

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Portal der wissenschaftlichen Medizin

Diagnose und Therapie der Trigeminusneuralgie

Entwicklungsstufe: S1

**Federführend: Prof. Dr. Gudrun Goßrau, Dresden
Prof. Dr. Janne Gierthmühlen, Kiel**

**Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft
für Neurologie (DGN) und der Deutschen Migräne- und
Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte und Ärztinnen zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte und Ärztinnen rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis der Patientin/des Patienten und ihrer/seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version 1

AWMF-Versionsnr.: 7.0

Vollständig überarbeitet: 06.10.2023

Gültig bis: 05.10.2028

Kapitel: Kopfschmerzen und andere Schmerzen

Zitierhinweis

Goßrau G., Gierthmühlen J., et al., Diagnose und Therapie der Trigeminusneuralgie, S1-Leitlinie, 2023, In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJ)

Korrespondenz

Gudrun.Gossrau@ukdd.de

Janne.Gierthmuehlen@uksh.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Herausgeber

- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
- Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)
- Deutsche Gesellschaft für Funktionsdiagnostik und -therapie in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGFDT)
- Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA)
- Schweizerische Kopfschmerzgesellschaft (SKG)
- Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG)

Redaktionskomitee

- Prof. Dr. med. Rezvan Ahmadi, Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
- PD Dr. med., Dr. med. dent. Dominik A. Ettl, Universität Bern, Klinik für Rekonstruktive Zahnmedizin und Gerodontologie, Schweiz, European Academy of Orofacial Pain and Dysfunction
- PD Dr. med. Steffi Förderreuther, Neurologische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)
- PD Dr. med. Charly Gaul, Kopfschmerzzentrum Frankfurt/Main, Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)
- Prof. Dr. med. Eleni Gkika, Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
- PD Dr. med. Dennis Hedderich, MHBA, Neuroradiologie, Klinikum rechts der Isar der TU München, Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)
- Prof. Dr. Alfons Hugger, Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutsche Gesellschaft für Funktionsdiagnostik und -therapie in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGFDT)
- PD Dr. med. Tim Jürgens, KMG-Kliniken Güstrow, Universitätsklinikum Rostock, Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)

- Dr. rer. nat. Dipl.-Pharm. Dirk Keiner, Sophien- und Hufeland-Klinikum gGmbH, Weimar, Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA)
- Prof. Dr. med. Andreas Kleinschmidt, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Genf, Schweiz, Schweizerische Kopfschmerzgesellschaft (SKG)
- PD Dr. med. Stefan Leis, MME – Universitätsklinik für Neurologie, Christian-Doppler-Klinik, Universitätsklinikum der PMU Salzburg, Österreich, Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG)
- Dr. human. biol. Pamela Reißner, Klinische Pharmazeutin, Vitos Waldkrankenhaus Köppern, Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA)
- PD Dr. med. Ruth Ruscheweyh, Neurologische Klinik und Poliklinik mit Friedrich-Baur-Institut, LMU Klinikum, LMU München, Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)
- Prof. Dr. med. Volker Tronnier, Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)

Federführend

- Prof. Dr. med. Gudrun Goßrau, Interdisziplinäres Universitätsschmerzcenter, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)
- Prof. Dr. med. Janne Gierthmühlen, Interdisziplinäre Schmerz- und Palliativambulanz, Akutschmerzdienst, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Was gibt es Neues?

- Die internationale Klassifikation der Kopf- und Gesichtsschmerzen (ICHD-3) [1] unterscheidet in klassische, idiopathische und sekundäre Trigeminusneuralgie (TN).
- Die Rolle des MRT als obligate Zusatzdiagnostik der 1. Wahl bei Trigeminusneuralgie ist etabliert.
- Nicht jede enge Lagebeziehung zwischen N. trigeminus und Gefäßen führt zwangsläufig zu einer Trigeminusneuralgie, diagnostisch bedeutend scheint vor allem eine Verdrängung oder Atrophie des N. trigeminus auf der betroffenen Seite zu sein.
- **Medikamentöse Therapie:** Die Wirksamkeit von OnabotulinumtoxinA ist in mehreren RCTs belegt. Lacosamid könnte eine Alternative zu Phenytoin bei der Behandlung der akuten Exazerbation werden, qualitativ hochwertige Studien fehlen aber noch. Der Einsatz dieser Medikamente erfolgt jedoch außerhalb der Zulassung (off-label). Erenumab ist aktuell als nicht wirksam einzustufen.

- **Operative Therapie:** In einer aktuellen Metaanalyse zeigte sich bei 96% der Patienten/Patientinnen nach mikrovaskulärer Dekompression nach Jannetta (MVD) eine postoperative initiale Schmerzfreiheit [2].
- Der Erfolg der MVD korrelierte mit der Form der Trigeminusneuralgie (klassisch bzw. idiopathisch), dem Nachweis einer arteriellen Kompression und der Dauer der Schmerzanamnese (Zeitdauer bis zur Operation).
- Eine aktuelle Metaanalyse stellte keine altersspezifische Differenz der Effektivität und Komplikationsrate der MVD nach Jannetta fest.
- Neben der MVD und den ablativen Interventionen etablieren sich neue neuromodulative Stimulationsverfahren, für die es bislang jedoch nur Fallberichte und kleine Kohortenstudien gibt.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die Trigeminusneuralgie (TN) ist aufgrund ihrer prägnanten Symptomatik relativ leicht zu diagnostizieren: Nur wenn elektrisierend einschießende Schmerzen im Versorgungsgebiet des N. trigeminus im Vordergrund stehen und die Schmerzattacken triggerbar sind, ist die Diagnose zu stellen.
- Primär bedarf jede TN einer neurologischen und radiologischen Diagnostik. Differenzialdiagnostisch zur TN sind schmerzhafte Trigeminusneuropathien (TNP) zu berücksichtigen. TNP treten nicht selten nach zahnärztlichen Eingriffen auf, weshalb bei entsprechender Anamnese eine Evaluation beim Zahnarzt oder bei der Zahnärztin mit Expertise für orofaziale Schmerzen zu erwägen ist.
- Die radiologische Untersuchung sollte zum Ausschluss einer sekundären Trigeminusneuralgie sowie zur Beurteilung von N. trigeminus und Gefäß-Nerven-Konflikten im zisternalen Verlauf erfolgen (3D-T1 nativ und +KM, FLAIR, DWI, T2*, 3D-TOF-MRA) und eine dünnschichtige Hirnstammdarstellung beinhalten (T2 TSE, CISS, bFFE oder DRIVE**).
- Carbamazepin ist das Mittel der Wahl der medikamentösen Therapie bei Trigeminusneuralgie und ist zusammen mit Phenytoin auch das einzig zugelassene Medikament in der Therapie der TN.
- Oxcarbazepin besitzt eine vergleichbare Wirkung wie Carbamazepin, ist jedoch in Deutschland und Österreich nicht zugelassen für die Therapie der Trigeminusneuralgie (off-label).
- Ein Interaktionscheck mit allen weiteren angewendeten Arzneimitteln ist notwendig, insbesondere beim Einsatz von Carbamazepin und Phenytoin.
- Wichtige Medikamente der zweiten Wahl sind u.a. Gabapentin/Pregabalin, Lamotrigin, OnabotulinumtoxinA und Baclofen, Lidocain intranasal/intraoral, Topiramid (alle off-label).
- Zur Therapie von akuten Exazerbationen eignet sich z.B. Phenytoin i.v. (in-label), aber auch Lidocain intranasal/intraoral, Sumatriptan s.c. oder intranasal oder Pimozid (alle 2. Wahl, off-label). Es gibt auch erste Daten zur Wirksamkeit von Lacosamid (3. Wahl, off-label).

- Sekundäre Trigeminusneuralgien, die einer kausalen Therapie zugänglich sind, sollten primär kausal behandelt werden.
- Operative Therapieverfahren sollten bei unzureichender Wirkung der medikamentösen Prophylaxe bzw. bei intolerablen Nebenwirkungen erwogen und ggf. eingesetzt werden.
- Die Wahl des operativen Verfahrens richtet sich nach der Klassifikation bzw. der Genese der TN. Patientenwunsch, allgemeine Operations- und Narkoserisiken sollten erfasst und mitberücksichtigt werden.
- In der operativen Therapie der Trigeminusneuralgie gesichert wirksam sind die MVD nach Jannetta, perkutane Verfahren im oder am Ganglion Gasseri (temperaturgesteuerte Koagulation nach Sweet, Glycerinrhizolyse, Ballonkompression) und die radiochirurgische Behandlung mittels dediziert stereotaktischer Bestrahlungsgeräte (Kobalt-60-basiert: Gamma Knife; Linearbeschleuniger-basiert: CyberKnife, ZAP-X) oder mittels nicht dediziert stereotaktischer Radiotherapiegeräte, welche für stereotaktische Anwendungen benützt werden können (Novalis u.a.). Allerdings sind die radiochirurgischen Verfahren den klassischen operativen Verfahren im Hinblick auf Wirkungseintritt und Langzeitergebnisse unterlegen.
- Medizinisches Cannabis kann derzeit mangels Evidenz nicht empfohlen werden.

Ziele und Anwendungsbereich

Ziel dieser Leitlinie ist eine Optimierung der medikamentösen und operativen Behandlung der Trigeminusneuralgie. Die Leitlinie ist evidenzbasiert und eine Fortentwicklung der Leitlinie der DGN und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft [3]. **Abbildung 1** zeigt den klinischen Pfad.

Zielgruppe

FÄ f. Neurologie, FÄ mit der Zusatzbezeichnung „Spezielle Schmerztherapie“, MKG-Chirurgen/-Chirurginnen und Neurochirurgen/-chirurginnen, Zahnärzte/Zahnärztinnen sowie zur Information für Hausärzte/-ärztinnen, HNO-Ärzte/-Ärztinnen und Augenärzte/-ärztinnen

Patientenzielgruppe

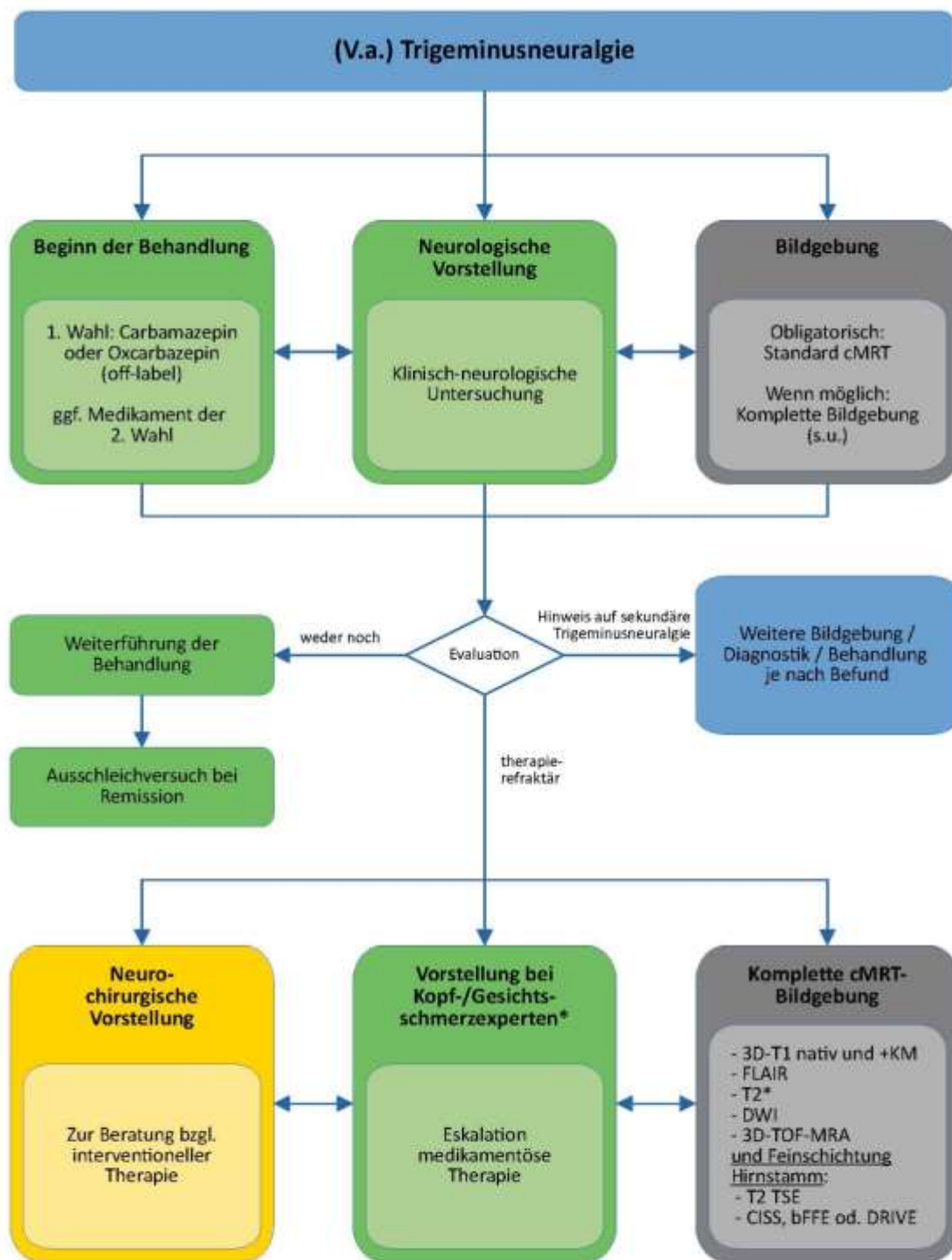
Erwachsene

Versorgungskoordination

- ambulant, stationär, teilstationär
- Diagnostik, Therapie, Rehabilitation
- spezialärztliche Versorgung

Schlüsselwörter

Trigeminusneuralgie, Trigeminusneuropathie, mikrovaskuläre Dekompression, stereotaktische Radiochirurgie, Thermokoagulation, Janetta-Operation, Gefäß-Nerven-Konflikt



Flowchart 1: Management der Trigeminusneuralgie

* z.B. unter www.dmkg.de, www.oeksg.at, www.headache.ch

Abbildung 1: Management der Trigeminusneuralgie

Inhalt

1	Einführung	9
2	Diagnosekriterien und Klassifikation (ICD-11-, IHS- und ICOP- Kriterien)	9
3	Pathophysiologie	13
4	Diagnostik	14
4.1	Anamnese und klinische Untersuchung	14
4.2	Zusatzdiagnostik (psychophysische und elektrophysiologische Diagnostik, Bildgebung).....	16
4.3	Differenzialdiagnose	18
5	Therapie	20
5.1	Pharmakotherapie der Trigeminusneuralgie	20
5.2	Invasive Therapie der Trigeminusneuralgie	34
5.3	Neuromodulative Verfahren	39
5.4	Weitere Therapien	40
6	Besonderheiten Österreich und Schweiz	41
7	Finanzierung der Leitlinie	41
8	Verfahren zur Konsensfindung	41
9	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege	41
10	Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	42
	Anhang	43
	Literatur	65

1 Einführung

Die Ursachen von Gesichtsschmerzen sind vielfältig. Die Trigeminusneuralgie (TN) ist aufgrund ihrer prägnanten Symptomatik relativ leicht zu diagnostizieren. Zur Diagnosestellung muss obligat ein einschließender elektrisierender Schmerz im Trigeminusversorgungsgebiet vorliegen.

