



Tratamiento de sialorrea en enfermedades neurológicas más frecuentes del adulto

Francisco Aguilar Rebolledo*

* Neurólogo Investigador
Clínico. Centro Integral de
Medicina Avanzada A.C.
CIMA. Unidad de Investiga-
ción en Neurobiología Uni-
versidad de Xalapa A.C.
Encargado de Ciencias de la
Salud Universidad de Xalapa
A.C.

Solicitud de sobretiros:
Francisco Aguilar Rebolledo
Clínica CIMA A.C.
Domingo Alvarado Núm. 18
Colonia Unidad Veracruzana,
C.P. 91030
Teléfono 01 (228) 817 7668
Web:
www.plasticidadcerebral.com
E-mail:
Efran_aguilar_invest@yahoo.com.mx
Xalapa, Veracruz, México

Plast & Rest Neurol
2006;5 (2): 123-128

RESUMEN

Introducción: La sialorrea es un síntoma potencialmente incapacitante en muchos pacientes afectados por enfermedades neurológicas crónicas. Los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos o de los anticolinérgicos, limitan su uso en estos pacientes. La toxina botulínica tipo A (TBA) actúa bloqueando la liberación de acetilcolina en las terminales de los nervios motores y autonómicos.

Métodos: Presentamos los resultados de ocho pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) y cuatro pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA), que recibieron tratamiento con TBA 500 Us en ambas glándulas parótidas y 1 glándula submaxilar, por vía transcutánea, para tratamiento de la sialorrea. Fueron evaluados prospectivamente a las 4 semanas (1 mes) y a los 3 meses. Se aplicó la escala de intensidad y gravedad de la sialorrea antes del tratamiento a las 4 y 12 semanas. La TBA fue aplicada en dos puntos por glándula parótida y 1 punto para la glándula submaxilar, sólo 2 pacientes con EP requirieron nueva aplicación a las 4 semanas, en dosis de 1.5 unidades por kg de peso por punto de aplicación. Dosis promedio 75 Us por punto.

Resultados: Seis hombres, y dos mujeres, con edad media de 63.6 ± 7 años, 5 pacientes masculinos con EP y 3 pacientes con ELA, 2 mujeres y 1 hombre. La severidad de la sialorrea pretratamiento fue de 5 en los pacientes con EP bajando a una graduación de 2, mientras que para los pacientes de ELA de una graduación de 4 bajo a 2. La frecuencia fue de un nivel de 4 (sialorrea continua todos los días). A las 4 semanas de la inyección (1 mes), seis pacientes bajaron a 2 y 2 pacientes a 1. En los pacientes con ELA la severidad pretratamiento fue de 4 y después del tratamiento disminuyó a 2 en el paciente llegó a 0, desapareció casi en su totalidad. No hubo efectos colaterales en la revisión de las 4 y las 12 semanas.

Conclusiones: La aplicación transcutánea de TBA es un procedimiento relativamente seguro y eficaz para tratar la sialorrea en enfermedades neurológicas, por neurólogos con experiencia en el manejo de la misma, con escasos efectos secundarios.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, toxina botulínica 500 Us, sialorrea.

ABSTRACT

Introduction: Sialorrhoea is a disabling problem in many patients affected by neurological disorders. Anticholinergic drugs often produce side effects in these patients. Botulinum toxin A (TBA) blocks liberation of acetylcholine in motor and autonomic nerve terminals.

Materials and methods: We report preliminary data about 8 patients with Parkinson's disease (PD), and 4 patients with sclerosis lateral amyotrophic (ELA). All of them underwent treatment with TBA in both parotid glands to treat sialorrhoea, and were prospectively evaluated. Severity and Frequency Sialorrhoea Scale was used pre-treatment and at 4 weeks (1 month), 12 weeks (3 Months). TBA was administered in two points in each parotid gland, and one point in submaxillary gland; only in 2 patients of PD and 1 of ELA required new injection at 2 weeks only in parotid gland, with a dose ranging between 75 Us and 100 units in each point (1.5 Us by kg).

Results: Three females and five males, with a men age of 63.6 ± 7 years are reported. Four patients with PD (4 males), and 4 patients (2 males and 2 females) to ELA. Sialorrhoea pre-

treatment severity score was 5 in 5 patients; while pre-treatment frequency score was 4 (continuous sialorrhoea all the days) in 3 patients. Four weeks after TBA injection, six patients scored lowered 2 in severity and 2 only 1. Three patient with ELA with mild sialorrhoea (score 3) pre-treatment, after 4 weeks of treatment dismissed to score 2 in one patients sialorrhoea disappear. No side effects were observed after TBA injections at 4-12 weeks follow-up.

