

## 침 뒤흘림이 있는 뇌병변 환자에서 보툴리눔 독소 A의 침샘내 주사의 효과

대구파티마병원 재활의학과

이지인 · 박동휘 · 조동현 · 최원덕 · 변승득

### Effects of Botulinum Toxin A Injection into Salivary Glands of Patients with Brain Lesion Suffering from Posterior Drooling

Zee Ihn Lee, M.D., Dong Hwi Park, M.D., Dong Hyun Jo, M.D., Won-Duck Choi, M.D. and Seung Deuk Byun, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Daegu Fatima Hospital

**Objective:** The aim of the study was to evaluate the effectiveness of ultrasound-guided salivary gland injection of botulinum toxin A (BTX-A) for posterior drooling.

**Method:** 11 patients with brain lesion (9 cerebral palsy, 1 hypoxic ischemic encephalopathy and 1 mental retardation) with posterior drooling (an initial PDAS score greater than 2) and related pulmonary problems were recruited. Drooling severity was measured at baseline, 4 weeks, 3 months and 6 months after botulinum toxin A injection, by using Teacher Drooling Scale (TDS), Visual Analogue Scales (VAS), Drooling Score System (DSS)-severity, frequency and Posterior Drooling/Aspiration System (PDAS).

**Results:** The TDS, DSS-severity, DSS-frequency, VAS, PDAS were significantly reduced at 4 weeks and 3 months after BTX-A injection into salivary glands compared to pre-injection ( $p < 0.05$ ). However, there were no significant changes at 6 months compared to pre-injection level.

**Conclusion:** BTX-A injection into salivary glands may improve anterior drooling in patients with brain lesions. Furthermore BTX-A injection into salivary glands may also decrease the posterior drooling which might related to respiratory symptoms in aspiration pneumonia. (Brain & NeuroRehabilitation 2011; 4: 121-125)

**Key Words:** botulinum toxin type A, drooling, salivary glands

## 서 론

일반적으로 침흘림(drooling)은 구강운동기능의 미성숙으로 인하여 입 밖으로의 비의도적인 침의 소실로 정의할 수 있는데 이것은 흔히 침 앞흘림을 의미한다.<sup>1</sup> 침 뒤흘림(posterior drooling)의 경우 침이 구개협부(faucial isthmus)를 통해 혀 뒷부분으로 넘어가는 것으로 침 앞흘림(anterior drooling)과 구분 되어지고,<sup>2</sup> 침 뒤흘림이 있을 경우 만성적인 침 자체의 흡인을 유발할 수 있으며 기도로 침이 넘어갈 때 일어나는 기침, 구역, 구토, 울혈된 호흡

(congested breathing) 등의 증상과 함께 잦은 흡인성 폐렴이 발생할 수 있다. 지속적인 침 뒤흘림으로 인한 흡인성 폐렴 등의 이차적 질환의 발생은 입원 치료가 필요하고 유병률의 증가 및 의료비 상승 등의 문제를 일으키게 되며, 이로 인해 환자의 삶의 질이 떨어지게 한다.<sup>3,4</sup> 특히 경직형 사지마비형 뇌성마비 환자나 저산소성 뇌손상 등 심한 운동 조절에 장애가 있는 뇌병변 환자들은 하루 중 대부분의 시간을 앙와위로 누워있는 경우가 많아 만성적인 침 뒤흘림을 통한 침의 흡인이 발생할 가능성은 높아진다.<sup>2,5,6</sup> 이런 환자들은 구강운동기능의 미성숙으로 인한 연하장애를 동반할 가능성이 많고, 비위관 튜브나 경피 위조루술(percutaneous endoscopic gastrostomy)을 통해 영양을 공급받는 경우에도 반복적인 폐렴이 쉽게 해결되지 않는 경우가 흔히 있으며, 동반된 위식도 역류 질환 또한 위액 자체 뿐만 아니라 침샘에서 침분비를 자극하여 만성적인 침의 흡인을 유발할 수 있다.<sup>2,4,5</sup>

국외의 많은 연구들에서 침 앞흘림과 뒤흘림이 있는 환

접수일: 2011년 2월 28일, 1차 심사일: 2011년 6월 20일  
2차 심사일: 2011년 7월 12일, 게재승인일: 2011년 7월 15일  
교신저자: 박동휘, 대구시 신암동 576-31  
☎ 701-600, 대구파티마병원 재활의학과  
Tel: 053-940-7824, Fax: 053-954-7417  
E-mail: bdome@hanmail.net

