

ONDERZOEK

Botulinetoxine werkzaam tegen schrijfkramp

J.J.M. (José) Kruisdijk, J.H.T.M. (Hans) Koelman, Bram W. Ongerboer de Visser, Rob J. de Haan en J.D. (Hans) Speelman

- DOEL** Onderzoeken of injecties met botuline A toxine (BoNT-A) een effectieve behandeling voor schrijfkramp zijn.
- OPZET** Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek.
- METHODE** 40 patiënten werden gerandomiseerd tussen behandeling met BoNT-A of placebo, toegediend per injectie, in 2 sessies. De behandeling duurde 12 weken. De primaire uitkomstmaat was de keuze van de patiënt om door te gaan met de behandeling, ondanks eventuele nadelen. Secundaire uitkomstmaten waren verschillende meetschalen voor de ernst van de stoornis en de beperking. De uitkomstmaten werden vastgelegd bij het begin van de behandeling, na 8 weken (secundaire uitkomstmaten) en na 12 weken (primaire uitkomstmaat).
- RESULTATEN** 39 patiënten voltooiden de trial. Van de 20 patiënten in de BoNT-A-groep hadden 14 (70,0%) een gunstig resultaat en zij wilden de behandeling voortzetten, tegen 6 van de 19 in de placebogroep (31,6%). Dit verschil was statistisch significant ($p = 0,03$). Ook de veranderingen op de meeste klinische meetschalen waren statistisch significant in het voordeel van BoNT-A. Bijwerkingen waren handzwakte, die meestal gering en steeds voorbijgaand was, en pijn op de injectieplaats.
- CONCLUSIE** Behandeling met BoNT-A-injecties leidde tot een grotere verbetering dan placebo, zowel in de waardering van de patiënten als op klinische meetschalen. Ondanks de bijwerkingen van BoNT-A-injecties kozen de meeste patiënten voor voortzetting van de behandeling.

Bij schrijfkramp heeft een patiënt onwillekeurige, repetitieve of aanhoudende contracties van vinger-, hand- of armspieren tijdens het schrijven. Het is, met andere woorden, een taakspecifieke, focale dystonie van de hand. Deze veroorzaakt abnormale houdingen of bewegingen die het normale schrijfpatroon verstoren (figuur 1).¹⁻³ We kunnen twee categorieën onderscheiden: eenvoudige schrijfkramp, waarbij de dystonie alleen optreedt tijdens het schrijven, en complexe schrijfkramp, waarbij de dystonie zich, meestal in de loop van de tijd, ook tijdens andere manuele taken manifesteert.²⁻⁴

Alhoewel de prevalentie relatief laag is, variërend van 3 tot 7/100.000,⁵ is schrijfkramp verantwoordelijk voor een aanzienlijke morbiditeit, die zich uit in werkhandicap, pijn, schaamte, lage zelfwaardering en depressie. Men heeft vele therapieën geprobeerd, zowel medicamenteuze als fysische. Het resultaat van orale medicatie is meestal teleurstellend en wordt beperkt door bijwerkingen. De introductie van botulinetoxine als therapeuticum leverde veelbelovende resultaten op (figuur 2).^{6,7}

Wanneer botulinetoxine in een spier wordt geïnjecteerd, veroorzaakt het een lokale chemodenervatie, door te verhinderen dat acetylcholine vrijkomt uit het presynaptische zenuwuiteinde. De behandeling heeft ook nadelen. Ten eerste is het effect niet van blijvende aard, maar houdt gemiddeld 3 maanden aan, zodat de injecties regelmatig herhaald moeten worden. Ten tweede kan er ongewenste spierzwakte optreden, die interfereert met andere activiteiten.⁸

Academisch Medisch Centrum Amsterdam,
afd. Neurologie en Klinische Neurofysiologie,
Amsterdam.

