Pozadermatologiczne możliwości zastosowania toksyny botulinowej

Ewa Zwierzyńska, Anna Zawistowska, Bogusława Pietrzak

Zakład Farmakodynamiki Katedry Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Adres do korespondencji: Bogusława Pietrzak, Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 90-151 Łódź, ul. Muszyńskiego 1, e-mail: boguslawa.pietrzak@umed.lodz.pl

The possibilities of using botulinum toxin beyond the dermatology

Botulinum toxin which is a neurotoxin produced by the bacteria *Clostridium botulinum*, is one of the most active and best-known biological toxins. Its mechanism of action is associated with proteolysis of specific proteins and prevention of release acetylcholine at presynaptic terminals in neuromuscular junctions. Botulinum toxin is mainly used in aesthetic medicine for reduction of wrinkles and in excessive sweating. Recently, it has been also used beyond the dermatology e.g. in the treatment of migraines, dystonia, bruxism or overactive bladder. Moreover, its beneficial effects on reducing depression and weight loss in obese people are currently investigated in observation and clinical trials.

Keywords: botulinum toxin, dystonia, migraine, depression, obesity.

© Farm Pol, 2018, 74 (10): 594–598

Toksyna botulinowa (ang. *Botulinum neurotoxin*, BTX), zwana też jadem kielbasianym, jest jedną z najsilniejszych egzotoksyn, produkowaną przez Gram-dodatnie bakterie *Clostridium botulinum*, wykorzystywaną głównie w terapii zaburzeń nerwowo-mięśniowych oraz w medycynie estetycznej.

Dotychczas wyizolowano 7 różnych antygenowo typów toksyny botulinowej (BTX-A-G), z czego układ nerwowy człowieka wykazuje wrażliwość na 5 spośród nich: BTX – A, B, E, F, G. Wszystkie typy toksyny botulinowej mają podobny mechanizm działania, natomiast różnią się strukturą i profilem działań niepożądanych. Obecnie aprobatę FDA do zastosowania w medycynie estetycznej znalazła jedynie BTX typu A [1]. Obserwacje kliniczne wskazują, że toksyna botulinowa jest substancją obarczoną niewielkim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Zastosowanie najmniejszej efektywnej dawki z zachowaniem odpowiednich odstępów czasowych pomiędzy zabiegami, znacząco

ogranicza to ryzyko. Jednakże istnieje prawdopodobieństwo wytworzenia przeciwciał skierowanych przeciwko toksynie i rozwoju klinicznej oporności, szczególnie u pacjentów poddanych długotrwałej terapii [2].

Mechanizm działania toksyny botulinowej polega na blokowaniu uwalniania acetylcholine z presynaptycznych zakończeń płytki nerwowo-mięśniowej. W prawidłowo funkcjonującym układzie nerwowym, impuls docierający do synapsy nerwowo-mięśniowej powoduje otwarcie kanałów wapniowych obecnych w błonie presynaptycznej. Wnikanie jonów wapnia do wnętrza neuronu skutkuje fuzją pęcherzyków synaptycznych i uwolnieniem acetylcholine do szczeliny synaptycznej. Następnie neuroprzebieg dyfunduje poprzez szczelinę i wiążąc się ze swoistym receptorem, powoduje depolaryzację błony i powstanie potencjału czynnościowego, który przemieszczając się wzdłuż komórki mięśniowej, wywołuje skurcz mięśnia. Koniecznym warunkiem do połączenia pęcherzyków synaptycznych i uwolnienia przebiegu jest obecność kilku białek transbłonowych SNARE, tworzących kompleks fuzyjny [3].

