

BOTULINO TOKSINO TERAPIJA DEPRESIJOS GYDYMUI

Danielė Podolskytė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: botulino toksinas, depresija, botulino toksino terapija.

Santrauka

Klinikinė depresija – tai plačiai paplitęs nuotaikos sutrikimas, pasireiškiantis prislėgta nuotaika, kuris gali būti gydomas antidepresantais bei kognityvine elgesio terapija. Tačiau dėl nepakankamo veiksmingumo, ieškoma naujų gydymo būdų. Vienas iš jų – botulino toksino terapija. Pagrindinis botulino toksino terapijos tikslas yra užkirsti kelią neigiamų emocijų raiškiai veide ir taip sustabdyti grįžtamąjį emocinį veido raumenų ryšį. Ši terapija turi keletą naudingų aspektų, tačiau dar nėra galutinai iširta ir nebaigti III fazės klinikiniai tyrimai.

Įvadas

Klinikinė depresija – tai epizodinis nuotaikos sutrikimas, kuriam būdinga prislėgta nuotaika ir anhedonija, trunkanti mažiausiai dvi savaites. Depresijos etiologija turi tiek biologinių, tiek psichologinių veiksnių. Manoma, kad daugeliu atvejų sumažėję neuromediatorių (serotonino, norepinefrino, dopamino) kiekiai yra patofiziologinis pagrindas. Kaip depresijos simptomai taip pat gali pasireikšti miego sutrikimai, apetito praradimas ar mintys apie savižudybę [1]. Klinikinė depresija yra plačiai paplitusi, įvairiose šalyse sergančiųjų kiekis svyruoja nuo 6 iki 18 proc., o nuo 1990 m. sergančiųjų kiekis labai išaugo, galbūt tai siejama su pasaulinės populiacijos didėjimu ir senėjimu [2]. Tyrimai rodo, jog moterų didesnė rizika sirgti klinicine depresija, nei vyrų [3]. Kliniškai depresija gydoma farmakologinių ir psichologinių intervencijų būdais. Nors antidepresantai įprastai yra veiksmingesni už placebo, yra įrodymų, jog net apie 50 proc. depresija sergančių pacientų nereaguoja į gydymą antidepresantais [4]. Be to, antidepresantai gali sukelti įvairių reikšmingą šalutinį poveikį, tokį kaip svorio padidėjimas, padidėjusi diabeto rizika ar seksualinė disfunkcija. Kognityvinė elgesio terapija taip pat turi tik vidutinį gydymąjį poveikį depresijai [5]. Nors yra įvairių veiksmingų gydymo būdų, atsakas į juos nėra pakankamas ir nemažai daliai pacientų depresija tampa lėtine liga [6]. Atsižvelgiant į didžiulę

depresijos ligos našta ir ribotą dabartinių antidepresantų ar kognityvinės elgesio terapijos veiksmingumą, reikalingi papildomi gydymo metodai, kurie galėtų pagerinti depresinių sutrikimų eigą ir prognozę. Ieškant naujų gydymo būdų, daugėja įrodymų, patvirtinančių botulino toksino terapiją kaip naudingą depresijos gydymo metodą [6–8].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti ir aptarti įrodymais pagrįstą informaciją apie botulino toksino terapiją depresijos gydymui.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros bei dokumentų apžvalga ir analizė. Duomenų buvo ieškoma Google Scholar, PubMed duomenų bazėse. Straipsniai atrinkti, jei jų pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, kad tyrimas tinkamas įtraukti į šią apžvalgą. Pasirinktos anglų kalba skelbtos publikacijos. Vartoti nurodyti raktažodžiai.