Europäische Studien zeigen eine Lebenszeitprävalenz der TN von 0,16 bis 0,7% und eine Inzidenz von 4 bis 42 pro 100.000 Personenjahre [4],[5],[6],[7]. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (60% versus 40%). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 53–57 Jahre [8],[9]. Studien zur TN in der Kindheit und familiäres Auftreten der TN weisen auf eine genetische Komponente als ein möglicher pathophysiologischer Baustein hin. Der Verdacht einer sekundären Form der TN ergibt sich, wenn die Symptome erstmals bei jüngeren Patienten/Patientinnen oder bilateral auftreten oder von Sensibilitätsstörungen begleitet sind.

In den letzten zehn Jahren wurden neue Erkenntnisse über die Symptomatik, die Pathophysiologie und die Behandlung der TN gewonnen, die neben einer Änderung der Klassifizierung der Erkrankung auch zur notwendigen Überarbeitung der Leitlinie geführt haben.

2 Diagnosekriterien und Klassifikation (ICD-11-, IHS- und ICOP-Kriterien)

In den überarbeiteten Diagnosekriterien der ICD-11 [10], der III. Edition der Internationalen Kopfschmerzklassifikation (ICHD-3) [1] und der Internationalen Klassifikation orofazialer Schmerzen (ICOP) [11] stimmen die wesentlichen Kriterien der TN überein, insbesondere besteht Übereinkunft, dass die Diagnose klinisch zu stellen ist, zur Abklärung der Ursache jedoch zusätzliche Untersuchungsverfahren notwendig sind.

Die Internationale Kopfschmerzklassifikation und die Internationale Klassifikation orofazialer Schmerzen klassifizieren Schmerzen, die auf eine Läsion oder Erkrankung des N. trigeminus zurückzuführen sind, in 2 Hauptgruppen: die Trigeminusneuralgien und die schmerzhaften Trigeminusneuropathien. Grundsätzlich erfolgt die Diagnose in zwei Schritten: zunächst klinisch anhand der jeweils typischen Beschwerdeschilderung und dann anhand der Ergebnisse ergänzender Untersuchungen.

Für eine Trigeminusneuralgie sind – ungeachtet ihrer Genese – wiederkehrende paroxysmale, kurze, nur Sekundenbruchteile bis maximal 2 Minuten anhaltende, einseitige Schmerzattacken typisch. Sie sind in aller Regel streng begrenzt auf das Versorgungsgebiet eines oder mehrerer Äste des N. trigeminus – meist im Versorgungsgebiet des 2. und 3. Trigeminusastes [8],[12],[13],[14], haben eine hohe Schmerzintensität und einen stromstoßartigen, einschließenden, stechenden oder scharfen Charakter. Die Attacken treten spontan oder ausgelöst durch vorangegangene harmlose Reize wie Kauen, Sprechen, Schlucken oder Berührung im betroffenen Versorgungsbereich des N. trigeminus auf (**Tabelle 1**). Bei starker Schmerzintensität löst der Schmerz häufig eine Kontraktion der Gesichtsmuskeln auf der betroffenen Seite aus (*Tic douloureux*). Zwischen den Attacken besteht bei

den meisten Patienten/Patientinnen Schmerzfreiheit, ein Teil der Patienten/Patientinnen beschreibt jedoch einen dumpfen Dauerschmerz niedriger Intensität im Territorium der Schmerzattacken. Die TN kann ohne offensichtliche Ursache auftreten oder Resultat einer anderen Erkrankung sein. Die Frequenz der Attacken reicht bis zu Hunderten pro Tag, die Attacken können wochen- oder monatelang täglich auftreten, es gibt aber auch jahrelange Schmerzremissionen. Die Häufigkeit, Dauer und Intensität der Schmerzattacken kann mit der Zeit zunehmen [15].

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der Trigeminusneuralgie nach ICHD-3

A.	Wiederkehrende paroxysmale unilaterale Gesichtsschmerzattacken im/in den Versorgungsbereich(en), die einen Ast oder mehrere Äste des N. trigeminus betreffen, ohne Ausstrahlung darüber hinaus, die die Kriterien B und C erfüllen
B.	Der Schmerz weist alle der folgenden Charakteristika auf: <ol style="list-style-type: none"> 1. Dauer zwischen einem Sekundenbruchteil bis zu 2 Minuten 2. starke Intensität 3. stromstoßartige, einschießende, stechende oder scharfe Qualität
C.	Schmerzen, ausgelöst durch normalerweise nicht schmerzhaft Reize im betroffenen Versorgungsbereich des N. trigeminus
D.	Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose

Der Terminus *klassische Trigeminusneuralgie (TN)* ist dabei für Neuralgien reserviert, die auf einer neurovaskulären Kompression beruhen. Dabei ist nur dann von einer relevanten neurovaskulären Kompression auszugehen, wenn mittels spezieller MRT-Sequenzen (s.u.) oder während eines chirurgischen Eingriffs eine Atrophie oder Verdrängung der Wurzel des N. trigeminus festgestellt wurde [12],[16],[17]. Der alleinige Gefäß-Nerven-Kontakt gilt nicht als hinreichend, da ein Kontakt zwischen einem Blutgefäß und dem Trigeminusnerv und/oder der Wurzel des Trigeminusnervs bei bildgebenden Untersuchungen an gesunden Probanden/Probandinnen ohne Trigeminusneuralgie nicht selten ist.

Am häufigsten treten die Attacken bei der klassischen TN im Versorgungsbereich des zweiten oder dritten Astes auf. Da bei manchen Patienten/Patientinnen begleitend anhaltende oder fast kontinuierlich anhaltende Schmerzen im betroffenen Versorgungsgebiet auftreten, kann weiter zwischen der klassischen TN mit rein paroxysmalem Verlauf und der TN mit Dauerschmerz unterschieden werden. Einen großen Teil der für Gesichtsschmerzen verantwortlichen Diagnosen macht mit 9,5% die klassische TN aus [18].

Der Terminus *sekundäre Trigeminusneuralgie* bleibt den Neuralgien vorbehalten, für die eine andere kausale Ursache als ein Gefäß-Nerven-Kontakt nachgewiesen werden kann. Mittels Routinebildgebung lassen sich bei bis zu 15% der Patienten/Patientinnen andere Ursachen als ein Gefäß-Nerven-Konflikt nachweisen [19]. Als häufige Ursachen sind die Multiple Sklerose, ein Tumor im Kleinhirnbrückenwinkel oder eine AV-Malformation zu nennen [20]. Auch sekundäre TN können rein paroxysmal auftreten oder begleitet sein von anhaltenden Schmerzen. Bei der sekundären TN lassen sich häufig sensible Veränderungen wie z.B. eine Hypästhesie oder Hypalgesie bei der Untersuchung nachweisen. Die Wahrscheinlichkeit für eine sekundäre Neuralgie ist bei jüngeren

Patienten/Patientinnen, bei bilateralen Neuralgien und Nachweis von Sensibilitätsstörungen im Versorgungsbereich des betroffenen Trigeminusastes erhöht [21],[19]. In verschiedenen klinischen Studien wurde der Anteil eines Befalls des N. ophthalmicus (1. Ast des Trigeminusnervs) bei der klassischen Trigeminusneuralgie von 19 bis 32%, bei der symptomatischen Trigeminusneuralgie von 13 bis 27% ermittelt [21]. Zwischen 4,0 und 6,3% der Patienten/Patientinnen mit Multipler Sklerose entwickeln zu Beginn oder im Verlauf der Erkrankung eine Trigeminusneuralgie [22],[23]. Umgekehrt machen Patienten/Patientinnen mit einer Multiplen Sklerose etwa 2,5% der Patienten/Patientinnen mit einer Trigeminusneuralgie aus. Zu beachten ist, dass gelegentlich auch eine beginnende Zahnpulpitis oder eine vertikale Zahnfraktur mit blitzartig einschließenden dentalen Schmerzen imponieren kann, weshalb zumindest eine zahnärztliche Vorstellung empfohlen ist.

Liefert die Zusatzdiagnostik keinen pathologischen Gefäß-Nerven-Kontakt bzw. zwar einen solchen, jedoch ohne Belege für morphologische Veränderungen (d.h. Atrophie oder Verdrängung) der Nervenwurzel, und keine Veränderung oder Grunderkrankung, die bekanntermaßen eine Neuralgie verursachen kann, liegt eine *idiopathische Trigeminusneuralgie* vor. Auch hier wird wieder zwischen der rein paroxysmalen Verlaufsform und der Neuralgie mit Dauerschmerzen differenziert. **Tabelle 2** zeigt eine Übersicht der Klassifikation der TN/TGN mit dazugehörigen Befundkonstellationen.

Tabelle 2: Klassifikation der Trigeminusneuralgie und Differenzialdiagnose schmerzhafte Trigeminusneuropathie

Klassische Trigeminusneuralgie	Sekundäre Trigeminusneuralgie	Idiopathische Trigeminusneuralgie	Schmerzhafte Trigeminusneuropathie
Wiederkehrende paroxysmale einseitige Gesichtsschmerzattacken, die die Kriterien für eine Trigeminusneuralgie erfüllen (Tab. 1)			Gesichtsschmerz im/in den Versorgungsbereich(en) eines oder mehrerer Äste des N. trigeminus, der durch eine andere Erkrankung verursacht wird
Paroxysmal mit oder ohne anhaltenden Dauerschmerz			Üblicherweise Dauerschmerz oder annähernder Dauerschmerz, kurze paroxysmale Schmerzattacken können auftreten, jedoch nicht vorherrschend
Neurovaskuläre Kompression mit morphologischen Veränderungen der Wurzel des Trigeminusnervs	Nachgewiesene Grunderkrankung, die die Neuralgie verursachen kann (MRT)	Keine Auffälligkeiten im MRT (Ausschluss klassische oder sekundäre Trigeminusneuralgie)	Hinweis auf neuronale Schädigung, neuropathische Schmerzen (brennender oder nadelstichtartiger Dauerschmerz, sensible Defizite, Hyperalgesie/Allodynie)

Im Gegensatz zur TN ist das Leitsymptom einer *schmerzhafte Trigeminusneuropathie* (TNP) ein Dauerschmerz oder annähernd dauerhaft vorhandener Schmerz von brennendem, drückendem oder nadelstichtartigem Charakter (vergleiche auch AWMF-Leitlinie zur Diagnostik und nicht

interventionellen Therapie neuropathischer Schmerzen, [24]). Zusätzlich können überlagert paroxysmale Schmerzattacken auftreten, sie sind jedoch im Gegensatz zur TN nicht der vorherrschende Schmerztyp (**Tabelle 2**). Eine Trigeminusneuropathie wird in der Regel durch ein Trauma oder eine Erkrankung verursacht, die zu einer neuronalen Schädigung geführt hat. Dies zeigt sich klinisch durch sensible Defizite und/oder das Auftreten sensibler sogenannter Plusssymptome (Hyperalgesie, Allodynie) im Versorgungsbereich des N. trigeminus. Bei einer mechanischen Allodynie wird die Berührung der Haut im Schmerzareal schmerzhaft empfunden. Dagegen ist die Triggerzone bei der TN dadurch gekennzeichnet, dass sich durch Berührung die typischen Schmerzattacken auslösen lassen, was nicht der klassischen Definition einer mechanischen Allodynie entspricht. Hinsichtlich der Ätiologie unterscheidet die Klassifikation bei den Neuropathien zwischen der schmerzhaften Trigeminusneuropathie, zurückzuführen auf eine akute Herpes-zoster-Infektion, der postherpetischen Trigeminusneuropathie, der posttraumatischen Trigeminusneuropathie, anderen ätiologisch zuordenbaren Erkrankungen wie z.B. einer Multiplen Sklerose oder raumfordernden Läsion und idiopathischen Trigeminusneuropathien. Länger als sechs Monate anhaltende neuropathische Schmerzen treten nach Zahnwurzelbehandlungen in bis zu 10% der zahnärztlichen Eingriffe auf [25]. Die Differenzierung einer schmerzhaften Trigeminusneuropathie von der sekundären Trigeminusneuralgie gelingt durch die Anamnese (vorangehendes Trauma) bzw. durch das klinische Bild (brennender Spontanschmerz, evozierter Schmerz und Vorliegen sensibler Defizite bei der Trigeminusneuropathie, **Tabelle 2**). Bezüglich der TNP verweisen wir auf die Leitlinie zur Diagnose und nicht interventionellen Therapie neuropathischer Schmerzen (AWMF-Registernummer 030-114). Zu bedenken ist, dass es durch die Schädigung einzelner peripherer Äste des N. trigeminus zu Schmerzsyndromen kommen kann, die lokalisiert im Bereich des peripheren Nervenastes vorliegen und somit nicht das gesamte Gebiet eines kompletten Hauptastes betreffen. Hierzu zählen z.B. die Auriculotemporalisneuralgie (Endast von V3) oder die Nasoziliarisneuralgie (Endast von V1). Hier sollten sekundäre Ursachen im Innervationsgebiet des jeweiligen Nervenastes ausgeschlossen werden.