Drs. J.J.M. Kruisdijk, neuroloog;

dr. J.H.T.M. Koelman, neuroloog/

klinisch neurofysioloog;

prof.dr. B.W. Ongerboer de Visser, klinisch
neurofysioloog en dr. J.D. Speelman, neuroloog.

Afd. Klinische Epidemiologie en Biostatistiek:

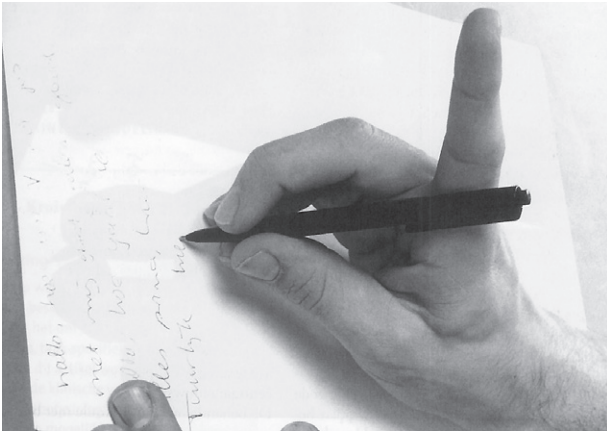
prof.dr. R.J. de Haan, klinisch epidemioloog.

Contactpersoon: drs. J.J.M. Kruisdijk

(j.j.kruisdijk@amc.uva.nl).

Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in
*Journal of Neurology, Neurosurgery and
Psychiatry* (2007;78:264-70), met als titel

'Botulinum toxin for writer's cramp:
a randomised, placebo-controlled trial
and 1-year follow-up'.



FIGUUR 1 Patiënt met schrijfkramp. Onwillekeurige dystone extensie van de wijsvinger tijdens het schrijven (figuur afkomstig uit een eerder artikel).¹

Wij hebben een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebocontroleerde trial gedaan bij 40 patiënten met schrijfkramp, om vast te stellen of de voordelen van

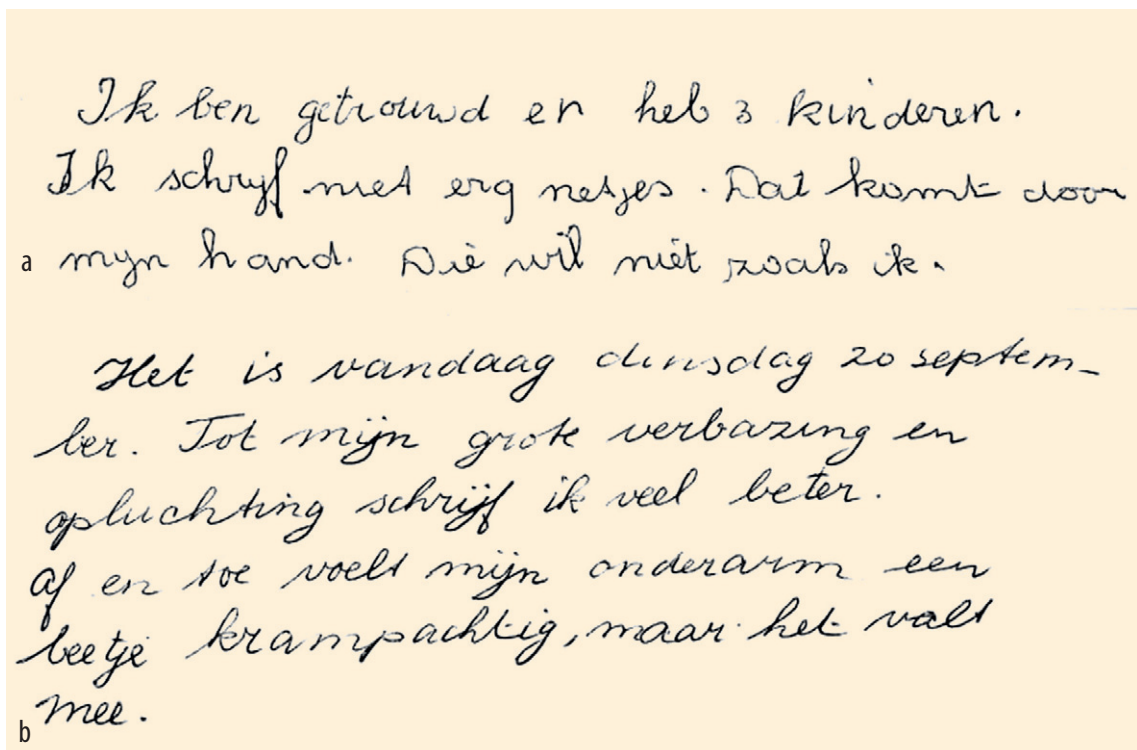
behandeling met botuline A toxine (BoNT-A) opwegen tegen de nadelen. Dit artikel is een ingekorte versie van de studie die reeds in *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* is verschenen.⁹

METHODE

Wij includeerden patiënten prospectief van januari 2001 tot november 2003. Patiënten kwamen in aanmerking voor inclusie wanneer zij een idiopathische schrijfkramp hadden en niet eerder een gunstig resultaat op BoNT-A behandeling hadden gehad. Wij randomiseerden voor de behandeling met ofwel BoNT-A-injecties ofwel placebo-injecties. Een onafhankelijke statisticus verzorgde de randomisatie en gebruikte daarbij een computerprogramma met stratificatie naar het type schrijfkramp (eenvoudig versus complex).

INTERVENTIES

Wegens individuele verschillen in de dosisrespons gaven wij de behandeling in twee sessies. De eerste behandeling gaven wij na de meting van uitgangswaarden en de tweede een maand daarna, tenzij de patiënt tevreden was



FIGUUR 2 Handschrift van een patiënt met schrijfkramp (a) voor en (b) na injectie van botuline A toxine in enkele betrokken spieren (figuur afkomstig uit een eerder artikel).⁶

TABEL 1 Tijdschema voor het afnemen van testen en het geven van injecties aan patiënten in een onderzoek naar het effect van botuline A toxine bij schrijfkrimp

tijdstip	handeling
week 0	bepaling uitgangswaarden van de secundaire uitkomstmaten eerste injectiesessie
week 4	vaststellen bijwerkingen en mate van spierzwakte* tweede injectiesessie
week 8	tweede bepaling secundaire uitkomstmaten vaststellen bijwerkingen en mate van spierzwakte*
week 12	bepaling primaire uitkomst

*De spierkracht werd vastgesteld met de schaal volgens de Medical Research Council (MRC).

met de verbetering na de eerste behandeling. Als de patiënt geen respons had na de eerste injectie, kreeg deze een dubbele dosis bij de tweede sessie. Bij een partiële respons pasten wij de dosis en zo nodig de injectieplaats aan bij de tweede sessie. Deze strategie was gekozen om het behandelingseffect te optimaliseren.

Gevriesdroogd BoNT-A (Dysport, Ipsen Biopharma, Wrexham, VK) werd verdund tot 20 'mouse units' (MU) per 0,1 ml in een 0,9% steriele NaCl-oplossing, die werd opgetrokken in 1-ml-spuitjes. Placebo-injecties bestonden uit een even groot volume van 0,9% steriele NaCl-oplossing. BoNT-A of NaCl werd onder geleide van emg in de geselecteerde spieren geïnjecteerd met een holle, teflongecoate 27 gaugenaald.