Tyrimo rezultatai

Botulino toksiną gamina *Clostridium botulinum* bakterija, o pats toksinas turi septynis skirtingus serotipus (A-G) [9]. Pagrindinis botulino toksino poveikis pasireiškia neurorauemeninėje jungtyje – slopinamas acetilcholino išsiskyrimas iš presinapsinių nervų galūnių ir taip sumažėja raumenų skaidulų aktyvumas [8]. Sistemiskai apsinuodijus šiuo toksinu, slopinamas acetilcholino išsiskyrimas, dėl kurio atsiranda raumenų paralyžius [10]. Botulino toksiną suleidus vietiskai, difuzija yra ribota, tad laikui bėgant jo veikimas gali būti grįžtamas. Remiantis šia savybe, botulino toksinas (ypač botulino toksinas A) tapo saugiu ir veiksmingu gydymo būdu įvairiems sindromams, kuriems būdingas nervinių galūnių hiperaktyvumas [8,11].

Naujas depresijos gydymo metodas – botulino toksino injekcijos į tarpulankio sritį (lot. *glabella*) [12]. Pagrindinis botulino toksino injekcijos tikslas depresija sergantiems pacientams – užkirsti kelią neigiamų emocijų veido išraiškai. Antakių sutraukiamasis raumuo (lot. m. *corrugator supercilii*) ir didybės raumuo (lot. m. *procerus*) – tai pagrindiniai raumenys, dalyvaujantys neigiamų emocijų išraiškoje, kuri paprastai apima antakių suraukimą. Atpalaidavus šiuos

raumenis, užkertamas kelias keisti veido išraiškas ir taip sumažinamas neigiamų emocijų patyrimas [12]. Pastebėtas sumažėjęs baimės ir liūdesio lygis, susilpinėjęs limbinių smegenų sričių aktyvavimas valingai sutraukiant antakių sutraukiamąjį ir didybės raumenis, rodo, kad grįžtamasis ryšys iš veido raumenų gali moduluoti emocijų apdorojimą [13,14].

Depresija sergantiems pacientams reikia vengti leisti botulino toksiną aplink akis, kaip tai daroma estetinio raukšlių gydymo metu. Tai gali turėti neigiamą poveikį nuotakai, nes žiedinis akies raumuo (lot. *m. orbicularis oculi*) yra būtinas autentiškai šypsenai, tad šio raumens paralyžius gali trukdyti tiek išreikšti, tiek patirti džiaugsmą [15].

Botulino toksino terapija skiriasi nuo daugumos nusistovėjusių psichiatrinio gydymo metodų, nes ji susijusi su emociniais CNS procesais veido išraiškoje, nutraukiant propriocepinę grįžtamojo ryšio kilpą. Ši terapija gali būti vertinama kaip farmakologinis atsipalaidavimo pratimas, naikinantis neigiamą emocijų veido išraišką. Pasikeitusi veido išraiška gali turėti teigiamos įtakos emociniams ryšiams su kitais žmonėmis ir prisidėti prie depresijos simptomų gerėjimo. Taigi, botulino toksino terapija naudoja nusistovėjusių gydymo metodų aspektus – farmakoterapiją, atsipalaidavimo pratimus, elgesio terapiją ir socialinę terapiją [12].

Remiantis įvairių tyrimų rezultatais, siūlomos kelios hipotezės, paaiškinančios terapinius depresijos gydymo botulino toksinu mechanizmus:

- veido grįžtamojo ryšio hipotezė teigia, kad botulino toksino injekcija į sritį tarp antakių trikdo emocinį grįžtamąjį ryšį. Botulino toksinas paralyžiuoja raumenis, todėl veide nebegalima išreikšti neigiamų liūdesio ar pykčio emocijų, kurios dažnai pasireiškia depresija sergantiems pacientams [8];

- socialinio grįžtamojo ryšio hipotezė teigia, kad laimingos veido išraiškos sulaukia teigiamo socialinio atsako ir tokiu būdu gerina nuotaiką. Žmonės patenka į teigiamos nuotaikos ir teigiamo socialinio grįžtamojo ryšio ratą, pagerėja jų socialiniai kontaktai, padidėja savigarba [8].

