, but only central nervous aspects are discussed. In contrast, we would like to connect the topic of proprioception with possible peripheral nervous defects with the above mentioned proposals and in return try to reduce causal factors in the brain. With too many causative factors, therapy research can stagnate because it is no longer rewarding to influence a single factor. This makes a rare disease even less attractive for research.

In dystonia, the fact that most patients are already well treatable with botulinum toxin can also reduce the motivation for further therapy research. In hemifacial spasm which is also treated symptomatically with botulinum toxin, microvascular decompression as a causal therapy is rather an expensive privilege. The motivation to thoroughly investigate the causal role of neurovascular conflicts in the broader field of dystonia may therefore be low.

As patients, we therefore like to be active ourselves in the initiation of medical research, but can only assert our own concern in the "stuttering part" of our project. Please support us with a mandate for the concerns of dystonia patients. You will receive a formulation proposal from us, which you can change and adapt as you wish.

We will wait until **27.04.2019** for an answer. Please let us know if you need more time to make your decision.

Yours sincerely,

Steffen Schuster

Frank Schuster

StuDyst, Römmelesweg 20, 71394 Kernen, Germany,

www.stuttering-and-dystonia.de

Please write to Steffen Schuster, schustersh@stuttering-and-dystonia.de

Am 27.03.2019 per Email an:
Dystonie-und-Du (DyD) e. V.
Madenburgweg 7b
76187 Karlsruhe



Bitte unterstützen Sie uns mit einem Forschungs-Mandat!

Sehr geehrte Vorstandsmitglieder der DyD,

mein Bruder und ich betreiben das Projekt StuDyst mit dem Ziel, Mediziner für eine fachübergreifende Forschung in den Bereichen Dystonie und Stottern zu gewinnen. Wir stottern selbst und folgen als Patienten mit unseren **Forschungsprinzipien** einem strikten Rationalisierungskonzept ohne Rücksicht auf gegenläufige akademische Interessen.

Weil wir den Adressaten unserer Forschungsvorschläge kaum finanzielle Anreize bieten können, werben wir bei der DyD e. V. um ein Mandat. Wir meinen damit eine Erklärung, dass unsere Forschungsvorschläge für Patienten-Interessen relevant sind. Sie erzeugen damit als „Endverbraucher“ eine direkte Nachfrage, auf den grundsätzlich interessierte Forscher dann auch bei der Bewerbung um Finanzmittel hinweisen können.

Kurz zusammengefasst sind die Hauptziele unseres Projekts: Forschungsverbund von Stottern und Dystonie, Erforschung peripherer Faktoren bei Ursachen und Therapien, Reduktion ursächlicher Faktoren durch Kombination von Gehirnforschung und peripheren Therapieverfahren.

Wir präsentieren im Folgenden fünf Forschungsvorschläge mit Link zum Volltext und erklären jeweils den Nutzen für Dystonie-Patienten.

1. **Reden stotternde Patienten bei Verwendung eines elektronischen Stimmersatzes flüssig?**

Nutzen für Dystonie-Patienten: Dystonie gilt als seltene Erkrankung mit den bekannten Nachteilen in medizinischer Forschung und gesellschaftlicher Wahrnehmung. Wir versuchen, Stottern als „großen Bruder“ den laryngealen Dystonien anzuschließen. Zu diesem Zweck sollte mit dem oben verlinkten Forschungsvorschlag zunächst verifiziert werden, ob sich Stottern tatsächlich auf ein Problem der Kehlkopfkontrolle reduzieren lässt.

2. **Suche nach neurovaskulären Konflikte des Nervus recurrens bei Patienten mit laryngealer Dystonie oder Stottern**

Nutzen für Dystonie-Patienten: Bei der laryngealen Dystonie wird in den meisten Fällen nur ein Muskel mit Botulinumtoxin behandelt. Schon vor Jahrzehnten wurde vermutet, dass eine peripherer Störung als Ursache ausreichen würde. Wir schlagen vor, nach einem abnormalen Kontakt zwischen Blutgefäßen und Nerv zu suchen, der die Signalleitung verändern könnte (neurovaskulärer Konflikt). Sie wissen vermutlich, dass die chirurgische Trennung solcher Kontakte (mikrovaskuläre Dekompression) bei anderen neurologischen Störungen (v. a. beim Spasmus hemifazialis) bereits praktiziert wird.

