

Botulinumtoxin bei der Behandlung depressiver Störungen

Eine systematische Übersicht

Botulinum Toxin for the Treatment of Major Depressive Disorder

A Systematic Review

Autoren

A. E. Hawlik¹, R. W. Freudenmann¹, E. H. Pinkhardt², C. J. Schönfeldt-Lecuona¹, M. Gahr¹

Institute

¹ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III, Universitätsklinikum Ulm
² Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm

Schlüsselwörter

- affektive Störungen
- Glabella
- Injektion
- therapieresistent

Key words

- affective disorders
- glabella
- injection
- therapy-refractory depression

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1356093>
 Fortschr Neurol Psychiatr 2014; 82: 93–99 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0720-4299

Korrespondenzadresse

Dr. Andreas E. Hawlik
 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III,
 Universitätsklinikum Ulm
 Leimgrubenweg 12–14
 89075 Ulm
andreas.hawlik@uni-ulm.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Botulinumtoxin (BTX) spielt bei der Behandlung und der Prophylaxe der chronischen Migräne eine wichtige Rolle und wird zudem bei der Behandlung fokaler Dystonien, von Spastik, Hypersalivation und bei Hyperhydrosis eingesetzt. Es wird auch eine antidepressive Wirkung von BTX-Injektionen in Muskelgruppen im Gesicht, die negative Emotionen ausdrücken, diskutiert. In dieser Übersichtsarbeit soll die derzeit verfügbare Evidenz im Hinblick auf eine antidepressive Wirkung von BTX vorgestellt und diskutiert werden.

Methoden: Mehrere Datenbanken wurden systematisch mit dem Suchterminus [(„botulinum toxin“ OR „botox“) AND („antidepressant“ OR „depression“ OR „depressed“)] durchsucht. Zudem wurde auf der Website www.clinicaltrials.gov nach gegenwärtig laufenden Studien geschaut.

Ergebnisse: Bis April 2013 wurden 3 Studien publiziert, die die antidepressive Wirkung von BTX-Injektionen untersuchten und nachweisen konnten: Eine Fallsammlung von 10 depressiven Patientinnen, denen BTX injiziert wurde; eine randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie mit 30 an einer Depression erkrankten Probanden, die einer Verum- und einer Placebogruppe zugeteilt worden waren; eine prospektive, offene Studie mit je 25 depressiven und gesunden Probanden. Es fanden sich zudem 2 laufende Studien, die den antidepressiven Effekt dieser Therapie untersuchen.

Schlussfolgerungen: Die aktuell veröffentlichten Studien konnten eine Reduktion depressiver Symptome nach der Applikation von BTX in die Glabella zeigen. Weitere klinische Studien an größeren Kollektiven sind für den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von BTX-Injektionen bei der Behandlung depressiver Störungen notwendig.

Abstract

Objective: Botulinum toxin (BTX) plays an important role in the treatment and prophylaxis of migraine and is also used for the treatment of focal dystonia, spasm, hypersalivation, and hyperhydrosis. Recent clinical trials suggest that BTX treatment of muscles involved in the development of negative emotions may also have an antidepressant effect. This article gives a systematic review of the literature regarding BTX in the treatment of major depression.

Methods: We screened the databases of Medline and Scopus using the search terms [(“botulinum toxin” OR “botox”) AND (“antidepressant” OR “depression” OR “depressed”)]. The website www.clinicaltrials.gov was screened with the same search terms in order to detect current studies.

Results: As of April 2013, we identified 3 studies that evaluated the antidepressant effects of BTX in the treatment of major depression. An improvement in mood after treatment with BTX was seen in a case series of 10 depressed patients. In a randomised, placebo-controlled study of thirty patients assigned to a verum (BTX, n=15) or placebo (saline, n=15) group, treatment with BTX has also shown a positive effect on mood. Another prospective, open-label study evaluated the antidepressive effect of BTX in 25 subjects with major depression. On www.clinicaltrials.gov we identified 2 ongoing studies, which are currently investigating the antidepressant effect of BTX.

Conclusion: Recently published studies have shown a reduction of depressive symptoms after treatment of the glabellar frown lines with BTX injections. Further clinical studies in larger patient samples are necessary to prove the efficacy and safety of BTX injections used for the treatment of depressive disorders.

Einleitung

Trotz Ausschöpfung der verfügbaren antidepressiven Behandlungsmöglichkeiten entwickelt eine beträchtliche Anzahl von depressiven Patienten nach Behandlung der Akutphase keine Vollremission [1]. Obwohl vielfältige Standardtherapieangebote wie Pharmako- und Psychotherapie, biologische Verfahren wie Licht-/Schlafentzugtherapie, aber auch elektrische/elektromagnetische Verfahren wie die transkranielle Magnetstimulation, die Vagusnervstimulation und die Elektrokonvulsionstherapie zur Verfügung stehen, kommt es häufig zu chronischen Verläufen depressiver Erkrankungen. Laut der STAR*D-Untersuchung entwickeln etwa 33 % der Patienten mit einer schweren depressiven Störung keine Remission nach einjähriger antidepressiver Psychopharmakotherapie [1, 2]. Die Entwicklung neuer therapeutischer Möglichkeiten bei der Depression ist deshalb wichtig, insbesondere auch, um den Langzeitverlauf und die Prognose von depressiven Erkrankungen zu verbessern. Diese sind gekennzeichnet durch eine Vielzahl von Symptomen wie gedrückte Stimmung, Antriebsmangel, Interessenverlust, verminderte Konzentration, Suizidgedanken, Appetitminderung und Schlafstörungen [2]. Die psychischen Symptome der Depression bewirken oft, dass sich Körperhaltung, Mimik und Gestik der Betroffenen deutlich verändern [3]. Die Patienten wirken starr und verkrampt in der Mimik, der Gesichtsausdruck ist ernst, die Stimme leise und gehemmt. Der Gesichtsausdruck bzw. das Aktivierungsmuster der mimischen Muskulatur korrespondiert in der Regel in einer typischen Weise mit der niedergedrückten Stimmungslage. In diesem Zusammenhang kommt es bei depressiven Patienten überzufällig häufig zu Faltenbildung im Bereich der Augenbrauen

und der Augenlider [3]. Charles Darwin war einer der Ersten, die dies erkannten und die beiden Längsfalten zwischen den Augenbrauen als ein Zeichen der Melancholie bei Menschen und Tieren werteten [3]. Er nannte sie „Omega Zeichen“ [4]. Der Schweizer Neurologe Otto Veraguth beschrieb außerdem Falten oberhalb der Augenlider als ein typisches Zeichen der Melancholie [5]. Die von Charles Darwin beschriebenen Falten zwischen den Augenbrauen, die negative Emotionen wie Trauer und Wut ausdrücken können, entstehen durch eine Überaktivität der Muskelgruppen der Glabella des Gesichts, vor allem des M. corrugator und des M. procerus (Abb. 1) [3].

Gesichtsmuskulatur, Emotionen und Botulinumtoxin

Die Gesichtsmuskeln spielen eine zentrale Rolle, wenn es darum geht, Emotionen auszudrücken. Darüber hinaus scheint die Gesichtsmuskulatur indirekt auch eine entscheidende Rolle in der Wahrnehmung und Regulation von Emotionen zu spielen [6]. Seit vielen Jahrzehnten weiß man um diesen „facial feedback mechanism“ (fazialen Rückkopplungsmechanismus, FRM), der zunehmend besser untersucht und verstanden ist [7]. Greden et al. konnten nachweisen, dass im Elektromyogramm die Aktivität des M. corrugator bei Erregung und Angst deutlich erhöht ist [3]. Strack et al. ließen Probanden einen Stift zum einen mit den Lippen und zum anderen mit den Zähnen halten [6]. Beim Halten des Stifts zwischen den Lippen war keine Kontraktion des M. zygomaticus major und des M. risorius möglich, die zum Lachen notwendig sind. Beim Halten mit den Zähnen hingegen wurde die Kontraktion dieser Muskelgruppen gefördert. Man konnte zeigen, dass Probanden, die den Stift zwischen die Zähne nahmen, Cartoons lustiger fanden als Probanden mit einem Stift zwischen den Lippen [6]. Larsen et al. wiederum konnten zeigen, dass Probanden, die den M. corrugator supercillii anspannten, der insbesondere in Momenten der Trauer, Wut oder Angst aktiv ist, Abbildungen trauriger Ereignisse als belastender und trauriger als eine Kontrollgruppe empfanden [8]. Die Studien von Strack et al. und Larsen et al. stützen die Hypothese, dass durch die Kontraktion bestimmter Muskelgruppen im Gesicht positive oder negative Emotionen verstärkt werden.

Aus diesen Erkenntnissen lässt sich die Überlegung ableiten, dass durch gezielte Lähmung von Muskelgruppen im Gesicht und den dadurch induzierten, oben angesprochenen FRM sowohl die emotionale Wahrnehmung als auch die Stimmung positiv beeinflusst werden könnten. Heckmann et al. und Davis et al. konnten diese Theorie bestätigen [9, 10]. Es konnte nachgewiesen werden, dass BTX-Injektionen in die Muskelgruppen der Glabella zu einer verminderten emotionalen Wahrnehmung von negativen Gefühlen wie Angst und Trauer führten [9, 10]. Lewis et al. fanden außerdem heraus, dass Patienten, die aus ästhetischen Gründen mit BTX behandelt wurden, sich deutlich wohler fühlen als Patienten, die andere ästhetische Behandlungen erhielten [11]. Um die Hintergründe des FRM genauer zu beleuchten, ließen Hennenlotter et al. vor und 2 Monate nach einer BTX-Injektion in den M. corrugator supercillii Probanden im Rahmen einer funktionellen MRT-Studie Gesichtsemotionen imitieren und erraten [12]. Bei der Imitation von wütenden Gesichtsausdrücken verminderte die BTX-Applikation die sonst vorhandene Aktivitätszunahme in der linken Amygdala [12]. Da BTX-Injektionen in gewissen Gruppen der mimischen Muskulatur die emotionale Wahrnehmung beein-

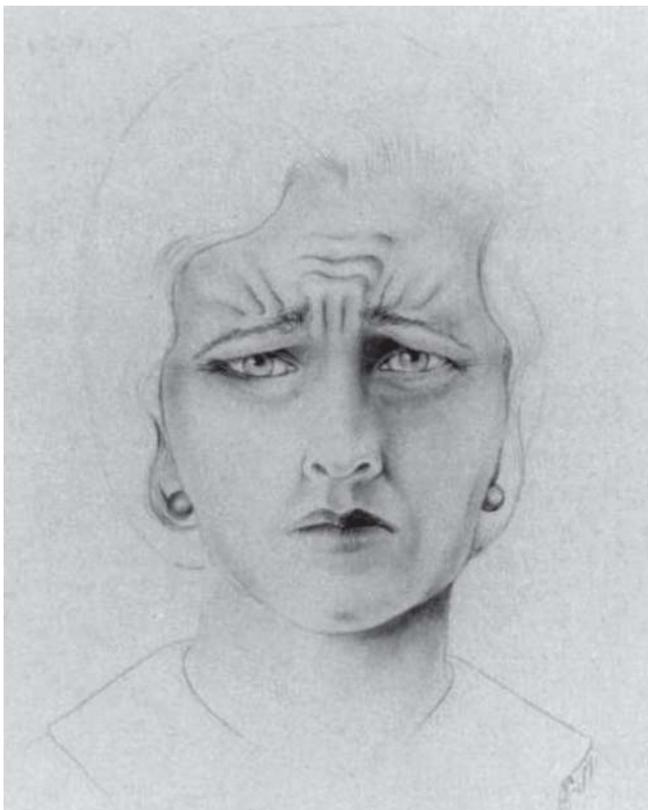


Abb. 1 Zeichnung einer Patientin mit Omega-Zeichen und Veraguthscher Falte (aus [3]).

flussen können, stellt sich die Frage, ob sie auch bei der Behandlung der Depression von Relevanz sein könnten.

Botulinumtoxin Typ A ist ein neurotoxisches, zweikettiges Polypeptid, das aus einer etwa 100 kD schweren Kette und einer etwa 50 kD leichten Kette mit einem Einzel-Zinkatom besteht, die über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind [13]. Alastair Carruthers, ein Hautarzt, und Jean Carruthers, eine plastische Chirurgin, waren die Ersten, die 1992 systematisch BTX zur Behandlung des Blepharospasmus in die Glabella injizierten [14–16]. Seither wird es an diesem Applikationsort vor allem aus ästhetischen und kosmetischen Gründen injiziert [17]. BTX-Injektionen im Bereich des Gesichts stellen mittlerweile die häufigste Intervention in der ästhetischen Medizin dar (Behandlung von mehreren Millionen Patienten pro Jahr). BTX-Injektionen in Nacken- und Gesichtsmuskeln sind mittlerweile auch eine etablierte Methode in der Migräneprophylaxe [16].

Carruthers et al. untersuchten die Nebenwirkungen von BTX-Injektionen in die Glabella an 501 Probanden [18]. Dabei traten bei der erstmaligen Behandlung am häufigsten Kopfschmerzen (8,2%) und Blepharoptose (3,0%) auf [18]. Bereits mit der dritten Behandlung kam es nur noch bei weniger als 1 Prozent der Probanden zu diesen Nebenwirkungen [18]. Brin et al. untersuchten in einer Metaanalyse mit 1678 Probanden das Nebenwirkungsprofil von BTX-Injektionen in die Glabella im Vergleich zu Placeboinjektionen (NaCl) [19]. Signifikant häufiger konnten sie bei der BTX-Behandlung sensorische Veränderungen im Bereich der Augenlider (2,5% vs. 0,3% Placebo) und Ptosis (1,8% vs. 0% Placebo) aufzeigen, nicht signifikant häufiger kam es zu vorübergehenden Ödemen der Augenlider [19]. In einer weiteren Studie von Monheit et al. wurde 768 Probanden über 17 Monate insgesamt 6 Mal BTX in die Glabella injiziert und dabei das Nebenwirkungsprofil untersucht [20]. Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung mit 1,3% war in dieser Studie eine vorübergehende Ptosis, die im Durchschnitt weniger als 3 Wochen andauerte [20].

In der vorliegenden Übersichtsarbeit werden die gegenwärtig verfügbaren Daten zu BTX-Injektionen bei der Behandlung der Depression dargestellt und diskutiert.

Methodik

Im April 2013 wurde eine systematische Literatursuche in den Datenbanken MedLine und Scopus mit dem Suchterminus [(„botulinum toxin“ OR „botox“) AND („antidepressant“ OR „depressi-

on“ OR „depressed“)] durchgeführt. In einem weiteren Schritt wurde überprüft, ob sich die Arbeiten tatsächlich mit dem Thema BTX als Antidepressivum befassten und Injektionen im Bereich der Glabella untersuchten. Zugleich wurde auf der Website www.clinicaltrials.gov mit denselben Suchtermini systematisch nach aktuell laufenden Studien gesucht, die sich mit BTX-Behandlungen und deren antidepressivem Effekt beschäftigen. Die Webseite www.clinicaltrials.gov gibt einen Überblick über geplante und laufende klinische Studien.

Ergebnisse

Abgeschlossene Studien und gegenwärtig verfügbare Publikationen

Bei der Suche fanden sich in der Medline-Datenbank 138 Treffer mit dem o. g. Suchterminus. Es konnten dabei insgesamt 3 Arbeiten identifiziert werden, in denen der antidepressive Effekt von BTX-Injektionen in die Glabella untersucht wurde (● **Tab. 1, 2**) [21–23]. Zudem fanden sich 3 weitere Artikel, die die Arbeiten von Wollmer et al. und Lewis et al. diskutierten [24–26].

Finzi et al. waren die Ersten, die im Jahr 2006 gezielt 10 depressiven Patientinnen BTX in den M. corrugator und den M. procerus injizierten und die antidepressive Wirksamkeit dieser Injektion untersuchten [22]. Es wurden nur Frauen mit einer mehr als 6-monatigen depressiven Episode ohne psychotische Symptome (Beck Depression Inventory-II (BDI-II) > 20) und seit 3 Monaten stabiler antidepressiver Medikation untersucht. Die Einschränkung der Untersuchung auf weibliche Probanden wurde nicht erläutert. Die Patientinnen waren zuvor nicht mit BTX behandelt worden. Insgesamt erhielten die Patientinnen einmal 29 Einheiten BTX an den in ● **Abb. 2** gezeigten Stellen im M. corrugator supercilii und im M. procerus.

Die Probanden wurden vor der Behandlung und 2 Monate danach untersucht, dabei wurde der BDI-II erhoben [22]. Die Patientinnen waren zwischen 36 und 63 Jahren alt und litten im Mittel seit 5,8 Jahren an der Depression (zwischen 1 und 17 Jahren). 7 der 10 Patientinnen waren vor der BTX-Behandlung medikamentös antidepressiv behandelt worden. 9 der 10 Patientinnen waren an einer unipolaren Depression erkrankt, lediglich eine Patientin an einer bipolar-affektiven Störung. Bei allen Patientinnen kam es zu einer Stimmungsaufhellung. 9 Patientinnen erfüllten nach bereits 2 Monaten nicht mehr die Kriterien einer depressiven Episode nach DSM-IV mit BDI-II Werten unter 8. Lediglich bei der Patientin mit der bipolar-affektiven Störung kam

Tab. 1 Outcome-Variablen der Arbeiten, die die antidepressive Wirkung von BTX-Injektionen in die Glabella an depressiven Patienten untersuchten.

Studien	Design	Alter (Jahre), Geschlecht	Diagnosen (ICD-10)	Erkrankungsdauer (Jahre)	AD Vorher	Häufigkeit der BTX- bzw. Placebo-Gabe	Messskalen
Finzi et al. 2006 N = 10	Fallstudie	48,4 (± 12,5), W = 10 F33.1	F33.1 F33.2	5,8 ± 5,39 ¹	70 %	1x	BDI
Wollmer et al. 2012 N = 30	Randomisiert, placebo-kon- trolliert	50,57 (± 8,91), W = 23 M = 7	F33.1 F33.2	16,03 ± 12,67 ¹	100 %	1x	HAM-D17 BDI CGI
Hexsel et al. 2013 N = 25	Offen	49,7 (± 7), W = 50	F33.1 F33.2	Nicht angegeben	100 %	1x	BDI RSES

Die Patienten erfüllten nach ICD-10 die Kriterien einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode, AD-Vorher gibt den Prozentsatz an Patienten an, der während der Untersuchung eine antidepressive Therapie erhielt. In den Studien wurden als Depressionsskalen der Beck Depression Inventory (BDI), die Clinical Global Depression Scale (CGI) und die 17-Punkte-Version der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17) verwendet, zur Bewertung der Veränderung des Selbstwertgefühls wurde die Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES) benutzt.

¹ Mittelwert mit Standardabweichung

Tab. 2 Ergebnisse der Arbeiten, dargestellt als Score vor und nach der Behandlung mit Botulinumtoxin.

	Messskalen	Baseline-Score (Verum)	Baseline-Score (Placebo)	Score nach Behandlung (Verum)	Score nach Behandlung (Placebo)
Finzi et al. 2006 N = 10	BDI	30,7 ± 7,75 ¹		8,1 ± 9,59 ²	
Wollmer et al. 2012 N = 30	HAM-D17	21,40 ± 4,31 ¹	18,73 ± 4,15 ¹	11,33 ± 7,22 ¹	17,00 ± 6,52 ¹
	BDI	27,00 ± 8,91 ¹	23,67 ± 7,21 ¹	16,33 ± 11,5 ¹	24,47 ± 11,4 ¹
	CGI	4,67 ± 0,62 ¹	4,33 ± 0,82 ¹	3,27 ± 1,33 ¹	4,40 ± 0,99 ¹
Hexsel et al. 2013 N = 25	BDI	27,4 ¹		14,9 ²	
	RSES	13,9 ¹		17,1 ²	

Depressionsskalen: Beck Depression Inventory (BDI), Clinical Global Depression Scale (CGI), 17-Punkte-Version der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17)
Selbstwertgefühlsskala: Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES).

¹ Scoreänderungen (Mittelwert mit Standardabweichung) innerhalb von 6 Wochen nach Gabe von Botulinumtoxin

² Scoreänderungen (Mittelwert mit bzw. ohne Standardabweichung) innerhalb von 8 Wochen nach Gabe von Botulinumtoxin

es nur zu einer leichten Verbesserung der Symptomatik. Die Behandlung mit BTX wurde von allen Patientinnen gut toleriert.

In einer randomisierten doppelblinden Studie untersuchten Wollmer et al. an 30 Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Störung (mittelgradige bis schwere Episode) im Alter von 25 bis 65 Jahren die antidepressive Wirksamkeit von BTX-Injektionen in den M. corrugator supercilii und M. procerus [21]. Die Patienten wurden in eine Verum- (Botulinumtoxin A; n = 15) und eine Placebogruppe (NaCl, n = 15) randomisiert, wobei jeweils nur eine Injektion erfolgte. Die Injektionspunkte entsprachen denen der Arbeit von Finzi et al. (Abb. 2). Dabei wurden Frauen 29 Einheiten und Männern 39 Einheiten BTX injiziert, um der größeren Muskelmasse bei Männern Rechnung zu tragen. Das Spritzset sah bei beiden Substanzen gleich aus, so dass die Probanden und die Untersucher nicht erkennen konnten, was injiziert wurde. Um eine möglichst gute Verblindung für den Untersucher zu gewährleisten, wurde von den Patienten nach der Injektion in die Glabella während der späteren Untersuchungen eine Chirurgenkappe getragen, die die Stirn und die Glabella überdeckte, so dass die Untersucher keine kosmetischen Veränderungen sehen konnten. Primärer Endpunkt war die Veränderung in der Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17; 17-item Version) 6 Wochen nach der BTX-Behandlung. Unterschieden wurden folgende Behandlungseffekte: kein Ansprechen (< 25% Reduktion des HAMD-17-Werts), teilweises Ansprechen (25 – 49% Reduktion des HAMD-17), deutliches Ansprechen (> 50% Reduktion des HAMD-17) und komplette Remission (HAMD-17 < 7). In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit einer mittel- bis schwergradigen Episode im Rahmen einer bekannten rezidivierenden depressiven Störung, deren Gesamtscore im HAMD-17 über 15 Punkten lag. Diese Patienten wurden zuvor über mindestens 4 Wochen mit einem oder mehreren Antidepressiva behandelt. Im Durchschnitt waren die Patienten 16 Jahre lang an einer depressiven Störung erkrankt. Es wurden insgesamt 7 Untersuchungen nach 2, 4, 6, 8, 12 und 16 Wochen durchgeführt. Durch die Behandlung mit BTX kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik. Die HAMD-17 Werte waren nach 6 Wochen in der Verum-Gruppe signifikant stärker als in der Placebogruppe zurückgegangen. Es kam zu einer signifikanten Verbesserung in der teilweisen Ansprechrate (86,7% gegen 26,7%) und in der deutlichen Ansprechrate (60,0% gegen 13,3%). In der kompletten Remissionsrate gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (33,3% gegen 13,3%). Trotz der (versuchten) Verblindung gelang es am Ende der Studie 90% der Patienten die Gruppe richtig zu erraten. Die Probanden assozi-

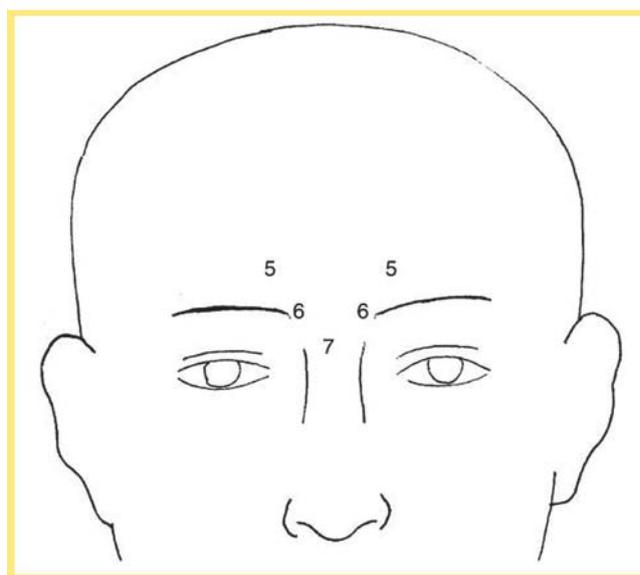


Abb. 2 Injizierte Menge an Botulinum Toxin A und Ort der Injektion bei der Behandlung von Finzi et al. (aus [19]).

ierten den Behandlungserfolg nicht mit der kosmetischen Veränderung.

Hexsel et al. verglichen in einer prospektiven, nicht-randomisierten, offenen Studie an 25 depressiven Patientinnen (Major Depression nach DSM-IV-TR, zuvor über 2 Monate medikamentös antidepressiv behandelt) und 25 gesunden Kontrollen den antidepressiven Effekt von glabellären BTX-Injektionen auf depressive Symptome und Selbstwertgefühl [23]. Beide Gruppen waren gematcht bezüglich Alter, Beziehungsstatus und Ausbildung. Den durchschnittlich etwa 49 Jahre alten Probandinnen wurde ähnlich wie in der Studie von Finzi et al. und Wollmer et al. BTX in den M. corrugator und den M. procerus injiziert. 4, 8 und 12 Wochen nach der Intervention wurden die depressive Symptomatik und das Selbstwertgefühl anhand des BDI-II und der Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES) überprüft. Bei den depressiven Probandinnen kam es bereits nach 4 Wochen zu einer signifikanten Reduktion der depressiven Symptomatik. Bei den gesunden Kontrollprobandinnen konnte keine signifikante Veränderung nachgewiesen werden. Das Selbstwertgefühl verbesserte sich bei den depressiven Probandinnen innerhalb von 8 Wochen nach der BTX-Injektion signifikant, während es sich bei der Kontrollgruppe nicht veränderte.

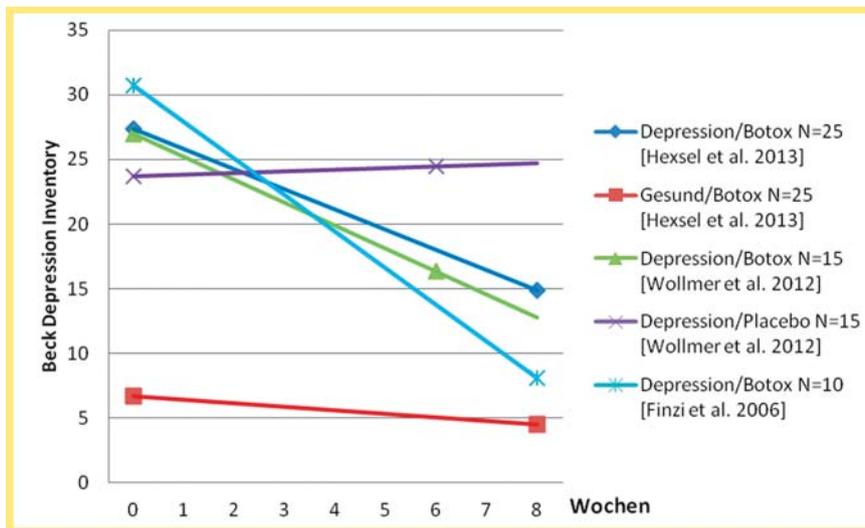


Abb. 3 Verlaufskurven der untersuchten Gruppen, die anhand der im Beck Depression Inventory gemessenen Baselinescores und der Scores nach Behandlung (6 bzw. 8 Wochen nach Botulinuminjektion) ermittelt wurden. Die blauen und grünen Kurven zeigen die Verbesserung des Befindens depressiver Patienten nach Behandlung mit Botulinumtoxin. Im Vergleich spiegelt die lila Kurve den Verlauf der placebokontrollierten Gruppe aus der Arbeit von Wollmer et al. wider. Die rote Linie gibt den Verlauf bei gesunden Probanden, die in die Arbeit von Hexsel et al. eingeschlossen wurden, nach Behandlung mit Botulinumtoxin an.

Tab. 3 Outcome-Variablen der Arbeiten, die aktuell die antidepressive Wirkung von BTX-Injektionen in die Glabella an depressiven Patienten untersuchen.

Forschungszentrum	Studientitel	Studienbeginn	Design	Alter (Jahre), Geschlecht	Studienaufbau	Messskalen	Messzeitpunkte (Wochen nach Intervention)
Seton Family of Hospitals	“The Treatment of Depression With Botulinum Toxin Type A (Botox): A Randomized, Double Blind, Crossover Study”	07/2011	randomisiert, doppelblind	18 bis 65, W/M	Vergleich depressiver Symptomatik zwischen Verum- (BTX) und Placebogruppe (NaCl) zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Intervention	HAM-D17 BDI PHQ	3, 6, 12, 15, 18, 24
Capital Clinical Research Associates, LLC	“A Controlled Study of the Efficacy of Botulinum Toxin A (Botox) for the Treatment of Major Depressive Disorder (MDD)”	02/2011	randomisiert, doppelblind	18 bis 65, W/M	Vergleich depressiver Symptomatik zwischen Verum- (BTX) und Placebogruppe (NaCl) zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Intervention	BDI CGI MADRS	6

Depressionskaskalen: Beck Depression Inventory (BDI), Clinical Global Depression Scale (CGI), 17-Punkte-Version der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17), MADRS Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), der Patient Health Questionnaire (PHQ) ist ein diagnostischer Gesundheitsfragebogen.

Wenn man die drei gerade besprochenen Studien miteinander vergleichen möchte, kommt als Kriterium hier nur der BDI-II in Betracht, da dieser als einzige Skala in allen Studien eingesetzt wurde. **Abb. 3** zeigt, dass in allen drei Studien eine Reduktion der depressiven Symptome unter der Therapie mit BTX beobachtet wurde. Zudem ist zu erkennen, dass demgegenüber die NaCl-Injektion in der Glabella keinen Effekt bei depressiven Patienten hat. Außerdem ergibt sich aus **Abb. 3**, dass sich bei gesunden Probanden nach der BTX-Applikation ebenfalls keine Änderung der Symptomatik ergibt. Eine Fremdbeurteilungsskala (HAMD-D17) wurde lediglich in der Studie von Wollmer et al. angewendet.

Laufende Studien

Auf der Webseite www.clinicaltrials.gov fanden sich im April 2013 mit dem Suchterminus [(„botulinum toxin“ OR „botox“) AND („antidepressant“ OR „depression“ OR „depressed“)] zwei weitere Studien, in denen gegenwärtig die antidepressive Wirkung von BTX untersucht wird (**Tab. 3**).

Zum einen untersucht eine Arbeitsgruppe der „Seton Family of Hospitals“ in Texas, USA seit Juli 2011 die antidepressive Wirkung von BTX-Injektionen. Dabei handelt es sich ähnlich wie bei

der Studie von Wollmer et al. um eine randomisierte, doppelblinde Studie mit Cross-over-Design, die allerdings auf 24 Wochen angelegt ist. Insgesamt 30 männliche und weibliche Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode werden in eine Placebo- und eine Verumgruppe randomisiert, wobei entweder BTX oder NaCl-Lösung in die Glabella injiziert wird. Anhand des BDI-II, des HAMD und des Patient Health Questionnaire (PHQ-9) wird dann nach 3, 6, 12, 15, 18 und 24 Wochen die depressive Symptomatik der Patienten überprüft.

Die zweite Arbeit, die sich aktuell mit der Frage der antidepressiven Wirksamkeit von BTX beschäftigt, ist eine Studie der „Capital Clinical Research Associates, LLC“. Es handelt sich um eine seit Februar 2011 laufende doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit der bislang größten Population von 60 Patienten mit einer depressiven Störung. Der Verum- bzw. der Placebogruppe wird BTX bzw. NaCl-Lösung in die Glabella injiziert. Vor der Behandlung und 6 Wochen danach wird anhand der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), des Beck Depression Inventory II (BDI-II) und des Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) die depressive Symptomatik der Probanden untersucht.

Diskussion

Aktuelle Studien zeigen, dass eine einmalige Behandlung der Glabella mit BTX zu einer signifikanten Reduktion der depressiven Symptomatik über mehrere Monate führen kann [21–23]. Die Injektion von BTX in die Gesichtsmuskulatur könnte bei der Behandlung depressiver Störungen wie die Vagusnervstimulation oder die repetitive transkraniale Magnetstimulation ein alternatives Therapieverfahren darstellen und langfristig auch eine Zulassung in der Therapie therapieresistenter Depressionen erhalten. Bisher ist die Behandlung mit BTX nicht als Therapie depressiver Störungen zugelassen. Während die Vagusnervstimulation und die repetitive transkraniale Magnetstimulation oder auch sportliche Aktivität den Input auf das Gehirn erhöhen, verringert die Lähmung der Gesichtsmuskulatur durch BTX vielmehr den Input und scheint so zu einer Veränderung in der emotionalen Wahrnehmung und im Empfinden zu führen [21]. Unverstanden ist der genaue Wirkmechanismus der BTX-Injektion. Wollmer et al. diskutieren, dass der in der Einleitung erklärte propriozeptive „facial feedback mechanism“ (Rückkopplungsmechanismus) hierfür mitverantwortlich ist [6, 8, 21]. Eine BTX-Behandlung im Bereich der Glabella lässt Patienten glücklicher erscheinen [9]. Der positivere Gesichtsausdruck, den andere wahrnehmen, verstärkt den Patienten womöglich beim Blick in den Spiegel selbst in der Annahme, dass es ihm bereits besser gehe [21]. Placeboeffekte könnten ebenfalls eine erhebliche Rolle spielen, die aber aufgrund der schwierigen Verblindung in den Studien von Wollmer et al. und Finzi et al. kaum auszuschließen sind [27, 28]. Es wäre interessant zu wissen, ob durch Stimulation oder Hemmung anderer Muskelpartien im Gesicht ähnliche Effekte erzielt werden können. So stellt sich die Frage, ob sich durch vermehrte Kontraktion des M. zygomaticus und des M. risorius, die beim Lachen angespannt sind, die Stimmung verbessert [21].

Von Vorteil wäre bei einer möglichen antidepressiven Behandlung mit BTX, dass diese nebenwirkungsarm wäre und daher bei Patienten zu einer besseren Therapieadhärenz führen könnte. BTX-Behandlungen im Bereich der Glabella werden gut toleriert [14]. Als häufigste Nebenwirkung wird Kopfschmerz mit einer Inzidenz von ca. 13 % angegeben [14, 18].

Ökonomisch gesehen hätte eine solche Behandlung kaum Vor- oder Nachteile. 50 Einheiten BTX kosten gegenwärtig 208,45 Euro. Eine Behandlung mit 39 Einheiten würde somit etwa 163 Euro kosten. Unklar ist bisher, wie häufig BTX pro Jahr appliziert werden müsste. Geht man davon aus, dass eine Behandlung 3 Mal pro Jahr erforderlich ist, so würden die jährlichen Materialkosten etwa 488 Euro betragen. Die jährlichen Behandlungskosten mit Sertralin in einer Tagesdosis von 100 mg belaufen sich auf etwa 209 Euro pro Jahr.

Zur besseren Beurteilung der tatsächlichen Wirksamkeit einer solchen Behandlung sind weitere Studien notwendig, da in den Arbeiten von Finzi et al., Wollmer et al. und Hexsel et al. nur eine geringe Anzahl an Probanden und kaum männliche Probanden untersucht wurden [21–23]. 90 % der Patienten in der Untersuchung von Wollmer et al. konnten die Zugehörigkeit zur Verum- oder Placebo-Gruppe richtig benennen, was die Zuverlässigkeit der Verblindung auch für künftige Studien fragwürdig erscheinen lässt [21]. Unklar bleibt, welche Patientengruppen am meisten von einer BTX-Behandlung profitieren würden. Es sind weitere spezifische Untersuchungen notwendig, um die tatsächliche klinische Wirksamkeit einer BTX-Behandlung depressiver Patienten und einen möglichen Wirkmechanismus genauer zu untersuchen [21–23]. Zur genaueren klinischen Bewertung der Therapie, auch zur Unter-

suchung des subjektiven Erlebens der mit BTX behandelten Patienten wären auch Einzelfallberichte von großem Wert. Aktuell sind in der Literatur jedoch keine Kasuistiken in diesem Zusammenhang verfügbar. Lassen sich die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von BTX-Injektionen zur Behandlung depressiver Störungen in weiteren Studien nachweisen, könnte BTX durchaus eine therapeutische Alternative für diese Indikation darstellen.

Take Home Message

- ▶ Mimische Gesichtsmuskulatur bringt nicht nur Emotionen zum Ausdruck, sondern spielt auch eine Rolle in der Wahrnehmung und Regulation von Affekten.
- ▶ Neue Studien konnten zeigen, dass die durch BTX-Injektionen hervorgerufene Lähmung von Muskelpartien, die Trauer und Ärger zum Ausdruck bringen, bei depressiven Patienten zu einer Reduktion der depressiven Symptomatik führt. Gegenwärtig laufen weitere Untersuchungen, die eine potenzielle antidepressive Wirksamkeit von BTX-Injektionen untersuchen.
- ▶ Die bisherige Studienlage bietet keine ausreichende Evidenz für die beschriebene antidepressive Wirkung von BTX-Injektionen, weshalb weitere adäquat verblindete Studien bei ausreichender Fallzahl erforderlich sind.
- ▶ Die Behandlung mit BTX könnte zukünftig eine Alternative in der Behandlung depressiver Störungen darstellen.

Interessenkonflikt: Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Warden D, Rush AJ, Trivedi MH et al. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep* 2007; 9: 449–459
- 2 Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH et al. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv* 2009; 60: 1439–1445
- 3 Greden JF, Genero N, Price HL. Agitation-increased electromyogram activity in the corrugator muscle region: a possible explanation of the „Omega sign“? *Am J Psychiatry* 1985; 142: 348–351
- 4 Darwin C. *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. London: Murray; 1872
- 5 Veraguth O. *Die klinische Untersuchung Nervenkranker*. Wiesbaden: JF Bergmann; 1911
- 6 Strack F, Martin LL, Stepper S. Inhibiting and facilitating conditions of the human smile: a nonobtrusive test of the facial feedback hypothesis. *J Pers Soc Psychol* 1988; 54: 768–777
- 7 Zajonc RB. Emotion and facial efference: a theory reclaimed. *Science* 1985; 228: 15–21
- 8 Larsen R. Facilitating the furrowed brow: an unobtrusive test of the facial feedback hypothesis applied to unpleasant affect. *Cognition Emotion* 1992; 6: 321–338
- 9 Heckmann M, Teichmann B, Schroder U et al. Pharmacologic denervation of frown muscles enhances baseline expression of happiness and decreases baseline expression of anger, sadness, and fear. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 213–216
- 10 Davis JI, Senghas A, Brandt F et al. The effects of BOTOX injections on emotional experience. *Emotion* 10: 433–440
- 11 Lewis MB, Bowler PJ. Botulinum toxin cosmetic therapy correlates with a more positive mood. *J Cosmet Dermatol* 2009; 8: 24–26
- 12 Hennenlotter A, Dresel C, Castrop F et al. 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: 537–542
- 13 Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve Suppl* 1997; 6: S146–S168

- 14 Carruthers JD, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18: 17–21
- 15 Carruthers A, Kiene K, Carruthers J. Botulinum A exotoxin use in clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 788–797
- 16 Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA* 307: 1736–1745
- 17 Frampton JE, Easthope SE. Botulinum toxin A (Botox Cosmetic): a review of its use in the treatment of glabellar frown lines. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 709–725
- 18 De Boulle K, Fagien S, Sommer B et al. Treating glabellar lines with botulinum toxin type A-hemagglutinin complex: a review of the science, the clinical data, and patient satisfaction. *Clin Interv Aging* 5: 101–118
- 19 Brin MF, Boodhoo TI, Pogoda JM et al. Safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of facial lines: a meta-analysis of individual patient data from global clinical registration studies in 1678 participants. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 961–970 e961–e911
- 20 Monheit GD, Cohen JL. Long-term safety of repeated administrations of a new formulation of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines: interim analysis from an open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 421–425
- 21 Wollmer MA, de Boer C, Kalak N et al. Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res* 46: 574–581
- 22 Finzi E, Wasserman E. Treatment of depression with botulinum toxin A: a case series. *Dermatol Surg* 2006; 32: 645–649 discussion 649–650
- 23 Hexsel D, Brum C, Siega C et al. Evaluation of Self-Esteem and Depression Symptoms in Depressed and Nondepressed Subjects Treated with OnabotulinumtoxinA for Glabellar Lines. *Dermatol Surg* 2013; 39: 1088–1096
- 24 Han C, Park GY, Wang SM et al. Can botulinum toxin improve mood in depressed patients? *Expert Rev Neurother* 12: 1049–1051
- 25 Young SN. Single treatments that have lasting effects: some thoughts on the antidepressant effects of ketamine and botulinum toxin and the anxiolytic effect of psilocybin. *J Psychiatry Neurosci* 37: 120–128
- 26 Heckmann M, Ceballos-Baumann A. Botulinum toxin overrides depression: not surprising, yet sensational. *Dermatol Surg* 2007; 33: 765
- 27 Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S et al. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord* 2009; 118: 1–8
- 28 Perlis RH, Ostacher M, Fava M et al. Assuring that double-blind is blind. *Am J Psychiatry* 167: 250–252