Weitere klinische Aspekte

Im Verlauf der TN gibt es Phasen der Remission über wenige Tage bis zu mehreren Jahren, in denen auch die Dauermedikation reduziert bzw. pausiert werden kann [26]. Zudem variieren TN und TNP im Schweregrad. Interindividuell sind Attackenfrequenzen unterschiedlich, treten Attacken nur getriggert oder auch spontan auf, variieren Schmerzcharakteristika wie Dauer und Intensität der Paroxysmen im Verlauf der Erkrankung. In diesem Zusammenhang sind basale Alltagsaktivitäten wie Gesicht waschen, Zähne putzen oder essen und sprechen in unterschiedlichem Ausmaß eingeschränkt. Im Zusammenhang mit dem oft hohen Grad der Behinderung von Alltagsaktivitäten spielt auch die Aufklärung der Patienten/Patientinnen eine wichtige Rolle. Hier soll die Ursache der Schmerzattacken als Erkrankung des Nervensystems erklärt werden und explizit darauf hingewiesen werden, dass eine TN nicht durch eine Zahnextraktion zu behandeln ist. Weiterhin ist es für Patienten/Patientinnen wichtig, verschiedene Möglichkeiten der Therapie zu kennen. Besonders im Fall eines unzureichenden Ansprechens auf Medikamente oder bei schwer tolerierbaren Nebenwirkungen ist hier auch die Information zu operativen Verfahren wichtig. Nicht zuletzt sollen die psychosozialen Effekte chronischer Schmerzen überprüft und erforderliche supportive Therapien

eingeleitet werden. Hilfreich zur Erfassung der Alltagseinschränkungen aufgrund der TN und zur Beurteilung der Therapieeffekte kann ein Kopfschmerztagebuch sein, in dem die Betroffenen die Attackenfrequenz erfassen

(https://dmkg.de/files/Kopfschmerzkalender_PDF/Trigeminuskopfschmerzkalender_DEUTSCH_18.3.2021.pdf).

3 Pathophysiologie

Die Symptomatik der TN ist unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung, d.h. für sekundäre/klassische/idiopathische TN sehr ähnlich. Viele Studien weisen übereinstimmend auf eine Pathologie an der Eintrittszone des N. trigeminus in den Hirnstamm hin, verursacht durch ein komprimierendes Gefäß oder einen Tumor [12],[27],[28]. Diese Region, die sogenannte Transitionalzone (TZ), ist besonders vulnerabel, da hier die periphere Myelinisierung (Schwanzzellen) in die zentrale Myelinisierungsform (Oligodendrozyten) übergeht [29],[30]. Biopsien der komprimierten Nerveneintrittszone zeigen De-, Dys- und Remyelinisierung sowie die direkte Aneinanderlagerung von demyelinisierten Axonen, die eine ephaptische Übertragung von Erregung zwischen Axonen ermöglicht [31],[32]. Demyelinisierte Afferenzen generieren ektope Impulse, die zu spontanen Schmerzattacken führen [33]. Unter anderem wird eine ephaptische Erregungsleitung zwischen demyelinisierten A β - und A δ -Fasern als Ursache der berührungsinduzierten Schmerzen vermutet [34]. Neurophysiologische Studien mit evozierten Potenzialen und QST-Studien unterstützen die Pathogenese der Kompression, da nach mikrovaskulärer Dekompressionsoperation eine Normalisierung der sensorischen Parameter einsetzt [35],[36].

Für die idiopathische TN reichen die pathophysiologischen Ansätze von Mutationen neuronaler spannungsabhängiger Natriumkanäle (NaV 1.3, 1.6, 1.7, 1.8) bis hin zu unspezifischen Entzündungsherden im Hirnstamm [37],[38],[39],[40]. Noch nicht geklärt ist die Ursache des Dauerschmerzes, der bei einigen Patienten/Patientinnen auftritt. Hier werden zentrale Sensibilisierungsmechanismen aufgrund der häufig beobachteten mechanischen und thermischen Hyperalgesie/Allodynie, eine verstärkte trigeminale nozizeptive Verarbeitung aufgrund einer größeren Amplitude und kürzerer Latenzen schmerzbezogener Potenziale sowie eine reduzierte deszendierende Schmerz-inhibition diskutiert [41],[42],[43].

Weiterhin zeigten Studien, dass Patienten/Patientinnen mit TN und begleitendem Dauerschmerz eine Atrophie der Trigeminuswurzel aufweisen. Diese partielle Deafferenzierung deutet auf eine pathologische Spontanaktivität zentraler Trigeminusneurone als Schmerzursache hin [44]. In Übereinstimmung damit konnten auch direkte Auswirkungen des Ausmaßes der Atrophie des Trigeminusnervs auf die vom Patienten oder von der Patientin berichtete Schmerzintensität gezeigt werden [45]. Interessanterweise korreliert die Atrophie des Nervus trigeminus nicht mit der Dauer der Erkrankung. Vielmehr kann sie offenbar früh im Erkrankungsverlauf auftreten, vermutlich aufgrund der besonderen Situation der Nerveneintrittszone mit fehlendem Bindegewebe [44].

4 Diagnostik

Die Diagnose stützt sich primär auf die typische Anamnese und den neurologischen Untersuchungsbefund [16]. Weiterführende Untersuchungen dienen dem Ausschluss einer sekundären Ursache bzw. der Planung der weiteren Therapie (**Abbildung 1**).

4.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Eine gute und ausführliche Anamnese erleichtert die Diagnose (**Abbildung 2**, [16]). Wie bei allen Gesichts- und Kopfschmerzen sollte die Anamnese den zeitlichen Beginn der Schmerzen (akut, langsam beginnend über Minuten/Stunden/Tage/Monate, Progredienz), die Dauer der Symptomatik (Sekunden/Minuten/Stunden/Tage) und die Häufigkeit des Auftretens, die Lokalisation (beidseitig, einseitig, gebunden an das Versorgungsgebiet eines oder mehrerer Trigeminusäste), die Intensität (z.B. mit der numerischen Analogskala), den Schmerzcharakter (stechend, blitzartig etc.), auslösende bzw. verstärkende und ggf. lindernde Faktoren, Begleitsymptome, Vorerkrankungen und bisher durchgeführte Diagnostik und deren Befunde sowie die aktuelle Therapie und mögliche Vortherapien erfassen. Hier eignet sich der Deutsche Schmerzfragebogen (erhältlich über die Deutsche Schmerzgesellschaft e. V.), der neben den Schmerzcharakteristika auch psychosoziale Faktoren erfasst. Bei fehlendem Nachweis einer eindeutigen Zahnpathologie ist von zahnärztlichen Therapieansätzen als „Ausschlussdiagnostik“ nachdrücklich abzuraten, besonders wenn Patienten/Patientinnen, deren Angehörige und gelegentlich auch Behandelnde nach dem Motto „Nichts unversucht lassen“ zu Eingriffen drängen. Oft induzieren solche Prozedere zusätzlich neuropathische Schmerzen und komplizieren so das ursprüngliche Beschwerdebild.

Bei Auftreten der Symptomatik mit sensorischen Auffälligkeiten sollte an eine sekundäre Trigeminusneuralgie oder eine Trigeminusneuropathie gedacht werden. Ursächlich können hier sowohl ZNS-Erkrankungen sein, die die Trigeminuskerngebiete oder die zentralen trigeminalen Bahnen betreffen, als auch Erkrankungen im peripheren Verlauf des Nervs z.B. im Rahmen von Gesichtsverletzungen, Augenerkrankungen, Erkrankungen der Nasennebenhöhlen oder des Mundraums einschließlich der Zähne.

Entsprechend sollte bei der Untersuchung ein Fokus auf einem neurologischen Status mit detailliertem Hirnnervenstatus sowie der Beurteilung der Schleimhäute und des Zahnstatus liegen, ggf. sollte auch eine zahnärztliche Untersuchung erfolgen.

Modifiziert nach Cruccu et al. 2016

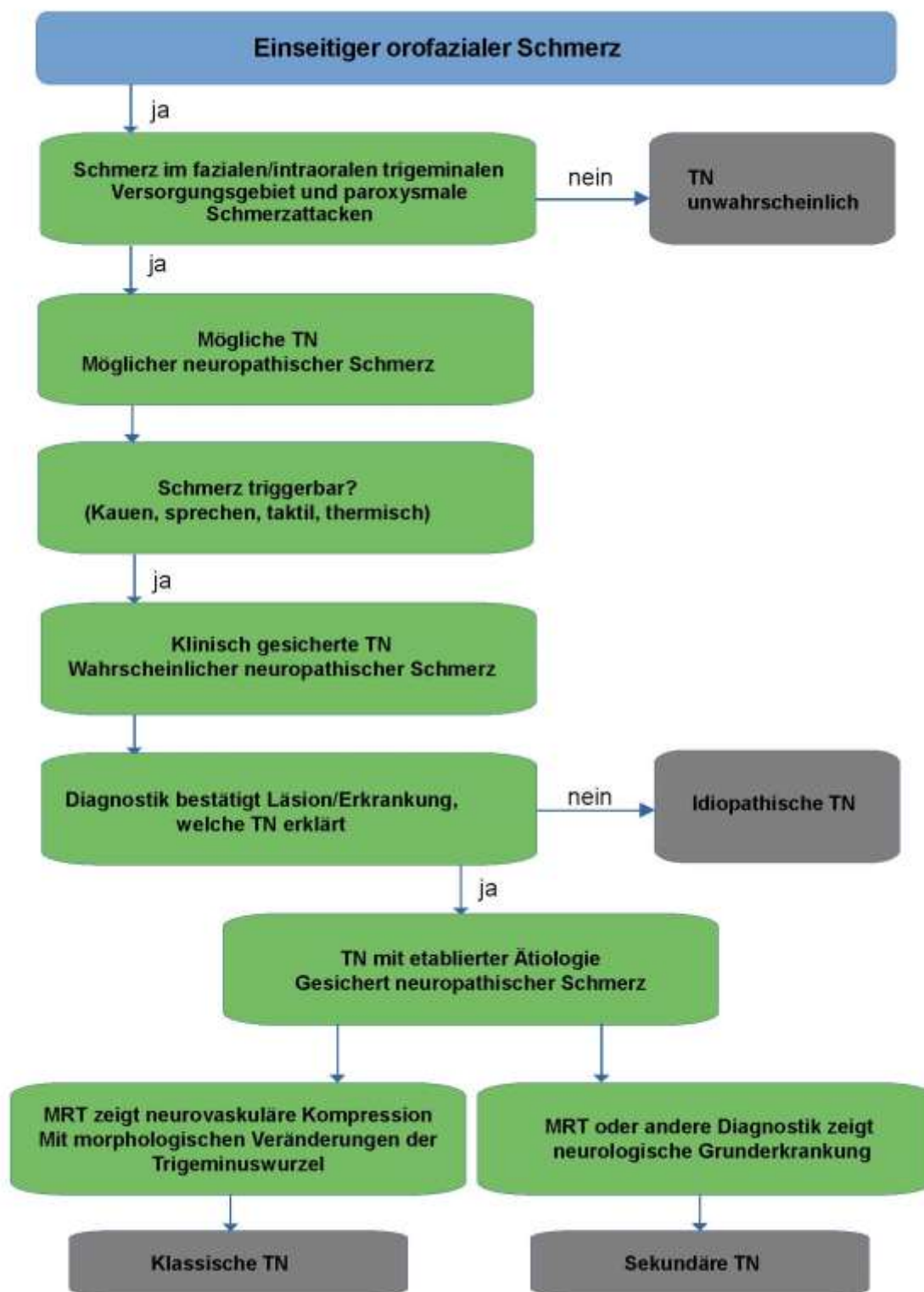


Abbildung 2: Anamnese und klinische Untersuchung

4.2 Zusatzdiagnostik (psychophysische und elektrophysiologische Diagnostik, Bildgebung)

Elektrophysiologische Untersuchungen des N. trigeminus wie der Blinkreflex, der Masseterreflex oder somatosensorisch evozierte Potenziale haben bei der TN aufgrund der guten bildgebenden Diagnostik praktisch keine Bedeutung mehr, da die artdiagnostische Zuordnung der strukturellen Trigeminienschädigung am sichersten über die MRT-Bildgebung zu leisten ist (**Abbildung 2**). Sie eignen sich vor allem bei Patienten/Patientinnen, bei denen eine kraniale Bildgebung (insbesondere cMRT) nicht möglich ist, oder zum Nachweis einer Trigemini-neuropathie bzw. einer sekundären Trigemini-neuralgie, da sie vor allem einen Funktionsverlust nachweisen. Demgegenüber können andere Verfahren, wie z.B. die quantitativ-sensorische Testung (QST, [46]), neben einem Funktionsverlust auch Zeichen der Sensibilisierung des nozizeptiven Systems nachweisen. Die QST ist allerdings ein psychophysikalisches Verfahren, d.h. von der Mitarbeit des/der Patienten/Patientin abhängig. In der täglichen Praxis reichen jedoch meist Hinweise aus Schmerzanamnese und klinischer Bedside-Untersuchung aus, um eine Neuropathie diagnostizieren zu können.

Der erste Schritt der bildgebenden Diagnostik mittels MRT dient also zum Ausschluss einer sekundären Trigemini-neuralgie. Bei der Erstdiagnose sollte daher eine kraniale MRT – idealerweise mit zusätzlicher Dünnschichtdarstellung des N. trigeminus mit und ohne Kontrastmittel (**Tabelle 3**) – durchgeführt werden. Häufige Ursachen einer sekundären Trigemini-neuralgie sind raumfordernde Tumoren des Kleinhirnbrückenwinkels, Multiple Sklerose und arteriovenöse Malformationen. Die Dünnschichtdarstellung des Hirnstamms mit Eintrittszone des N. trigeminus liefert ein hochauflöstes, sehr kontrastreiches 3-D-Bild der Schädelbasis und der Hirnnerven und kann somit die Lagebeziehung des N. trigeminus zu den umgebenden vaskulären Strukturen, d.h. etwaige Gefäß-Nerven-Konflikte, aufdecken. Sollte eine Kontraindikation für eine MRT vorliegen, kann eine hochauflöste CT-Angiographie zur Beurteilung der intrakraniellen Blutgefäße und deren Lagebeziehung zum N. trigeminus durchgeführt werden. Hervorzuheben ist, wie bereits oben erwähnt, dass nicht jede enge Lagebeziehung zwischen N. trigeminus und Gefäßen zwangsläufig zu einer Trigemini-neuralgie führt. So konnten Gefäß-Nerven-Kontakte bei gesunden Kontrollen in 32% und auf der kontralateralen (nicht symptomatischen) Seite von Patienten/Patientinnen mit Trigemini-neuralgie in 49% mittels hochauflösender MRT identifiziert werden [47].

