

Σύνδρομο Frey μετά από παρωτιδεκτομή Συμπτωματική αντιμετώπιση με αλλαντική τοξίνη (πρώιμα αποτελέσματα)

**A. ΧΑΤΖΗΒΡΑΜΙΔΗΣ, A. ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ, M. ΚΥΝΗΓΟΥ, M. ΤΑΝΑΣΙΔΗΣ,
A. ΤΡΙΑΡΙΔΗΣ, I. ΘΩΜΑΪΔΗΣ, Θ. ΣΙΔΗΡΑΣ**
ΩΡΛ-Ογκολογική κλινική, Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ», Θεσσαλονίκη

Παρουσιάζουμε μία προοπτική μελέτη, η οποία εκπονήθηκε τα τελευταία 2 χρόνια στην κλινική μας, με αντικείμενο την εκτίμηση της εμφάνισης και βαρύτητας του συνδρόμου γευστικής υπεριδρωσίας (Frey syndrome) παράλληλα με τα πρώιμα αποτελέσματα συμπτωματικής θεραπευτικής αντιμετώπισής του με αλλαντική τοξίνη τύπου A. Κατά το διάστημα 2002-2007, υποβλήθηκαν σε επέμβαση παρωτίδων στην κλινική μας 173 ασθενείς. Προσπάθεια τηλεφωνικής επικοινωνίας μαζί τους είχε θετική έκβαση σε 75, από τους οποίους ζητήθηκε να προσέλθουν για κλινική εξέταση, διενέργεια Minor test και να απαντήσουν σε ερωτηματολόγιο σχετικά με την κατάσταση υγείας τους. Αποκριθήκαν οι 51 από αυτούς, 27 άνδρες και 24 γυναίκες με εύρος ηλικιών από 18-86 έτη (μ.ο. 55,5 έτη). Οι επεμβάσεις που είχαν διενεργηθεί ήταν 47 επιπολής και 4 ολικές παρωτιδεκτομές. Τα παθολογοανατομικά ευρήματα περιελάμβαναν 40 καλοήθειες (78,4%) και 11 κακοήθειες (21,6%) όγκους, με συχνότερους ιστολογικούς τύπους το πλειόμορφο αδένωμα (41,2%) και το κυσταδενολέμφωμα (27,5%). Συχνότερη ήταν η εντόπιση στη δεξιά παρωτίδα (60,8%). Η δοκιμασία με το διάλυμα ιωδίνης και σκόνης αμύλου (Minor test) ήταν θετική σε 25 (49%) ασθενείς, εκ των οποίων οι 11 (21,6%) παρουσίαζαν έντονη γευστική υπεριδρωσία στην περιοχή της παρωτίδας, ενώ οι 14 (27,5%) είχαν ηπιότερες εκδηλώσεις (βαθμονόμηση του συνδρόμου σε 4 κλίμακες: αρνητικό, ήπιο, μέτριο, έντονο). Στους λοιπούς 27 ασθενείς η δοκιμασία ήταν αρνητική. Στην ομάδα των 25 ασθενών που επιβεβαιώθηκε η παρουσία συνδρόμου Frey, μόνο οι 11 είχαν αναφέρει συμπτώματα κατά τη λήψη ιστορικού καθώς και στο έντυπο ερωτηματολόγιο. Οι 3 από αυτούς θέλησαν να ακολουθήσουν θεραπευτική αντιμετώπιση με αλλαντική τοξίνη τύπου A. Η παρουσία του συνδρόμου δε φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα την ποιότητα ζωής των ασθενών που εξετάσαμε.

Λέξεις κλειδιά: συνδρόμο γευστικής υπεριδρωσίας (Frey syndrome), συμπτωματική θεραπευτική αντιμετώπιση, αλλαντική τοξίνη τύπου A.