- monoamino teorija teigia, kad yra ryšys tarp emocinių sutrikimų ir sumažėjusio 5-hidroksitriptamino (5-HT) ar norepinefrino (NE) prieinamumo smegenyse. Antidepresantai gali padidinti jų kiekį smegenyse, inhibuodami neuromediatorių reabsorbciją. Botulino toksino injekcija į veidą reikšmingai padidina 5-HT lygį hipokampe, pagumburyje ir prefrontalinėje žievėje lėtinį stresą patiriančioms pelėms, tad botulino toksino terapija gali padidinti monoaminų kiekį smegenyse, tačiau reikalingi tolesni tyrimai nustatyti tikslus neuromediatorių pokyčius gydant šiuo metodu [8,16].

Botulino toksino terapija turi keletą naudingų aspektų. Vienos injekcijos poveikis įprastai trunka 3–4 mėnesius (gali tęstis net iki 6 mėnesių), todėl botulino toksiną galima

priskirti prie depot antidepresantų. Tai praktiška tiek pacientams, tiek gydytojams ir gali pagerinti gydymo plano laikymąsi. Nors botulino toksinas nėra pigus, botulino toksino terapija ekonomiškai efektyvi, nes skaičiuojamos vienos dienos gydymo išlaidos [17]. Botulino toksino injekcijos yra saugios ir puikiai toleruojamos – šalutinis poveikis apibūdinamas kaip laikinas vietinis sudirgimas ar trumpi galvos skausmo epizodai. Jei injekcijos atliekamos per žemai arba per aukštai, galima voko ar antakio ptozė. Botulino toksino terapija dar neįregistruota depresijos gydymui ir nebaigti III fazės klinikiniai tyrimai, tačiau depresija sergantys pacientai gali būti gydomi pagal registruotas indikacijas dėl tarpulankio srities raukšlių, taip pasiekiant nuotaikos pagerėjimą kaip teigiamą šalutinį poveikį [12].

Botulino toksino terapija gali būti naudojama klinikiniam depresijos gydymui, nes yra naudinga antidepresantais gydytiems pacientams, kurių būklė nepakankamai pagerėjo ar kurie patyrė šalutinį poveikį [12]. Įvairių studijų rezultatai parodė, jog šis gydymo būdas gali būti naudojamas depresijos gydymui, tačiau geriau suprasti botulino toksino terapijos mechanizmus reikalingi tolesni tyrimai [8].

Išvados

1. Pagrindinis botulino toksino terapijos tikslas yra užkirsti kelią neigiamų emocijų raiškai veide, sustabdant veido raumenų grįžtamojo ryšio emocinį aktyvumą.

2. Botulino toksino terapija gali būti tinkama depresija sergantiems pacientams, nepajutusiesiems pakankamo pagerėjimo gydant antidepresantais.

3. Botulino toksino terapija yra ekonomiškai efektyvi ir saugi, tačiau toks depresijos gydymo būdas neįregistruotas ir nebaigti III fazės klinikiniai tyrimai.

Literatūra

1. Major depressive disorder – AMBOSS. <https://next.amboss.com/us/article/PP0WUT?q=major+depressive+disorder#Z1f104e7daf14d39fb270b5b75766553d>
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2019;393(10190):e44.
3. Stegenga BT, King M, Grobbee DE, Torres-González F, Švab I, Maaros HI, et al. Differential Impact of Risk Factors for Women and Men on the Risk of Major Depressive Disorder. *Ann Epidemiol* 2012;22(6):388–96. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2012.04.011>
4. Furukawa TA, Maruo K, Noma H, Tanaka S, Imai H, Shinohara K, et al. Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual participant data meta-

- analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137(6):450-8.
<https://doi.org/10.1111/acps.12886>
5. Ijaz S, Davies P, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018(5):CD010558.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010558.pub2>
 6. Wollmer MA, de Boer C, Kalak N, Beck J, Götz T, Schmidt T, et al. Facing depression with botulinum toxin: A randomized controlled trial. *J Psychiatr Res* 2012;46(5):574-81.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.01.027>
 7. Arnone D, Galadari H, Rodgers CJ, Östlundh L, Aziz KA, Stip E, et al. Efficacy of onabotulinumtoxinA in the treatment of unipolar major depression: Systematic review, meta-analysis and meta-regression analyses of double-blind randomised controlled trials. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2021 m. rugpjūčio;35(8):910-8.
<https://doi.org/10.1177/0269881121991827>
 8. Li Y, Liu T, Luo W. Botulinum Neurotoxin Therapy for Depression: Therapeutic Mechanisms and Future Perspective. *Front Psychiatry* 2021;12:584416.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.584416>
 9. Matak I, Lacković Z. Botulinum toxin A, brain and pain. *Prog Neurobiol* 2014;119-120:39-59.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.06.001>
 10. Park J, Chung ME. Botulinum Toxin for Central Neuropathic Pain. *Toxins* 2018;10(6):224.
<https://doi.org/10.3390/toxins10060224>
 11. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev* 2017;69(2):200-35.
<https://doi.org/10.1124/pr.116.012658>
 12. Wollmer MA, Magid M, Kruger THC, Finzi E. Treatment of Depression with Botulinum Toxin. *Toxins* 2022;14(6):383.
<https://doi.org/10.3390/toxins14060383>
 13. Hennenlotter A, Dresel C, Castrop F, Ceballos-Baumann AO, Wohlschläger AM, Haslinger B. The Link between Facial Feedback and Neural Activity within Central Circuitries of Emotion-New Insights from Botulinum Toxin-Induced Denervation of Frown Muscles. *Cereb Cortex* 2009;19(3):537-42.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhn104>
 14. Lewis MB, Bowler PJ. Botulinum toxin cosmetic therapy correlates with a more positive mood. *J Cosmet Dermatol* 2009;8(1):24-6.
<https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2009.00419.x>
 15. Lewis MB. The interactions between botulinum-toxin-based facial treatments and embodied emotions. *Sci Rep* 2018;8(1):14720.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-33119-1>
 16. Li Y, Liu J, Liu X, Su CJ, Zhang QL, Wang ZH, et al. Antidepressant-Like Action of Single Facial Injection of Botulinum Neurotoxin A is Associated with Augmented 5-HT Levels and BDNF/ERK/CREB Pathways in Mouse Brain. *Neurosci Bull* 2019;35(4):661-72.
<https://doi.org/10.1007/s12264-019-00367-8>
 17. Beer K. Cost effectiveness of botulinum toxins for the treatment of depression: preliminary observations. *J Drugs Dermatol* 2010;9(1):27-30.

BOTULINUM TOXIN THERAPY FOR TREATMENT OF DEPRESSION

D. Podolskyté

Keywords: botulinum toxin, depression, botulinum toxin therapy.

Summary

Clinical depression is a widespread mood disorder characterized by depressed mood that can be treated with antidepressants and cognitive behavioral therapy. However, due to their lack of effectiveness, new treatments are being sought, one of which is botulinum toxin therapy. The main goal of botulinum toxin therapy is to prevent the expression of negative emotions on the face and thus stop the emotional feedback from the facial muscles. This therapy has several beneficial aspects but has not yet been fully studied and has not passed phase III clinical trials.

Conclusions: 1. The main goal of botulinum toxin therapy is to prevent the expression of negative emotions on the face and thus stop the emotional feedback from the facial muscles. 2. Botulinum toxin therapy can be used to treat depressed patients who do not experience sufficient improvement with antidepressant treatment. 3. Botulinum toxin therapy is cost-effective and safe but is not a registered treatment for depression and has not yet passed phase III clinical trials.

Correspondence to: d.podolskyte@gmail.com

Gauta 2023-04-27