Tabelle 3: Empfohlene MR-Sequenzen zur lokalen Beurteilung des N. trigeminus bei (nicht sekundärer) Trigeminusneuralgie

Allgemeine Beschreibung	Geläufige Sequenznamen und -abkürzungen	Auflösung	Indikation
stark T2-gewichtete Sequenz mit hoher, isotroper Ortsauflösung. Basierend entweder auf balanced Steady-State Free Precession- oder 3D Turbo Spin Echo (TSE)-Technik	<u>bSSFP:</u> CISS (constructive inference in steady state, Siemens) FIESTA-C (Fast Imaging Employing Steady-state Acquisition-CISS, GE) bFFE (balanced Fast Field Echo, Philips) <u>3D-TSE:</u> RESTORE (Siemens) Fast Recovery Fast Spin Echo (GE) DRIVE (DRIVE Equilibrium, Philips) T2*	isotrope Auflösung Voxelgröße < 1mm ³	anatomische Beurteilung des zisternalen Verlaufs des N. trigeminus, Lagebeziehung insbesondere zu vaskulären Strukturen Detektion von Hämorrhagien, Hämosiderin
kontrastmittelfreie, hochaufgelöste Darstellung der intrakraniellen Arterien	TOF (time of flight)	0,8–1 mm isotrop	Differenzierung zwischen arteriellen und venösen Gefäßstrukturen. Ggf. Fusion mit T2-gewichteter Sequenz
hochaufgelöste, kontrastmittelgestützte, T1-gewichtete Sequenz (idealerweise auch nativ akquiriert)	FLASH (Fast low angle shot, Siemens) SPGR (Spoiled Gradient Echo, GE) T1-FFE (Fast Field Echo, Philips)	1 mm isotrop	Detektion einer Kontrastmittelaufnahme an einem möglichen Gefäßnervenkontakt. Präoperative Planung

Angegeben sind die gängigsten Sequenznamen der Hersteller Siemens Healthineers, General Electric (GE) und Philips aus Gründen der Übersichtlichkeit, weitere Hersteller bieten äquivalent einzuschätzende Sequenzen an.

Anatomische Untersuchungen zur Lokalisation der Transitionalzone (TZ, siehe auch Pathophysiologie) des N. trigeminus beim Menschen ergaben Werte zwischen 2,5 mm und 4 mm, gemessen ab dem Nerveneintritt in den Pons [29],[48]. **Als praktischer Cut-off für die Lage der TZ (und zur Vorhersage eines symptomatischen Gefäß-Nerven-Kontakts) bewährte sich ein Wert < 3 mm, gemessen ab dem Pons [49], wobei auch ein Gefäß-Nerven-Kontakt außerhalb der TZ mit Symptomen assoziiert sein kann.**

Als weitere diagnostisch bedeutende Zeichen sind eine Verdrängung oder Atrophie des N. trigeminus auf der betroffenen Seite zu nennen [12],[16],[17]. Pathologische Veränderungen am N. trigeminus konnten auch mittels Diffusions-Tensor-Imaging (DTI) in Form einer verringerten Fraktionalen Anisotropie (FA) nachgewiesen werden. Die DTI gehört allerdings bislang nicht zur Routinebildgebung [50],[51]. Zur Einteilung des Schweregrads des Gefäß-Nerven-Kontakts wurde eine semiquantitative Skala von 0–3 vorgeschlagen [52]:

- Grad 0: kein Gefäß-Nerven-Kontakt
- Grad 1: einfacher Gefäß-Nerven-Kontakt ohne Verlagerung des Nervis
- Grad 2: Gefäß-Nerven-Kontakt mit Verlagerung des Nervis ohne oder mit geringer Strukturänderung des Nervis
- Grad 3: ausgeprägte Strukturänderung und Atrophie des Nervis

Die Akquisition der 3-D-CISS nach Kontrastmittelgabe führte dabei häufig zu einer höheren Klassifizierung des Gefäß-Nerven-Kontakts und zu einer verbesserten Vorhersage des klinischen Ansprechens nach mikrovaskulärer Dekompression [52].

Trotz der Tatsache, dass das Vorliegen einer neurovaskulären Kompression ein positiver Hinweis für das Ansprechen auf eine mikrovaskuläre Dekompression (MVD) ist [53], sind die prognostischen Möglichkeiten der MRT hinsichtlich des klinischen Ansprechens nach MVD sicherlich kritisch zu bewerten. Einerseits liegt wie oben beschrieben bei einem signifikanten Anteil von asymptomatischen Personen ein Gefäß-Nerven-Kontakt vor, andererseits kann die MVD auch ohne im MRT nachgewiesenen Gefäß-Nerven-Kontakt (innerhalb oder außerhalb der TZ) zu einer klinischen Besserung führen [47].

Aufgrund neuester Weiterentwicklungen der Hardware und der Sequenztechnik kann der N. trigeminus auch distal des zisternalen Verlaufs dargestellt werden [54]. Insbesondere bei Verdacht auf eine isolierte Schädigung eines Trigeminusastes oder nach einer zahnmedizinischen Behandlung kann die Überweisung in ein (neuro-)radiologisches Zentrum zur MR-Tomographie der Kopf-Hals-Region sinnvoll sein.

Bei Hinweisen auf eine sekundäre Trigeminusneuralgie sind ggf. weitere Untersuchungen notwendig. Zum Ausschluss anlagebedingter Fehlstellungen des Skeletts oder möglicher posttraumatischer, knöcherner Veränderungen sollte eine hochaufgelöste CT erfolgen. Der Ausschluss einer Multiplen Sklerose erfordert ggf. eine Liquoruntersuchung, Elektrophysiologie und/oder laborchemische Analysen. Weitere Befunde erfordern eventuell auch eine konsiliarische Untersuchung durch HNO, Zahnheilkunde, Kieferchirurgie oder Orthopädie.

4.3 Differenzialdiagnose

Die häufigste Differenzialdiagnose ist die der Trigeminusneuropathie (siehe auch S. 11/12), aber auch andere Gesichtsschmerzen müssen sorgfältig von den Trigeminusneuralgien und -neuropathien abgegrenzt werden. Hierzu bietet die erste Auflage der Internationalen Klassifikation orofazialer Schmerzen eine noch detailliertere Differenzierung als die ICHD-3 [1],[11]. Zudem wird an dieser

Stelle auf die Leitlinie des anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerzes (persistent idiopathic facial pain, PIFP, AWMF-Registernummer 030-032) verwiesen. Letzterer nimmt insofern eine besondere Stellung ein, als er erfahrungsgemäß oft fälschlich als Trigeminusneuralgie eingeordnet wird.

Allerdings ist der Schmerz beim PIFP diffus, der Charakter nie elektrisierend einschließend, sondern dumpf, bohrend und anhaltend, ohne Trigger oder begleitende Auffälligkeiten im neurologischen Befund. Die Intensität der Schmerzen geht nicht über mittlere Stärken hinaus, dennoch fühlen sich Betroffene in aller Regel stark durch die Beschwerden beeinträchtigt und beschreiben die Symptome oft mit einer deutlichen affektiven Komponente.

Grundsätzlich können neben den Schmerzen, die auf einer Läsion oder Schädigung des N. trigeminus beruhen, weitere Gesichtsschmerzen auftreten, die durch Irritationen oder Schädigungen anderer umschriebener Hirnnerven oder deren Ästen verursacht werden: Hierzu zählen Schmerzen, die über afferente Fasern der Nn. intermedius, N. glossopharyngeus und N. vagus übermittelt werden und in den jeweiligen Innervationsgebieten wahrgenommen werden. Ihr Schmerzcharakter kann dem einer Neuralgie oder Neuropathie, wie oben beschrieben, entsprechen.

Auch können sich primäre Kopfschmerzen wie z.B. eine Migräne primär orofazial äußern [55],[56],[57]. Die orofaziale Manifestation primärer Kopfschmerzen wird analog zu den primären Kopfschmerzen therapiert (siehe Leitlinien zur Therapie der Migräne, AWMF-Registernummer 030-057, des Spannungskopfschmerzes, AWMF-Registernummer 030-077, trigeminoautonomer Kopfschmerzen, AWMF-Registernummer 030-036).

Weitere klassifizierbare Gesichtsschmerzen sind auf Erkrankungen der Zähne, des Zahnhalteapparats, der Kiefergelenke, der Speicheldrüsen, der Karotiden und deren Endarterien oder myofaszialer Strukturen zurückzuführen. Sie weisen praktisch nie ausschließlich die für die Trigeminusneuralgie so charakteristischen Schmerzattacken auf und sie lassen sich nicht eindeutig einem der Äste des N. trigeminus zuordnen. Ihre diagnostische Einordnung erfordert meist ein interdisziplinäres Vorgehen unter Einschluss neurologischer, Hals-Nasen-Ohren-ärztlicher und zahnärztlicher Expertise. Therapeutisch relevant ist hier v.a. die Unterscheidung nozizeptiver und neuropathischer Schmerzen [58],[59].

Darüber hinaus sollten differenzialdiagnostisch myoarthropathische Schmerzen des Kausystems und anhaltende idiopathische Gesichtsschmerzen berücksichtigt werden.

Mit dem Überbegriff „*myoarthropathische Schmerzen*“ (engl. *temporomandibular pain*) werden Schmerzen im Bereich der Kaumuskulatur (insbesondere im M. masseter bzw. M. temporalis; Myalgie, myofaszialer Schmerz) und der Kiefergelenke (Arthralgie) bezeichnet. In Deutschland wird sehr häufig von sogenannten kranio-mandibulären Dysfunktionen (CMD) gesprochen, worunter Beschwerden und Befunde in Form von Schmerzen bzw. Dysfunktionen überwiegend der Kaumuskulatur und seltener der Kiefergelenke verstanden werden [60]. Beschwerden und Befunde in Bezug auf den Zusammenbiss der Zähne (Okklusion) werden bei CMD zusätzlich berücksichtigt.

Daneben gibt es weitere Gesichtsschmerzerkrankungen, die sich klinisch klar von TN und TNP unterscheiden lassen, da die Schmerzlokalisierung keinem definierten Nervenversorgungsgebiet eindeutig zuzuordnen und unscharf begrenzt ist. Bei einigen Krankheitsbildern kommen begleitend

Hirnnervenausfälle hinzu, dabei ist eine Funktionsstörung des N. trigeminus nicht obligat. Beispielhaft seien hier die schmerzhafte Optikusneuritis mit Visusminderung und Bulbusbewegungsschmerzen oder das Tolosa-Hunt-Syndrom mit sehr heftigen periorbitalen Schmerzen und begleitenden Ausfällen eines oder mehrerer der okulomotorischen Hirnnerven genannt. Auch können zentrale neuropathische Schmerzen mit reinfazialer Lokalisation oder periphere fortgeleitete Schmerzen bei Lungenspitzenprozessen oder Karotidisdissektion [61] auftreten.

Die Abgrenzung der Trigeminusneuralgie von myoarthropathischen Schmerzen wie auch von anhaltenden idiopathischen Schmerzen sollte durch Anwendung der diagnostischen Kriterien der ICOP [11] gut möglich sein. Die Berücksichtigung eines bio-psychozialen Assessments ist bei der Abgrenzung der Krankheitsformen und zur Beurteilung des Schweregrads der Schmerzerkrankungen hilfreich und notwendig [62].

5 Therapie

5.1 Pharmakotherapie der Trigeminusneuralgie

Der klinische Verlauf der Erkrankung bedingt, dass zwischen der Langzeittherapie (Prophylaxe) und der Behandlung der akuten Exazerbation unterschieden wird. Wichtig ist ein Therapiekonzept, welches bei Exazerbation auch die Langzeittherapie berücksichtigt, z. B. bei Exazerbation einer bekannten TN Intensivierung der Prophylaxe und parallel Einsatz eines schnell wirksamen Präparats. In jedem Fall ist eine prophylaktische Basistherapie einzusetzen bzw. zu optimieren. Für die Behandlung der Trigeminusneuralgie gibt es nur wenige qualitativ hochwertige randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs) und kaum Vergleichsstudien (Anhang **Tabelle 4**), sodass sich die Empfehlungen weiterhin teilweise auf Expertenmeinungen stützen müssen. Hinzu kommt, dass Carbamazepin und Phenytoin die einzigen in Deutschland und der Schweiz zugelassenen Wirkstoffe zur Behandlung der Trigeminusneuralgie sind (Phenytoin p.o. nur bei therapierefraktären Fällen oder wenn andere Maßnahmen nicht umsetzbar sind, sowie Phenytoin zur parenteralen Gabe ohne Einschränkung). Einschränkend ist hier zu erwähnen, dass Phenytoin i.v. in Deutschland nur noch als Injektionslösung und nicht mehr als Infusionslösung zur Verfügung steht.

In Österreich ist nur Carbamazepin zur Behandlung der Trigeminusneuralgie zugelassen.

Die vorliegende Evidenz ist im Text (Punkte 5.1.3 bis 5.1.6) und in **Tabelle 4** zusammengefasst.

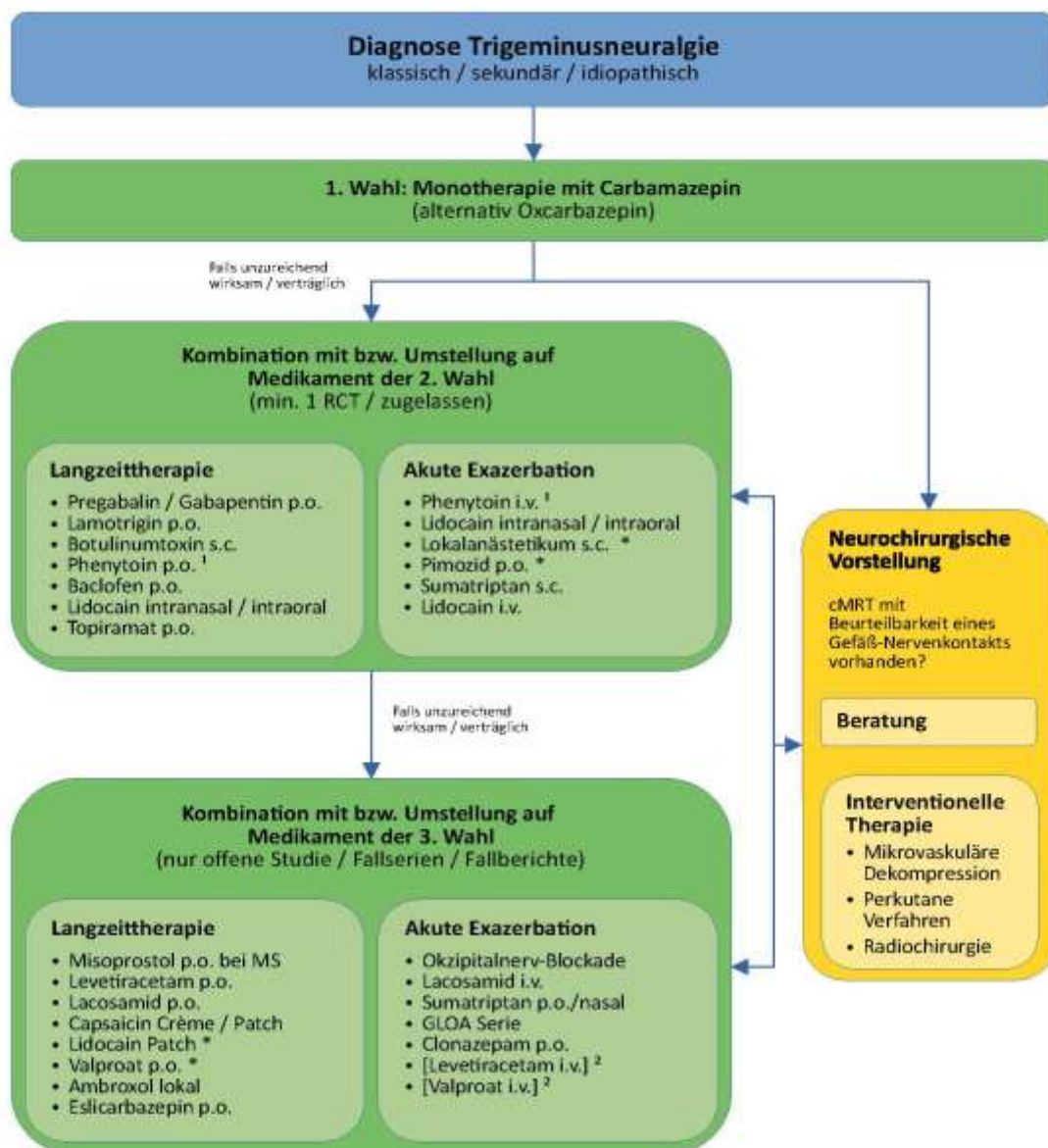
Die Number needed to treat wurde aufgrund der Heterogenität der diagnostischen und methodischen Qualität älterer Therapiestudien nicht angegeben.