Conclusions: Trans-dermic injection of TBA is safe and effective technique to treat sialorrhoea in neurological diseases when used by neurologists with experience, without side effects.

KEY WORDS: Amyotrophic lateral sclerosis, botulinum toxin type A 500 Us, Parkinson's disease, sialorrhoea, treatment.

INTRODUCCIÓN

La sialorrea es un síntoma potencialmente incapacitante en muchos pacientes afectados por diversas enfermedades neurológicas crónicas, entre ellas la de Parkinson (EP), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o los infartos cerebrales en territorio posterior. Casi un 80% de los pacientes con enfermedad de Parkinson se quejan de salivación excesiva, atribuible más a una alteración en el reflejo de la deglución que a una hipersecreción verdadera.⁽¹⁾ La sialorrea también es un síntoma discapacitante en pacientes con ELA, afectando a más del 20% de estos enfermos.⁽²⁾ Tradicionalmente, el tratamiento farmacológico de la sialorrea se ha basado en el uso de los antidepressivos tricíclicos (sobre todo la amitriptilina) y los anticolinérgicos (como el trihexifenidilo). Los efectos secundarios de estos fármacos, como visión borrosa, problemas de concentración, retención urinaria, arritmias cardíacas, etc., limitan su uso en pacientes ancianos. Otros tratamientos más invasivos, como la translocación del conducto submandibular⁽³⁾ o la radioterapia sobre las

glándulas salivales,⁽⁴⁾ tienen una serie de efectos secundarios serios.

La toxina botulínica tipo A (TBA) actúa bloqueando la liberación de acetilcolina en los terminales de los nervios motores y autonómicos.⁽⁵⁾ Existe una gran experiencia con TBA en el tratamiento de la distonía⁽⁶⁾ y de la espasticidad tanto en adultos como en niños (parálisis cerebral infantil).^(7,8) Recientemente ha comenzado a ser utilizada en el manejo de diversos trastornos autonómicos como la hiperhidrosis palmar primaria,⁽⁹⁾ la hiperhidrosis axilar^(10,11) y la sialorrea.⁽¹²⁾ Existen modelos experimentales en perros y gatos que muestran que la TBA reduce la producción de saliva en las glándulas salivales.^(13,14) Desde 1997 se estableció la hipótesis de que la TBA podría ser útil en el control de la sialorrea en humanos.⁽¹⁵⁾

Nuestro objetivo fue estudiar la seguridad y eficacia de la TBA aplicada en ambas glándulas parótidas y en 1 glándula submaxilar, para el manejo de la sialorrea en pacientes con enfermedades neurológicas crónicas. Presentamos los resultados de pacientes con enfermedad de Parkinson y ELA quienes recibieron TBA de 500 Us para tratamiento de la sialorrea.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se describen 9 pacientes, 5 con enfermedad de Parkinson (EP), 4 con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) de los cuales 6 eran hombres y 3 mujeres con edad media de 63.6 años ± 7 años, y sialorrea discapacitante que, tras consentimiento informado, recibieron una aplicación transcutánea de TBA de 500 Us (Dysport®, Ipsen Pharmaceuticals France). La dosis elegida fue de 1.5 Us por kg de peso en el punto principal (*Porción superior de la glándula parótida*), y de 0.5 Us en el punto accesorio en la glándula submaxilar. La intensidad y frecuencia de la sialorrea fue medida con la escala de sialorrea empleada originalmente por Crysdale⁽³⁾ (Cuadro I). La aplicación de toxina botulínica se realizó mediante una jeringa de 1 ml con aguja delgada de 27 G y 1.5". La dilución utilizada fue de 3.4 ml de suero salino al 0.9% en 1 vial de 500 Us (15 unidades en 0.1 ml). Durante el procedimiento, palpamos la parte principal de la glándula parótida situada entre la región preauricular y el ramo ascendente de la mandíbula, exactamente a 1 cm por delante de tragus de la oreja y a un centímetro en ángulo de 90 grados hacia abajo

Cuadro I. Escala de intensidad y frecuencia de sialorrea⁽⁶⁾

Intensidad

1. Seco: nunca saliva en exceso
2. Sialorrea leve: solamente moja los labios
3. Sialorrea moderada: moja los labios y la mandíbula
4. Sialorrea grave: moja la ropa
5. Sialorrea profusa: moja la ropa, las manos, los objetos, el suelo y permanece mojado constantemente por la saliva

Frecuencia

1. Nunca saliva en exceso
2. Sialorrea ocasional: no sucede todos los días
3. Sialorrea frecuente: sucede todos los días y frecuente
4. Sialorrea constante: sucede todos los días y continuamente

Modificada por el autor de ref 6.

dirigiendo la aguja perpendicularmente (Figura 1). Se inyectó en el punto principal (área glandular preauricular) de cada una de las glándulas parótidas, a dosis que oscilaban entre 75 y 90 unidades por punto de aplicación. La glándula submaxilar a 1 cm del ángulo del maxilar inferior. Los 9 pacientes fueron evaluados antes del tratamiento, al mes y a los 3 meses de la aplicación.

La seguridad del tratamiento fue evaluada en el momento inmediato tras aplicación, observando complicaciones inmediatas tales como hemorragia, hematoma o inflamación. Y las complicaciones tardías tales como dolor o efecto de debilidad en los músculos masticadores o de la deglución (disfagia) a los 30 y 90 días. Los criterios de selección de dosis proceden de los casos descritos en la literatura.⁽¹⁾ Existen otras experiencias con otra toxina botulínica comercializada en varios países. Es importante señalar que las unidades no son equivalente a las unidades de Dysport[®] comentadas en este artículo.

Análisis estadístico: Se realizó a través de Wilcoxon Signed Ranks Test y la prueba de los signos a 2 colas a un alfa 0.05.

RESULTADOS

Pacientes con EP

Todos los 5 pacientes, 3 hombres y 2 mujeres, además de la medicación antiparkinsonica con agonistas de la dopa (Levodopa/carbidopa, parlodel y amantadina) y por la presencia de salivación excesiva del paciente, recibían diversos fármacos con propiedades anticolinérgicas (amitriptilina, trihexafenidilo) sin éxito. En los últimos meses la sialorrea era tan intensa que los pacientes mojaban la ropa y la cama continuamente (escala de sialorrea: intensidad grado 5; frecuencia grado 4), y en algunos incluso tenían problemas de náuseas y vómitos por el bolo salival tan frecuente e intenso; tres pacientes tenían una fase avanzada (estadio 5 de Hoehn y Yahr 16, limitado a una silla de ruedas). Sin embar-

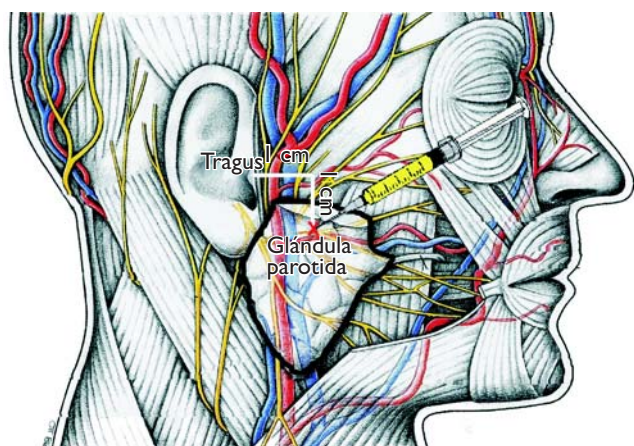


Figura 1. Aplicación de la toxina botulínica.

go, el hallazgo común era una sialorrea incapacitante que limitaba sus actividades de la vida diaria; al igual que los demás la sialorrea era profusa, mojando hasta la ropa (intensidad, grado 5) y constante, todo el día (frecuencia, grado 4). Esta salivación excesiva puntuaba 4 en la escala unificada de la enfermedad de Parkinson 17 (UPDRS), en el ítem correspondiente a hipersalivación.

Pacientes con ELA

Cuatro pacientes con ELA, 2 correspondientes al sexo femenino y 2 al masculino, los cuales se encontraban en una etapa 5 (El paciente tiene limitaciones moderadas; necesita ayuda más del 50% del tiempo), según Carmel Armon⁽²⁾ todas recibiendo tratamiento con Riluzole[®] su peso promedio era de 50 ± 7 kg y su evaluación antes se ubicó en grado 5 para intensidad y grado 4 en frecuencia en el 75% de los pacientes. Lo cual aunado a la evolución de la enfermedad con debilidad de los músculos de la deglución significaba un efecto de babeo, sialorrea, disfagia y trastornos del lenguaje muy severo. Todos los pacientes recibieron TBA Dysport[®] en la misma cantidad que los pacientes de Parkinson.

Se administraron 75-100 unidades de toxina botulínica tipo A Dysport (R), de cada glándula parótida calculada a 1.5 Us por kg de peso corporal del paciente. A los 30 días de la primera aplicación, el paciente pasó a tener una sialorrea moderada grado 2, con labios y mandíbula levemente mojada, y de una frecuencia grado 4, constante, todo el día bajo a 2. Además de las glándulas parótidas aplicando a 1 cm por delante del tragus y a 1 cm por abajo en ángulo de 90 grados perpendicularmente (Figura 1). La glándula submaxilar en el ángulo de la mandíbula a 1 cm hacia dentro en sentido perpendicular y a 12 mm de profundidad, dependiendo de la presencia de grasa hasta 2 cm de profundidad, siempre aspirando aire en punto exacto.

Cuatro semanas después los pacientes habían mejorado notablemente, entre el 50 y 75% con una $p < 0.01$ tanto en la intensidad como en la frecuencia, mojando escasamente la ropa y bajando la intensidad de grado 5 a grado 2, mojaba los labios; frecuencia de grado 4 a grado 2 y grado 1 (sialorrea ocasional, no todos los días), (Cuadros IIa y IIb). A los 3 meses, persistía aún la mejoría, aunque en algunos pacientes disminuyó a una «p» no significativa (ns). No se observaron efectos colaterales después de la aplicación como hematomas, dolor o debilidad, así mismo no se presentaron efectos colaterales después de un mes, tales como: debilidad para tragar después de la aplicación mayor a la que ya previamente tenían los pacientes (pacientes con ELA).

DISCUSIÓN

Desde un punto de vista fisiológico, un sujeto sano segrega de un litro a un litro y medio de saliva por día. Se estima que un 45% de la saliva se produce en las glándulas parótidas, otro 45% en las submandibulares y un 10% en las glándulas sublinguales y salivales menores.⁽¹⁾ La parótida es una

Cuadro IIa. Graduación de la intensidad de la sialorrea⁽³⁾ antes y después de la valoración clínica, además la significancia estadística

Pacientes	Antes	Después 1 mes		Después 3 meses	
	Intensidad	Intensidad	P < 0.05	Intensidad	P < 0.05
Paciente 1 (EP)	5	2	0.008	2	0.01
Paciente 2 (EP)	5	2	0.008	2	0.01
Paciente 3 (EP)	4	2	0.007	3	0.068 ^{ns}
Paciente 4 (EP)	5	2	0.008	4	0.082 ^{ns}
Paciente 5 (EP)	5	2	0.008	2	0.01
Paciente 6 (ELA)	4	2	0.007	2	0.01
Paciente 7 (ELA)	4	2	0.007	3	0.068 ^{ns}
Paciente 8 (ELA)	5	1	0.009	3	0.01
Paciente 9 (ELA)	4	1	0.009	2	0.01

Prueba de los signos binomial basal a 1 y 3 meses p < 0.008 diferencia significativa

Cuadro IIb. Graduación de la frecuencia de la Sialorrea³ antes y después de la valoración clínica, además la significancia estadística

Pacientes	Antes	Después 1 mes		Después 3 meses	
	Frecuencia	Frecuencia	p < 0.05	Frecuencia	p < 0.05
Paciente 1 (EP)	4	2	0.007	3	0.82 ^{ns}
Paciente 2 (EP)	4	2	0.007	2	0.03
Paciente 3 (EP)	4	1	0.009	3	0.82 ^{ns}
Paciente 4 (EP)	4	2	0.007	3	0.82 ^{ns}
Paciente 5 (EP)	4	2	0.007	2	0.03
Paciente 6 (ELA)	4	1	0.009	3	0.82 ^{ns}
Paciente 7 (ELA)	4	2	0.007	2	0.03
Paciente 8 (ELA)	4	2	0.007	2	0.03
Paciente 9 (ELA)	4	1	0.009	2	0.03

Wilcoxon Signed Ranks Test p basal a 1 mes < 0.008, p basal a 3 meses < 0.009, p 1 a 3 meses .317 (ns)

glándula superficial, de fácil acceso para las aplicaciones de TBA, sobre todo si se siguen las indicaciones de 1 cm por delante y por abajo del tragus del oído (Figura 1). Su importante contribución en la secreción de saliva (casi un 50%) la hace un objetivo asequible e idóneo para tratar la sialorrea. Mientras que la sialorrea primaria es una entidad relativamente rara, la hipersalivación secundaria a disfagia o a problemas en la coordinación de la deglución es mucho más frecuente en la práctica neurológica habitual. Este síntoma puede ser verdaderamente discapacitante y afectar la calidad de vida de los pacientes neurológicos en fase crónica. Su intensidad y su frecuencia puede variar dependiendo también de otros factores como el grado de función cognitiva, el nivel de alerta del paciente, la actividad física reducida y, en el caso de la EP y la ELA, del estadio evolutivo de la enfermedad.

Existen diversos trabajos en la literatura, todos ellos estudios abiertos de casos, que muestran la eficacia de la TBA para reducir la sialorrea en pacientes con enfermedad de Parkinson^(18,19) y ELA,⁽²⁰⁻²³⁾ sin embargo no existe acuerdo en las dosis y en la duración del efecto sobre la secreción de saliva y éste es variable en todos los estudios. Nuestros resultados muestran también que la inyección de TBA por vía transcutánea en las glándulas parótidas y submaxilares es un procedimiento benéfico y útil para tratar la sialorrea en diferentes patologías neurológicas, particularmente en la EP y en la ELA, la dosis efectiva para detener al menos en un 50% la producción de saliva es de 1.5 unidades por kilo de peso aplicadas en la glándula parótida y de 1 unidad por kilo en la glándula submaxilar la cual reduce la salivación de manera significativa p < 0.05 a un mes y a los tres meses el 50% de los pacientes aún tienen beneficios de la aplica-

ción. Diversos efectos secundarios potenciales pueden suceder durante la aplicación de la TBA, las reacciones indeseables no se presentaron en ninguno de los pacientes. La diferencia estadística a través de prueba de rangos de Wilcoxon encontró diferencia entre la graduación basal a 1 y 3 meses ($p < 0.007$, $p < 0.009$), la diferencia entre 1 y 3 meses ($p = 0.397$ ns). La significancia con prueba de los signos binomial graduación basal de 1 a 3 meses significativa a una $p < 0.008$.

La vía transcutánea se recomienda más que la vía de inyección transductal retrógrada, ya que ésta permite menos efectos colaterales. Así mismo, algunos estudios indican que los pacientes con ELA pueden tolerar dosis menores de TBA. Pequeñas dosis de TBA pueden teóricamente empeorar la debilidad muscular.⁽²⁵⁾ Sin embargo, dosis pequeñas aplicadas no mejoraron lo suficiente y el paciente continuó con problemas de deglución y sialorrea grave. De todas maneras la vigilancia estrecha es necesaria con una cuidadosa monitorización de los síntomas neurológicos, especialmente en pacientes con ELA en fase avanzada. La glándula sublingual se encuentra próxima anatómicamente a los músculos faríngeos. Por ello, aplicaciones en esta glándula, en dosis mayores de 75 unidades, pueden tener un riesgo de empeorar la disfagia en los pacientes con ELA.⁽²⁵⁾ Por ello nuestros pacientes recibieron alrededor de 50 unidades en esta glándula.

La escala de intensidad y frecuencia de sialorrea⁽³⁾ utilizada, sin duda es de los mejores métodos objetivo y fácil de evaluar la respuesta terapéutica al tratamiento. Otros procedimientos empleados tales como el cálculo del número de pañuelos usados cada día para contener el exceso de saliva hasta el uso de la gammagrafía de glándulas salivales son métodos menos certeros y dependen mucho de la cooperación del familiar, la enfermera y el cuidador, así como de los pañuelos usados.⁽²⁰⁾

En esta muestra no se observaron efectos colaterales de importancia ni al momento de la aplicación, ni a las 4 semanas. Este estudio demuestra la seguridad de la toxina botulínica tipo A de 500 Us en el manejo de la sialorrea en las 2 patologías neurológicas más frecuentes de los adultos que cursan con sialorrea y dificultades severas en el manejo de la saliva. No se observaron efectos colaterales de importancia, pudiendo extenderse a otras patologías como accidente vascular cerebral del tallo cerebral o traumatismo craneoencefálico.

REFERENCIAS

1. Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JKC. *Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD*. Neurology 2000; 54: 244-7.
2. Rose FC. *The management of motor neuron disease*. Adv Exp Med Biol 1987; 209: 167-74.
3. Crysdale WS, White A. *Submandibular duct relocation for drooling: a 10-year experience with 194 patients*. Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 101: 87-92.
4. Aguilar RF. *Nuevas indicaciones de la toxina botulínica tipo A*. Plast & Rest Neurol 2005; 4: 25-30.
5. Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. *Botulinum toxin treatment for cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 633-9.
6. Aguilar-Rebolledo F. *Espasticidad y Toxina Botulínica*. Cap. 27, Ed. DEMSA México 2008: 361-363.
7. Saadia D, Voustantiyouk A, Wang AK, Kaufmann H. *Botulinum toxin type A in primary palmar hyperhidrosis. Randomized, single-blind, two-dose study*. Neurology 2001; 57: 2095-9.
8. Karamfilov T, Konrad H, Karte K, Wollina U. *Lower relapse rate of botulinum toxin A therapy for axillary hyperhidrosis by dose increase*. Arch Dermatol 2000; 136: 487-90.
9. Naumann M, Jost WH, Toyka KV. *Botulinum toxin in the treatment of neurological disorders of the autonomic nervous system*. Arch Neurol 1999; 56: 914-6.
10. Jongerius PH, Rotteveel JJ, van den Hoogen E, Joosten F, van Hulst K, Gabreels FJ. *Botulinum toxin A: A new option for treatment of drooling in children with cerebral palsy. Presentation of a case series*. Eur J Pediatr 2001; 160: 509-12.
11. Shaari CM, Wu B, Biller HF, Chuang S, Sanders I. *Botulinum toxin decreases salivation from canine submandibular glands*. Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 118: 452-7.
12. Ellies M, Laskawi R, Götz W, Arglebe C, Tormahler G. *Immunohistochemical and morphometric investigations of the influence of botulinum toxin on the submandibular gland of the rat*. Eur Arch Otorhinolaryngol 1999; 256: 148-52.
13. Bushara OK. *Sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment- botulinum toxin A injections of the parotid glands*. Med Hypotheses 1997; 48: 337-9.
14. Hoehn MM, Yahr MD. *Parkinsonism: onset, progression and mortality*. Neurology 1967; 17: 427-42.
15. Fahn S, Elton RL, and Members of the UPDRS Development Committee. *Unified Parkinson's disease rating scale*. In: Fahn S, Marsden CDE, Calne D et al. Recent developments in Parkinson's disease, 2. Florham Park: MacMillian Healthcare Information, 1987: 153-63.
16. O'Sullivan JD, Bhatia KP, Lees AJ. *Botulinum toxin as a treatment for drooling saliva in PD*. Neurology 2000; 55: 606-7.
17. Jost WH. *Treatment of drooling in Parkinson's disease with botulinum toxin*. Mov Disord 1999; 14: 1057.
18. Giess R, Naumann M, Werner E, Riemann R, Beck M, Puls I et al. *Injections of botulinum toxin A into the salivary glands improve sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69: 121-3.
19. Porta M, Gamba M, Bertacchi G, Vaj P. *Treatment of sialorrhoea with ultrasound guided botulinum toxin type A injection in patients with neurological disorders*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 538-40.
20. Winterholler MGM, Erbguth FJ. *Botulinum toxin for the treatment of sialorrhoea in ALS: serious side effect of a transductal approach*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 417-8.
21. Mezaki T, Kaji R, Kohara N, Kimura J. *Development of general weakness in a patient with amyotrophic lateral sclerosis after focal botulinum toxin injection*. Neurology 1996; 46: 845-6.

22. Tan EK, Lo YL, Seah A, Auchus AP. Recurrent jaw dislocation alter botulinum toxin treatment for sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2001; 150: 95-7.
23. Ellies M, Laskawi R, Rohrbach-Volland S, Arglebe C, Beuche W. Botulinum toxin to reduce saliva flow: selected indication for ultrasound-guided toxin application into salivary glands. *Laryngoscope* 2002; 112: 82-6.
24. Glickman S, Deane CN. Treatment of relative sialorrhoea with botulinum toxin type A: description and rationale for an injection procedure with case report. *Eur J Neurol* 2001; 8: 567-71.