3. **Kombination von mikrovaskulärer Dekompression und Gehirnforschung bei zervikaler Dystonie**

Nutzen für Dystonie-Patienten: Bei Patienten mit zervikaler Dystonie werden schon seit über drei Jahrzehnten neurovaskuläre Konflikte diagnostiziert und mit mikrovaskulärer Dekompression therapiert. In Veröffentlichungen diesbezüglicher Studien wird die Störung aber als „Spasmodic torticollis“ bezeichnet, so dass Dystonie-Patienten diese Therapie unbekannt ist. Die von uns vorgeschlagene Kombination von mikrovaskulärer Dekompression und Gehirnforschung soll sich deshalb begrifflich klar auf die zervikale Dystonie beziehen und zwei Zwecken dienen: 1) Der Benefit von mikrovaskulärer Dekompression bei zervikaler Dystonie ist uneinheitlich. Es sollte überprüft werden, ob die Wirksamkeits-Unterschiede mit unterschiedlichen zentralnervösen Faktoren erklärbar sind. Wenn nicht, bietet eher die Erforschung peripherenervöser Aspekte weiteres Potential zur Verbesserung dieser Therapie. 2) Gehirnaktivitäten, die sich nach erfolgreicher mikrovaskulärer Dekompression in einer sekundären Reaktion normalisieren, können keine primärursächliche Bedeutung haben. Somit lassen sich primäre Ursachen eingrenzen, was für die Suche nach heilenden Therapieverfahren unerlässlich ist.

4. **Wirkung von Botulinumtoxin-Injektionen auf die Basalganglien-Aktivität bei zervikaler Dystonie**

Nutzen für Dystonie-Patienten: Wir vertreten die Hypothese, dass die zervikale Dystonie durch eine Störung der Sensorik (Propriozeption) verursacht wird. In diesem Modell ist die abnorme Basalganglien-Aktivität eine sekundäre Reaktion auf bereits bestehende Symptome, die diese in einer unglücklichen Wechselwirkung wiederum verstärkt. Der Forschungsvorschlag dient der Überprüfung dieser Wechselwirkungs-Hypothese. Wenn die Basalganglien maßgeblich für die Verschlechterung der Symptome sind, könnten Patienten, die sich für die tiefe Hirnstimulation interessieren, eine frühzeitige Anwendung fordern.

5. **Auswirkungen der Tiefen Hirnstimulation auf die Aktivität von Muskelspindelafferenzen bei Dystonieklienten, die eine dem Schreiben ähnliche motorische Aufgabe ausführen**

Nutzen für Dystonie-Patienten: Mit der oben genannten Hypothese einer fehlerhaften Sensorik vermuten wir, dass die THS die Aktivierung der Propriozeptoren in den Muskeln (sog. Muskelspindeln) senkt und dadurch sowohl die Dystonie-Symptome reduziert als auch die Nebenwirkungen verursacht. Die Klärung der Zusammenhänge von erwünschter Wirkung und unerwünschten Nebenwirkungen ist wichtig, um das weitere Entwicklungspotential der THS realistisch einschätzen zu können.

Eine neue **Review beschäftigt sich mit dem Thema Dystonie und Propriozeption**, allerdings werden hier wieder nur zentralnervöse Aspekte diskutiert. Wir möchten dagegen mit den oben genannten Vorschlägen das Thema Propriozeption auch mit möglichen peripherenervösen Defekten verbinden und im Gegenzug versuchen, ursächliche Faktoren im Gehirn zu reduzieren. Bei zu vielen ursächlichen Faktoren kann die Therapieforschung stagnieren, weil es sich nicht mehr lohnt, einen einzelnen Faktor zu beeinflussen. Dadurch verringert sich gerade die Forschungsattraktivität einer seltenen Erkrankung noch weiter.

Bei der Dystonie kann auch die Tatsache, dass die meisten Patienten bereits mit Botulinumtoxin gut therapierbar sind, die Motivation für weitere Therapieforschung senken. Beim Spasmus hemifazialis, der ja auch symptomatisch mit Botulinumtoxin behandelt wird, scheint die mikrovaskuläre Dekompression als ursächliche Therapie eher ein aufwendiges Privileg zu sein. Der Anreiz, die ursächliche Rolle neurovaskulärer Konflikte im weiteren Feld der Dystonie gründlich zu erforschen, mag dementsprechend gering sein.

Deutsche Übersetzung ab Seite 3

Wir werden als Patienten deshalb gerne selbst in der Initiierung von medizinischer Forschung aktiv, können aber unsere eigene Betroffenheit nur im „Stottern-Teil“ unseres Projekts geltend machen. Bitte unterstützen Sie uns mit einem Mandat für die Belange von Dystonie-Patienten.

Wir warten bis zum **27.04.2019** auf eine Antwort. Bitte teilen Sie uns mit, wenn Sie mehr Zeit für Ihre Entscheidung benötigen.

Mit freundlichen Grüßen

Steffen Schuster

Frank Schuster

StuDyst, Römmelesweg 20, 71394 Kernen, Deutschland

www.stuttering-and-dystonia.de

Korrespondenz an Steffen Schuster, schustersh@stuttering-and-dystonia.de