Die Einteilung der Präparate in 1., 2. und 3. Wahl erfolgte nach folgenden Kriterien:

1. Wahl: Präparate mit gut untersuchter Wirksamkeit
2. Wahl: Präparate, deren Wirksamkeit durch zumindest 1 RCT belegt ist oder die für die Indikation Trigeminusneuralgie zugelassen sind (z. B. Phenytoin)

3. Wahl: Präparate, deren Wirksamkeit nur durch offene Studien, Fallserien oder Fallberichte belegt ist. Die teilweise sehr kleinen Fallzahlen sind zu beachten und die Möglichkeit eines Therapieerfolgs ist bei diesen weniger gut belegten Therapien besonders sorgfältig gegen die Möglichkeit von Nebenwirkungen abzuwägen.

Abbildung 3 zeigt eine Reihung innerhalb der Kategorien entsprechend der Expertenmeinung. Dieselbe Reihung ist auch für die Beschreibung im Text und in den Tabellen verwendet. **Tabelle 5** (Anhang) gibt eine Übersicht zu Vor- und Nachteilen, Dosierungen, Interaktionen, notwendigen Kontrollen und Kontraindikationen. Diese umfasst nur die aus Sicht der Autoren/Autorinnen wichtigsten/häufigsten Probleme ohne Anspruch auf Vollständigkeit, es bleibt in der Verantwortung jedes Behandelnden, sich in der jeweiligen Fachinformation umfassend zu informieren.



Flowchart 2: Vorschlag für einen Behandlungsalgorithmus

Die Reihenfolge innerhalb der Untergruppen basiert auf Expertenmeinung. *identisches Rating innerhalb der Untergruppe. ¹Phenytoin ist zugelassen zur Behandlung der therapierefraktären Trigeminusneuralgie („neurogene Schmerzzustände vom Typ des Tic-douloureux, wenn andere Therapiemaßnahmen nicht erfolgreich waren oder nicht durchführbar sind“), aber die Wirkung ist nicht durch RCT belegt. ²Nur orale Form untersucht, könnte aber aufgrund des Vorliegens eines i.v. Präparats zur Behandlung der akuten Exazerbation geeignet sein.

Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus

5.1.1 Langzeittherapie (Prophylaxe)

Abbildung 3 und **Tabelle 5** geben einen Überblick. Erste Wahl ist unverändert eine Monotherapie mit Carbamazepin. Alternativ kann Oxcarbazepin eingesetzt werden (weniger zentralnervöse Nebenwirkungen und Auswirkungen auf Leberwerte und Blutbild, aber häufiger Hyponatriämien), das aber nicht zur Behandlung der Trigeminusneuralgie zugelassen ist. Retardierte Präparate sind vorzuziehen. Eine flüssige Applikation kann überbrückend hilfreich sein, wenn Patienten/Patientinnen aufgrund der Schmerzen Schwierigkeiten beim Schlucken haben. Die Umstellung zwischen Carbamazepin und Oxcarbazepin kann einzeitig im Verhältnis 2 : 3 erfolgen (200 mg Carbamazepin = 300 mg Oxcarbazepin). Das individuelle Ansprechen auf Carbamazepin und Oxcarbazepin ist sehr unterschiedlich, sodass es sinnvoll sein kann, beide Medikamente in der Therapie zu versuchen [63].

Bei guter Verträglichkeit, aber nicht ausreichender Wirksamkeit von Carbamazepin oder Oxcarbazepin kann eine Kombinationstherapie mit Substanzen der 2. Wahl (mit anderem Wirkmechanismus) sinnvoll sein, z.B. mit Gabapentin/Pregabalin oder Baclofen. Eine Monotherapie mit diesen Substanzen ist bei Unverträglichkeit oder Nebenwirkungen ebenfalls möglich. Bei guter Wirksamkeit, aber ungenügender Verträglichkeit von Carbamazepin/Oxcarbazepin kommt eine Umstellung auf den besser verträglichen Natriumkanalblocker Lamotrigin infrage. Aufgrund der sehr langsamen Aufdosierung von Lamotrigin muss dies oft überlappend erfolgen. Ziel sollte eine komplette Umstellung sein (Kombination von zwei Natriumkanalblockern pathophysiologisch nicht sinnvoll). Bei manchen Patienten/Patientinnen wird jedoch auch die Kombination von Lamotrigin mit reduzierter Dosis von Carbamazepin/Oxcarbazepin mit Erfolg eingesetzt. Auch Botulinumtoxin zählt aufgrund der guten Evidenz und Verträglichkeit zu den Medikamenten der 2. Wahl, kann aber aufgrund der Kosten nur nach Einzelfallantrag und daher meist nur bei therapierefraktären Patienten/Patientinnen angewendet werden.

Lacosamid ist als Medikament der 3. Wahl ebenfalls erfolgversprechend (siehe unten).

Bei ungenügender Wirksamkeit der medikamentösen Therapie sollte bereits früh im Krankheitsverlauf eine neurochirurgische Mitbeurteilung und Beratung erfolgen. Idealerweise sollte vorher überprüft werden, ob eine zur Beurteilung eines Gefäß-Nerven-Kontakts geeignete Bildgebung vorliegt (siehe Kapitel 4.2, **Tabelle 3**).

Da im Krankheitsverlauf nicht selten spontane Besserungen oder Remissionen auftreten, sollte bei Beschwerdefreiheit eine schrittweise Dosisreduktion ggf. bis zum Absetzen versucht werden.

Die Prinzipien der Pharmakotherapie bei der sekundären Trigeminusneuralgie entsprechen denen bei der klassischen oder idiopathischen Form. Einige Studien haben Patienten/Patientinnen mit sekundären Formen miteingeschlossen (**Tabellen 4, 5**), andere nicht zwischen den Formen differenziert. Das einzige explizit bei der sekundären Trigeminusneuralgie bei MS getestete Medikament ist Misoprostol, das als Medikament der 3. Wahl angewendet werden kann.

5.1.2 Behandlung der akuten Exazerbation

Diese Therapien eignen sich für die Überbrückung einer akuten Exazerbation bzw. bis zum Einsetzen der Wirkung einer Langzeittherapie. Viele davon sind wegen Nebenwirkungen oder der Schwierigkeit einer wiederholten Applikation selbst nicht für eine längerfristige Behandlung geeignet.

Als zugelassenes Medikament steht Phenytoin i.v. zur Verfügung, das auch oral weitergeführt werden kann. Allerdings ist es in der Langzeittherapie mit Nebenwirkungen und einem klinisch relevanten Interaktionsrisiko behaftet (**Abbildung 3, Tabellen 4, 5**). Ähnliche Überlegungen gelten für Pimozid (2. Wahl) und Clonazepam (3. Wahl, geringes Interaktionsrisiko). Eine möglicherweise besser tolerierte Alternative zu Phenytoin mit ähnlichem Wirkmechanismus ist Lacosamid, das ebenfalls i.v. begonnen und oral fortgeführt werden kann (3. Wahl). Gut wirksam und verträglich ist oft die intranasale/intraorale Anwendung von Lidocain-Spray (2. Wahl), das auch längerfristig bei Exazerbationen eingesetzt werden kann. Wenig verbreitet ist die Verwendung von Sumatriptan s.c. (2. Wahl), möglicherweise wegen kardiovaskulärer Kontraindikationen bei älteren Patienten/Patientinnen. Auch Lokalanästhetika s.c. im Trigeminusgebiet (2. Wahl) oder am Okzipitalnerv (3. Wahl) können akute Exazerbationen bis zum Wirkeintritt der Prophylaktika überbrücken.

5.1.3 Substanzen der 1. Wahl

Carbamazepin

Carbamazepin ist zur Therapie der Trigeminusneuralgie zugelassen und zum Einsatz von Carbamazepin besteht die längste Erfahrung [64]. Eine Cochrane-Analyse von 2014 fasst 2 RCTs mit insgesamt 98 Patienten/Patientinnen zusammen, mit signifikant besserer Wirkung von Carbamazepin im Vergleich zu Placebo [65]. Es zeigt zu Therapiebeginn bei ca. 80% der Patienten/Patientinnen eine gute Wirkung [66]. Carbamazepin-Dosierungen über 1200 mg/Tag erbringen in der Regel keinen zusätzlichen therapeutischen Erfolg [67]. Zentrale Nebenwirkungen (Schwindel, Doppelbilder, Übelkeit, Ataxie, Benommenheit), Hepatotoxizität, Blutbildveränderungen, bei Frauen häufiger als bei Männern Hyponatriämie [68] und pharmakologische Interaktionen (z.B. mit Phenprocoumon) erschweren die Therapie mit Carbamazepin gerade bei älteren Patienten/Patientinnen mit Komorbiditäten und Komedikationen. Häufig muss die Dosis aufgrund der Autoinduktion des Cytochrom-P-450-Isoenzym CYP 3A4 im Verlauf erhöht werden (Maximum nach 3 Wochen erreicht). Ein Interaktionscheck wird aufgrund der klinisch relevanten Induktion von u.a. CYP3A4, Pgp, CYP2C9 oder CYP2B6 empfohlen. Zur Orientierung können Serumspiegelbestimmungen sinnvoll sein (Zielbereich: 4 bis 12 µg/ml). Blutbild, Leberwerte und Elektrolyte sollten vor der Behandlung, im ersten Monat etwa zweiwöchentlich und anschließend monatlich kontrolliert werden. Nach 6-monatiger Behandlung können Kontrollen 2- bis 4-mal im Jahr ausreichen.

Eine Metaanalyse aus 12 Studien, die bei Patienten/Patientinnen unter Carbamazepin-Therapie den Vitamin-D-Blutspiegel bestimmten, wies einen negativen Effekt von Carbamazepin auf den Vitamin-D-Spiegel nach. Die Autoren/Autorinnen empfahlen, für Patienten/Patientinnen unter Carbamazepin-Therapie die Vitamin-D-Supplementierung zu prüfen [69].

Wirkmechanismus: Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle, diskutiert werden auch GABAerge Effekte.

Oxcarbazepin

Oxcarbazepin hat ein geringeres Interaktionspotenzial als Carbamazepin. Für Oxcarbazepin gibt es keine in internationalen Fachzeitschriften veröffentlichten RCTs, es wird aber in Analogie zum Carbamazepin häufig verwendet und die klinische Erfahrung ist hoch. Auch international wird es als 1. Wahl zur Therapie der Trigeminusneuralgie angesehen [70],[71]. Eine retrospektive Beobachtungsstudie von 354 Patienten/Patientinnen, die als Erstlinientherapie mit Oxcarbazepin (n = 175) oder Carbamazepin (n = 179) behandelt wurden, zeigte ähnliche Responderraten (Oxcarbazepin 91% vs. Carbamazepin 88% Responder, d.h. Besserung um mindestens 30%) [72]. Die Nebenwirkungen von Oxcarbazepin ähneln denen von Carbamazepin, jedoch zeigt Oxcarbazepin weniger zentralnervöse Nebenwirkungen, weniger Nebenwirkungen auf Blutbild und Leberwerte und weniger Interaktionen als Carbamazepin, dafür jedoch häufiger eine dosisabhängige Hyponatriämie [70],[72]. Initial können bereits niedrige Dosierungen gut wirksam sein (Therapiebeginn z.B. mit 300 mg Oxcarbamazepin ret. am Abend). Retardierte Präparate sind vorzuziehen. Die Dosisanpassung erfolgt langsam auf bis zu 1800 mg/Tag in 2 (retardierte Präparate) bis 4 (unretardierte Präparate) Einzelgaben in Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit. Oxcarbazepin ist (wie alle hier aufgeführten Medikamente außer Carbamazepin und Phenytoin) nicht zur Behandlung der Trigeminusneuralgie zugelassen.

Wirkmechanismus: wirkt durch eine Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle sowie Modulation unterschiedlicher Kalziumkanäle.

5.1.4 Substanzen der 2. Wahl

Gabapentin, Pregabalin

Für Gabapentin gibt es eine systematische Metaanalyse, die sich auf 16 randomisiert-kontrollierte Studien bezieht (insgesamt n = 1331), die Gabapentin mit Carbamazepin vergleichen. Die Metaanalyse berichtet eine signifikant überlegene Wirkung von Gabapentin sowie weniger Nebenwirkungen. Allerdings sind alle 16 RCTs in chinesischer Sprache veröffentlicht und von geringer methodischer Qualität [73]. Pregabalin wird in Analogie zu Gabapentin hier als 2. Wahl eingeordnet, allerdings sind bislang keine randomisiert-kontrollierten Studien verfügbar. Eine offene Beobachtungsstudie (n = 53) deutet jedoch auf eine Wirksamkeit hin (74% hatten eine mind. 50%ige Besserung), insbesondere bei Trigeminusneuralgie ohne begleitenden Dauerschmerz [74]. Gabapentin/Pregabalin sind vermutlich weniger wirksam als Carbamazepin/Oxcarbazepin, haben jedoch auch weniger Nebenwirkungen [63]. Die European Academy of Neurology (EAN) empfiehlt eine Anwendung als Monotherapie oder Add-on zu Carbamazepin/Oxcarbazepin, wenn Carbamazepin/Oxcarbazepin nicht vertragen werden oder bei nicht ausreichender Wirksamkeit [71]. Zu beachten sind zentrale Nebenwirkungen (Somnolenz, Schwindel), Übelkeit, Ödeme und Gewichtszunahme (Letzteres häufiger bei Pregabalin). Pregabalin hat auch eine anxiolytische Wirkung, die in der Behandlung der Trigeminusneuralgie günstig sein kann, aber bei prädisponierten

Personen auch ein Abhängigkeitspotenzial bedingt. Die Pregabalin-Spiegel sind bei Frauen vermutlich höher, was das Abhängigkeitspotenzial erhöhen kann [75].

