

Hoofdpijn



- Neuroloog si
- Moeder: 2 jo
- Vrij tijd:

Kaarten

Welkom op de website van KamerFilharmonie Der Aa

KamerFilharmonie Der Aa is opgericht in 2010 en biedt gevorderde amateurmusici in Noord-Nederland de gelegenheid om driemaal per jaar een uitdagend programma met een kwalitatief hoogwaardig orkest uit te voeren.

Het orkest werkt met een vaste chef-dirigent en staat daarnaast minimaal eens per jaar onder leiding van een gast-

Agenda

*Het Friese Universum
- Juni 2016*

- Zaterdag 18 juni
20:15 uur,
Immanuelkerk,
Groningen
- Zondag 19 juni
19:30 uur,
Koombeurs,
Franeker



Hoofdpijncentrum Martini ziekenhuis

- Start 2009
- Doel: diagnosticeren en behandelen van primaire hoofdpijnvormen en multidisciplinaire beoordelingen
- Tweede lijns functie: verwijzingen via huisarts, bedrijfsarts
- Derde lijnsfunctie: via neurologen uit de regio met specifieke vraagstelling

Hoofdpijn Netwerk Noord



Onderbehandeling migrainepatiënt in huisartsenpraktijk

Migrainepatiënten in de huisartsenpraktijk krijgen te weinig profylactische medicatie en anti-emetica. Dat blijkt uit een studie van Leidse neurologen in *Cephalgia* (2012;32:908-15). Zij gingen na of huisartsen patiënten behandelden volgens de NHG-standaard.

Er is nog weinig bekend over hoe huisartsen migrainepatiënten behandelen en of de medicinale behandeling in de huisartsenpraktijk adequaat is, schrijven Ronald Zielman en collega's van het LUMC en de Isala klinieken. Om hierover meer te weten te komen, achterhaalden zij een aantal details over de behandeling van migrainepatiënten voordat zij naar het ziekenhuis waren verwezen.

Voor het onderzoek werden de verwijsbrieven en de medische dossiers van 420 patiënten gebruikt. Daarnaast vulden de patiënten diverse vragenlijsten

in, zodat de auteurs na konden gaan of bepaalde karakteristieken van migraine gecorreleerd waren aan het krijgen van migraine medicatie. Hoewel 73,6% van de patiënten 2 of meer migraineaanvallen per maand had – wat volgens de NHG-standaard 'Hoofdpijn' een indicatie is voor profylactische behandeling – bleek slechts 18,3% van de migrainepatiënten profylaxe te gebruiken. Deze strikte scheidslijn is wel enigszins

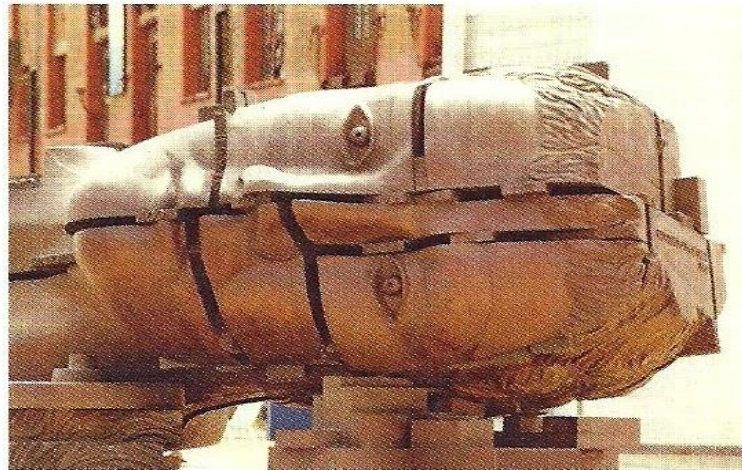


FOTO: ANH JADNESKY

arbitrair, aldus Zielman en collega's, omdat de beslissing om te starten met profylaxe afhangt van meerdere factoren dan de aanvalsfrequentie. Ook bleek dat niet meer dan 17% van de patiënten die last hadden van misselijkheid of braken (n = 309), werd behandeld met anti-emetica, terwijl de NHG-standaard dit wel aanbeveelt. Verder liet het onderzoek nog zien dat 51,7% van de patiënten werd behandeld met triptanen en dat deze groep relatief vaak typische migrainesymptomen en een langdurige ziektegeschiedenis had.

Om de behandeling van migraine in de huisartsenpraktijk te verbeteren, lijkt het van belang om de NHG-standaard beter onder de aandacht van huisartsen te brengen en de kennis over het diagnosticeren van atypische migraine te bevorderen, zo concluderen Zielman en medewerkers.

(Bijdrage: Twan van Venrooij)
Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:C1528

Huisarts



Hoofdpijnverpleegkundige

Neuroloog



Terugverwijzing huisarts

Na invullen vragenlijst, krijgt de patient een afspraak toegestuurd

Patient



afspraak

- . 1. Medicatie
- 2. Psycho-educatie; stoppen met medicatie
- 3. Psychologie/psychiater
- 4. Fysiotherapie
- 5. Gynaecoloog

1e of 2e lijns

Psychiater



Psycholoog

Gynaecoloog



Hoofdpijn Netwerk Noord

Behandelplan

Fysiotherapie



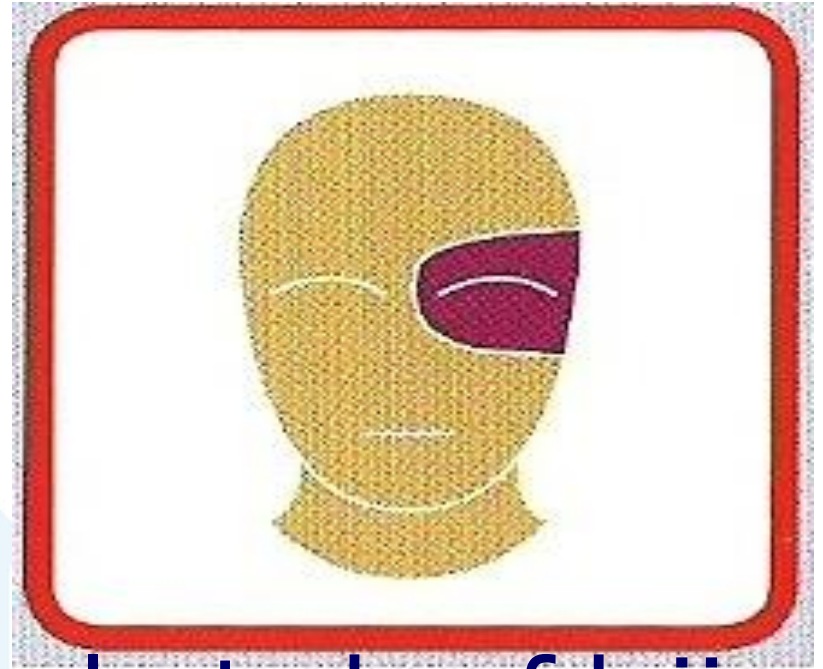
Welke hoofdpijnvormen zien wij?