Toksyna botulinowa złożona jest z trzech domen: wiążącej, translokacyjnej i enzymatycznej. Domena wiążąca odpowiedzialna jest za łączenie się z kompleksem Białek, m.in. synaptotagminą i synaptofizyną, zlokalizowanymi w presynaptycznej części płytki nerwowo-mięśniowej, co zapoczątkowuje proces endocytozy. W endosomie pod wpływem środowiska kwaśnego dochodzi do zmiany konformacji domeny translokacyjnej, co ułatwia uwalnianie do cytozolu łańcucha lekkiego. Następnie domena enzymatyczna, która jest zlokalizowana w tym łańcuchu, przecina białko SNARE, powodując inaktywację kompleksu oraz zablokowanie fuzji pęcherzyków i uwalniania acetylcholine [4].

Toksyna botulinowa poza medycyną estetyczną i dermatologią

Obecnie podejmowanych jest szereg prób wykorzystania toksyny botulinowej poza medycyną estetyczną i dermatologią. Substancja, która uważana była za potencjalną truciznę, okazała się być przydatna w terapii zaburzeń nerwowo-mięśniowych, kurczu powiek i twarzy, uśmierzaniu bólu czy w schorzeniach układu pokarmowego [4].

Spośród wielu chorób, w których leczenie botuliną przynosi dobre rezultaty, są zaburzenia urologiczne takie jak idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego czy nietrzymanie moczu. Pęcherz nadreaktywny charakteryzuje się występowaniem niewspółmiernych do wypełnienia pęcherza parć nagłych do oddawania moczu oraz nokturią, czyli częstym jego oddawaniem w nocy. Objawom tym może towarzyszyć również nietrzymanie moczu. Rozwój choroby wiąże się ze znacznym pogorszeniem jakości życia i ograniczeniem aktywności pacjenta. Nadreaktywność pęcherza diagnozowana jest częściej u kobiet, a ryzyko jej występowania wzrasta wraz z wiekiem, zwłaszcza po 60 roku życia. Główną przyczyną nadreaktywności pęcherza jest nadaktywność wypieracza, czyli skurcze mięśni gładkich wypieracza już podczas wstępnej fazy wypełniania pęcherza. Mogą one mieć charakter miogeny, czyli być związane z pracą mięśni gładkich pęcherza moczowego lub neurogeny wskutek nieprawidłowego funkcjonowania włókien nerwowych oraz ośrodkowego układu nerwowego. Nadreaktywność pęcherza moczowego ma różną etiologię i może się pojawić m.in. po operacjach w obrębie dróg moczowych, radioterapii, podczas rozwoju chorób neurologicznych, takich jak choroba Parkinsona, Alzheimer, stwardnienie rozsiane, udar mózgu czy uraz rdzenia kręgowego lub mieć charakter idiopatyczny. Podkreślany jest również związek czynników psychogeny z rozwojem choroby i współwystępowanie zaburzeń socjologicznych, bezsenności czy depresji z nadreaktywnym pęcherzem. Zaobserwowano również wzrost występowania tej choroby u osób z siedzącym trybem pracy, otyłych czy stosujących używki, takie jak alkohol, nikotyna czy kofeina [5].

Rekomendowaną obecnie metodą leczenia nadreaktywności pęcherza moczowego jest ostrzykiwanie go toksyną botulinową, co w skuteczny i bezpieczny sposób łagodzi dolegliwości nietrzymania moczu. Zaletą tej terapii jest również fakt, że po jednorazowej iniekcji botuliny bezpośrednio do wypieracza pęcherza moczowego, efekt terapeutyczny utrzymuje się do 9 miesięcy, co umożliwia odstawienie leków cholinolitycznych. Korzystny efekt terapii botuliną obserwowano też u osób, które nie reagowały na te leki, a po 3 miesiącach od zabiegu

obserwowano u większości z nich znaczącą poprawę jakości życia [6].

W innym badaniu klinicznym obserwowano również korzystny wpływ toksyny botulinowej u 40 pacjentów w podeszłym wieku z nadreaktywnym pęcherzem moczowym i współistniejącymi zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego, takimi jak choroba Parkinsona czy demencja, bądź u których wystąpił uprzednio udar. Osoby te były też odporne na terapię cholinolitykami. Pacjenci otrzymali jednorazowo onabotulinę typu A w postaci iniekcji do pęcherza moczowego w dawce 100 U, a po 3 miesiącach obserwowano u nich znaczące zmniejszenie nasilenia parć nagłych [7].

Kolejną dziedziną medycyny, w której stosuje się toksynę botulinową jest neurologia. Jej korzystne właściwości wykorzystuje się w terapii dystonii, tików nerwowych, bruksizmu, drżenia rąk czy różnych postaci epilepsji. Zalecana jest także w spastyczności mięśni i zespole Reynaud. Przynosi dobre efekty w leczeniu zaburzeń hipersekrecyjnych takich jak nadpotliwość miejscowa i uogólniona oraz nadmierne ślinienie. Ponadto, okazała się pomocna w terapii bólu, zwłaszcza różnych postaci nerwobólu oraz migren [4].

Dystonie, określane jako mimowolne, nieprawidłowe, niekontrolowane ruchy, występują w różnych częściach ciała. Mogą one obejmować tylko jedną część ciała (dystonia ogniskowa) lub też kilka różnych jego okolic (dystonia segmentalna lub uogólniona). Prowadzi to do różnych zaburzeń czynności ruchowych, ale zwykle nie powoduje upośledzenia intelektu, pamięci, słuchu, wzroku i potencji, zaburzeń osobowości czy emocji oraz nie wiąże się z postępem choroby w kolejnych latach. W większości przypadków objawy utrzymują się jednak przez całe życie. Toksyna botulinowa stanowi obecnie leczenie z wyboru dla większości chorych z dystonią. Jest ona z powodzeniem stosowana w leczeniu kręczy karku, kurczu powiek, połowiczym kurczu twarzy, dystonii krtaniowej czy zespole Meige'a. W schorzeniach tych dochodzi do nadmiernej stymulacji mięśni przez nerwy, co z kolei wywołuje nieprawidłowe nasilenie napięcia mięśniowego. Kluczowym zjawiskiem wykorzystywanym w leczeniu dystonii jest przerwanie funkcji złącza nerwowo-mięśniowego. Botulina hamując w tych połączeniach wydzielanie acetylocholino, uniemożliwia przekazanie impulsu nerwowego z nerwów do mięśni i powoduje osłabienie lub całkowite zahamowanie skurczu mięśnia. W efekcie jej działania, uzyskuje się poprawę kliniczną polegającą na wyciszeniu nieprawidłowych ruchów dystonicznych. Efekt terapeutyczny trwa średnio około 3-4 miesiące. W leczeniu dystonii szyjnej u dorosłych stosuje się oprócz toksyny botulinowej typu A,

również toksynę botulinową typu B. Jest to obecnie jedyne zarejestrowane wskazanie do leczenia tym typem toksyny [8, 9].

Coraz powszechniejszym problemem o podłożu psychogennym są niekontrolowane, nieskoordynowane skurcze żuchwy, nazywane bruksizmem. Dochodzi wówczas do tarcia między zębami żuchwy i szczęki oraz ich mocnego zaciskania na skutek niekontrolowanego kurczenia mięśni żwaczy. Nieleczona choroba prowadzi do rozchwiania zębów, uszkodzenia i starcia koron zębowych, pęknięcia szkliwa, a także zmian zapalnych i zwyrodnieniowych w stawach skroniowo-żuchwowych, co z kolei może przyczynić się do ograniczenia ich ruchomości. Objawy występują często też w nocy i mogą doprowadzić również do przewlekłego bólu głowy. Przyczyny tej dolegliwości nie są do końca poznane, podkreśla się, że mogą być związane z utrzymywaniem się przewlekłego stresu [9, 10].

Jedną z metod leczenia bruksizmu jest zastosowanie toksyny botulinowej podanej w postaci iniekcji bezpośrednio w mięśnie żwaczy. Podczas zabiegu wykonywane są 3–4 wkłucia w policzki z obu stron. Powoduje to rozluźnienie mięśni oraz zapobiega ich nadreaktywności, co skutkuje zmniejszeniem napięcia w szczęcie i, w konsekwencji, objawów bruksizmu. Efekt ten zwykle utrzymuje się od 6 do 8 miesięcy. Zaleca się powtarzanie zabiegu co pół roku przez 2–3 lata, w celu „odzwyczajenia” mięśni od niekontrolowanego napięcia [9, 10].

Innym, częstym schorzeniem neurologicznym, w którym swoje zastosowanie znalazła toksyna botulinowa, są przewlekłe migreny. Te powtarzające się, najczęściej jednostronne, pulsujące bóle głowy, często nasilają się pod wpływem emocji lub wysiłku fizycznego i trwają zwykle 4–72 h. Charakteryzują się różnym stopniem nasilenia i częstotliwością występowania. Może towarzyszyć im światłowstręt, nadmierna wrażliwość na dźwięki i zapachy, a nawet nudności i wymioty. Według Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy (*International Headache Society* – IHS) migrenę możemy podzielić na dwa podtypy: z aurą lub bez. Aurę definiuje się jako ogniskowe objawy neurologiczne występujące przed, a czasem też w trakcie napadu migreny. W praktyce klinicznej istotniejsze jest różnicowanie choroby na postać występującą epizodycznie bądź przewlekłe. Migrenę uważa się za schorzenie uwarunkowane genetycznie, związane z nieprawidłowym funkcjonowaniem kanałów jonowych w ośrodkach mózgu, zaburzeniami unerwienia oraz funkcji mózgowych naczyń krwionośnych [11].

Korzystne wyniki dwóch badań III fazy klinicznej PREEMPT [12, 13] doprowadziły do zatwierdzenia przez FDA w 2011 r. onabotuliny typu A do stosowania w leczeniu przewlekłej postaci migreny. Sam

zabieg polega początkowo na określeniu, które partie mięśni głowy uciskają lub w inny sposób podrażniają nerwy zaangażowane w rozwój migreny. Preparat wstrzykiwany jest do wybranych partii mięśni, które w ten sposób są blokowane i rozluźniane, a całkowita dawka nie powinna jednocześnie przekraczać 155–195 U. Zabieg obejmuje 31–39 określonych miejsc ostrzykiwań w okolicy czoła, skroni, szyi oraz karku, i zaleca się powtarzanie go co 12 tygodni [11].

Kolejną dziedziną medycyny, w której z powodzeniem wykorzystywana jest toksyna botulinowa jest okulistyka. Stosuje się ją m.in. do leczenia zezu, kurczu powiek, oczopląsu czy niedomykalności powiek. Znajduje również zastosowanie w leczeniu zaburzeń ruchomości gałek ocznych w nadczynności tarczycy, po operacjach odwarstwienia siatkówki, spastycznym odwinięciu brzegów powieki oraz nadmiernym łzawieniu [14]. Wykorzystywana jest także w innych dziedzinach medycyny, takich jak laryngologia, ortopedia czy gastroenterologia, i wciąż intensywnie poszerzany jest zakres jej zastosowania [4].

Nowe kierunki zastosowania toksyny botulinowej

Pomimo wielu wskazań do stosowania toksyny botulinowej, wciąż poszukuje się nowych możliwości jej zastosowań. Aktualnie firma Allergan prowadzi badania nad skutecznością preparatu Botox, w leczeniu zaburzeń depresyjnych. Zaobserwowano, że po zastosowaniu toksyny botulinowej w celu redukcji zmarszczek u pacjentów z depresją wyraźnie poprawia się nastrój i samoocena, wynikające z poprawy wyglądu ich twarzy. Wydaje się jednak, że działanie toksyny w tym przypadku jest bardziej złożone, a możliwe korzyści dotyczą wielu innych aspektów [15].

Możliwość zastosowania toksyny botulinowej w leczeniu depresji jako pierwszy zaczął badać dermatolog i chirurg plastyczny Eric Finzi. Podał ją w postaci iniekcji w bruzdy okolicy gładziny czoła 10 pacjentkom cierpiącym na przewlekłą i oporną na leczenie depresję. U 9 badanych kobiet objawy znacząco się zmniejszyły, a 8 z nich weszło w okres remisji [16]. Pierwsze randomizowane badanie z wykorzystaniem botuliny przeprowadzono w 2012 r. z udziałem 30 osób, głównie kobiet, cierpiących na łagodną lub umiarkowaną postać depresji. Wykazano, że botulina podawana w dawce 39 U mężczyznom i 29 U kobietom, wyraźnie zmniejsza objawy depresji ocenianej według skali depresji Hamiltona (*Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D) już po 2 tygodniach od iniekcji, a po 6 i 16 tygodniach od zabiegu, efekt ten był jeszcze bardziej wyrażony [17]. W kolejnym,

większym badaniu klinicznym wzięło udział 74 pacjentów, z których 33 otrzymało toksynę botulinową w dawce 29 U i 40 U, odpowiednio w przypadku kobiet i mężczyzn. Stopień nasilenia objawów depresji oceniano za pomocą kwestionariusza skali depresji Montgomery-Asberg (*Montgomery Åsberg Depression Rating Scale, MADRS*). Już po 3 tygodniach od zabiegu obserwowano złagodzenie objawów depresji u osób otrzymujących toksynę botulinową, a po 6 tygodniach efekt ten był jeszcze wyraźniejszy [18]. Korzystny wpływ toksyny botulinowej związany z łagodzeniem objawów depresji obserwowano również w innych badaniach klinicznych [19, 20]. Autorzy podkreślają, że efekt estetyczny pod postacią wygładzenia zmarszczek utrzymuje się od 12 do 16 tygodni, natomiast działanie antydepresyjne i znacząca poprawę nastroju obserwuje się u pacjentów znacznie dłużej, nawet do 24 tygodni od zabiegu [20]. W najnowszym badaniu obejmującym 42 pacjentów oceniono wpływ toksyny botulinowej typu A w leczeniu wspomagającym u osób z przewlekłą i oporną na leczenie depresją. Nasilenie objawów oceniono po 3 tygodniach od iniekcji za pomocą trzech różnych skal: *Hamilton Depression Rating Scale*, *Montgomery Åsberg Depression Rating Scale* oraz *Beck Depression Inventory*. Zaobserwowano u większości pacjentów poprawę ocenianych parametrów oraz spadek nasilenia objawów o ok. 27% w całej badanej grupie osób, a efekt ten był niezależny od płci [21]. Pojedyncze opisy przypadków wskazują również na możliwość zastosowania toksyny botulinowej u pacjentów z depresją dwubiegunową. Zaobserwowano, że podana do mięśni brwi może zmniejszać objawy depresyjne, a nawet prowadzić do remisji [22].

Korzystny mechanizm działania toksyny botulinowej w leczeniu depresji wciąż pozostaje nieznanym. Poprawa nastroju i samooceny pacjentów skutkuje lepszymi relacjami z otoczeniem, jednakże wydaje się, że nie jest to jedyny element mechanizmu jej działania. Obecnie podkreśla się wpływ botuliny na przekaz informacji pomiędzy ośrodkami związanymi z emocjami, również tymi negatywnymi, unerwiającymi mięśnie twarzy. W badaniach klinicznych z wykorzystaniem rezonansu jądrowego obserwowano, po podaniu botuliny, utrudnioną mimikę twarzy charakterystyczną dla ekspresji złości. Dochodziło wówczas do zmniejszenia aktywności neuronów w ciałach migdałowatych, będących jednym z obszarów mózgu odpowiedzialnych za negatywne reakcje związane z nastrojem. Wobec braku bodźców, które obniżają nastrój dochodzi do jego poprawy. Wyniki tych badań wskazują, że toksyna botulinowa może znacząco przyczynić się do skutecznego wspomagania terapii u pacjentów ze zdiagnozowaną depresją [15]. Jednakże istnieje

potrzeba przeprowadzenia kolejnych badań klinicznych w tym kierunku, z włączeniem większej liczby pacjentów.

Toksyna botulinowa jest również obecnie badana w kierunku możliwości wykorzystania w leczeniu otyłości. Wyniki pierwszego badania, przeprowadzonego na szczurach, wskazują, że iniekcja botuliny typu A w dawce 20 U, bezpośrednio do nerwu błędnego w żołądku, prowadziła do utraty masy ciała. Spożycie pokarmu przez te zwierzęta było oceniane codziennie przez 7 tygodni, a masa ich ciała przez okres 10 tygodni. Obserwowano znaczące zmniejszenie spożycia pokarmu oraz redukcję masy ciała gryzoni pod wpływem toksyny, w porównaniu do zwierząt kontrolnych. To korzystne działanie było prawdopodobnie spowodowane skutecznym paraliżem nerwu błędnego, odpowiedzialnym m.in. za wyzwalanie uczucia głodu i kontrolę transportu pożywienia w jelitach [23]. Coskun i wsp. obserwowali podobny, korzystny wpływ toksyny botulinowej w badaniu na szczurzym modelu otyłości [24]. Natomiast wyniki obserwacji klinicznych, dotyczące wpływu botuliny u osób otyłych nie są jednoznaczne. Albani i wsp. przeprowadzili badanie, w którym wzięło udział 8 pacjentów ze średnim BMI 47,1. Autorzy zauważyli, że toksyna botulinowa podana w dawce 500 U do części przedodźwiernikowej żołądka spowodowała zmniejszenie masy ciała u wszystkich pacjentów po miesiącu od zabiegu. Efekt ten był niezależny od diety, a po 4 miesiącach u 3 spośród 6 wciąż badanych pacjentów obserwowano dalsze zmniejszenie masy ciała [25]. W innym randomizowanym badaniu wzięło udział 20 pacjentów z BMI powyżej 28, z czego 19 z nich ukończyło badanie. Otrzymywali oni 200 U lub 300 U toksyny botulinowej w 20 iniekcjach bezpośrednio w ścianę żołądka. Ocenę masy ciała oraz wybranych parametrów przeprowadzono po 1, 4 i 12 tygodniach od zabiegu. W przypadku obu zastosowanych dawek, obserwowano u pacjentów zmniejszenie masy ciała i BMI, wydłużenie czasu opróżniania żołądka oraz zmniejszenie stężenia triglicerydów we krwi [26]. Natomiast w innych badaniach klinicznych nie obserwowano korzystnego wpływu toksyny botulinowej na masę ciała i czas opróżniania żołądka [27, 28]. Najnowsze badania wskazują również na brak jej skuteczności w zmniejszaniu wagi przed operacjami u osób bardzo otyłych [29]. Te sprzeczne doniesienia mogą wynikać z różnic dotyczących miejsc podania toksyny, zastosowanych dawek oraz kryteriów doboru pacjentów. Ponadto, ograniczeniem w leczeniu otyłości toksyną botulinową jest stosunkowo jej krótki czas działania oraz brak danych dotyczących odległych działań niepożądanych. Dlatego również w tym przypadku istnieje potrzeba poszerzenia badań i przeprowadzenia ich na zdecydowanie większej liczbie pacjentów [30].

U osób otyłych zaobserwowano również korzystne działanie toksyny botulinowej w leczeniu szczeliny odbytu będącej skutkiem ubocznym leczenia otyłości metodą wyłączenia żółciowo-trzustkowego, polegającej na skróceniu długości przewodu pokarmowego, w tym znacznej części żołądka oraz jelita cienkiego. Szczelina odbytu to bolesne, podłużne pęknięcie błony śluzowej końcowego odcinka odbytu, któremu towarzyszy zaburzenie motoryki zwieraczy. Toksynę botulinową typu A podano 59 pacjentom w dawkach jednorazowych 20–50 IU. Po 2 miesiącach od zabiegu u ponad połowy pacjentów obserwowano poprawę stanu zdrowia związaną z wytworzeniem się blizny [31].

Wymienione wskazania świadczą o ewolucji, jaką przeszła botulina. Substancja uważana za potencjalną truciznę, okazała się być ważnym lekiem w terapii wielu schorzeń, poprawiającym znacząco jakość życia pacjentów.

Otrzymano: 2018.10.03 · Zaakceptowano: 2018.10.15

Piśmiennictwo

- Wojas-Pelc A., Jaworek K.: Toksyna botulinowa – zastosowanie we współczesnej terapii dermatologicznej. *Lek wojsk.* 2003, 79(1): –8.
- Pirazzini M., Rossetto O., Eleopra R., Montecucco C.: Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev.* 2017, 69: 200–235.
- Mazurkiewicz-Pisarek A., Plucienniczak A.: Toksyna botulinowa – cudowna trucizna. *Biotechnologia* 2009, 2(85): 123–133.
- Drożdżyńska M., Sobieraj-Garbiak I., Chłasta A., Jastrzębska A.: Toksyna botulinowa i jej zastosowanie w medycynie. *Diagn Lab.* 2015, 51(2): 139–146.
- Wroński S.: Pęcherz nadreaktywny i nagłe nietrzymanie moczu – choroba jednostki czy choroba społeczeństwa. *Etiologia i leczenie. Przegl Urol.* 2010, 5: 5–15.
- Rechberger T., Miotła P., Skorupski P., Wróbel A., Tomaszewski J.: Jakość życia pacjentek z pęcherzem nadreaktywnym po zastosowaniu toksyny botulinowej – doniesienie wstępne. *Ginek Pol.* 2010, 81: 24–30.
- Jiang Y.H., Liao C.H., Tang D.L., Kuo H.C.: Efficacy and safety of intravesical onabotulinumtoxinA injection on elderly patients with chronic central nervous system lesions and overactive bladder. *PLoS One* 2014, 9(8): e105989.
- Mills R.R., Pagan F.L.: Patient considerations in the treatment of cervical dystonia: focus on botulinum toxin type A. *Patient Prefer Adherence* 2015, 9: 725–731.
- Wasiluk M.: *Medycyna estetyczna bez tajemnic*. PZWL, Wyd. 1 Warszawa, 2015, 84–85, 99–118.
- Tinastepe N., Küçük B.B., Oral K.: Botulinum toxin for the treatment of bruxism. *Cranio* 2014, 14: 2151090314Y0000000022.
- Escher C.M., Paracka L., Dressler D., Katja Kollwe K.: Botulinum toxin in the management of chronic migraine: clinical evidence and experience. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017, 10(2): 127–135.
- Aurora S.K., Dodick D.W., Turkel C.C., DeGryse R.E., Silberstein S.D., Lipton R.B., Diener H.C., Brin M.F., PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group: OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010, 30(7): 793–803.
- Diener H.C., Dodick D.W., Aurora S.K., Turkel C.C., DeGryse R.E., Lipton R.B., Silberstein S.D., Brin M.F., PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group: OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010, 30(7): 804–814.
- Wróblewska E.: Zastosowanie toksyny botulinowej w schorzeniach okulistycznych. *Mag lek okul.* 2007, 1: 46–49.
- Kruger Tillmann H.C., Wollmer M.A.: Depression – An emerging indication for botulinum toxin treatment. *Toxicon.* 2015, 107: 154–157.
- Finzi E., Wasserman, E.: Treatment of depression with botulinum toxin A: a case series. *Dermatol Surg* 2006, 32: 645–649.
- Wollmer M.A., Kalak N., Jung S., de Boer C., Magid M., Reichenberg J.S., Brand S., Holsboer-Trachsler E., Kruger T.H.: Agitation predicts response of depression to botulinum toxin treatment in a randomized controlled trial. *Front Psychiatry* 2014, 5–36.
- Finzi E., Rosenthal, N.E.: Treatment of depression with onabotulinumtoxinA: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Psychiatr Res.* 2014, 52: 1–6.
- Wollmer M.A., de Boer C., Kalak N., Beck J., Götz T., Schmidt T., Hodzic M., Bayer U., Kollmann T., Kollwe K., Sönmez D., Duntsch K., Haug M.D., Schedlowski M., Hatzinger M., Dressler D., Brand S., Holsboer-Trachsler E., Kruger T.H.: Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res.* 2012, 46: 574–581.
- Magid M., Reichenberg J.S., Poth P.E., Robertson H.T., LaViolette A.K., Kruger T.H., Wollmer M.A.: Treatment of major depressive disorder using botulinum toxin a: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2014, 75: 837–844.
- Chugh S., Chabria A., Jung S., Kruger T.H.C., Wollmer M.A.: Botulinum Toxin as a Treatment for Depression in a Real-world Setting. *J Psychiatr Pract.* 2018, 24(1): 15–20.
- Finzi E., Kels L., Axelowitz J., Shaver B., Eberlein C., Krueger T.H., Wollmer M.A.: Botulinum toxin therapy of bipolar depression: A case series. *J Psychiatr Res.* 2018, 104: 55–57.
- Gui D., De Gaetano A., Spada P.L., Viggiano A., Cassetta E., Albanese A.: Botulinum toxin injected in the gastric wall reduces body weight and food intake in rats. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000, 14(6): 829–834.
- Coskun H., Duran Y., Dilege E., Mihmanli M., Seymen H., Demirkol M.O.: Effect on gastric emptying and weight reduction of botulinum toxin-A injection into the gastric antral layer: an experimental study in the obese rat model. *Obes Surg.* 2005, 15(8): 1137–1143.
- Albani G., Petroni M.L., Mauro A., Liuzzi A., Lezzi G., Verti B., Marzullo P., Cattani L.: Safety and efficacy of therapy with botulinum toxin in obesity: a pilot study. *J Gastroenterol.* 2005, 40(8): 833–835.
- Li L., Liu Q.S., Liu W.H., Yang Y.S., Yan D., Peng L.H., Li L.Y., Meng J.Y., Wang X.D., Ke M.: Treatment of obesity by endoscopic gastric intramural injection of botulinum toxin A: a randomized clinical trial. *Hepatogastroenterology* 2012, 59(118): 2003–2007.
- García-Compeán D., Mendoza-Fuente E., Martínez J.A., Villarreal I., Maldonado H.: Endoscopic injection of botulinum toxin in the gastric antrum for the treatment of obesity. Results of a pilot study. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005, 29: 789–791.
- Junior A.C., Savassi-Rocha P.R., Coelho L.G., Sposito M.M., Albuquerque W., Diniz M.T., Paixao Ade M., Garcia F.D., Lasmar L.F.: Botulinum A toxin injected into the gastric wall for the treatment of class III obesity: A pilot study. *Obes Surg.* 2006, 16: 335–343.
- de Moura E.G.H., Ribeiro I.B., Frazão M.S.V., Mestieri L.H.M., de Moura D.T.H., Dal Bó C.M.R., Brunaldi V.O., de Moura E.T.H., Nunes G.C., Bustamante F.A.C., et al.: EUS-Guided Intra-gastric Injection of Botulinum Toxin A in the Preoperative Treatment of Super-Obese Patients: a Randomized Clinical Trial. *Obes Surg.* 2018, doi: 10.1007/s11695-018-3470-y.
- Pero R., Lorena Coretti L., Lembo F.: Botulinum Toxin A for Controlling Obesity. *Toxins* 2016, 8(10): E281.
- Vanella S., Brisinda G., Marniga G., Crocco A., Bianco G., Maria G.: Botulinum toxin for chronic anal fissure after biliopancreatic diversion for morbid obesity. *World J Gastroenterol.* 2012, 18(10): 1021–1027.