Wirkmechanismus: Blockade von spannungsabhängigen Kalziumkanälen durch Bindung an die $\alpha_2\delta$ -Untereinheit.

Lamotrigin

Lamotrigin kommt als Medikament der zweiten Wahl zur Behandlung der Trigeminusneuralgie infrage. In einer kleinen randomisiert-kontrollierten Crossover-Studie (n = 14) fand sich unter Lamotrigin 400 mg/Tag als Add-on zu Carbamazepin oder Phenytoin ein signifikanter Effekt im Vergleich zu Placebo [76].

Eine offene Studie mit Lamotrigin als Monotherapie bei Patienten/Patientinnen mit ungenügender Wirkung von Carbamazepin oder Phenytoin fand einen positiven Effekt bei 11/15 Patienten/Patientinnen mit „essenzieller“ Trigeminusneuralgie und bei 5/5 Patienten/Patientinnen mit symptomatischer Trigeminusneuralgie bei MS [77]. Andere offene Studien berichten ebenfalls positive Effekte von Lamotrigin bei mit Carbamazepin vorbehandelten Patienten/Patientinnen mit symptomatischer Trigeminusneuralgie bei MS entweder als Monotherapie [78] oder in Kombination mit Pregabalin [79].

Neben einer schweren allergischen Hautreaktion (Stevens-Johnson-Syndrom) sind Schwindel, Ataxie, Müdigkeit oder Sehstörungen weitere relevante Nebenwirkungen. Zur Vermeidung schwerer Hautreaktionen ist eine sehr langsame Eindosierung unbedingt zu beachten (Beginn mit 25 mg 1x tgl., Aufdosierung zunächst um 25 mg alle 2 Wochen, Zieldosis 75–400 mg). Interaktionen mit verschiedenen Antiepileptika (auch Carbamazepin) erfordern Dosisanpassungen schon bei Therapiebeginn.

Wirkmechanismus: Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle, Hemmung der Glutamatfreisetzung.

Botulinumtoxin

Es gibt vier kleine, aber methodisch gute placebokontrollierte RCTs (insgesamt n = 178, die meisten Patienten/Patientinnen stammen aus China), die in einer Metaanalyse zusammengefasst sind und eine signifikante Wirkung von OnabotulinumtoxinA-Injektionen zeigen [80],[81],[82],[83],[84]. Verwendet wurden 25–75 IE OnabotulinumtoxinA (2,5–5 IE pro Injektionsstelle, auf 5–15 Stellen im schmerzhaften Bereich verteilt). Die Injektion erfolgte subkutan, teilweise auch submukosal (bei intraoralen Schmerzen). Drei der vier RCTs zeigten eine Wirkung auf Schmerzintensität und/oder Attackenfrequenz bereits nach 1–2 Wochen. Eine RCT fand keinen signifikanten Unterschied zwischen 25 IE und 75 IE. Das Studienprotokoll zu einer deutschen RCT liegt vor, die Ergebnisse sind jedoch bisher nicht veröffentlicht [85].

Es gibt mehrere offene Studien; eine Langzeitstudie zeigt, dass der Effekt der Injektion nach 3 Monaten nachlässt, aber bei einem Viertel der Patienten/Patientinnen bis zu 14 Monate anhalten kann [86]. Ältere (> 50 Jahre, > 80 Jahre) haben eine mindestens ebenso gute Wirkung wie Jüngere

[87],[88]. Die sekundäre Trigeminusneuralgie bei MS sprach ebenso gut an wie die „primäre“ Trigeminusneuralgie [89].

Die bisherigen Studien bei der Trigeminusneuralgie wurden alle mit OnabotulinumtoxinA durchgeführt. Für die anderen gängigen Botulinumtoxin-Typ-A-Präparate (IncobotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA) ist von einer ähnlichen Wirkung auszugehen, die üblichen Dosisanpassungen sind zu berücksichtigen. Der Therapiebeginn kann z. B. mit 50 IE OnabotulinumtoxinA erfolgen, mit 2,5–5 IE pro Punkt in den schmerzhaften Bereich. Die Patienten/Patientinnen müssen über die Möglichkeit einer Gesichtsasymmetrie aufgeklärt werden, diese kann abgemildert werden, indem ein Abstand zum Mundwinkel eingehalten wird. Da keine Zulassung für die Trigeminusneuralgie besteht, muss die Kostenübernahme bei der Krankenkasse beantragt werden.

Zwei Studien zur Injektion von OnabotulinumtoxinA 25–50 IE an das Ggl. sphenopalatinum (je n = 10) zeigten unterschiedliche Ergebnisse (signifikante vs. nicht signifikante Schmerzreduktion) [90],[91].

Wirkmechanismus: Vermutlich wird Botulinumtoxin in nozizeptive Afferenzen aufgenommen, in das Ganglion und die zentralen Endigungen transportiert und hemmt dort die Ausschüttung von Neurotransmittern (z. B. Glutamat, Substanz P, CGRP) und den Einbau von TRPV1-Rezeptoren auf der Zelloberfläche.

Phenytoin

Phenytoin ist zur Behandlung „neurogener Schmerzzustände vom Typ des ‚Tic douloureux‘“ zugelassen, wenn „andere Therapiemaßnahmen nicht erfolgreich waren oder nicht durchführbar sind“, und wird deshalb hier als 2. Wahl eingeordnet. Es gibt aber keine kontrollierten Studien. In einem Fallbericht von 1942 führten 200–300 mg Phenytoin tgl. zu einer Schmerzreduktion [92]. Die Möglichkeit der i.v.-Gabe macht die rasche Intervention bei einer Schmerzexazerbation möglich. Neben einem Einzelfallbericht [93] beschreibt hierzu eine retrospektive Kohortenstudie eine rasche Schmerzerleichterung bei 58 von 65 Patienten/Patientinnen (89%) [94]. In einer weiteren retrospektiven Fallserie führte Phenytoin i.v. zu einer akzeptablen Schmerzlinderung in 16 von 25 Fällen einer Exazerbation (64%) [95]. Nach der i.v.-Aufsättigung kann die Behandlung oral weitergeführt werden. Allerdings ist Phenytoin aufgrund seines Nebenwirkungsprofils zur Dauertherapie wenig geeignet und sollte nach klinischer Besserung möglichst durch ein anderes Medikament ersetzt werden. Häufige Nebenwirkungen sind u.a. Gingivahyperplasie, Hypertrichose, Ataxie, Exantheme, Schwindel oder Leberenzymerrhöhung und in der Langzeitanwendung eine Kleinhirnatrophie. Zahlreiche Interaktionen sind zu beachten. Die i.v.-Gabe darf nur unter kardialen Monitoring erfolgen (arrhythmogene/bradykardisierende Wirkung) und es ist ein sicherer venöser Zugang notwendig wegen der Gefahr von Gewebnekrosen bei Paravasaten. Die orale Aufdosierung oder Weiterführung erfolgt nach Plasmaspiegel (Ziel: 10–20 µg/ml). Risiken und Nebenwirkungen der intravenösen Anwendung von Phenytoin als Injektionslösung schränken den klinischen Einsatz deutlich ein. Das Prodrug Fosphenytoin ist möglicherweise sicherer bzgl. kardialer und gewebnekrotischer Komplikationen, ist aber in Deutschland, Österreich und der Schweiz nicht verfügbar bzw. nicht zugelassen [96],[97].

Wirkmechanismus: Natriumkanal-Blockade.

Baclofen

In einer kleinen RCT mit zehn Patienten/Patientinnen wurde Baclofen mit Placebo verglichen, um schmerzhafte Paroxysmen zu reduzieren, wobei bei 7/10 Patienten/Patientinnen günstige Ergebnisse erzielt wurden [98]. Eine RCT verglich für 30 Patienten/Patientinnen Carbamazepin 600–800 mg/Tag mit Carbamazepin 600 mg/Tag + Baclofen 10–20 mg/Tag. Nach 15 und 30 Tagen zeigte Carbamazepin + Baclofen eine größere Reduktion der Schmerzintensität (VAS) als Carbamazepin [99]. Eine Fallserie (n = 16) zeigte für 60–71% der mit Baclofen behandelten Trigeminusneuralgie-Patienten/-Patientinnen eine Schmerzreduktion [100]. Zusammenfassend kann Baclofen als Add-on-Therapie eingesetzt werden, wenn mit Carbamazepin allein keine hinreichenden Effekte erzielt werden [71]. Typische (deutlich dosisabhängige) Nebenwirkungen sind Schwindel, Müdigkeit, Übelkeit, Blasenentleerungsstörungen, Muskelschwäche sowie Exantheme. In den älteren Studien wurden hohe Dosen verwendet (bis 80 mg), wahrscheinlich mit entsprechend starken Nebenwirkungen. Heute verwendet man meist eher niedrigere Dosierungen (z.B. bis 30 mg) in Kombinationstherapie.

Wirkmechanismus: Agonist am GABA-B-Rezeptor.

Lidocain intranasal/intraoral

- Intranasale Anwendung bei Trigeminusneuralgie in V2: Eine Crossover-RCT (n = 25) zeigte effektive Schmerzlinderung durch zwei Sprühstöße (0,2 ml) Lidocain 8% in das ipsilaterale Nasenloch (Rückenlage, reklinierter Kopf) gegenüber Placebo [101]. Die Wirkung trat nach 15 min ein (Reduktion von NRS 8,0 auf 1,5) und hielt im Mittel 4,3 Stunden an.
- Intraorale Anwendung bei oral betonten Schmerzen: Eine Crossover-RCT (n = 24) zeigte die Überlegenheit von 2 Sprühstößen Lidocain 8% gegenüber Placebo. 16 Patienten/Patientinnen hatten eine Reduktion von mindestens 3 Punkten auf der NRS nach 15 min. Die Wirkung hielt im Mittel 2,8 Stunden an [102].

Die schnelle Wirkung macht Lidocain intranasal bzw. intraoral geeignet zur schnellen Linderung bei akuter Exazerbation. Die Wirkung ist kurz, die Applikation kann aber wiederholt werden (1–2 Sprühstöße pro Anwendung, bis 30 Sprühstöße/Tag). Die Wirksamkeit der intranasalen/intraoralen Anwendung wurde auch in einer Beobachtungsstudie (n = 152) in der Notaufnahme gezeigt, mit 72% Respondern/Responderinnen, mit einem mittleren Wirkbeginn nach 20 Sekunden und einer mittleren Wirkdauer von 45 min [103]. Die Wirkung in V2 und V3 war besser als die in V1.

Wirkmechanismus: Lidocain ist ein Natriumkanalblocker. Die intranasale Anwendung in Rückenlage bei rekliniertem Kopf zielt auf eine Wirkung am Ganglion sphenopalatinum (SPG) ab, in dessen unmittelbarer Nähe der N. maxillaris (V2) verläuft.

Topiramate

Eine Metaanalyse von 6 randomisiert-kontrollierten, aber methodisch schwachen chinesischen Studien (insgesamt n = 354) findet einen Vorteil für Topiramate gegenüber Carbamazepin nach zwei Monaten, nicht aber nach einem Monat und auch nicht für die Remissionsraten nach einem und zwei Monaten. Die Verträglichkeit von Topiramate war der von Carbamazepin nicht überlegen [104].

Mehrere Fallberichte beschreiben einen Effekt von Topiramaten v.a. bei Patienten/Patientinnen mit symptomatischer Trigeminusneuralgie bei MS [105],[106],[107],[108]. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind kognitive Einschränkungen, Gewichtsverlust, Parästhesien, Schwindel und Müdigkeit. Es gibt Interaktionen mit verschiedenen Antiepileptika, in höheren Dosen kann die Wirkung oraler Kontrazeptiva vermindert sein.

Wirkmechanismus: mehrere Wirkmechanismen (Blockade spannungsabhängiger Natrium- und Kalziumkanäle, Verstärkung der GABA-Aktivität am GABA-A-Rezeptor, Hemmung von AMPA-Rezeptoren und der Carboanhydrase).

Lokalanästhetikum s.c. im Trigeminusgebiet (Triggerzonen/Nervenaustrittspunkte)

Eine placebokontrollierte RCT und eine unverblindete Studie zeigen eine gute Wirkung von Serien von Ropivacain-Injektionen (2 ml/4 mg in Triggerzonen 5x im Abstand von 1 Woche) als Add-on zur Pharmakotherapie (n = 36 und n = 45). Die Wirkung war auch nach 3, 6 und 12 Monaten noch nachweisbar [109],[110].

3 Fallserien zeigen eine gute Wirkung von einmaligen Lidocain-Injektionen (allein oder in Kombination mit Bupivacain oder Triamcinolon) an Nervenaustrittspunkten (NAP, supraorbital, infraorbital, mental, teilweise auch auriculotemporal) als Add-on zur Pharmakotherapie. Die größte Fallserie (n = 72) verwendete Lidocain 2% (0,25 ml) + Triamcinolon 10 mg (einmalig an einen oder mehrere NAP, n = 72) [111]. Es gibt allerdings Autoren/Autorinnen, die wegen der möglichen kosmetischen Nebenwirkungen (kutane Atrophie) von der Applikation von Kortisonpräparaten im Gesicht abraten [112].

Wirkmechanismus: Natriumkanal-Blockade.

Pimozid

Das klassische Neuroleptikum Pimozid (4–12 mg) hat in einer älteren Crossover-RCT eine dem Carbamazepin (300–1200 mg) überlegene Wirkung gezeigt (n = 48) [113]. Der Wirkeintritt war schneller als bei Carbamazepin, was das Medikament gut geeignet für die Behandlung einer akuten Exazerbation macht. Nebenwirkungen waren allerdings sehr häufig (Verlangsamung, extrapyramidale Nebenwirkungen, QTc-Verlängerung). Pimozid ist in Deutschland verfügbar, in Österreich und der Schweiz nur über die Auslandsapotheke erhältlich. Man beginnt mit 1x2 mg oder 2x2 mg, Aufdosierung bis max. 12 mg tgl. je nach Wirkung und Nebenwirkungen.

Wirkmechanismus: Der Wirkmechanismus bei der Trigeminusneuralgie ist unklar, möglicherweise spielt auch eine schmerzdistanzierende Wirkung eine Rolle.