Εισαγωγή

Το σύνδρομο Frey ή ωτοκροταφικό σύνδρομο ή σύνδρομο γευστικής υπεριδρωσίας χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα και έντονη εφίδρωση στην παρωτιδική χώρα κατά τη διάρκεια των γευμάτων. Το σύνδρομο γευστικής υπεριδρωσίας παρατηρείται συνήθως μετά από παρωτιδεκτομή και αναφέρθηκε πρώτα από τους Duphenix (1757)¹ και Baillarger (1853)². Το 1923 η Lucja Frey, μία Πολωνή νευρολόγος, περιέγραψε ένα νέο άνδρα που ανέπτυξε το

σύνδρομο, μετά από τραυματισμό στο πρόσωπό του με μαχαίρι³. Το σύνδρομο Frey είναι γνωστό επακόλουθο μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στην περιοχή της παρωτίδας (επιπολής, μερική ή ολική παρωτιδεκτομή), παρουσιάζοντας μεγάλο εύρος συχνότητας (5-100%)⁴, με κοινώς αποδεκτό μέσο όρο 66%⁴. Επίσης παρατηρείται, λιγότερο συχνά, μετά από παρωτίτιδα, όγκους, τραύμα (κάταγμα της κάτω γνάθου), τυφοειδή πυρετό και ερεθισμό του ωτοκροταφικού νεύρου^{1,5}.

Θεωρείται το τελικό αποτέλεσμα μιας «παρεκκλίνουσας» αναγέννησης των μεταγαγγλιονικών εκκριτικοκινητικών παρασυμπαθητικών ινών, που φέρονται με το ωτοκροταφικό νεύρο στην παρωτίδα. Οι ίνες που είχαν διαταμεί κατά την επέμβαση, αναγεννώμενες μετεγχειρητικά, αναστομώνονται με τα περιφερικά τμήματα συμπαθητικών ινών των ιδρωτοποιών αδένων και υποδόριων αγγείων των δερματικών κρημνών που είχαν παρασκευαστεί και κινητοποιηθεί διεγχειρητικά, ▶



Εικόνα 1. Η βαθμονόμηση του αποτελέσματος του Minor test: **Α)** αρνητικό, **Β)** ήπια θετικό, **Γ)** μέτρια θετικό, **Δ)** έντονα θετικό.



Εικόνα 2. Θεραπευτική προσέγγιση με αλλαντική τοξίνη: **Α)** πριν την έγχυση, **Β)** κατά την έγχυση, **Γ)** 9 μήνες μετά την έγχυση.

δημιουργώντας ένα νέο αντανakλαστικό τόξο, που ερεθίζει τους χολινεργικούς υποδοχείς των ιδρωτοποιών αδένων και των αγγείων κατά τη μάσηση, και εκδηλώνεται κλινικά με τοπική ερυθρότητα και υπεριδρωσία. Για την πρόληψη-αντιμετώπιση του συνδρόμου εφαρμόστηκαν τόσο συντηρητικές όσο και χειρουργικές μέθοδοι χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα. Κατά την τελευταία δεκαπενταετία, η χρήση της αλλαντικής νευροτοξίνης έδωσε αξιόλογα αποτελέσματα και αποτελεί μέθοδο εκλογής για τη συμπτωματική αντιμετώπιση του συνδρόμου^{1,5-9}.

Παρουσιάζουμε:

- α) τα αποτελέσματα ασθενών που χειρουργήθηκαν στην κλινική μας για όγκους παρωτίδας τα τελευταία έξι χρόνια και ελέγχθηκαν για την παρουσία συνδρόμου Frey και
- β) τη θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου με χρήση αλλαντικής τοξίνης τύπου Α.

Ασθενείς και μέθοδος

Στο διάστημα 2002-2007, 173 ασθενείς υποβλήθηκαν σε παρωτιδεκτομή στην Ω.Ρ.Λ. κλινική του νοσοκομείου μας. Προσπάθεια τηλεφωνικής επικοινωνίας με τους χειρουργημένους ασθενείς είχε θετικό αποτέλεσμα σε 75 περιπτώσεις. Τους ζητήθηκε να προσέλθουν για επανεξέταση στα Εξωτερικά Ιατρεία και να απαντήσουν σε ερωτηματολόγιο (Glasgow Health Status Inventory) για την κατάσταση της υγείας τους σε σχέση με την επέμβαση. Από τους 75 ασθενείς προσήλθαν μόνο οι 51 για επανεξέταση, υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση, Minor test¹⁰ και απάντησαν στο ερωτηματολόγιο. Το Minor test (χρήση ιωδιούχου διαλύματος και σκόνης αμύλου) πραγματοποιείται για να αναδείξει την ύπαρξη και την έκταση της πάσχουσας περιοχής και εκφράζεται σε τετραγωνικά εκατοστά.

Το σύνδρομο Frey, με βάση τα αποτελέσματα του Minor test και σε συνδυ-

ασμό με τα υποκειμενικά συμπτώματα, εκτιμήθηκε σε τέσσερις βαθμούς:

- α) αρνητικό (καθόλου ή εξαιρετικά αραιά στικτή αλλαγή χρώματος, καθόλου συμπτώματα),
- β) ήπια θετικό (αραιά στικτή αλλαγή χρώματος/συμπτώματα όπως ερυθθημα κατά τη διάρκεια των γευμάτων),
- γ) μέτρια θετικό (περιοχές με μικρή διακριτή αλλαγή χρώματος/εφίδρωση κατά τη διάρκεια των γευμάτων «κοινωνικά αποδεκτά» με ή χωρίς ερυθρότητα) και
- δ) έντονα θετικό (μεγάλη αλλαγή χρώματος/έντονη εφίδρωση «κοινωνικά δυσάρεστη») (Εικόνα 1.α-δ).

Όλα τα αποτελέσματα καταγράφηκαν με γραφήματα σε φύλλα διαφανειών και βιντεοσκοπήθηκαν. Οι ασθενείς, που δήλωσαν την παρουσία έντονων-ενοχλητικών συμπτωμάτων και επιβεβαιώθηκαν από το Minor test, ενημερώθηκαν με λεπτομέρεια για τη δυνατότητα

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥΣ ΣΤΟ ΔΕΙΓΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣΑΜΕ

Ιστολογικός τύπος	Αριθμός ιστολογικών n (%)
Πλειόμορφο αδένωμα	21 (41,2)
Κυσταδενολέμφωμα	14 (27,5)
Μυοεπιθηλίωμα	1 (2)
Ιστιοκύτωση	1 (2)
Σαρκοειδωση	1 (2)
Τεράτωμα	1 (2)
Χρόνια παρωτίτιδα	1 (2)
Βλενοεπιδερμοειδές Ca	3 (5,9)
Αδενοκαρκίνωμα	2 (3,9)
Ca από πλακώδες επιθήλιο	2 (3,9)
Non-Hodgkin λέμφωμα	1 (2)
Καρκίνωμα σε πλειόμορφο αδένωμα	1 (2)
Μετάσταση μελανώματος	1 (2)
Καρκίνωμα εκ κυψελιδικών κυττάρων	1 (2)
Σύνολο	51 (100)

συμπτωματικής θεραπευτικής αντιμετώπισης με έγχυση αλλαντικής τοξίνης. Επί επιθυμίας του ασθενούς για αντιμετώπιση, έγινε έγχυση αλλαντικής τοξίνης τύπου A στην καταγεγραμμένη, μέσω του Minor test, πάσχουσα περιοχή. Κατανείμαμε την περιοχή σε τετράγωνο με πλευρά 1,5 εκ. και χορηγήσαμε 2,5 IU BOTOX® (Clostridium Botulinum type A neurotoxin complex 100 U/Vial, Allergan Pharmaceuticals Ireland) ενδοδερμικά σε κάθε τετράγωνο με σύριγγα ινσουλίνης (αραίωση 1 φιαλίδιο (100 IU) με 4 κ. εκ. NaCl 0,9% = 2,5 IU/0,1 κ. εκ.)⁷. Οι ασθενείς αυτοί ελέγχθηκαν ανά 3μηνα διαστήματα με Minor test για την αποτελεσματικότητα και διάρκεια της θεραπείας.

Η στατιστική επεξεργασία έγινε με το πρόγραμμα SPSS (15.0 Version) και η συσχέτιση των παραμέτρων με το χ^2 -test.

Αποτελέσματα

Εκτιμήθηκαν 51 ασθενείς, 27 άνδρες και 24 γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας 55,5 έτη (εύρος 18-86, σταθερή απόκλιση 16,25). Οι 47 ασθενείς (92,2%) είχαν υποβληθεί σε μερική/επιπολής και 4 ασθενείς (7,8%) σε ολική παρωτιδεκτομή. Σαράντα ασθενείς (78,4%) είχαν καλοήθεις όγκους και 11 (21,6%) κακοήθεις. Ο ιστολογικός τύπος των

όγκων παρουσιάζεται στον Πίνακα 1. Από τους 51 ασθενείς, οι 31 (60,8%) είχαν την εντόπιση του όγκου δεξιά και οι 20 (39,2%) αριστερά. Σύμφωνα με το ιστορικό και τις απαντήσεις στο ερωτηματολόγιο, 11 (21,6%) ασθενείς ανέφεραν ότι είχαν συμπτώματα όπως ερυθρότητα και ενοχλητική εφίδρωση κατά τη διάρκεια των γευμάτων. Οι υπόλοιποι 40 (78,4%) ασθενείς ανέφεραν ήπια ή καθόλου συμπτώματα. Το Minor test ήταν θετικό σε 25 ασθενείς (49%). Έντονα θετικό καταγράφηκε σε 11 ασθενείς (21,6%) και 14 (27,5%) παρουσίασαν από ήπια μέχρι μέτριου βαθμού αλλαγή χρώματος, σύμφωνα με την προαναφερθείσα σταδιοποίηση (Πίνακας 2). Η πάσχουσα δερματική επιφάνεια κυμάνθηκε από 4 cm² έως 33 cm² (μέσος όρος 13,8 cm²). Ο χρόνος που μεσολάβησε από τη διενέργεια της επέμβασης στην παρωτίδα και της εκτέλεσης του τεστ κυμάνθηκε από 9 μήνες έως 6 έτη. Η συσχέτιση μεταξύ ιστολογικού τύπου του όγκου και θετικού Minor test δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Από τους 11 ασθενείς με έντονη συμπτωματολογία, οι 3 (27,3%) εκδήλωσαν την επιθυμία για θεραπευτική παρέμβαση. Οι συνολικές μονάδες τοξίνης που χορηγήθηκαν ανά ασθενή ήταν 48, 40 και 30 αντίστοιχα. Ο χρόνος παρα-

κολούθησης κυμαίνεται από 3 έως 9 μήνες χωρίς επανεμφάνιση συμπτωμάτων κατά τον έλεγχο με Minor test (Εικόνα 2.α-γ). Τοπικές ή συστηματικές επιπλοκές δεν παρατηρήθηκαν σε κανέναν από τους ασθενείς.

Συζήτηση

Η αναφερόμενη συχνότητα του συνδρόμου Frey σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις παρωτίδας διαφέρει πολύ στη διεθνή βιβλιογραφία (5%-100%), με κοινά αποδεκτό μέσο όρο το 66%^{11,12}. Διάφορες μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν, τόσο κατά τη διάρκεια της αρχικής επέμβασης με σκοπό την πρόληψη-αποφυγή εμφάνισης του συνδρόμου μετεγχειρητικά, όσο και σε δεύτερο χρόνο μετά την εκδήλωση του συνδρόμου με στόχο την απόλειψή του ή την ελάττωση της βαρύτητάς του (τοποθέτηση κάτωθεν του δερματικού κρημνού μηριαίας περιτονίας ή περιοχικών μυϊκών κρημνών, συνθετικών μοσχευμάτων, δερματικών μοσχευμάτων, ή επεξεργασμένα-ελεύθερα κυττάρων-μοσχεύματα δέρματος, καθώς και νευρεκτομή στο τυμπανικό πλέγμα)^{8,13-15}. Καμία από αυτές τις χειρουργικές τεχνικές δε χρησιμοποιήθηκε στην κλινική μας, ενώ έμφαση δίνεται στην-κατά το δυνατό-επιμελή παρασκευή του δερματικού κρημνού, ώστε να μην απογυμνωθεί αυτός από τα υποδόρια στοιχεία του χωρίς ταυτόχρονα διάνοιξη της κάψας της παρωτίδας.

Στους ασθενείς μας, το σύνδρομο Frey διαγνώστηκε αντικειμενικά με το Minor test σε 25 (49%). Παρόλα αυτά, μόνο οι 11 (21,6%) ανέφεραν στο ερωτηματολόγιο ότι είχαν κλινικές εκδηλώσεις και το Minor test σε αυτούς βαθμολογήθηκε ως έντονα θετικό. Οι υπόλοιποι 14 ασθενείς (27,5%) δεν ανέφεραν καθόλου συμπτώματα ή ήταν τόσο ήπια που δεν τα αξιολογούσαν. Μόνο τρεις ασθενείς δήλωσαν στο ερωτηματολόγιο ότι είχαν «κοινωνικό πρόβλημα» εξαιτίας του συνδρόμου Frey και ήταν εκείνοι που ζήτησαν ιατρική βοήθεια για την αντιμετώπισή του.

Οι Drobik & Laskawi το 1994, πρώτοι ανακοίνωσαν τη συμπτωματική αντιμετώπιση του συνδρόμου Frey με ενδοδερμική έγχυση αλλαντικής τοξίνης τύπου A¹⁶. Έκτοτε, η χρήση της

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ MINOR TEST ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΛΕΓΞΑΜΕ ΚΑΙ Η ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΓΡΑΞΑΜΕ

Βαθμονόμηση του Minor test	Αριθμός περιστατικών n (%)
Αρνητικό	26 (51)
Ήπια θετικό	13 (25,5)
Μέτρια θετικό	1 (2,0)
Έντονα θετικό	11 (21,6)
Σύνολο (n)	51 (100)

τοξίνης κατέλαβε κύρια θέση στη συμπτωματική θεραπεία του συνδρόμου υποστηριζόμενη από μεγάλη βιβλιογραφία τόσο για την αποτελεσματικότητα, όσο και για την ασφάλειά της. Η διάρκεια δράσης του φαρμάκου κυμαίνεται από 6–18 μήνες, με μέσο χρόνο ελέγχου των συμπτωμάτων τους 11 μήνες^{1,6,7,9,16-18}.

Στην κλινική μας χρησιμοποιούμε την αλλαντική τοξίνη τύπου Α για την αντιμετώπιση του συνδρόμου Frey. Η επιλογή του θεραπευτικού σχήματος (2,5 IU Botox® A/2,25 cm² επιφάνειας δέρματος) έγινε με βάση τα διάφορα προτεινόμενα σχήματα στη διεθνή βιβλιογραφία, θεωρώντας ότι η αναλογία αυτή αποφέρει ικανοποιητικό κλινικό αποτέλεσμα. Κατά τον επανέλεγχο των ασθενών σε 3μηνα διαστήματα, είναι εφικτή η παρακολούθηση της δραστηκότητας της τοξίνης και, επί παρουσίας εστιακής εμφάνισης του συνδρόμου, μπορεί να εφαρμοστεί συμπληρωματική έγχυση.

Όπως είναι φανερό, ο μικρός αριθμός ασθενών που αντιμετωπίσαμε δεν επιτρέπει τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Τα αποτελέσματα όμως, είναι ενθαρρυντικά τόσο για την αποτελεσματικότητα ελέγχου των συμπτωμάτων, όσο και για τη διάρκεια δράσης του φαρμάκου μετά την πρώτη έγχυσή του (9 μήνες για τον πρώτο ασθενή) και βρίσκονται σε συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία.

Summary

Frey syndrome after parotid surgery - Incidence and preliminary results of treatment with botulinum toxin

Chatziavramidis A, Stefanidis A,

Kynigou M, Tanasidis M, Triaridis A, Thomaidis I, Sidiras Th. ENT Department, “THEAGENEIO” Oncologic Hospital, Thessaloniki, Greece

We present a prospective study which was held during the last 2 years in the ENT department of THEAGENEIO Oncologic Hospital, regarding the post-parotidectomy evaluation of the incidence and severity of Frey syndrome. We also present our preliminary results of their treatment with botulinum toxin.

During a five-year period (2002-2007), 173 patients underwent parotidectomy in our department. After repeated attempts, we telephone contacted 75 patients and 51 of them attended the department for long term follow up and filled in questionnaire regarding quality of life. They all underwent a thorough clinical examination and objectively evaluated by Minor starch iodine test. Twenty seven were males and 24 females with mean age 55.5 years and age range from 18 to 86 years. Four patients had undergone total parotidectomy and 47 partial parotidectomy. Regarding pathology, 40 patients (78.4%) had benign tumors and 11 (21.6%) had malignant tumors. From the benign tumors, 21 (41.2%) were pleomorphic adenomas (mixed tumors) and 14 (27.5%) were Warthin’s tumors. In 31 out of 51 patients (60.8%) the lesion was right sided and in 20 (39,2%) left sided. Minor test was positive at 25 (49%) patients; eleven of them (21.6%) had severe gustatory sweating and 14 (27.5%) had symptoms ranging from erythema to mild sweating (4 symptom stages are

recorded: negative, mild, moderate, severe). Twenty seven patients had negative Minor test.

Frey syndrome was objectively diagnosed in 25 patients although only 11 reported to have clinical manifestations of the syndrome. Only 3 of them accepted the proposed botulinum toxin treatment with excellent results. Overall, post-parotidectomy Frey syndrome didn’t seem to have severely affected their quality of life.

Key words: Frey syndrome, preliminary results, treatment with botulinum toxin.

Βιβλιογραφία - References

- Teive HA, Troiano AR, Robert F, Iwamoto FM, Maniglia JJ, Mocellin M, Werneck LC. Botulinum toxin for treatment of Frey’s syndrome: report of two cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003 Jun; 61 (2A): 256-8. Epub 2003 Jun 9.
- Dulgueroov P, Marchal F, Gysin C. Frey syndrome before Frey: the correct history. *Laryngoscope* 1999; 109 (9): 1471-3.
- Moltrecht M, Michel O. The woman behind Frey’s syndrome: the tragic life of Lucja Frey. *Laryngoscope* 2004 Dec; 114 (12): 2205-9.
- Luna-Ortiz K, Sansón-RíoFrio JA, Mosqueda-Taylor A. Frey syndrome. A proposal for evaluating severity. *Oral Oncol.* 2004 May; 40 (5): 501-5.
- Maier H. Therapie nichttumoreser Speicheldruesen-erkrankungen und postoperativer Komplikationen. *Laryngo-Rhino-Otol* 2001; 80 Supplement 1: 89-114.
- Naumann M, Zellner M, Toyka KV, Reiners K. Treatment of gustatory sweating with botulinum toxin. *Ann Neurol.* 1997 Dec; 42 (6): 973-5.
- Eckardt A, Kuettner C. Treatment of gustatory sweating (Frey’s syndrome) with botulinum toxin A. *Head Neck.* 2003 Aug; 25 (8): 624-8.
- Allison GR, Rappaport I. Prevention of Frey’s syndrome with superficial musculoaponeurotic system interposition. *Am J Surg.* 1993 Oct; 166 (4): 407-10.
- von Lindern JS, Niederhagen B, Berge St, Hagler G, Reich H R. Frey Syndrome-Treatment with Type A Botulinum Toxin. *Cancer* 2000; 89: 1659-63.
- Minor V. Ein neues Verfahren zu der klinischen Untersuchung der Schweissabsonderung. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1927; 101: 302-6.
- Laccourreye O, Laccourreye H, Couchoix R, Joffre V, Menard M, Brasnu D. Total conservative parotidectomy for primary benign pleomorphic adenoma of the parotid gland: a 25-year experience with 229 patients. *Laryngoscope* 1994; 104: 1487-94.
- Kuettner C, Berens A, Swennen G, Eckardt A. Praevalenz des Frey-Syndroms nach Parotidektomie. *DZZ* 2001; 56: 53-56.
- May JS, McGuirt WF. Frey’s syndrome: treatment with topical glycopyrrolate. *Head Neck* 1998; 11: 85-9.
- Laage-Hellman JE. Treatment of gustatory sweating and flushing. *Acta Otolaryngol* 1958; 49: 132-43.
- Hunt WH, Josef D, Newell R, Hanna HH. Gustatory sweating: report of a case treated by tympanic neurectomy. *Arch Otolaryngol* 1966; 83: 260-5.
- Drobik C, Laskawi R. Frey Syndrom: Therapie mit Botulinum-Toxin. *HNO aktuell* 1994, 2: 142-144.
- American Academy of Otolaryngology-Head & Neck Surgery. Policy statement: botulinum toxin. Revised April 9, 1997; reaffirmed March 1998.
- Laskawi R, Rohrbach S: Frey’s syndrome: treatment with botulinum toxin. In *Hyperhidrosis and botulinum toxin in dermatology* Volume 30. Edited by: Kreyden OP, Bpni R, Burg G. *Curr Probl Dermatol*, Basel, Karger; 2002: 170-177. 