자들에서 A형 보툴리눔 독소의 침샘 내 주사의 효과가 보고 되었다.<sup>2,4,7,14</sup> 국내에서는 정 등<sup>3</sup>이 침흘림이 있는 뇌병변 환자들을 대상으로 양측 턱밑샘과 이하선샘에 보툴리눔 독소 A를 주사 후 그 효과에 대한 연구를 하였으나, 침 앞흘림의 정도를 대변하는 Teacher Drooling Scale만을 이용하여 효과를 평가하였고, 만성적인 침의 흡인과 잦은 폐렴 등 침 뒤흘림 증상이 있는 뇌병변 환자만을 대상으로 보툴리눔 독소 A의 침샘 내 주사 효과를 본 연구는 없었다.

이에 저자들은 경직형 사지마비형 뇌성마비 환자나 저산소성 뇌손상 등 심한 운동 조절에 장애가 있는 뇌병변 환자들 중 기침, 구역과 같은 임상적인 침 뒤흘림 증상이 있거나, 만성적인 침 흡인으로 인해 반복적으로 폐렴과 같은 호흡기계 증상이 발생한 병력이 있는 환자들을 대상으로 A형 보툴리눔 독소를 초음파 유도 하에 침샘 내 주사 후 그 효과에 대해 알아보고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1) 연구대상

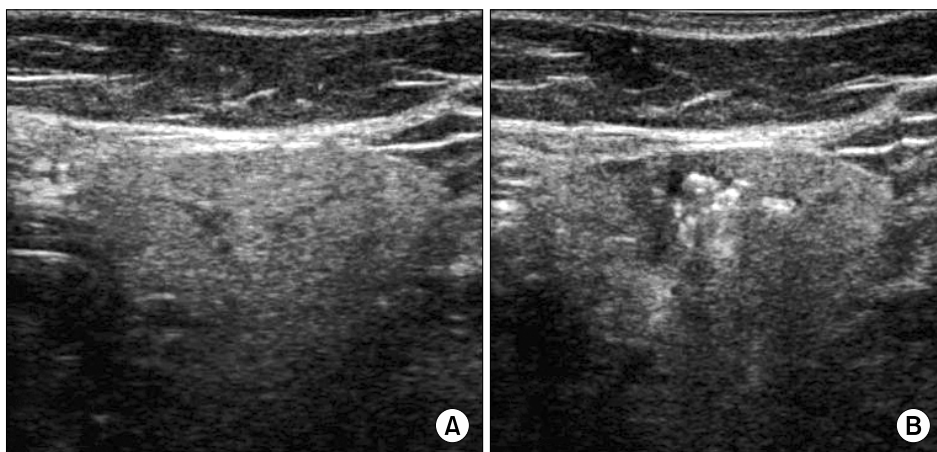
2009년 11월부터 2010년 11월까지 만성적인 흡인이나 반복되는 폐렴 혹은 울혈성 숨소리(congested breath)나 기도폐색(choking)과 같은 침 뒤흘림의 임상적인 증상이 있거나, 침 앞흘림 증상으로 내원한 환자들 중 Posterior Drooling/Aspiration Score가 2점 이상인 11명의 환자를 대상으로 실시하였다.

환자들의 평균 나이는 9.55세이었고, 경직성 사지마비형 뇌성마비 8명, 혼합형 뇌성마비 1명, 정신지체 1명, 저산소성 뇌병변증이 1명이었다. 식이는 8명은 구강식으로, 2명은 비위관 튜브, 1명은 경피 위조루술을 통해 영양을 섭취하고 있었다(Table 1).

**Table 1.** Characteristics of Patients

		Sex	Age (yrs)	Bwt (kg)	Feeding method	GMFCS	Botox <sup>®</sup> dose (unit)
1	CP, spastic quadriplegia	M	16	29	PEG	5	100
2	CP, spastic quadriplegia	M	7	12	L-tube	5	48
3	CP, spastic quadriplegia	F	11	23	Oral	5	92
4	CP, spastic quadriplegia	M	14	26	Oral	5	100
5	CP, spastic quadriplegia	F	5	19	L-tube	5	76
6	CP, spastic quadriplegia	F	22	42	Oral	4	100
7	CP, spastic quadriplegia	M	8	13	Oral	5	52
8	CP, spastic quadriplegia	M	3	16	Oral	5	64
9	CP, mixed type	M	2	10	Oral	5	40
10	Mental retardation	M	10	17	Oral		68
11	HIE	M	7	32	Oral		100

CP: Cerebral palsy, HIE: Hypoxic ischemic encephalopathy, PEG: Percutaneous endoscopic gastrostomy, L-tube: Levin tube, Bwt: Body Weight, GMFCS: Gross motor function classification system.



**Fig. 1.** These figure shows the ultrasound guided botulinum toxin injection into salivary gland. Submandibular gland before botulinum toxin injection (A) after botulinum toxin injection (B).

## 2) 연구방법

### (1) 시술방법

인공호흡기를 하고 있었던 1명의 환자를 제외하고는 모두 수술실에서 BTX-A를 침샘 내 시술하였다. 초음파 유도하에 A형 보툴리눔 독소(Botox®, Allergan, Irvine, USA)를 턱밑샘과 귀밑샘에 각각 침샘 하나당 환자 몸무게 당 1단위(1 unit/kg/gland)의 양을 주사하였고 총 100단위를 초과하지 않았으며 각각의 침샘에 같은 용량을 주사하였다. Midazolam과 Fentanyl citrate을 사용하여 정맥마취 하에 무균적으로 침샘 내 보툴리눔 독소의 주사가 시행되었고, 지속적인 심장과 호흡의 감시가 마취과 의사에 의해 이루어졌다.

침샘은 초음파(Medison, Seoul, Korea)의 탐촉자(7~15 MHz)를 이용하여 이복근(diaphragm muscle)의 앞쪽과 뒤쪽 힘살 사이에 있는 턱밑샘을 찾고, 이하선샘은 외이도와 아래턱뼈가 중간에서 찾았다(Fig. 1). 귀밑샘 주사시에는 초음파 유도하에 바늘을 귀밑샘에 넣은 후 신경전기자극기를 이용하여 신경자극을 하였고, 안면 근육의 수축 유무를 확인 하였다. 안면 근육의 수축이 있을 경우 바늘을 재위치 시킨 후 다시 신경자극을 하여 안면신경 부위가 아님을 확인한 후 주사하였다.

### (2) 평가방법

침 앞흘림에 대한 보툴리눔 독소 주사의 효과를 평가하기 위하여 보툴리눔 독소 주사 전 후 침흘림이 전혀 없는

1점에서부터 지속적인 침흘림으로 항상 젖어 있는 5점까지 총 5단계의 척도로 구성된 침흘림 평가 척도인 Teacher Drooling Scale (TDS)<sup>2</sup>과 침흘림을 severity와 frequency 두 항목으로 평가하는 Drooling Score System (DSS)-severity, frequency<sup>8</sup>를 사용하였다.

그리고 현재까지 후방 침 흘림의 정도를 평가하기 위한 적절한 척도가 없어 울혈된 호흡이나 기침과 같은 침 뒤흘림 증상에 대한 대한 보호자나 간병인의 만족도를 Visual Analogue Scale (VAS)와 더불어 저자들은 임상적 소견을 바탕으로 Posterior Drooling/Aspiration Scale (PDAS)를 만들어 사용하였다.

PDAS는 기침, 기도폐색 혹은 흡인 등과 같은 임상적 소견과 이로 인한 흡인성 폐렴의 과거력을 바탕으로 후방 침 흘림의 정도를 평가하는 척도이며 기침, 기도폐색 혹은 흡인 등과 같은 증상이 없을 경우 0점, 기침, 기도폐색 혹은 흡인 등과 같은 증상이 바로 누운 자세나 밤에만 있을 경우 1점, 자세와 상관없이 상기 증상이 있으나 지난 6개월간 흡인성 폐렴의 병력은 없을 경우 2점, 지난 6개월간 흡인성 폐렴을 주소로 입원한 병력이 1번 이하인 경우 3점, 지난 6개월간 흡인성 폐렴을 주소로 입원한 병력이 2번 이상인 경우 4점으로 나타내었다(Table 2).

각각의 평가 항목들은 시술 전, 시술 4주, 3개월, 6개월 후 외래 기록 혹은 전화 조사를 통하여 그 차이를 비교하였다. 모든 통계분석은 Window용 SPSS 12.0 version 프로그램을 이용하였고 침샘 내 보툴리눔 독소의 주사 효과를 보기 위해 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 비교하였고, 유의수준은 p값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

**Table 2.** Posterior Drooling/Aspiration Scale

Degree	Description
0	No coughing and/or choking
1	Coughing and/or choking at night or on supine position without aspiration pneumonia history in the past 6 month
2	Coughing and/or choking at any time regardless position without aspiration pneumonia history in the past 6 month
3	One aspiration pneumonia history in the past 6 month
4	More than two aspiration pneumonia in the past 6 month

## 결 과

### 1) 침 앞흘림의 변화

TDS는 시술 전  $4.18 \pm 0.75$ 에서 시술 4주 후  $2.27 \pm 0.65$ , 3개월 후  $3.27 \pm 0.44$ , 6개월 후  $4.36 \pm 0.81$ 로 시술 전에 비해 시술 후 4주 후, 3개월 후에는 유의하게 감소하

**Table 3.** Mean TDS, DSS-Severity, Frequency, VAS, PDAS Score Changes after Botulinum Toxin Injection

	TDS	DSS		VAS	PDAS
		Severity	Frequency		
Pre-injection	$4.18 \pm 0.75$	$4.27 \pm 0.47$	$3.55 \pm 0.52$	$7.36 \pm 1.29$	$2.36 \pm 1.21$
After 1 month	$2.27 \pm 0.65^*$	$2.27 \pm 0.65^*$	$2.25 \pm 0.62^*$	$3.45 \pm 1.04^*$	$0.91 \pm 0.30^*$
After 3 months	$3.27 \pm 0.44^*$	$3.27 \pm 0.47^*$	$3.09 \pm 0.54^*$	$5.09 \pm 1.12^*$	$1.27 \pm 0.65^*$
After 6 months	$4.36 \pm 0.81$	$4.36 \pm 0.81$	$3.64 \pm 0.67$	$7.27 \pm 1.10$	$2.27 \pm 1.42$

TDS: teacher drooling scale, DSS: drooling score system, VAS: visual analogue scale, PDAS: posterior drooling/aspiration scale. \*p<0.05.

였으나( $p < 0.05$ ), 6개월 뒤에는 시술 전과 비교해 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ ). DSS-severity, frequency 또한 각각  $4.27 \pm 0.47$ ,  $3.55 \pm 0.52$ 에서 시술 4주 후  $2.27 \pm 0.65$ ,  $2.25 \pm 0.62$  3개월 후  $3.27 \pm 0.47$ ,  $3.09 \pm 0.54$  6개월 후  $4.36 \pm 0.81$ ,  $3.64 \pm 0.67$ 로 시술 전에 비해 시술 후 4주 후, 3개월 후에는 유의하게 감소하였으나( $p < 0.05$ ), 6개월 뒤에는 시술 전과 비교해 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ ) (Table 3).

## 2) 침 뒤홀림의 변화

침 뒤홀림에 대한 보호자들의 시각상사척도(VAS)는 시술 전  $7.36 \pm 1.29$ 에서 시술 4주 후  $3.45 \pm 1.04$ , 3개월 후  $5.09 \pm 1.12$ , 6개월 후  $7.27 \pm 1.10$ 로 시술 전에 비해 시술 후 4주 후, 3개월 후에는 유의하게 감소하였으나( $p < 0.05$ ), 6개월 뒤에는 시술 전과 비교해 유의한 차이가 없었다 ( $p > 0.05$ ). PDAS 또한 시술 전  $2.36 \pm 1.21$ 에서 시술 4주 후  $0.91 \pm 0.30$ , 3개월 후  $1.27 \pm 0.65$ , 6개월 후  $2.27 \pm 1.42$ 로 시술 전에 비해 시술 후 4주 후, 3개월 후에는 유의하게 감소하였으나( $p < 0.05$ ), 6개월 뒤에는 시술 전과 비교해 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ ) (Table 3).

## 3) 부작용

본 연구에서 구강식이를 하는 환자 2명은 침샘 내 보툴리눔 독소 A 주사를 시행한 후 일시적인 연하장애를 호소하였다. 이 후 2명의 환자 모두 연하장애 검사를 시행하였고, 검사상 음식물이 흡인 되는 소견이 없어 구강식이를 지속하였고, 이 후 별다른 치료 없이 호전되었다.

## 고 찰

근위축성 측삭 경화증 환자에서 A형 보툴리눔 독소의 침샘 내 주사가 침 흘림 증상을 현저히 개선시켰다는 연구가 보고된 이후 침흘림이 있는 소아나 어른에서 침샘내 보툴리눔 독소의 주사는 효과적인 치료로 언급되고 있고, 국내에서도 점차 시도되고 있다.<sup>3,9</sup>

침흘림에 대한 A형 보툴리눔 독소의 침샘내 주사 효과를 본 여러 연구들에서 주사 부위, 보툴리눔 독소의 용량, 효과 및 부작용 등에 대해서는 연구마다 차이를 보였고, 명확한 치료 기준이 제시되지 않고 있다. Savarese 등<sup>7</sup>은 귀밑샘 단독주사로 뚜렷한 효과가 있었다고 보고한 반면, 귀밑샘이나 턱밑샘에 각각 주사한 경우와 귀밑샘과 턱밑샘에 함께 주사한 경우의 효과를 비교하였던 Suskind 등<sup>8</sup>의 연구에서 귀밑샘이나 턱밑샘에 단독주사의 경우 침샘

내 A형 보툴리눔 독소 주사가 침흘림에 반응이 없는 경우가 턱밑샘과 귀밑샘에 동시에 주사한 경우보다 더 많았고, 침흘림이 좋아진 정도 또한 턱밑샘과 귀밑샘에 동시에 함께 주사한 경우가 더 효과적이었다고 보고하여, 이에 저자들도 양측 귀밑샘과 턱밑샘에 동시에 주사하였으며 침 흘림의 호전을 확인하였다.

보툴리눔 독소의 주사용량의 경우에도 침 흘림의 정도에 따라 10~70 units까지 다양한 용량으로 사용되었으나,<sup>2,4,7-14</sup> 본 연구에서는 침흘림과 만성 흡인이 있는 환자에서 A형 보툴리눔 독소의 침샘 내 주사 효과를 본 Pena 등<sup>4</sup>의 연구에서와 같이 최대용량 100단위 이내의 범위에서 침샘당 몸무게당 1단위를 사용하였다.

침샘 내 A형 보툴리눔 독소 주사시 보툴리눔 독소가 주위 근육으로 확산되어 저작장애, 턱관절 탈구, 일시적인 연하장애, 침 점도의 변화로 인한 구내건조, 일시적인 감기 증상(flu-like symptom) 등의 부작용이 보고되기도 하였으나, 대부분 침 점도의 변화나 연하장애는 일시적인 부작용이었고, 저작장애, 턱관절 탈구 등은 맹검(blind) 주사로 인해 저작근 등에 주사되어 일어난 부작용으로 보고되었다.<sup>7,9-11,14-16</sup> 초음파를 이용하여 침샘 내 보툴리눔 독소를 주사한 본 연구에서는 2명의 환자에서 일시적인 연하장애를 호소하였던 것 이외에는 특별한 부작용은 없었고, 2명의 환자 모두 연하장애 검사를 시행한 후 음식물의 흡인 되는 소견이 없어 구강식이를 지속하였고, 이 후 별다른 치료 없이 호전된 소견을 보였다.

보툴리눔 독소의 주사 효과에 대한 초기 연구들에서는 단기간의 효과만을 추적한 경우가 대부분이었고 연구들마다 혹은 효과를 측정한 방법에 따라 2~6개월까지 다양한 효과 지속기간을 보이는 것으로 알려져 왔다.<sup>2,4,7-16</sup> 본 연구에서는 침 앞흘림의 경우 TDS, DDS-severity, frequency 모두에서 주사 후 6개월 뒤에는 주사전과 유의한 차이를 보이지 않았지만 주사 4주 후, 3개월 후까지는 주사전과 비교해 유의한 호전을 보였고, 침 뒤흘림을 평가하는 PDAS나 VAS의 경우에도 6개월 후에는 주사전과 비교해 유의한 차이를 보이지 않았지만, 3개월 이상 효과가 지속된 소견을 보였다. 이는 보툴리눔 독소의 침샘 내 주사가 단기간의 침 앞흘림 효과 뿐만 아니라, 침 뒤흘림이 있는 뇌병변 환자들에게서 침의 분비를 줄여 흡인성 폐렴 등 만성 호흡기 증상을 줄일 수 있음을 알 수 있었다. 그리고 본 연구 대상 중 2명의 뇌성마비 환자는 6개월 뒤 반복적인 침샘 내 보툴리눔 독소 주사를 시행 받았고, 그 후 임상적인 침흘림의 호전이 6개월 이상 관찰되어 추후 반복적인 침샘 내 보툴리눔 독소 주사의 지속기간 및 그 원인에 대한 추가적인 연구도 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로 침 뒤흘림이 되는 침 분비의 양을 정량화 하지 못하여 침흘림의 정도를 평가하는데 사용한 지표가 주관적이었고, 대상자의 수가 적었으며, 대조군이 없어 침 뒤흘림에 대한 호전이 환자의 구강 운동조절 능력의 호전 등 다른 위약 효과를 완전히 배제하지 못하였음을 들 수 있다. 그러나 보툴리눔 독소의 침샘 내 주사 후 침 뒤흘림 증상의 감소와 함께, 보호자들의 주관적인 증상 호전 정도로 볼 때 침 뒤흘림이 있는 환자에서 보툴리눔 독소 주사는 침샘의 침 분비를 감소시켜 침의 만성적인 흡인 및 폐렴의 감소와 연관 되어 있다고 사료되며, 추후 보다 많은 수를 대상으로 한 연구가 필요하리라 사료된다.

## 결 론

보툴리눔 독소의 침샘 내 주사가 뇌병변 환자들에서 단 기간 침 앞흘림 뿐만 아니라, 침 뒤흘림을 줄여 흡인성 폐렴 등 만성 호흡기 증상을 줄이는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Blasco PA, Allarie JH. Drooling in the developmentally disabled: management practices and recommendations. Consortium on Drooling. *Dev Med Child Neurol.* 1992;34: 849-862
- 2) Jongerius PH, Hulst K, Hoogen FJ, Rotteveel JJ. The treatment of posterior drooling by botulinum toxin in a child with cerebral palsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41: 351-353
- 3) Jeong MH, Yun MS, Ko TS. Parotid and submandibular botulinum toxin A injection for excessive Drooling children. *J Korean Child Neurol Soc.* 2008;16:71-77
- 4) Pena AH, Cahill AM, Gonzalez L, Baskin KM, Kim HK, Towbin RB. Botulinum toxin A injection of salivary glands in children with drooling and chronic aspiration. *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20:368-373
- 5) Kang IS, Kwon JG, Lee SU, Lee ZI, Park GY, Park HW. Detection of saliva aspiration using salivagram in bedridden patients with brain lesion. *J Korean Acad Rehab Med.* 2010;34:503-507
- 6) Park HW, Sim YJ, Bang MS. A survey of drooling in children with cerebral palsy. *J Korean Acad Rehab Med.* 2007;31: 535-540
- 7) Savarese R, Diamond M, Elovic E, Millis SR. Intraparotid injection of botulinum toxin A as a treatment to control sialorrhoea in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil.* 2004;3:304-311
- 8) Suskind DL, Tilton A. Clinical study of botulinum-A toxin in the treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy. *Laryngoscope.* 2002;112:73-81
- 9) Bushara KO. Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment-botulinum toxin A injections of the parotid glands. *Med Hypothesis.* 1997;48:337-339
- 10) Banerjee KJ, Glasson C, O'Flaherty SJ. Parotid and submandibular botulinum toxin A injections for sialorrhoea in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:883-887
- 11) Dogu O, Apaydin D, Sevim S, Talas DU, Aral M. Ultrasound-guided versus 'blind' intraparotid injections of botulinum toxin-A for the treatment of sialorrhoea in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004; 106:93-96
- 12) Gerlinger I, Szalai G, Hollody K, Nemeth A. Ultrasound-guided, intraglandular injection of botulinum toxin A in children suffering from excessive salivation. *J Laryngol Otol.* 2007;121:947-951
- 13) Jongerius PH, Rotteveel JJ, van den Hoogen F, 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: 509-512
- 14) Jongerius PH, Joosten F, Hoogen FJ, Gabreels FJ, Rotteveel HH. The treatment of drooling by ultrasound-guided intraglandular injections of botulinum toxin type A into the salivary glands. *Laryngoscope.* 2003;113:107-111
- 15) Jongerius PH, Frank JA, van den Hoogen FJ, van Limbeek J, Gabreels FJ, van Hulst K, Rotteveel JJ. Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: A controlled clinical trial. *Pediatrics.* 2004;114:620-627
- 16) Jongerius PH, Rotteveel JJ, van Limbeek J, Gabreels FJ, van Hulst K, van den Hoogen FJ. Botulinum toxin effect on salivary flow rate in children with cerebral palsy. *Neurology.* 2004;63:1371-1375