Sumatriptan

Eine Crossover-RCT (n = 24) zeigte eine überlegene Wirkung von Sumatriptan 3 mg s.c. gegenüber Placebo nach 30 min [114]. Eine offene Studie mit 3 mg Sumatriptan s.c., gefolgt von Sumatriptan oral 2x50 mg für eine Woche, zeigte eine Wirkung nach 15 min und für eine Woche, mit teilweise anhaltender Wirkung eine Woche nach Absetzen [115]. Ein Fallbericht mit 3 Patienten/Patientinnen zeigte eine Wirkung von Sumatriptan 20 mg nasal nach 15–30 min [116]. Sumatriptan kann aufgrund

der vaskulären Kontraindikationen bei älteren Patienten/Patientinnen problematisch sein und ist eher nicht zur Dauertherapie geeignet. Darüber hinaus gibt es ein geringes serotonerges Toxizitätsrisiko bei Kombination u.a. mit Tramadol und SSRI [117].

Wirkmechanismus: 5-HT-1B/D-Agonist. Hemmung der Ausschüttung von Neurotransmittern (inklusive CGRP) aus den peripheren trigeminalen Endigungen.

Lidocain i.v. (mit und ohne Magnesium i.v.)

Eine placebokontrollierte Crossover-Studie mit 20 Patienten/Patientinnen zeigte nach Infusion von Lidocain i.v. (5 mg/kg KG über 60 min) eine Schmerzreduktion von ca. 75% (unmittelbar nach Infusion) und von ca. 50% (nach 24 Stunden) [118]. Die Wirkdauer darüber hinaus ist nicht beschrieben, allerdings wurde alle zwei Tage infundiert, sodass eine kurze Wirkung anzunehmen ist. Die Infusion erfolgte unter Monitorüberwachung, schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die häufigste Nebenwirkung war Somnolenz (bei ca. 30%).

Zwei Fallserien beschreiben eine gute Wirkung von Lidocain 100 mg + Magnesium 1,2 g i.v. bei 9/9 und 7/7 Patienten/Patientinnen [119],[120]. Es wurden 3 Infusionen im Abstand von jeweils einer Woche gegeben. Alle Patienten/Patientinnen hatten eine Schmerzreduktion auf <50% zum Zeitpunkt 28 Tage nach der ersten Infusion. Die Wirkung trat unmittelbar nach der ersten Gabe ein, nahm aber über die Zeit noch zu.

Wirkmechanismus: Natriumkanal-Blockade (Lidocain), NMDA-Rezeptor-Blockade (Magnesium).

Klinisch günstige Medikamentenkombinationen im Expertenkonsens

- Carbamazepin/Oxcarbazepin* und Pregabalin/Gabapentin**
- Carbamazepin/Oxcarbazepin* und Baclofen
- Carbamazepin/Oxcarbazepin* und Onabotulinumtoxin
- Carbamazepin/Oxcarbazepin* und Lidocain lokal
- in Einzelfällen: Carbamazepin/Oxcarbazepin* und Lamotrigin
- in Einzelfällen: Carbamazepin/Oxcarbazepin* und Phenytoin

*Carbamazepin oder Oxcarbazepin, **Pregabalin oder Gabapentin

5.1.5 Substanzen der 3. Wahl

Misoprostol bei Trigeminusneuralgie bei MS

Zwei offene Studien und eine Fallserie berichten über eine partielle oder komplette Wirksamkeit von Misoprostol (teilweise als Add-on) in Dosen zwischen 3x100 µg und 3x600 µg (meist 3x200 µg) bei 23/28 Patienten/Patientinnen mit Trigeminusneuralgie und MS [121],[122],[123]. Die Wirkung trat üblicherweise schnell ein (innerhalb von 5 Tagen). Die Dauer des Effekts ist unklar, die größte Studie hatte eine Nachbeobachtungszeit von nur einem Monat [122]. Diese Therapieoption ist dennoch bedeutsam, weil Misoprostol bei Patienten/Patientinnen mit MS oft besser verträglich ist als Antiepileptika. Misoprostol ist in Deutschland als Monopräparat nicht erhältlich und muss über die internationale Apotheke bestellt werden.

Wirkmechanismus: Misoprostol ist ein Prostaglandin-E1-Analagon. Als Wirkmechanismus wird eine antiinflammatorische Wirkung an MS-Plaques postuliert. Es ist allerdings fraglich, ob dies im längeren Verlauf einer MS noch eine Rolle spielt.

Levetiracetam

Für Levetiracetam beschreiben zwei offene Studien einen geringen Effekt als Monotherapie bei klassischer Trigeminusneuralgie mit deutlicher Besserung bei 2 von 10 Patienten/Patientinnen [124] bzw. einen mäßigen Effekt mit Reduktion der Attackenzahl um 62% bei insgesamt 23 Patienten/Patientinnen als Add-on-Therapie bei „primärer und sekundärer“ Trigeminusneuralgie [125]. Levetiracetam i.v. wäre prinzipiell attraktiv zur Therapie der akuten Exazerbation, hierzu gibt es aber keine Daten.

Wirkmechanismus: Bindung an das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A) bewirkt verminderte Ausschüttung von Neurotransmittern (Norepinephrin, Dopamin, Serotonin, Glutamate, GABA) im ZNS.

Lacosamid

Zur Behandlung der Trigeminusneuralgie mit Lacosamid p.o. sind drei Fallberichte/Fallserien [126],[127],[128] (insgesamt n=9) mit gutem Ergebnis publiziert, eine davon nur als Poster [128].

Durch die Möglichkeit der i.v.-Applikation bietet es sich als Alternative zur Behandlung einer akuten Exazerbation an. In einer retrospektiven Auswertung von 144 Episoden einer akuten Exazerbation bei 121 Patienten/Patientinnen führte Lacosamid i.v. in 77,8% zur Schmerzlinderung, Phenytoin i.v. in 72,8%. Unerwünschte Ereignisse wurden dabei seltener unter Lacosamid (1,6%) als unter Phenytoin (12,3%) beobachtet [129]. Häufigste Nebenwirkungen sind: Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen und Doppelbilder.

Wirkmechanismus: langsame Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle.

Capsaicin-Creme/Patch

Capsaicin-Creme 0,05–0,25% zur Anwendung im schmerzhaften Bereich wurde zur Kombination mit Carbamazepin (n = 15) sowie zur alleinigen Anwendung (n = 12) getestet und war der Monotherapie

mit Carbamazepin signifikant überlegen bzw. wirksam bei 10/12 Patienten/Patientinnen [99],[130]. Ca. 1 g einer 0,05%-Capsaicin-Creme wurde 3x täglich für 15–21 Tage im schmerzhaften Bereich sowie an den Triggerzonen appliziert, bis die Behandlung keinen Brennschmerz mehr hervorrief.

Zwei Fallserien (n = 6) beschreiben eine Wirkung des hochdosierten (8%) Capsaicin-Patch. 3 Patienten/Patientinnen hatten eine Besserung > 50% und 3 Patienten/Patientinnen eine Besserung zwischen 30–50% [131],[132].

Wirkmechanismus: Desensibilisierung von TRPV1-Rezeptoren auf nozizeptiven C-Fasern, in der hohen Dosis (8%) zusätzlich reversible Degeneration der TRPV1-positiven Nervenfasern.

Lidocain topisch (5%-Patch)

Eine chinesische Beobachtungsstudie (n = 103) berichtet über Wirksamkeit des Lidocain-5%-Patch bei 21% der Patienten/Patientinnen nach 2 Wochen und bei 17% der Patienten/Patientinnen nach 3 Monaten [133]. Bis zu 3 Patches wurden ggf. zurechtgeschnitten und im schmerzhaften Bereich für 12 Stunden täglich appliziert. Die Wirksamkeit war besser bei weniger stark betroffenen Patienten/Patientinnen. Die Größe des Effekts erscheint klein für eine Beobachtungsstudie. Aktuell läuft in China eine multizentrische, placebokontrollierte Studie mit geplanten 310 Teilnehmern/Teilnehmerinnen, Ergebnisse werden für 2024 erwartet (NCT04570293) [134].

Praxishinweis: Orale topische Applikation ist auch unter Nutzung sogenannter Tiefzieh-Schienen mit Mukosbedeckung möglich.

Valproat

Valproat hat nur eine geringe Wirksamkeit in der Behandlung der Trigeminusneuralgie. In einer offenen Studie waren 6/20 Patienten/Patientinnen für > 6 Monate schmerzfrei, bei 3 Patienten/Patientinnen waren die Schmerzen um mind. 50% gebessert, bei 4 weiteren war Valproat in Kombination mit anderen Medikamenten wirksam [135]. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Blutbildveränderungen, Leberfunktionsstörung, Tremor, Gewichtszunahme und eine Enzephalopathie. Valproat hat ein hohes teratogenes Risiko und darf Frauen im gebärfähigen Alter nur unter strengen Auflagen verschrieben werden.

Wirkmechanismus: Verstärkung der GABAergen Hemmung durch Hemmung der GABA-Transaminase.

Ambroxol-Creme

Eine Fallserie berichtet über eine Wirkung von 20%-Ambroxol-Creme, 3–4x täglich im schmerzhaften Bereich aufgetragen, bei 5/5 Patienten/Patientinnen [136]. Die Wirkung trat innerhalb von 15–30 min ein. Vorteil ist die gute Verträglichkeit, Nachteil die nur durch eine kleine Fallserie belegte Wirkung. Es erfolgt die individuelle Herstellung in Apotheken.

Wirkmechanismus: Hemmung des Na_v1.8-Natriumkanals auf nozizeptiven C-Fasern.

Eslicarbazepin

In einer retrospektiven Studie führte Eslicarbazepin bei 16/18 Patienten/Patientinnen zu einer mindestens 50%igen Besserung, bei 8 zu Symptombefreiheit. Nebenwirkungen waren häufig (Schwindel, Hyponatriämie) [137]. Das Hyponatriämie-Risiko liegt nach Real-World-Daten auf dem Niveau von Oxcarbazepin [138]. Natriumwerte sollten bei routinemäßigen Laboruntersuchungen bestimmt werden. Es gibt außerdem einen Einzelfallbericht mit guter Symptomkontrolle bei einer MS-Patientin mit therapierefraktärer Trigeminusneuralgie [139].

Wirkmechanismus: Eslicarbazepin hemmt spannungsgesteuerte Natriumkanäle.

Dosierung: Beginn mit 400 mg, Zieldosis 400–1200 mg/d (1x tgl. Gabe).

Nach aktuellem Stand nicht bewertbare Therapien*Cannabinoide (THC und/oder CBD)*

Die Datenlage aus wenig hochwertigen Studien mit kleinen Fallzahlen sowie Fallberichten erlaubt keine Empfehlung als First- oder Second-Line-Therapie. Die Cannabinoid-Zusammensetzung der oral angewendeten Produkte ist unterschiedlich (meist THC/CBD 1 : 1). Bisherige Anwendungen beschränken sich auf Patienten/Patientinnen mit hoher erkrankungsbedingter Einschränkung der Alltagsfunktion und Nichtansprechen bzw. Nebenwirkungen von evidenzbasierten Therapien. Dementsprechend ist die Indikation streng zu stellen, auch sollten die regelmäßig auftretenden Nebenwirkungen, wie z.B. Schwindel, gegen den unsicheren Therapieeffekt abgewogen werden. In jedem Fall müssen eine Therapiebegleitung und eine regelmäßige Re-Evaluation erfolgen. Es sollte mit einer niedrigen Dosis begonnen und langsam (alle 2–3 Tage) bis zum gewünschten Effekt gesteigert werden. Risiken von Arzneimittelwechselwirkungen mit der Begleitmedikation sollten vorab überprüft werden.

Okzipitalnerv-Blockade

Eine Fallserie berichtet über eine gute Wirkung einer Okzipitalnerv-Blockade bei 6/8 Patienten/Patientinnen [140]. Verwendet wurden 1,0–2,5 ml 2%-Lidocain + 4 mg Dexamethason, meist bilateral appliziert. Der Wirkeintritt war schnell, die Wirkdauer variierte zwischen 3 Tagen und > 60 Tagen.

Ganglionäre lokale Opioidanalgesie

Die ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA) am Ganglion cervicale superius (GCS) oder Ganglion sphenopalatinum wird bei akuten Exazerbationen der Trigeminusneuralgie in der Praxis eingesetzt. Jedoch liegen nur wenige unkontrollierte Fallserien bzw. retrospektive Fallberichte [141],[142] für diese Therapie vor. Die Injektion erfolgte mit Buprenorphin (0,03 mg–0,06 mg) in Serien von 7–12 Injektionstagen. Randomisiert-kontrollierte Studien sind notwendig, um eindeutige Aussagen über die Wirksamkeit einer solchen ganglionären Opioidapplikation zu treffen, allerdings stützen klinische Erfahrungen den Einsatz. Nicht zuletzt wird für periphere Opioidrezeptoren zunehmend eine Bedeutung im trigeminalen System nachgewiesen [143].

Clonazepam

Drei Fallserien aus den 1970er Jahren (gesamt n = 46) untersuchten die Wirkung von Clonazepam 1,5–8 mg täglich [144],[145],[146]. Rationale war der Versuch mit einem damals neuen Antiepileptikum, nachdem die Wirksamkeit von Phenytoin und Carbamazepin erwiesen war. Etwa 2/3 der Patienten/Patientinnen profitierten, teilweise innerhalb von 24–48 Stunden. Allerdings bestanden v.a. in den höheren Dosierungen ausgeprägte Nebenwirkungen mit Müdigkeit und Gangunsicherheit, bei älteren Patienten/Patientinnen bis hin zur Bettlägerigkeit. Die letzte Serie berichtet über gute Erfolge und weniger Nebenwirkungen mit Dosierungen zwischen 1,5 und 3 mg täglich [145]. Aufgrund der schnellen Wirkung könnte das Medikament für die Therapie der akuten Exazerbation geeignet sein, allerdings gibt es keine Daten aus den letzten 40 Jahren.

Wirkmechanismus: Clonazepam ist ein Antiepileptikum aus der Klasse der Benzodiazepine (Verstärkung der GABAergen Wirkung über den GABA-A-Rezeptor).