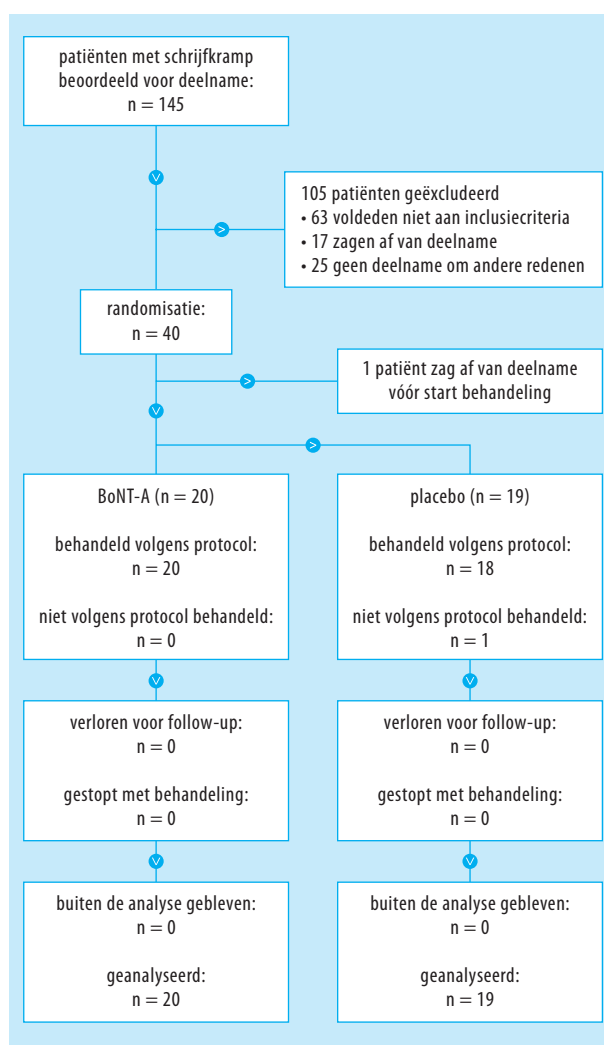
UITKOMSTMATEN

Bij alle patiënten namen wij tests af voordat de behandeling plaatsvond om de uitgangswaarden te bepalen en vervolgens 4, 8 en 12 weken na de behandeling. Dit gebeurde steeds door dezelfde onderzoeker, die niet de injecties gaf. De primaire uitkomstmaat was het antwoord van de patiënt op de vraag: 'Alle voor- en nadelen in overweging genomen, vindt u het resultaat dan zodanig dat u deze behandeling wilt voortzetten?' De primaire uitkomstmaat werd vastgelegd na 12 weken. In tabel 1 is het tijdschema weergegeven.

De secundaire uitkomstmaten waren de uitkomsten op de volgende schalen: (a) visueel-analogue schaal (VAS) voor handschrift; (b) 'Symptom severity scale' (SSS); (c) 'Functional status scale' (FSS); (d) 'Writer's cramp rating scale' (WCRS);¹⁰ en (e) schrijfsnelheid. Deze schalen hebben wij uitvoerig beschreven in ons oorspronkelijke artikel.⁹ De VAS, SSS en FSS werden door de patiënt zelf ingevuld, de andere schalen door de, voor de behandeling geblindeerde, onderzoeker.

De scores in week 8 na de behandeling werden vergeleken met de uitgangswaarden. De reden om de secundaire

uitkomsten na 8 weken te bepalen was dat het effect van de behandeling dan optimaal is. De primaire uitkomstmaat werd 12 weken na de eerste injectie bepaald, omdat de patiënten dan beter een compleet oordeel over de behandeling konden geven. Bij iedere controle werd gevraagd naar bijwerkingen, zoals pijn, spierzwakte, griepachtige verschijnselen en andere negatieve effecten. Eventuele spierzwakte werd ook vastgelegd op de schaal volgens de Medical Research Council (MRC).



FIGUUR 3 Stroomdiagram van een onderzoek naar het effect van injecties met botuline A toxine (BoNT-A) op schrijfkrimp. Redenen om patiënten niet te includeren waren: schrijftremor, angst voor injecties, angst voor het botulinetoxine, een schrijfkrimp die niet invaliderend genoeg was en afwezigheid van een dystone stand bij observatie.

TABEL 2 Demografische en klinische kenmerken van patiënten (n = 39) in een onderzoek naar de effectiviteit van botuline A toxine versus placebo bij schrijfkrimp

kenmerk/test	placebo (n = 19)	BoNT-A (n = 20)
geslacht	7 ♀, 12 ♂	10 ♀; 10 ♂
gemiddelde leeftijd in jaren (SD)	45,63 (7,90)	47,60 (11,24)
gemiddelde ziekte duur in jaren (SD)	9,13 (9,90)	7,38 (6,22)
vorm van schrijfkrimp; n		
simpel	6	7
complex	13	13
uitgangswaarde van testscore		
VAS handschrift	1,78 (1,39)	1,70 (1,20)
SSS	27,32 (4,75)	28,10 (4,67)
FSS	8,95 (5,41)	10,25 (7,02)
WCRS	4,47 (1,84)	4,50 (1,96)
schrijfsnelheid in regels per 2 min (SD)	7,93 (3,20)	7,59 (2,80)

BoNT-A = botuline A toxine; VAS = visueel-analoge schaal; SSS = 'Symptom severity scale'; FSS = 'Functional status scale'; WCRS = 'Writer's cramp rating scale'.

STATISTISCHE ANALYSE

Wij berekenden de benodigde groepsgrootte voor het onderzoek met de aanname dat BoNT-A een gunstig effect zou hebben bij 50% van de patiënten en placebo bij 10% van de patiënten. Met deze aannamen waren 40 patiënten nodig (20 in iedere groep) om een significant verschil te kunnen detecteren met een onderscheidend vermogen van 80% en een tweezijdig betrouwbaarheidsinterval van 5%. De effectgrootte van de primaire uitkomstmaat werd uitgedrukt als absoluut risicoverschil,

dat wil zeggen: het percentage patiënten dat kiest voor voortzetting in de BoNT-A-groep minus dat percentage in de placebogroep.

Voor de secundaire uitkomstmaten berekenden wij, per groep, de gemiddelde verandering van de scores aan het begin van de behandeling en na 8 weken. De gemiddelde verandering van de scores van de patiënten in de BoNT-A-groep en van die in de placebogroep werden vergeleken met de ongepaarde t-toets. Statistische onzekerheid werd uitgedrukt in 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI).

RESULTATEN

Figuur 3 toont het stroomdiagram van de trial. In totaal werden 40 patiënten geïncludeerd, 20 in iedere behandelingsgroep. Eén patiënt trok zich terug uit de trial, om een alternatieve behandeling te ondergaan, vóórdat de uitgangswaarden waren gemeten en de behandeling was gestart; daarom werd deze patiënt niet in de analyse geïncludeerd. De resterende 39 patiënten, 20 in de BoNT-A-groep en 19 in de placebogroep, voltooiden allen de trial. Eén patiënt in de placebogroep kreeg bij de tweede behandelingssessie door een vergissing injecties met BoNT-A in plaats van placebo. Conform het intention-to-treat principe werden zijn data geanalyseerd in de placebogroep.

Tabel 2 toont de demografische en klinische kenmerken bij het begin van deelname aan het onderzoek. De gemiddelde totale dosis BoNT-A was 102 MU bij de eerste sessie (uitersten: 30-220) en 75 MU bij de tweede sessie (uitersten: 0-240). De 19 patiënten in de placebogroep kregen gemiddeld een totale dosis placebo toegediend die gelijkstond aan het volume van 82 MU bij de eerste behandels-

TABEL 3 Secundaire uitkomstmaten in een onderzoek naar de effectiviteit van botuline A toxine versus placebo bij patiënten met schrijfkrimp (n = 39)

secundaire uitkomstmaten	placebo (n = 19)			BoNT-A (n = 20)			gemiddelde verschil tussen beide groepen* (95%-BI)
	uitgangswaarde gemiddelde (SD)	na 8 weken gemiddelde (SD)	verandering van gemiddelde (SD)	uitgangswaarde gemiddelde (SD)	na 8 weken gemiddelde (SD)	verandering van gemiddelde (SD)	
VAS handschrift	1,78 (1,39)	2,31 (1,49)	0,53 (1,51)	1,70 (1,20)	3,55 (1,93)	1,85 (1,54)	1,32 (0,33-2,31)
SSS	27,32 (4,57)	26,16 (4,30)	-1,16 (3,18)	28,10 (4,67)	24,50 (6,02)	-3,60 (3,20)	-2,44 (-4,52--0,37)
FSS	8,95 (5,41)	7,53 (3,95)	-1,42 (1,87)	10,25 (7,02)	10,90 (7,93)	0,65 (5,00)	2,07 (-0,40-4,54)
WCRS	4,47 (1,84)	3,68 (1,16)	-0,79 (1,40)	4,50 (1,96)	2,20 (1,88)	-2,30 (1,78)	-1,51 (-2,55--0,47)
schrijfsnelheid in regels per 2 min	7,93 (3,20)	8,20 (2,90)	0,27 (1,33)	7,59 (2,80)	9,00 (2,38)	1,41 (1,91)	1,14 (0,07-2,20)

De rood gedrukte waarden geven een statistisch significante verandering aan.

BoNT-A = botuline A toxine; VAS = visueel analoge schaal; SSS = 'Symptom severity scale'; FSS = 'Functional status scale'; WCRS = 'Writer's cramp rating scale'.

*Het gemiddelde verschil is de verandering van het desbetreffende gemiddelde in de BoNT-A-groep minus de verandering van het gemiddelde in de placebogroep.

essie (uitersten: 20-120) en van 142 MU bij de tweede (uitersten: 0-280). In beide groepen werd de M. flexor pollicis longus het vaakst geïnjecteerd, gevolgd door de M. flexor digitorum profundus ramus digiti II en de M. extensor indicis proprius. In de BoNT-A-groep kregen 7 patiënten geen injecties bij de 2^e sessie, omdat zij tevreden waren met de verbetering na de eerste injecties. In deze groep kregen 5 patiënten een dubbele dosis bij de 2^e sessie, omdat zij geen of een minimale respons hadden. Bij 8 patiënten pasten wij de injectieplaats of de dosis aan, omdat er een partiële respons was. In de placebo-groep kregen 3 patiënten geen injectie bij de 2^e sessie, omdat zij tevreden waren met de verbetering. Bij 13 patiënten verdubbelden wij de dosis, omdat zij geen respons hadden en bij 3 patiënten pasten wij de injectieplaats of de dosis aan.

BEHANDELINGSUITKOMSTEN

In de BoNT-A-groep kozen 14 van de 20 patiënten (70,0%) voor voortzetting van de behandeling versus 6 van de 19 patiënten (31,6%) in de placebogroep. Het absolute risico-verschil was 38,4% ten gunste van de BoNT-A-groep (95%-BI: 9,4-67,4; exacte toets van Fisher: $p = 0,03$). Er was geen aantoonbaar verschil in de resultaten tussen de subgroepen van patiënten met eenvoudige of complexe schrijfkrimp (toets op interactie: $p = 0,16$). Tabel 3 geeft een samenvatting van de secundaire uitkomsten. Behandeling met BoNT-A gaf een statistisch significante verbetering op de VAS voor handschrift, de SSS, de WCRS en de schrijfsnelheid. De uitkomsten van de FSS verschilden niet van die in de placebogroep.

BIJWERKINGEN

Wij vroegen bij iedere controle systematisch naar bijwerkingen en onderzochten patiënten hier ook systematisch op. Zwakte van de hand en pijn op de injectieplaats waren de enige bijwerkingen die werden gemeld. Deze waren steeds tijdelijk en herstelden volledig. In de BoNT-A-groep meldden 18 patiënten zwakte van de hand tegenover 2 in de placebogroep; zwakte werd gemeten bij respectievelijk 15 patiënten en bij 1 patiënt. De paresthesie bleef beperkt tot de geïnjecteerde spieren en varieerde van graad 3 tot 5 op de MRC-schaal. In de placebogroep rapporteerden 3 patiënten pijn en 1 patiënt meldde pijn na de BoNT-A-injectie; deze duurde maximaal 1 week.

BESCHOUWING

Het algemene resultaat van de behandeling was in ons onderzoek beter in de BoNT-A-groep dan in de placebo-groep. Wij konden dit aantonen met verschillende objectieve en subjectieve meetschalen. Bij de meeste onderzoeken naar de effectiviteit van BoNT-A zijn stoornis- of 'impairment'-schalen gebruikt. Deze meten de directe gevolgen of manifestaties van ziekte en moeten objectief, reproduceerbaar en sensitief voor de behandelingsinterventies zijn. Onderzoeken naar de relatie tussen de stoornis en het functioneren van de patiënt na behandeling met BoNT-A laten echter tegenstrijdige resultaten zien.¹¹ Diverse auteurs melden dat patiënten en onderzoekers de behandelingsresultaten verschillend beoordeelden.^{12,13}

- **Visueel-analogue schaal (VAS)**
De patiënt geeft zijn toestand aan op een lijn van 10 cm lengte; 0 is de slechtste toestand, 10 de beste.
- **'Symptom severity scale' (SSS)**
Deze lijst bestaat uit 10 vragen naar symptomen. De score bedraagt 1-4 of 5 punten per antwoord. De minimale score is 10 (in de beste toestand), de maximale score 43 (slechtste toestand).
- **'Functional status scale' (FSS)**
De FSS is een scorelijst met 12 onderdelen, die net als de SSS wordt ingevuld door de patiënt. De minimale score is 0 (beste toestand), de maximale score 36 (slechtste toestand).
- **'Writer's cramp rating scale' (WCRS)**
Objectieve scorelijst voor schrijfkrimp. De laagste score is 0, de hoogste 16. Een hogere score betekent meer last van schrijfkrimp.
- **MRC-schaal**
De Medical Research Council (MRC)-schaal voor spierkracht loopt van 0 tot 5, waarbij graad 0 een paralyse en graad 5 normale kracht weergeeft.

De specifieke verhoudingen tussen stoornis en functionele gezondheid zijn klaarblijkelijk niet altijd even duidelijk. Functioneren en welbevinden worden niet alleen beïnvloed door de behandeling, maar ook door persoonlijke eigenschappen en omgevingsfactoren, bijvoorbeeld copingcapaciteit, sociale ondersteuning en medische aandacht.^{11,14,15} Beperkingen (belemmeringen bij het uitvoeren van dagelijkse activiteiten door de patiënt) en handicaps (nadelige sociale gevolgen van stoornissen en

LEERPUNTEN

- Het effect van botuline A toxine (BoNT-A) bij schrijfkrimp was tot nu toe onvoldoende onderzocht.
- De belangrijkste nadelen van BoNT-A zijn zwakte van de geïnjecteerde spieren en de noodzaak om de injecties elke drie maanden te herhalen.
- Volgens dit gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoek zijn injecties van BoNT-A een effectieve en veilige behandeling voor schrijfkrimp, ondanks de nadelen.

bepkeringen) zijn minder direct met de aandoening verbonden, maar houden sterker verband met de subjectieve ervaring van gezondheid en welbevinden. Onze primaire uitkomstmaat is een afspiegeling van de subjectieve beleving van gezondheid en welbevinden en staat toch in nauw verband met de directe uitingen van schrijfkrimp. Een probleem bij gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies naar het effect van BoNT-A is de eventuele verstoring van de blindering door het mogelijk optreden van spierzwakte. Dit probleem is moeilijk te omzeilen. De verbetering van de dystonie door BoNT-A gaat immers vaak gepaard met spierzwakte. Om dit zo goed mogelijk te ondervangen werd het effect van de behandeling tevens gemeten met verschillende objectieve meet-schalen, afgenomen door een geblindeerde onderzoeker. Sommige patiënten waren niet positief over de behandeling, ondanks een duidelijke verbetering van de dystonie. Het uiteindelijke resultaat voldeed niet aan hun verwachtingen of behoeften en zij vonden het gunstige effect van de behandeling niet opwegen tegen het ongemak van de herhaalde injecties of de spierzwakte in hun hand. Daar staat tegenover dat sommige patiënten volgens de objectieve meting een minimale of lichte verbetering van de dystonie hadden, maar juist vonden dat de injecties heel goed hielpen en de behandeling wensten voort te zetten.

Het doorgaan met de BoNT-A-behandeling hangt dus af van zowel de individuele voorkeur als de mate van verbetering van de dystonie.

CONCLUSIE

Schrijfkrimp blijft voornamelijk een moeilijk te behandelen aandoening. Onze resultaten tonen echter aan dat injecties met BoNT-A veilig en effectief zijn in vergelijking met placebo.

Belangenconflict: J.H.T.M. Koelman ontving een bijdrage aan reiskosten van Allergan BV. J.J.M. Kruisdijk ontving een bijdrage aan reiskosten van Ipsen Pharmaceutica BV.

Financiële ondersteuning: Prinses Beatrix Fonds (MAR 00-0119). De Werkgroep Bewegingsstoornissen van het Academisch Medisch Centrum ontving van Ipsen Pharmaceutica BV medicatie voor de trial en een financiële bijdrage zonder restricties voor onderzoek. Ipsen Pharmaceutica had geen invloed op de studieopzet, de verzameling, analyse en interpretatie van de data en op het schrijven van het artikel.

Citeer als Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153:B41

[➤ Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)

LITERATUUR

- Kruisdijk JJ, Koelman JH. Schrijfkrimp, een lastige en nog vaak miskende vorm van focale dystonie. *Nederlands Tijdschrift voor Neurologie* 2001;2:92-7.
- Sheehy MP, Marsden CD. Writers' cramp - a focal dystonia. *Brain* 1982;105(Pt 3):461-80.
- Sheehy MP, Rothwell JC, Marsden CD. Writer's cramp. *Adv Neurol* 1988;50:457-72.
- Jedynak PC, Tranchant C, de Beyl DZ. Prospective clinical study of writer's cramp. *Mov Disord* 2001;16:494-9.
- Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 2000;247:787-92.
- Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:633-9.
- Koelman JH, Struys MA, Ongerboer de Visser BW, Speelman JD. Schrijfkrimp behandeld met botuline-injecties. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1768-71.
- Sheehan GL, Murray NM, Marsden CD. Pain and remote weakness in limbs injected with botulinum toxin A for writer's cramp. *Lancet* 1995;346:154-6.
- Kruisdijk JJ, Koelman JH, Ongerboer de Visser BW, de Haan RJ, Speelman JD. Botulinum toxin for writer's cramp: a randomised, placebo-controlled trial and 1-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:264-70.
- Wissel J, Kabus C, Wenzel R, Klepsch S, Schwarz U, Nebe A, et al. Botulinum toxin in writer's cramp: objective response evaluation in 31 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:172-5.
- Lindeboom R, Brans JW, Aramideh M, Speelman HD, de Haan RJ. Treatment of cervical dystonia: a comparison of measures for outcome assessment. *Mov Disord* 1998;13:706-12.
- Yoshimura DM, Aminoff MJ, Olney RK. Botulinum toxin therapy for limb dystonias. *Neurology* 1992;42(3 Pt 1):627-30.
- Cole R, Hallett M, Cohen LG. Double-blind trial of botulinum toxin for treatment of focal hand dystonia. *Mov Disord* 1995;10:466-71.
- Tennant A. Quality of life - a measure too far? *Ann Rheum Dis* 1995;54:439-40.
- Ben-Shlomo Y, Camfield L, Warner T. What are the determinants of quality of life in people with cervical dystonia? ESDE Collaborative Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:608-14.