- We zien vooral migraine, analgetica afhankelijke hoofdpijn, spanningshoofdpijn, clusterhoofdpijn en allerlei mengvormen.
- Onze rol is juiste diagnose stellen, zeker bij onduidelijke hoofdpijnvormen, uitsluiten secundaire oorzaken en behandeling van complexe migraine en clusterhoofdpijn

Hoofdpijn Netwerk Noord



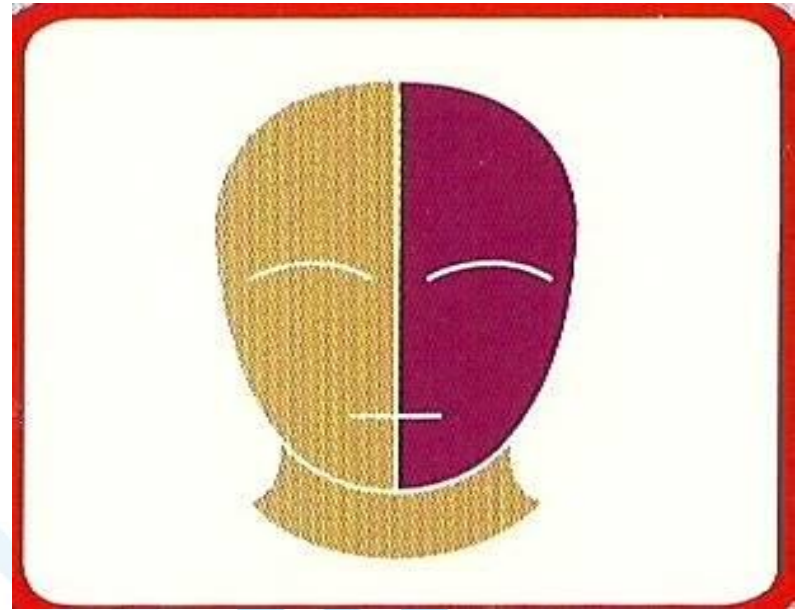
- hevige bonzende of stekende pijn rondom het oog
- aanvallen treden op in clusters van enkele weken of maanden
- bijkomende klachten (rode ogen, neusverstopping, zweten, pupilvernauwing, hangend ooglid)
- hoofdpijn geeft onrust en leidt tot bewegen.



clusterhoofdpijn



- Intense kloppende bonzende pijn
- Eenzijdig of aan beide kanten van het hoofd
- Misselijkheid/braken
- Verergert bij lichamelijke activiteit
- Overgevoeligheid voor licht en geluid



migraine



geen migraine



LFEM
0-9 dagen
per maand



HFEM
10-14 dagen per
maand

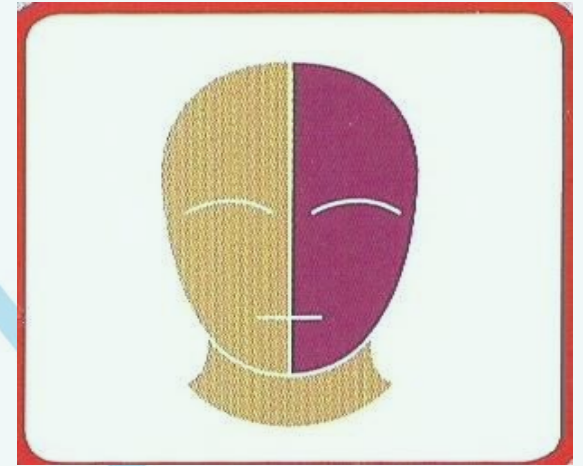


Chronische
migraine/MOH
> 15 dagen per maand

LFEM=
Laagfrequente
episodische
migraine

HFEM=
Hoogfrequente
episodische
migraine

MOH=
Medicatie
Overgebruiks
Hoofdpijn



Medicatie Overgebruiks Hoofdpijn (> 15 hoofdpijndagen/maand)

- Triptanen > 2 dagen/week
- Pijnstillers > 3 dagen per week

Hoofdpijn Netwerk Noord



- Drukkende of knellende hoofdpijn rond de schedel
- Duurt enkele minuten tot dagen
- Geen overgeven
- Soms overgevoeligheid voor licht of geluid
- Klachten worden niet beïnvloed door lichamelijke inspanning

- met spierfactoren
- zonder spierfactoren



spanningshoofdpijn



Hoofdpijnbehandeling



Hoof

RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING
CHRONISCH RECIDIVERENDE HOOFDPIJN
ZONDER NEUROLOGISCHE AFWIJKINGEN
1^{ste} herziening, 2007

Commissie Kwaliteit van de
Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Werkgroep Richtlijnen Hoofdpijn



Hoofdpijnbehandeling

Tabel 3. Bewijsklasse, gemiddelde verbetering en sterkte van het effect voor de gedragspsychologische behandeling van spanningshoofdpijn bij volwassenen.

Methode		% verbetering	effect grootte*	bewijsklasse**			aantal deelnemers
				A1	A2	B	
OT	ontspanningstraining	37	0.64	ja	N=6	N=13	276
BF	EMG biofeedback	48	0.70	ja	N=6	N=8	136
CGT	cognitieve gedragstherapie	39	0.64	ja	N=7	N=7	246

* Voor de effect grootte geldt: 0.3 tot <0.5 = klein; 0.5 tot <0.8 = middelgroot; ≥ 0.8 = groot.(2)

** Onder A2 en B staan de aantallen studies die aan deze bewijsklassen voldeden.

NB Een studie kan meerdere behandelingen testen. Daarom zijn de aantallen studies in de tabel groter dan 33.

Conclusie. Het is aangetoond dat OT, BF en CGT elk een preventief effect hebben op de hoofdpijnfrequentie of de hoofdpijnindex, een gecombineerde maat waar hoofdpijnfrequentie deel van uitmaakt. Het effect is behoorlijk groot en gemiddeld 37-48%, versus 1,6% bij wachtlijst controle (5) en 17% bij aandachtscontrole (5) (niveau 1).



Hoofdpijnbehandeling

Tabel 2. Bewijsklasse, gemiddelde verbetering en sterkte van het effect van gedragspsychologische behandeling van migraine bij volwassenen

methode		% verbetering	effect grootte*	bewijsklasse**			aantal deelnemers
				A1	A2	B	
OT	ontspanningstraining	32	0.55	ja	N=3	N=8	149
BF	EMG biofeedback	40	0.77 (0.50)	ja	N=3	N=3	62
	temperatuur biofeedback	37	0.38 (0.52)	ja	N=4	N=3	91
CGT	cognitieve gedragstherapie	49	0.54	ja	N=2	N=5	93

* Voor de effect grootte geldt: 0.3 tot < 0.5 = klein; 0.5 tot < 0.8 = middelgroot; ≥ 0.8 = groot. (2) De meer recente waarden voor BF(14) staan tussen haakjes.

** Onder A2 en B staan de aantallen studies die aan deze bewijsklassen voldeden.

NB Een studie kan meerdere behandelingen testen. Daarom zijn de aantallen studies in de tabel groter dan 22.

Conclusie. Het is aangetoond dat OT, BF en CGT elk een preventief effect hebben op vooral de aanvalsfrequentie van migraine. Het effect is matig groot en gemiddeld 32-49%, versus 5% bij wachtlijst controle (2) en 9% bij aandachtscntrole (2,4) (niveau 1).



Hoofdpijnbehandeling

Tabel 4. Bewijsklasse voor de fysische behandeling van migraine en spanningshoofdpijn bij volwassenen.

methode		bewijsklasse			aantal deelnemers
		A1	A2	B	
migraine					
AC	acupunctuur	ja	N=7	N=18	1927
MT	manuele therapie	---	N=1	---	23
MT-C	manuele therapie: chiropractie	---	---	N=3	433
TENS	transcutane elektrische neurostimulatie	---	---	N=1	20
HBO	hyperbare zuurstoftherapie	---	N=1	---	17
AE	aerobics	---	N=1	N=1	60

spanningshoofdpijn

AC	acupunctuur	ja	N=8	N=6	1182
----	-------------	----	-----	-----	------

Conclusie. Het is aangetoond dat acupunctuur bij migraine en bij spanningshoofdpijn niet superieur is aan placebo of 'sham' acupunctuur (niveau 1). Er is onvoldoende bewijs dat chiropractie werkzaam is bij migraine (niveau 3) en hetzelfde geldt voor manuele therapie en reguliere massage (niveau 3); voor spanningshoofdpijn is de evidentie zwakker (niveau 3). De overige fysische behandelingen zijn onvoldoende bewezen.



Plaats voor fysiotherapie bij hoofdpijn?

- Vanuit patiëntenperspectief:
- verwachten oplossing hoofdpijn door nek behandeling en zoeken vaak naar niet medicamenteuze oplossingen
- Vanuit huisartsenperspectief:
- NHG standaard: staat niets over fysiotherapie bij hoofdpijn! En kennis over nekpijn bij migraine is niet altijd aanwezig
- Vanuit neurologen perspectief
- Alleen bij spanningshoofdpijn verwijzen naar Cesar oefentherapie/ mensendieck of fysiotherapie
- Vanuit fysiotherapie perspectief
- geen richtlijn voor hoofdpijn, waardoor veel variatie in behandelingen
- „ we spreken niet dezelfde taal“ , hierdoor gevaar van „ shoppen tussen verschillende behandelaars“



Laatste ontwikkelingen bij hoofdpijnbehandeling

Laatste ontwikkelingen binnen de hoofdpijndiagnostiek: geen

BTX = botuline toxine

In onderzoek CGRP (trialverband in o.a Leiden):

“calcitonin gene-related peptide (CGRP), which is found in small to medium-sized neurons in the trigeminal ganglion.

CGRP is released during migraine attacks and can trigger migraine in patients, and CGRP receptor antagonists can abort migraine”.



Fenomeen nekpijn bij spanningshoofdpijn en migraine

- de nek toekeren (=zich minachtend van iemand afwenden)
- de nek uitsteken (=risico nemen.)
- de nekslag geven (=door iets wordt de situatie een te groot probleem waardoor men het niet meer aan kan)
- een fles de nek breken (=uitdrinken)
- een harde nek hebben (=erg onbuigzaam zijn)
- iemand de nek toekeren (=zich minachtend van iemand afwenden)
- iemand met de nek aankijken (=iemand niet als volwaardig beschouwen)
- iemands hete adem in je nek voelen. (=merken dat een ander je bijna inhaalt; opgejut of opgejaagd worden.)
- met de nek aanzien (=met minachting behandelen)
- over zijn nek gaan (=overgeven, braken, iets vies vinden)
- uit zijn nek praten (kletsen) (=onzin verkopen)



Fenomeen nekpijn bij spanningshoofdpijn en migraine

- Populatie studie (n=797): nekpijn komt bij 68% voor
- Vaker bij mensen met primaire hoofdpijn versus zonder, resp 86% vs. 57%
- Vaker bij migraine + spanningshoofdpijn (89%) > pure spanningshoofdpijn (88%) > pure migraine (76%) (p < 0.005)

Hoofdpijn N

Original Article

Cephalalgia  International Headache Society
An International Journal of Headache

Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: A population study

Cephalalgia
2015, Vol. 35(3) 211–219
© International Headache Society 2014
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0333102414535110
cep.sagepub.com


Sait Ashina^{1,2,3}, Lars Bendtsen³, Ann C Lyngberg⁴,
Richard B Lipton⁵, Nazrin Hajiyeva¹ and Rigmor Jensen³



Fenomeen nekpijn bij spanningshoofdpijn en migraine

- adolescenten (12-17 jaar) studie (n=1675): vragenlijst studie
- Bewijs voor onafhankelijke associatie tussen migraine en nekpijn en niet voor spanningshoofdpijn

Hoofdpijn

Original Article

Cephalalgia  International Headache Society
An International Journal of Headache

Self-reported neck pain is associated with migraine but not with tension-type headache in adolescents

Astrid Blaschek¹, Siona Decke², Lucia Albers²,
Andreas Sebastian Schroeder^{1,3}, Steffi Lehmann²,
Andreas Straube^{3,4}, Mirjam N Landgraf^{1,3}, Florian Heinen^{1,3}
and Rüdiger von Kries²

Cephalalgia
2014, Vol. 34(11) 895–903
© International Headache Society 2014
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0333102414523338
cep.sagepub.com

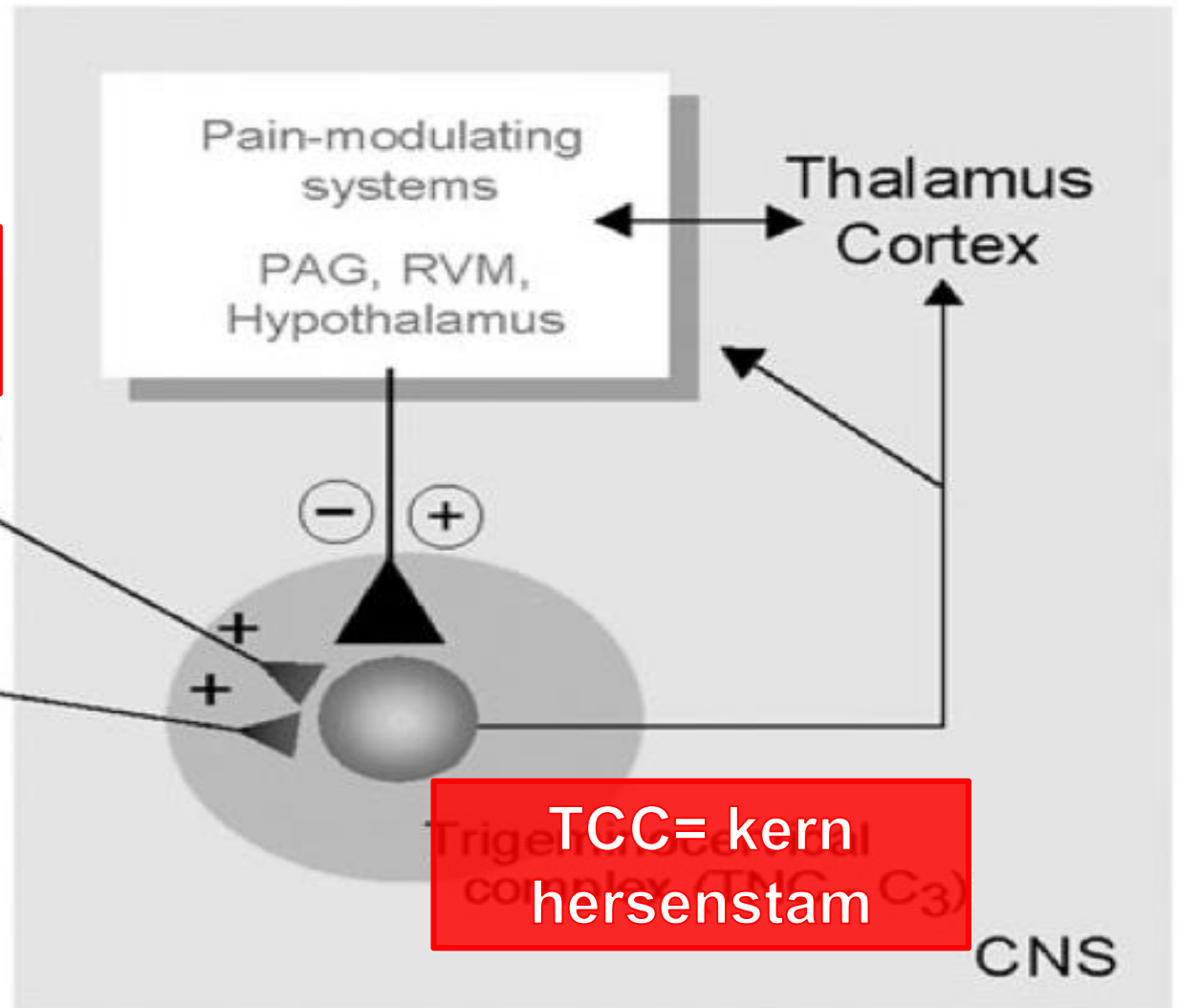



input vanuit
hersenvliezen

Convergentie

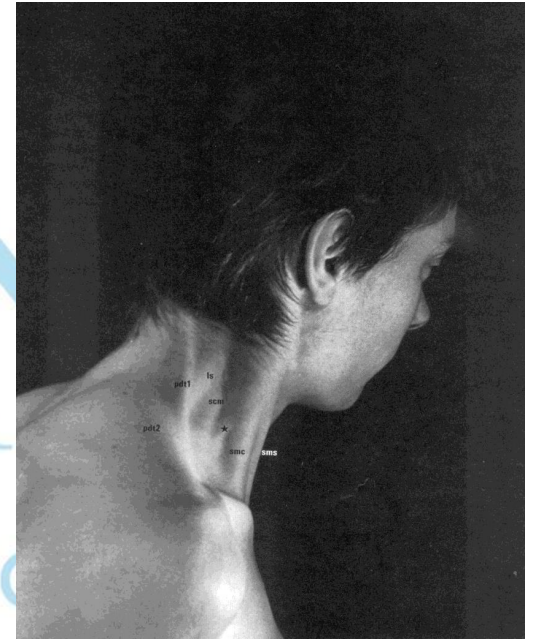
input vanuit
nekspieren

TCC= kern
herzenstam

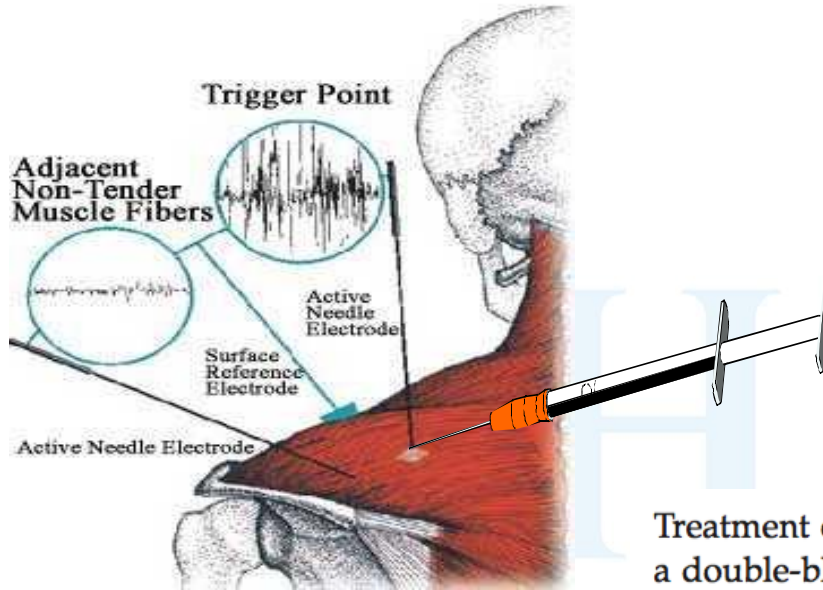


Fenomeen nekpijn bij spanningshoofdpijn en migraine

Waarom helpt BTX wel bij migraine en niet bij spanningshoofdpijn?



Chronische spanningshoofdpijn



**Abnormale input:
stoornis spieren?**

Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial

Hoofdpijn |

M Padberg, SFTM de Bruijn, RJ de Haan¹ & DLJ Tavy

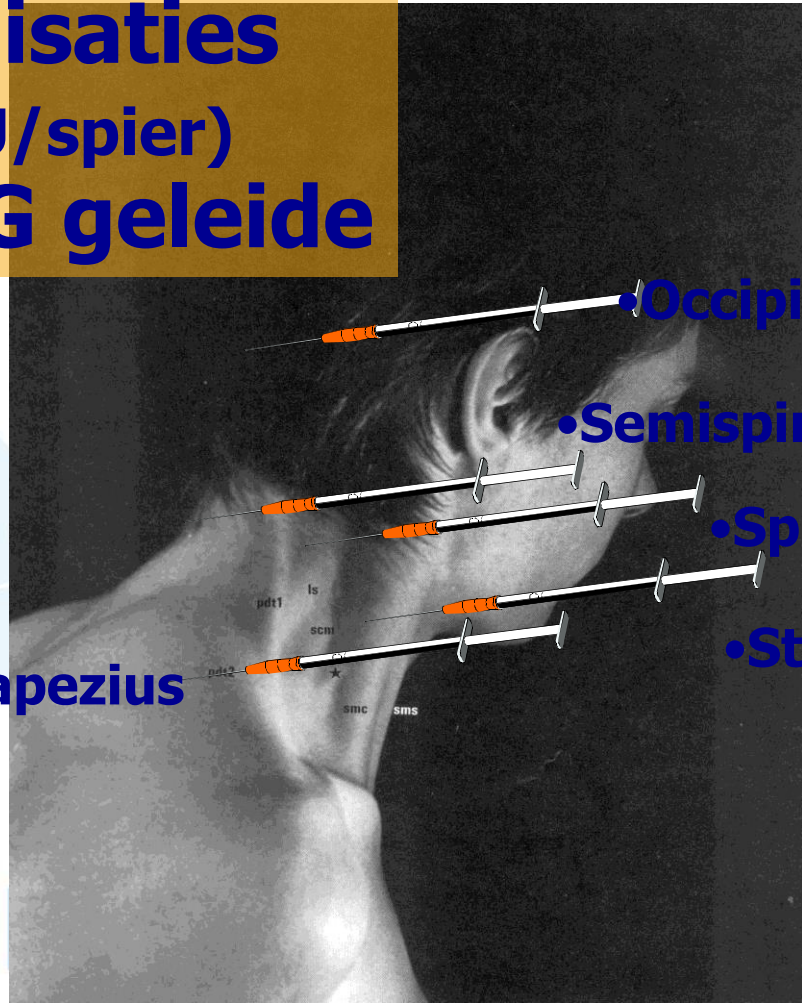
Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Leyenburg Hospital, The Hague and ¹Department of Epidemiology, Academic Medical Centre, Amsterdam

Cephalalgia

Padberg M, de Bruijn SFTM, de Haan RJ & Tavy DLJ. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2004; 24:675–680. London. ISSN 0333-1024



- **6-14 lokalisaties**
(10-20 U/spier)
- **onder EMG geleide**



- **Occipitalis**
- **Semispinalis**
- **Splenius**
- **Sternocleidomastoideus**
- **Trapezius**

Hoofd

ord



Primaire uitkomst pijn intensiteit

VAS baseline – week 12

Botuline toxine -10.5

placebo -7.0

-3.5

95% CI (-20 tot +13)



Studies BTX bij spanningshoofdpijn

TABLE 32-3 Studies of Botulinum Neurotoxin (BoNT) for Tension-type Headache (TTH) Prevention

<i>Study design</i>	<i>Diagnosis (n)</i>	<i>Patients with medication overuse</i>	<i>Injection paradigm</i>	<i>BoNT serotype, preparation and total dose (units)</i>	<i>Results</i>	<i>Reference</i>
Prospective, double-blind, randomized placebo-controlled	CTTH (37)	Excluded	Fixed site	Type-A (Botox), 100 U	Significantly greater improvement in headache severity and in the number of headache-free days at 4 months with BoNT-A compared with placebo	Smuts et al., 1999
Prospective, double-blind, randomized placebo-controlled	ETTH (16) CTTH (5)	Excluded	Fixed site	Type-A (Dysport), 200 U	No significant differences between BoNT-A and placebo in change in headache frequency, headache severity, or use of analgesics	Rollnick et al., 2000
Prospective, double-blind, randomized placebo-controlled	CTTH (60)	Included	Fixed site	Type-A (Botox), 20 U	No significant between-group difference regarding headache severity, use of analgesics, or headache-free days. Affective scores improved after BoNT-A treatment	Shmitt et al., 2001
Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled	CTTH (40)	Excluded	Individualized according to sites of muscle tenderness	Type-A (Botox), 1 U/kg, up to 100 U	No significant differences between BoNT-A and placebo in any of the outcome measures	Pedberg et al., 2004

(continued)

Studies BTX bij spanningshoofdpijn

TABLE 32-3 (continued)

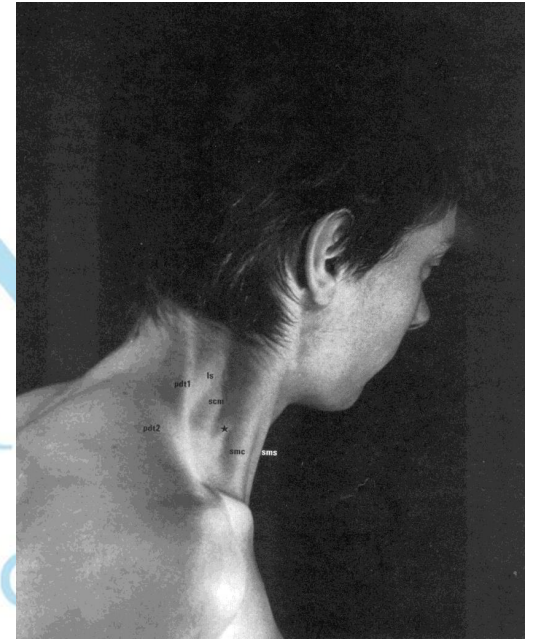
<i>Study design</i>	<i>Diagnosis (n)</i>	<i>Patients with medication overuse</i>	<i>Injection paradigm</i>	<i>BoNT serotype, preparation and total dose (units)</i>	<i>Results</i>	<i>Reference</i>
Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled	CTTH (112)	Excluded	Fixed site	Type-A (Dysport), 500 U	None of the study end-point met	Schulte-Matter and Krack, 2004
Prospective, double-blind randomized, placebo-controlled	CTTH (300)	Excluded	Fixed site	Type-A (Botox), 50–150 U	Mean change in the number of headache-free days/month slightly greater in the BoNT-A 150 U group compared with placebo, (4.5 vs. 2.8 days). In three of the BoNT-A groups, more patients had 50% or more decrease in TTH days/month compared with placebo.	Silberstein et al., 2006

Abbreviations: ETTT, episodic tension-type headache; CTTH, chronic tension-type headache; n, number of patients.





**Waarom helpt BTX wel
bij migraine en niet bij
spanningshoofdpijn?**

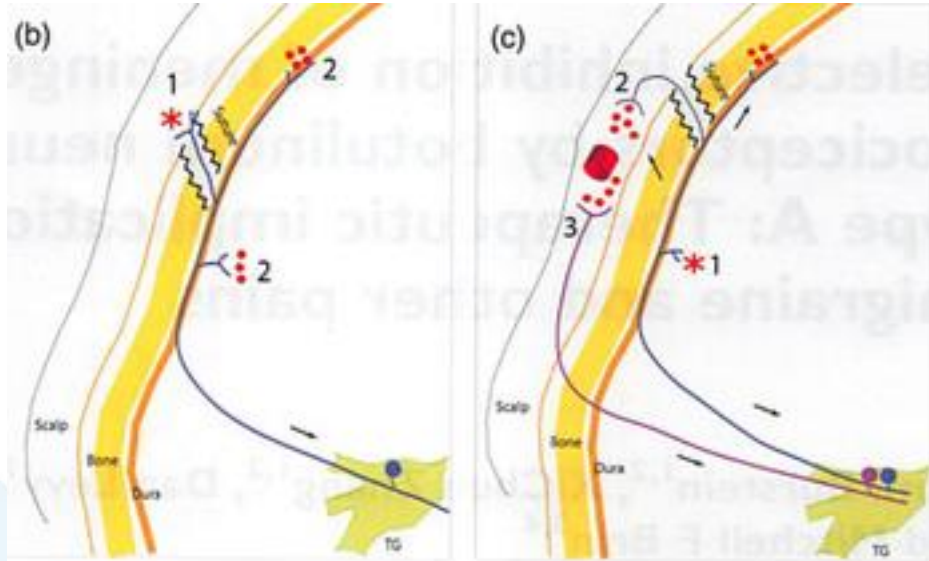
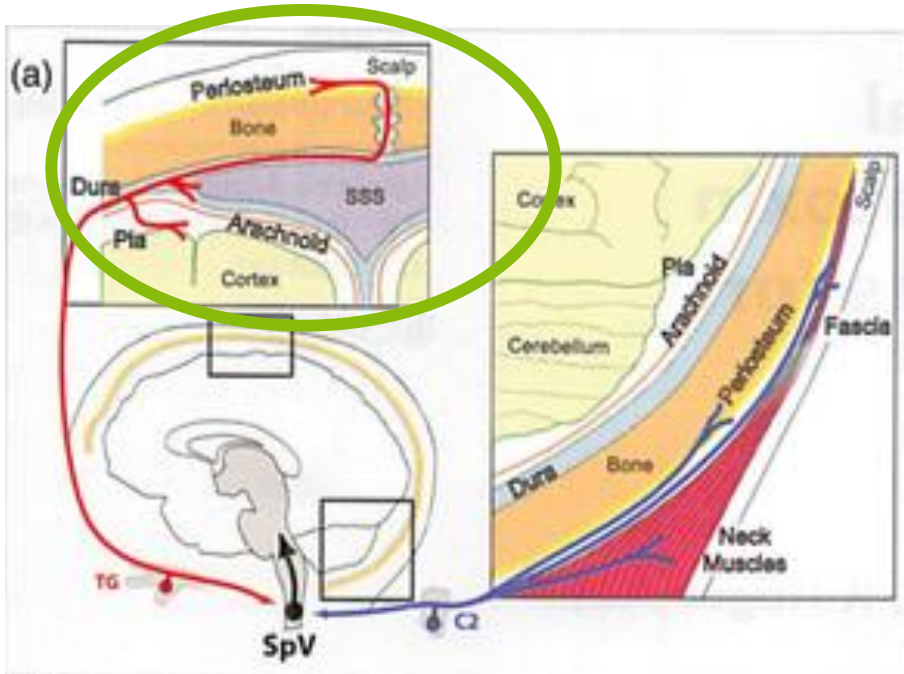




**Chronische spanningshoofdpijn is
geen reactie op perifere pathologie
maar mogelijk een expressie van de aanwezigheid
van centrale sensitisatie**

Hoofdpijn Netwerk Noord






Original Article

Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: Therapeutic implications for migraine and other pains

Rami Burstein^{1,2}, XiChun Zhang^{1,2}, Dan Levy^{1,2}, K Roger Aoki³ and Mitchell F Brin^{3,4}

Cephalgia
2014, Vol. 34(11) 853–869
© International Headache Society 2014
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0333102414527648
cep.sagepub.com



rk Noord





Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: Therapeutic implications for migraine and other pains

Rami Burstein^{1,2}, XiChun Zhang^{1,2}, Dan Levy^{1,2}, K Roger Aoki³
and Mitchell F Brin^{3,4}

Cephalalgia

2014, Vol. 34(11) 853–869

© International Headache Society 2014

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/0333102414527648

cep.sagepub.com



(ATP)-dependent “priming” step that enables responding to the Ca^{++} signal that triggers fusion, exocytosis and consequent delivery of not only SV contents into the extracellular space but also lipid membrane and associated proteins into the cell surface. Successful fusion requires an interaction between the vesicle-associated membrane protein (VAMP)/synaptobrevin with those on the internal membrane surface, namely synaptosomal-associated protein of molecular weight 25 kDa (SNAP-25) and syntaxin, which together form the soluble NSF (N-ethylmaleimide-sensitive factor) attachment protein receptor (SNARE) complex; other associated proteins (e.g. Munc 18, Rab)

the protein receptors, e.g. TRPV1 or TRPA1, into the cell surface. Excess terminal membrane is recycled through one of the endocytosis pathways (86). BoNT-A cleaves SNAP-25, impairing SV fusion and the regulated delivery of receptors TRPV1 or TRPA1 to the terminal membrane, thus down-regulating receptor activity. BoNT-A: botulinum neurotoxin type A; TRPV1: transient receptor potential cation channel vanilloid subfamily, member 1; TRPA1: transient receptor potential cation channel ankyrin subfamily, member 1.

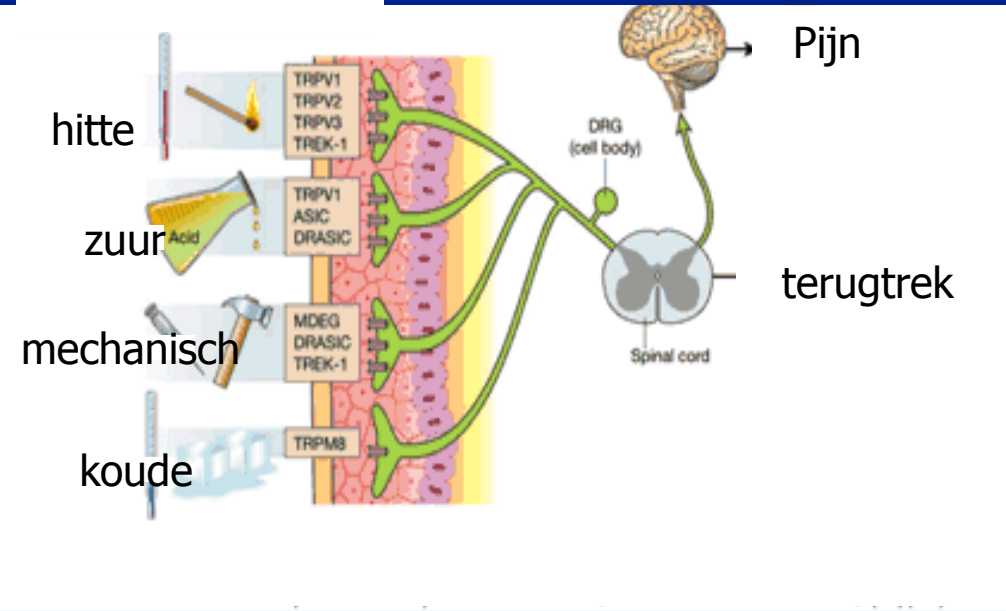


Wat is sensitivatie?

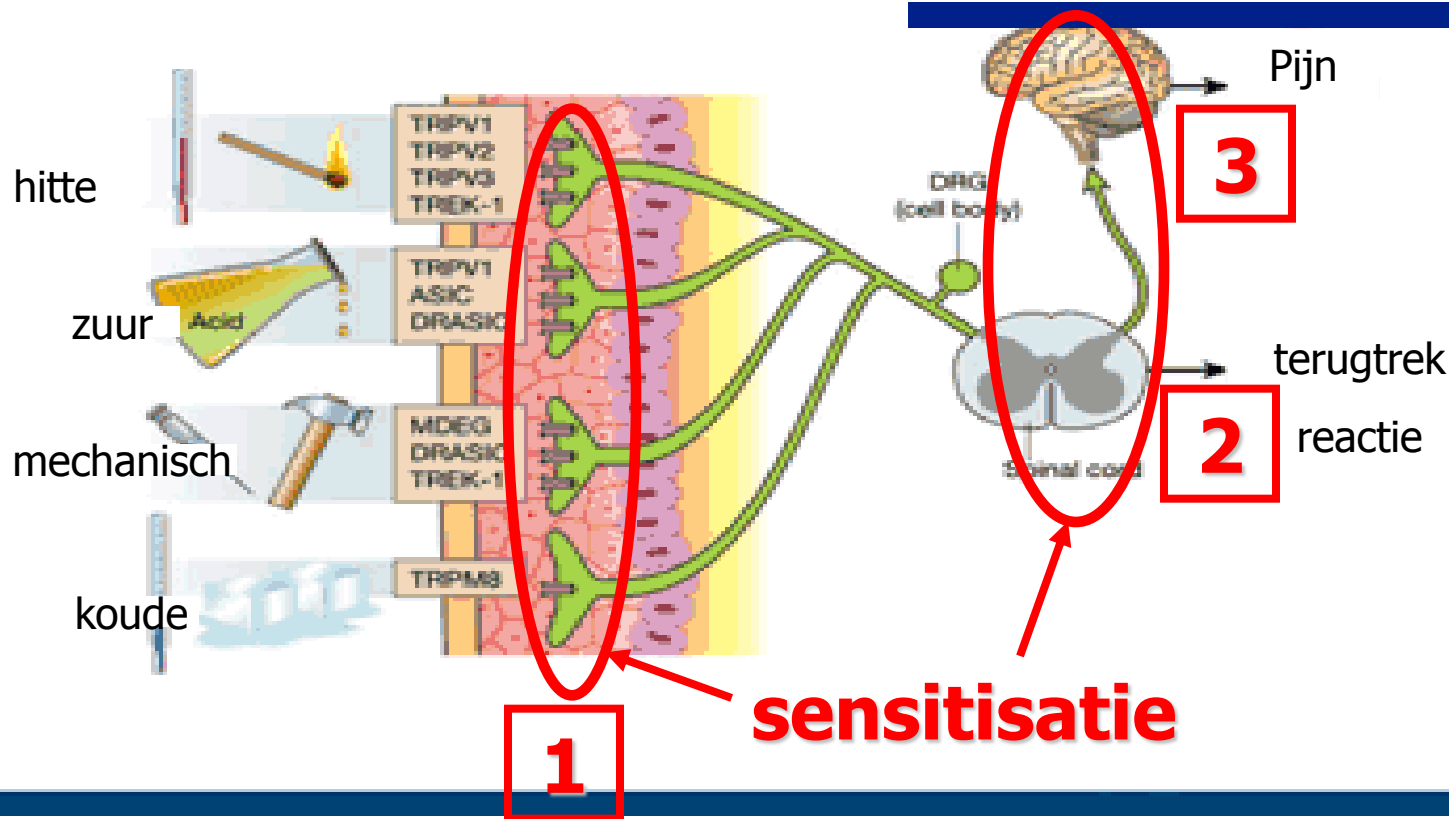
fysiologisch
aanpassingsmechanisme

- *“genezing mogelijk te maken”*
 - *om verdere schade te voorkomen*

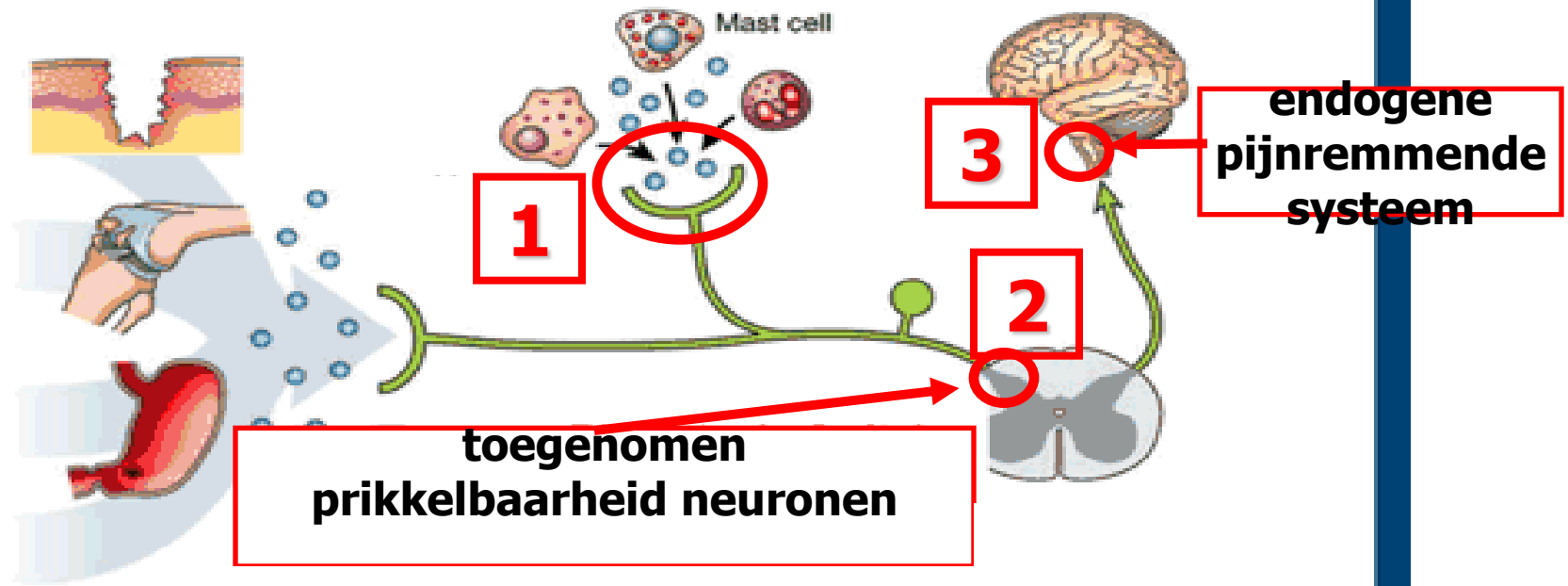
Hoofdpijn Ne



Aanpassing of plasticiteit



Sensitisatie



Sensitisatie

- *fysiologisch*: voorbijgaande neuronale plasticiteit
- *pathologisch*: bij **persisteren sensitiviteit
rol chronische pijn?**

Hoofdpijn Netwerk Noord



Hoe meet je sensitivatie?

- klinisch:

- *allodynie, hyperalgesie, pijndrempelwaardes (subjectief)*

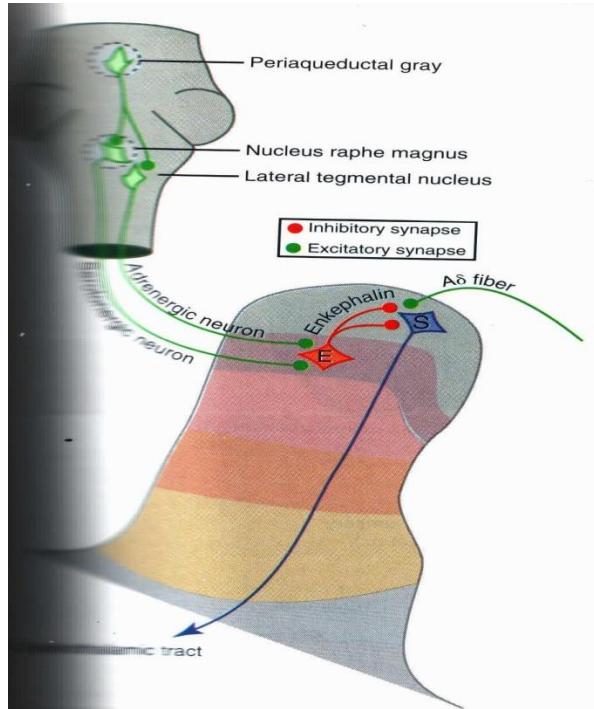
- neurofysiologisch:

- *Nociceptieve Flexie Reflex (objectief)*

Hoofdpijn Netwerk Noord



Chronische spanningshoofdpijn



**Abnormale verwerking
centraal:
“sensitisatie”**

Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache

*Pielsticker A, Haag G, Zaudig M,
Lautenbacher S. Pain 118 (2005) 215-223*



Casus, vrouw 32 jaar

- ontelbare pijnloze letsels (fracturen neus, radius)
- brandwonden billen en schedel
- appendicitis zonder pijn alleen braken en diarree
- bevalling van 2 kinderen, zonder pijn

Casus, vrouw 32 jaar

- congenitale insensitivity to pain
- uitval van a-delta en c-vezels

3 weken na overlijden van broer
voor het eerst drukkende
hoofdpijn passend bij
spanningshoofdpijn (ETTH)



Casus, vrouw 32 jaar

- zonder nociceptie wel spanningshoofdpijn
- suggereert puur centrale oorzaak

Tension-type headache as the unique pain experience of a patient with congenital insensitivity to pain

N. Danziger, J.-C. Willer.

Pain 117(2005) 478-483



Is chronische spanningshoofdpijn

een centrale pijn

t.g.v “plasticiteitsfenomenen”

zoals bijv. sensitiviteit



Verbetering kwaliteit: wat is de rol van de fysiotherapeut?

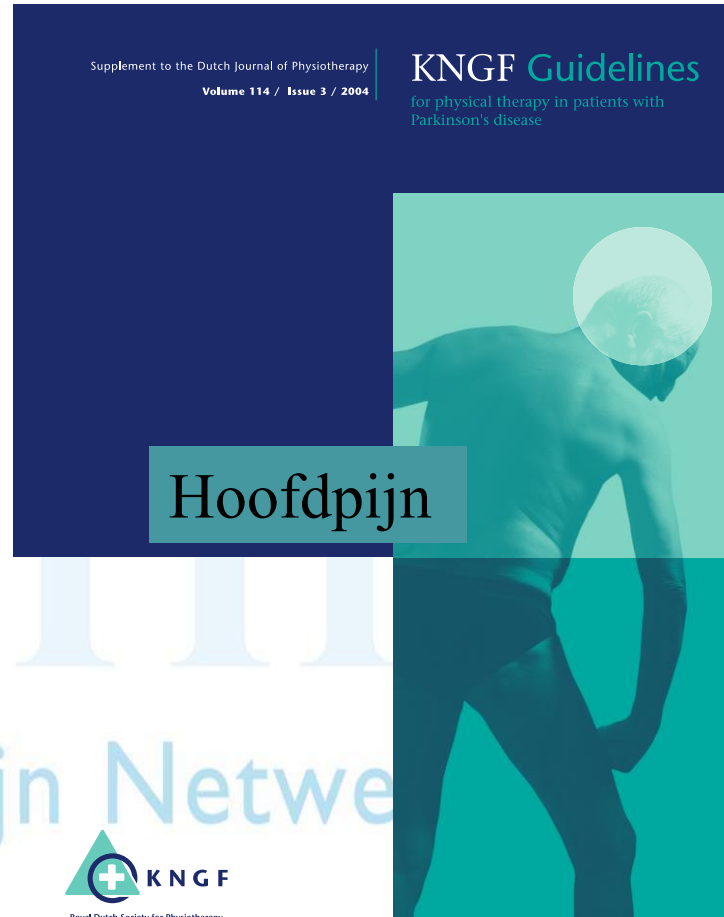
- Nodig: richtlijnen voor de praktijk op basis van huidige evidentie (vergelijkbaar met PARKNET)
- Op basis van de richtlijn cq aanbevelingen voor de praktijk, nascholing organiseren en mogelijkheid tot aansluiten bij netwerk

Communicatie tussen behandelaars is nog „ouderwets“
-correspondentie naar huisarts, soms kopie aan pt
-plannen: vorm van teleconsulting met 1e lijn (eerst met huisartsen, later evt uitbreiden?)

Hoofdpijn Netwerk Noord



Hoofdpijncentrum Martini ziekenhuis



Hoofdpijn Netwerk



We hebben een beroemtheid nodig

“Mensendieck system is a therapeutic movement technique that is both corrective and preventive. It was invented by German medical doctor [Bess M. Mensendieck](#) (c.1866–1959), who developed a series of exercises to reshape, rebuild and revitalize the body and relieve pain.^{[1][2]} **She** published several books starting with *Körperkultur der Frau* [*Physical Culture of the Woman*], 1906.^[3] A student of the approach learns to use conscious will to relax muscles and release tension. There are more than **200 exercises** that emphasize correct and graceful body posture.

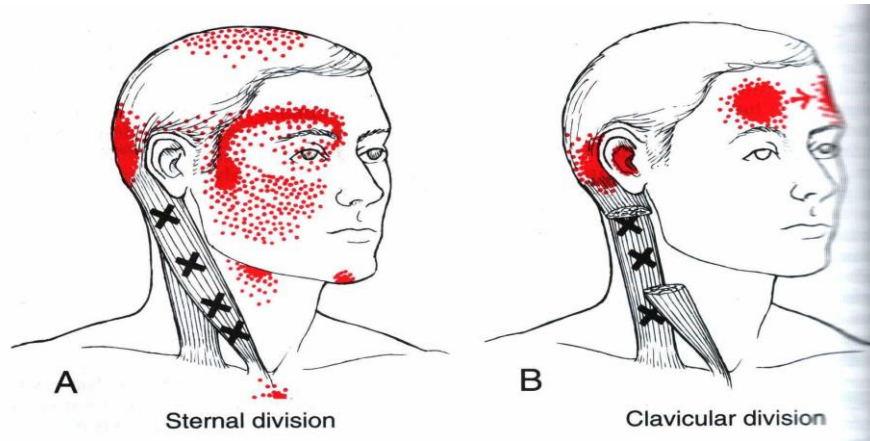


Between the 1930s and 1950s the system gained some popularity among Hollywood stars. Ingrid Bergman from Sweden in *Casa Blanca*

which allows the student to observe and feel where a movement originates.^[1]



We hebben een beroemdheid nodig

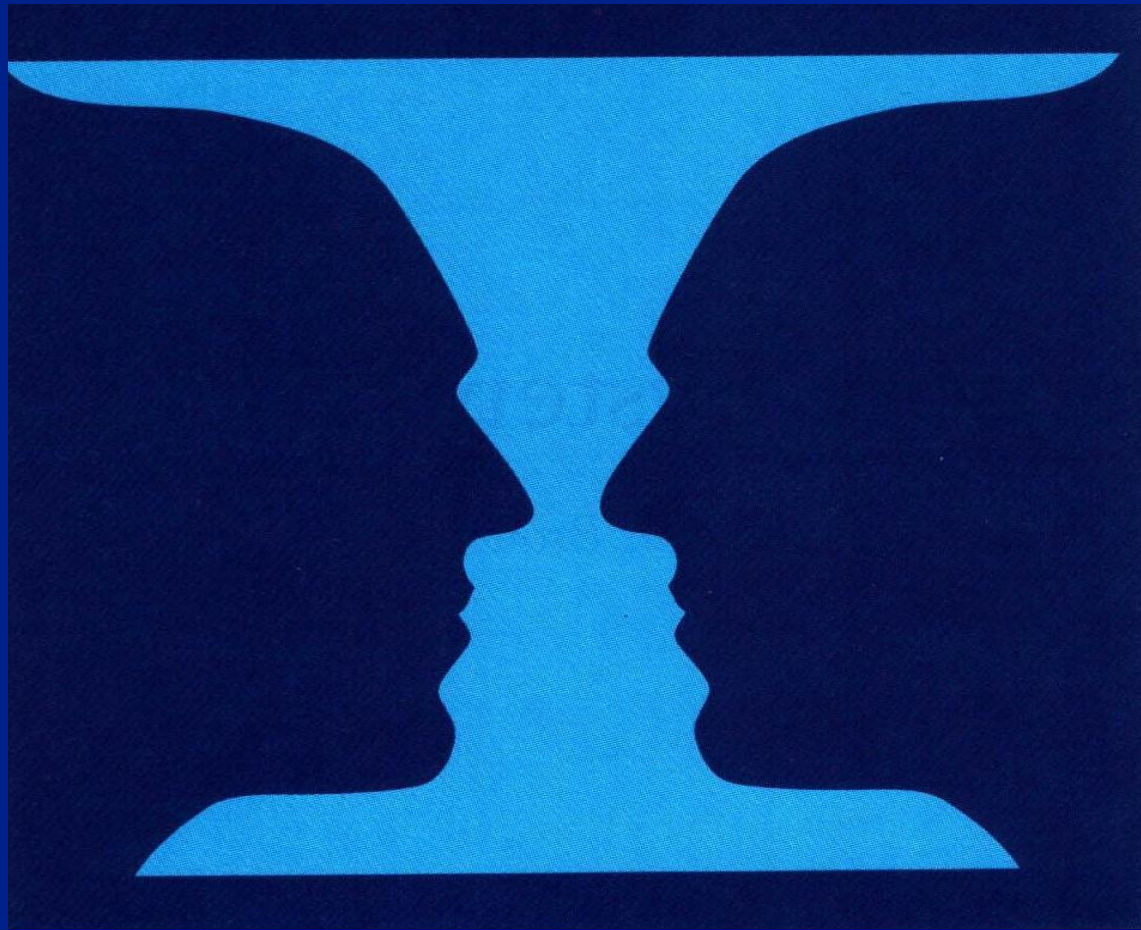


She is remembered as President John F. Kennedy's personal physician and is credited with the concept of trigger points as a cause of musculoskeletal referred pain.

Hoofdpijn Netwerk Noord

Dr Janet Travell, from 'Travell and Simons Triggerpoint manual'





N
ord



Trial profiel

referred patients
n = 76

• eligible n = 57

12 no participation

• included n = 45

baseline 5 withdrawal

• randomization n = 40

• botulinum toxin n = 19

• placebo n = 21