5.1.6 Nach aktuellem Stand nicht wirksame Therapien

Erenumab

Ebenso wie Patienten/Patientinnen mit Migräne haben Patienten/Patientinnen mit Trigeminusneuralgie erhöhte CGRP-Spiegel im Blut. Diese fallen nach erfolgreicher Therapie ab [147]. Basierend auf diesen Ergebnissen, wurde eine ursächliche Rolle von CGRP für den Schmerz bei der Trigeminusneuralgie vermutet. Eine Fallserie mit 10 Patienten/Patientinnen berichtete tatsächlich über eine gute Wirkung von Erenumab über sechs Monate bei 9/10 Patienten/Patientinnen [148]. Die Wirkung setzte bei 70% bereits im 1. Monat ein. Allerdings fand eine RCT bei klassischer oder idiopathischer Trigeminusneuralgie 4 Wochen nach der Injektion keinen Unterschied zwischen Erenumab 140 mg und Placebo als Add-on zur vorbestehenden Therapie bezüglich der Schmerzintensität oder der Attackenhäufigkeit. Unklar bleibt, ob eine längere Behandlung wirksam gewesen wäre [149].

5.2 Invasive Therapie der Trigeminusneuralgie

Bislang besteht keine eindeutige Empfehlung bezüglich des Zeitpunkts der operativen Therapie (Anhang **Tabelle 6**). Inzwischen zeigte sich in der systematischen Übersichtsarbeit von Chen et al. [150], dass der Erfolg der Operation unter anderem mit der Dauer der Erkrankung negativ korreliert. Bei der klassischen Trigeminusneuralgie ist die operative Behandlung indiziert, wenn entweder die medikamentöse Therapie erfolglos ist (spätestens, wenn kein ausreichendes Ansprechen auf drei Behandlungsversuche mit Substanzen in ausreichend hoch dosierter Monotherapie oder erfolglose r Kombinationstherapie erzielt wurde) oder wenn deren Nebenwirkungen die Lebensqualität merklich beeinträchtigen.

Grundsätzlich kommen heute drei verschiedene invasive Behandlungen in Betracht:

- **Ablative Verfahren**
 - A. Perkutan im oder am Ganglion Gasseri:
 - temperaturgesteuerte Koagulation durch Radiofrequenz (RF)
 - Glycerinrhizolyse
 - Ballonkompression
 - B. Radiochirurgische Behandlung
- **Mikrovaskuläre Dekompression des N. trigeminus im Kleinhirnbrückenwinkel**
- **Invasive neuromodulative Verfahren** (siehe Abschnitt 5.3.2)

5.2.1 Ablative Verfahren

5.2.1.1 Perkutane Verfahren

Alle perkutanen Verfahren sind destruktive Verfahren. Bei der **Thermokoagulation** wird der N. trigeminus im Ganglion Gasseri thermisch geschädigt, i.d.R. durch Radiofrequenz (RF), bei der **Glycerinrhizolyse** chemisch und bei der **Ballonkompression** mechanisch. Üblicherweise in intravenöser Kurznarkose wird 2–3 cm seitlich des Mundwinkels punktiert und eine spezielle Nadel freihändig unter Durchleuchtungskontrolle in das Foramen ovale geführt. Durch die Nadel wird entweder eine Radiofrequenzsonde zur temperaturgesteuerten Modulation des N. trigeminus eingeführt (65–75 °C für 60–70 s), wobei hier durch eine intraoperative Testung mittels Stimulation eine Selektion der betroffenen Äste bzw. ein Ausschluss der direkten Thermokoagulation des 1. Astes erfolgen kann. Dies ermöglicht zusammen mit der Modifizierung der Höhe der applizierten Temperatur eine Abstufung der Läsion und somit die Reduktion der Nebeneffekte.

Orhurhu et al. [151] zeigen in einer Metaanalyse zur Anwendung von RF für die Therapie von Gesichtsschmerzen, dass diese Behandlung eine hohe Effektivität in der Kontrolle der Schmerzen (sofortige Schmerzfreiheit bis zu 100%) auch in der Langzeitbeobachtung (Schmerzfreiheit 83,3%–92,3% nach 2 Jahren) aufweist. Die Rezidivraten variieren zwischen 7,6% und 50% nach Follow-up von 6 Monaten bis zu fast 9 Jahren. Bei den Unterschieden in den Ergebnissen der Langzeitbeobachtung und der Rezidivraten spielen die Modalitäten der Behandlung wie Dauer und Höhe der applizierten Temperatur eine entscheidende Rolle. Ebenso verhält es sich bei den Nebeneffekten, wobei diese insgesamt als mild, vorübergehend und selten zusammengefasst werden: Hypästhesie der Gesichtshaut, Parese der Kaumuskulatur, Hämatome der Wange und Ausfall des Kornealreflexes sowie trockenes Auge. Schwere prozedurbedingte Komplikationen und Mortalität wurden nicht berichtet. Jedoch liegen einzelne Patientenberichte zu neu entwickelten neuropathischen Schmerzen im trigeminalen Versorgungsgebiet vor. Aufgrund der spezifischeren Wirkung hat sich die Thermokoagulation gegenüber Glycerinrhizolyse und Ballonkompression durchgesetzt.

5.2.1.2 Radiochirurgische Verfahren

Stereotaktische Radiotherapie oder Radiochirurgie bei TGN gehört zu den nicht invasiven Verfahren, die zu der symptomatischen Behandlung von therapieresistenten trigeminalen Schmerzen eingesetzt werden. Bei der radiochirurgischen Behandlung mittels dediziert stereotaktischer Bestrahlungsgeräte (Kobalt-60-basiert: Gamma Knife; Linearbeschleuniger-basiert: CyberKnife, ZAP-X) oder mittels nicht dediziert stereotaktischer Radiotherapiegeräte, welche für stereotaktische Anwendungen benützt werden können (Novalis u.a.) wird der N. trigeminus im Bereich seiner Eintrittszone hirnstammnah stereotaktisch mit Dosen von 70–90 Gy in einer einmaligen Sitzung bestrahlt. Die Methode kann zur Therapie der klassischen und der sekundären Trigeminusneuralgie bei MS eingesetzt werden. In einer aktuellen Metaanalyse wird die initiale Ansprechbarkeit der Patienten/Patientinnen auf die Gamma Knife Radiosurgery (GKRS), die die häufigste Form der stereotaktischen Radiochirurgie darstellt, in einem gepoolten Anteil von 83% der Patienten/Patientinnen (95% CI 74–90%) angegeben. Allerdings wird hier eine drastische Abnahme des Ansprechens im Verlauf der Nachbeobachtung auf 47% bei den MS-assoziierten TN berichtet [152]. Weitere Quellen bestätigen dieses Ergebnis der guten Ansprechbarkeit bis zu 75%, jedoch die hohe Rezidivrate bis zu 34% nach 2 Jahren. Die Rate der Schmerzlinderung ohne weitere Operation betrug jedoch 67,8% nach 10 Jahren [153]. Die Rate an anhaltender Hypästhesie betrug 21% nach 7 Jahren, blieb aber bis 14 Jahre stabil [153],[154].

Es gibt einige Arbeiten, die die Überlegenheit der MVD im Vergleich zu der Radiochirurgie (RS) untersuchten und die MVD als eindeutig effektivere Methode zur (raschen) Beseitigung des Schmerzes darstellen [154]. Zwischenzeitlich kann man aufgrund der verbesserten Diagnostik die Indikationen zu diesen beiden Verfahren deutlicher trennen, sodass eher ein Vergleich zu den anderen ablativen Verfahren wegweisend sein wird. Hierzu sind keine systematischen Vergleichsarbeiten vorhanden. Grundsätzlich ist die Radiochirurgie als nicht invasive Maßnahme im Sinne der Risikoabwägung unter Einbeziehung der Narkose und zugangsbedingter Risiken anzusehen und somit in die individuelle Entscheidung miteinzubeziehen; beispielsweise wenn die Indikation zur oralen Antikoagulation streng und das Absetzen bzw. Pausieren mit oder ohne Überbrückung mit hohen Risiken im kardiovaskulären Bereich verbunden sind. Allerdings ist zu beachten, dass im Gegensatz zu den anderen ablativen Verfahren die RS mit einer sehr variablen Latenz von Tagen bis Monaten (je nach Studie im Mittel 2 Wochen bis 3 Monate) bis zum Eintritt der Wirkung verbunden ist [155],[156],[157]. Die Methode eignet sich daher nicht zur Akutintervention bei Exazerbation der Schmerzattacken und Versagen der konservativen Therapie. Die Erfolgsrate ist dosisabhängig: Mit steigender Dosis nimmt die Erfolgsrate ebenso zu wie der Anteil an bleibenden postoperativen Sensibilitätsstörungen im Trigeminusgebiet [153],[158],[159],[160],[157]. Deren Häufigkeit beträgt in größeren Serien zwischen 7,7% [156] und 49% [161]. Postinterventionell sind Einzelfälle mit schweren Dysästhesien und schwerem Deafferenzierungsschmerz beschrieben. Die RS schien das Verfahren mit den wenigsten Nebenwirkungen zu sein (12%) gegenüber anderen ablativen Verfahren [159]. Andere schwerwiegende Nebenwirkungen (Masseterschwäche [162], Verlust des Kornealreflexes und Hirnnervenausfälle) wurden eher selten und unter Anwendung von 80–90 Gy gesehen [160],[163].

5.2.2 Mikrovaskuläre Dekompression (MVD, nach Jannetta)

Dies ist ein Eingriff in der hinteren Schädelgrube über einen retrosigmoidalen Zugang. Die Operation wird in Intubationsnarkose durchgeführt. An der Eintrittszone (Root Entry Zone; REZ) des N. trigeminus in den Hirnstamm findet sich häufig ein Gefäß in Kontakt mit dem Nerv, meist die A. cerebelli superior, aber auch die Arteria cerebelli anterior inferior oder mesenzephalische Venen. Ziel ist es, diesen Kontakt durch Einfügen eines kleinen Stücks alloplastischen Materials (z.B. Teflon, Goretex) zu beseitigen, da in diesem Kontakt die Ursache für die Trigeminusneuralgie vermutet wird. Auch nach diesem Eingriff ist die Erfolgsrate mit 82% schmerzfreien und 16% schmerzgelinderten Patienten/Patientinnen hoch (Erfolgsquote 98%, Evidenz Ia, Empfehlungsstärke A, [164]). In einer Metaanalyse von n = 8.172 Patienten/Patientinnen mit TN, die operativ mittels MVD behandelt wurden [150], zeigte sich eine gepoolte Rezidivrate von 9,6%. Dabei korrelierte die Rezidivrate mit der Form der Neuralgie (bzw. dem gleichzeitigen Auftreten atypischer Symptome wie einer Dauerschmerzkomponente u.Ä.), dem Vorliegen eines venösen Konflikts bzw. arachnoidaler Verwachsungen und der Krankheitsdauer bis zur Operation. Der Nachweis einer arteriellen Kompression mit Eindellung und/oder Verlagerung ging mit niedrigerer Rezidivrate einher.

Die Raten schwerwiegender Komplikationen der MVD sind in erfahrenen Zentren sehr niedrig [165]. In einer Metaanalyse von 2.747 operierten Patienten/Patientinnen lag die perioperative Mortalität bei 0,5%, postoperative Komplikationen kamen bei 3,6–34% vor (4% in der größten Subgruppe von 1.204 Patienten/Patientinnen) [166]. Das bedeutet, dass die Risiken in Kliniken mit großer klinischer Erfahrung (ab ca. 10 Fälle jährlich) deutlich geringer sind, dasselbe gilt für die Komplikationen.

Ältere Arbeiten von vor > 20 Jahren [165] zeigen für 3–29% der Patienten/Patientinnen postoperativ eine Hypästhesie im Trigeminusgebiet und 0–19% waren auf dem ipsilateralen Ohr ertaubt. Auch hier wurde erkannt, dass Nebenwirkungsraten in Zentren mit hohen Operationszahlen deutlich geringer sind. Die Risiken der postoperativen Hypästhesie und Ertaubung sind inzwischen durch verbesserte OP-Techniken (Zugang und intraoperatives Monitoring, Unterlassen der partiellen Rhizotomie bei fehlendem neurovaskulärem Konflikt) deutlich reduziert. Wang et al. [167] analysierten die perioperativen chirurgischen Komplikationen bei 420 Patienten/Patientinnen und zeigten, dass alle relevanten Komplikationen inklusive der störenden Hypästhesien im Versorgungsgebiet des Nervus trigeminus unter 1% liegen.

5.2.3 Wahl des operativen Verfahrens

Da es sich bei der mikrovaskulären Dekompression um ein kuratives und nicht läsionelles Verfahren handelt, sollte allen Patienten/Patientinnen diese Therapieform, unabhängig vom Alter, angeboten werden, insbesondere wenn ein Gefäß-Nerven-Konflikt nachgewiesen wurde. Bei Patienten/Patientinnen, die eine neurochirurgische Operation fürchten oder bei denen ein erhöhtes intraoperatives (Narkose-)Risiko besteht, kann alternativ eine symptomatische ablativ Behandlungsform im Sinne eines perkutanen oder radiochirurgischen Verfahrens angeboten werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Vorteil der Nichtinvasivität der Radiochirurgie zum Preis eines verspäteten Wirkungseintritts „erkauft“ wird, also bei Patienten/Patientinnen im Zustand einer schmerzhaften Attackenserie eher nicht infrage kommt. Bei den perkutanen Verfahren sollte

aufgrund der möglichen Selektivität und Temperatursteuerung der perkutanen Radiofrequenzablation der Vorzug gegeben werden. Entscheidend ist jedoch, dass der/die Therapeut/Therapeutin Erfahrung mit allen Behandlungsmodalitäten hat, um den/die Patienten/Patientin entsprechend zu beraten.

Bei sekundären oder atypischen Neuralgien kommt die mikrovaskuläre Dekompression nicht in Frage. Hier muss sorgfältig zwischen perkutanen Verfahren und neuromodulativen Verfahren (Abschnitt 5.3) abgewogen werden. Bei einer Trigeminusneuropathie mit Hypästhesie oder einer Dysästhesie sind weitere ablativ Verfahren kontraindiziert, da bereits eine Nervenschädigung vorliegt.

Bei allen Patienten/Patientinnen mit einer Trigeminusneuralgie, bei denen die konservative Therapie keine ausreichende Wirkung erzielen konnte, sollte die Diagnostik dahingehend erweitert werden, um ein Verständnis für den Pathomechanismus der Erkrankung zu schaffen. Vor allem sollte bei der klassischen TN ein Gefäß-Nerven-Konflikt gezielt detektiert werden. Diese Patienten/Patientinnen haben eine realistische und hohe Chance auf Heilung durch die MVD nach Jannetta im Sinne einer kausalen Therapie, die die Lebensqualität der Patienten/Patientinnen erheblich verbessern kann. Deshalb sollte in jedem Fall durch eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung dem/der Patienten/Patientin geholfen werden, eine Entscheidung bezüglich des Therapieangebots zu treffen. