

On XX.XX.2019 via email to

[title, name]
[department]
[university]



Research proposal: Effects of deep brain stimulation on the activity of muscle spindle afferents in dystonia patients performing a motor task similar to hand writing

Dear [title, name]

In February 2017 we sent you a paper in which we hypothesized that distorted sensory position information from muscle spindles would be sufficient to cause the diagnostically relevant symptoms of cervical dystonia ([paper](#)). We asked you for your opinion on the empirical verification of our theory. You and other addressees of this paper shared our view that faulty proprioception could play an important role in dystonia. However, we learned that the current technology of microneurography is not really suited to record afferent signals from neck and shoulder muscles, especially in dystonia patients.

We would like to present another research proposal, expecting that microneurography would be feasible in this context. It is about the role of the basal ganglia in the development of dystonia.

The very limited symptoms of many types of dystonia do not make it necessary to assume primary causal problems in very central functions of the brain. A study has shown that the reduction of peripheral symptoms by botulinum toxin injections is sufficient to reduce also the abnormal basal ganglia activity in patients with orofacial dystonia ([Dresel et al., 2011](#)). This suggests a secondary role of the basal ganglia in the development of dystonia.

In the context of faulty proprioception, abnormal basal basal ganglia activity could represent the well-intentioned attempt to compensate for (pre-existing) dystonic symptoms by intensifying muscle control. The basal ganglia activity might increase normal mechanisms that change fusimotor activation. First, the alpha-gamma-coactivation could be increased, which leads to a stronger reaction of fusimotor activation to the dystonic muscle activity. Second, the reaction of the fusimotor activation to situational demands could be increased (the trouble-awareness of dystonia patients, for example, might change fusimotor activation similarly to motor learning ([Dimitriou, 2016](#))). Unfortunately, in our theory, well-intentioned increases of fusimotor activation aggravate the distortion of sensory feedback and thereby the symptoms of dystonia. As a result, there may be a fatal interaction in which the symptoms and the basal ganglia activity increase each other.

Continuous deep brain stimulation (DBS) could exhaust the basal ganglia activity and thereby dampen fusimotor activation of muscle spindles, so that the unfortunate interaction described above is stopped and reversed. Since it is not possible to record afferent signals from dystonic muscles in order to verify this hypothesis, we had the idea to have a look on the side effects of DBS.

For this purpose we have contacted Mrs. Evelyn Kreiss, who is one of the founders of DyD, a German dystonia organization representing particularly patients treated with DBS. Based on her many years of experience in patient representation, Mrs. Kreiss estimates that about 80 percent of DBS-treated patients have problems writing by hand. Personally, she and her husband experience cramping fingers after writing a few words. Hand writing gets better when DBS is reduced, but the symptoms of dystonia then aggravate again. These contrary reactions to DBS suggest that the impairment of hand writing

cannot be interpreted as covered dystonia symptom. Having supposed DBS to reduce dystonic symptoms by dampening fusimotor activation, we suggest that the reduced fusimotor activity might not sensitize intrafusal fibers enough to provide appropriate sensory feedback of the quick, short, round and exact movements that are characteristic of hand writing. In this context the cramping finger muscles could already indicate the autonomous compensatory attempt to increase fusimotor activation by the mechanism of α - γ -coactivation.

We will outline the basics of a study in which the effect of DBS on fusimotor activation is verified by recording afferent spindle signals (probably the Ia-type would be interesting).

1. DBS-treated dystonia patients should be recruited with regard to three criteria: a) They must experience problems in hand writing that occur only when DBS is active; b) They should be able to tolerate their dystonia symptoms for a short time, since the experimental setup requires DBS to be temporarily turned off; c) They should tolerate the microneurography procedure involving the percutaneous insertion of a thin needle electrode.
2. It is necessary to investigate the impaired hand writing in order to find out which muscles are involved. Then a muscle must be selected which is suited for microneurography of afferent spindle signals.
3. Two motor tasks have to be developed for microneurography: a simple motor task that is not impaired by DBS and a motor task that is similar to hand writing. It will probably be necessary to keep hand and wrist immobile in order to keep the electrode in its place. So we hope that a one-finger-task, such as "writing" repeatedly a " β " at the same place with the tip of the index finger, would be close enough to real hand writing.
4. We suppose that the procedure for identifying afferent spindle signals works with active DBS. If not, it may be necessary to deactivate DBS already for this step.
5. The patients would have to perform both motor tasks with active and with deactivated DBS. A (healthy) control group must also perform both motor tasks.
6. Then the patterns of afferent signals recorded under the various conditions should be compared

Do you think this draft is feasible? Would you or your colleagues in [city] be interested in developing the design of a study?

For these and three related research proposals, we have received a **mandate** from [dystonia organisation(s)] emphasizing the relevance for patients. This can be useful when applying for research funding.

We look forward to your response.

Yours sincerely

Steffen Schuster

Frank Schuster

StuDyst, Römmelesweg 20, 71394 Kernen, Germany,

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

Am XX.XX.2019 via Email an

[Titel, Name]
[Abteilung]
[Universität]



Forschungsvorschlag: Auswirkungen der Tiefen Hirnstimulation auf die Aktivität von Muskelspindelafferenzen bei Dystoniepatienten, die eine dem Schreiben ähnliche motorische Aufgabe ausführen

Sehr geehrte(r) [Titel, Name],

im Februar 2017 haben wir Ihnen ein [Diskussionspapier](#) mit der Hypothese geschickt, dass verzerrte sensorische Positionsinformationen von Muskelspindeln ausreichen würden, um die diagnostisch relevanten Symptome einer zervikalen Dystonie zu verursachen. Wir haben Sie um Ihre Meinung zur empirischen Überprüfung unserer Theorie gebeten. Sie und andere Adressaten dieses Papiers teilten unsere Ansicht, dass fehlerhafte Propriozeption eine wichtige Rolle bei Dystonien spielen könnte. Wir wurden jedoch darauf hingewiesen, dass die aktuelle Mikroneurographie-Technologie nicht wirklich geeignet ist, afferente Signale von Hals- und Schultermuskeln aufzuzeichnen, insbesondere bei Dystoniepatienten.

Wir möchten einen weiteren Forschungsvorschlag vorstellen und hoffen dass Mikroneurographie in diesem Zusammenhang machbar wäre. Es geht um die Rolle der Basalganglien bei der Entwicklung einer Dystonie.

Wir glauben, dass die sehr begrenzten Symptome vieler Arten von Dystonien es nicht notwendig machen, primärursächliche Probleme in sehr zentralen Funktionen des Gehirns zu vermuten. Eine Studie hat gezeigt, dass die Reduktion der peripheren Symptome durch Botulinumtoxin-Injektionen ausreicht, um auch die abnormale Basalganglienaktivität bei Patienten mit orofazialer Dystonie zu reduzieren ([Dresel et al., 2011](#)). Dies deutet eher auf eine sekundäre Rolle der Basalganglien bei der Entstehung von Dystonien hin.

Im Kontext einer fehlerhaften Propriozeption könnte die abnormale Basalganglienaktivität den gut gemeinten Versuch darstellen, (bereits bestehende) dystonische Symptome durch eine Intensivierung der Muskelkontrolle zu kompensieren. Die Aktivität der Basalganglien könnte die normalen Mechanismen verstärken, welche die fusimotorische Aktivierung verändern. Erstens könnte die Alpha-Gamma-Koaktivierung gesteigert werden, was zu einer stärkeren Reaktion der fusimotorischen Aktivierung auf die dystonische Muskelaktivität führt. Zweitens könnte die Reaktion der fusimotorischen Aktivierung auf situative Anforderungen verstärkt werden (z. B. könnte das Problembewusstsein von Dystoniepatienten die fusimotorische Aktivierung ähnlich ändern wie das motorische Lernen ([Dimitriou, 2016](#))). Leider verschlimmern in unserer Theorie gut gemeinte Erhöhungen der fusimotorischen-Aktivierung die Verzerrung des sensorischen Feedbacks und damit die Dystonie-Symptome. Infolgedessen kann es zu einer fatalen Wechselwirkung kommen, bei der sich die Symptome und die Aktivität der Basalganglien gegenseitig verstärken.

Die kontinuierliche Tiefe Hirnstimulation (THS) könnte die Aktivität der Basalganglien erschöpfen und damit die fusimotorische Aktivierung der Muskelspindeln dämpfen, so dass die oben beschriebene unglückliche Wechselwirkung gestoppt und rückgängig gemacht wird. Da es nicht möglich ist, afferente

Signale von dystonischen Muskeln aufzunehmen, um diese Hypothese zu verifizieren, hatten wir die Idee, einen Blick auf die Nebenwirkungen von DHS zu werfen.

Zu diesem Zweck haben wir uns mit Evelyn Kreiss in Verbindung gesetzt, die eine der Gründerinnen von DyD ist, einer deutschen Dystonieorganisation, die insbesondere mit THS behandelte Patienten vertritt. Aufgrund ihrer langjährigen Erfahrung in der Patientenvertretung schätzt Frau Kreiss, dass etwa 80 Prozent der mit THS behandelten Patienten Probleme mit der Handschrift haben. Persönlich spüren sie und ihr Mann nach dem Schreiben einiger Worte, dass die Finger verkrampfen. Die Handschrift wird besser, wenn die THS reduziert wird, allerdings verschlimmern sich die Symptome der Dystonie dann wieder. Diese gegensätzlichen Reaktionen auf THS deuten darauf hin, dass die Beeinträchtigung der Handschrift nicht als verdecktes Dystonie-Symptom interpretiert werden kann. Nachdem wir angenommen haben, dass THS die dystonischen Symptome reduziert, indem es die fusimotorische Aktivierung dämpft, schlagen wir vor, dass die reduzierte fusimotorische Aktivierung die intrafasalen Fasern nicht ausreichend sensibilisieren kann, um eine angemessene sensorische Rückmeldung der schnellen, kurzen, runden und genauen Bewegungen zu geben, die für das Handschreiben charakteristisch sind. In diesem Zusammenhang könnten die verkrampfenden Fingermuskeln bereits auf den autonomen kompensatorischen Versuch hindeuten, die fusimotorische Aktivierung durch den Mechanismus der α - γ -gamma-Koaktivierung wieder zu erhöhen.

Wir skizzieren die Grundlagen einer Studie, mit der die Wirkung der THS auf die fusimotorische Aktivierung durch die Aufzeichnung von afferenten Spindelsignalen überprüft werden könnte (wahrscheinlich wäre der Ia-Typ interessant).

1. THS-behandelte Dystonieklienten sollten nach drei Kriterien angeworben werden: a) Sie müssen Probleme beim Schreiben mit der Hand haben, die nur bei aktiver THS auftreten; b) sie sollten ihre Dystonie-Symptome für kurze Zeit tolerieren können, da der Versuchsaufbau ein vorübergehendes Abschalten der THS erfordert; c) sie sollten das Mikroneurographieverfahren mit der perkutanen Einführung einer dünnen Nadelelektrode tolerieren.
2. Es ist notwendig, die beeinträchtigte Handschrift zu untersuchen, um herauszufinden, welche Muskeln beteiligt sind. Dann muss ein Muskel ausgewählt werden, der für die Mikroneurographie von afferenten Spindelsignalen geeignet ist.
3. Für die Mikroneurographie müssen zwei motorische Aufgaben entwickelt werden: eine einfache motorische Aufgabe, die nicht durch THS beeinträchtigt wird, und eine motorische Aufgabe, die dem Handschreiben ähnlich ist. Es wird wahrscheinlich notwendig sein, Hand und Handgelenk zu fixieren, um die Elektrode an ihrem Platz zu halten. Deshalb hoffen wir, dass eine Ein-Finger-Aufgabe, wie z.B. das wiederholte "Schreiben" eines "ß" an immer gleicher Stelle mit der Spitze des Zeigefingers, nahe genug an der echten Handschrift wäre.
4. Wir gehen davon aus, dass das Verfahren zur Identifizierung afferenter Spindelsignale mit aktiver THS funktioniert. Andernfalls kann es erforderlich sein, die THS bereits für diesen Schritt zu deaktivieren
5. Die Patienten müssten beide motorischen Aufgaben mit aktiver und mit deaktivierter THS ausführen. Eine (gesunde) Kontrollgruppe muss auch beide motorischen Aufgaben ausführen.
6. Dann sollten die Muster der afferenten Signale, die unter den verschiedenen Bedingungen aufgenommen wurden, verglichen werden.

Halten Sie diesen Entwurf für durchführbar? Wären Sie oder Ihre Kollegen in [Stadt] daran interessiert, das Design einer Studie zu entwickeln?

Für diese und drei damit zusammenhängende Forschungsansätze haben wir ein Mandat von [Dystonie-Organisation(en)] erhalten, das die Relevanz für Patienteninteressen bekräftigt. Sie könnten darauf auch bei der Beantragung von Forschungsmitteln hinweisen.

Deutsche Übersetzung auf den Seiten 3-5

Wir würden uns in jedem Fall über eine Antwort sehr freuen.

Mit freundlichen Grüßen

Steffen Schuster

Frank Schuster

StuDyst, Römmelesweg 20, 71394 Kernen, Deutschland

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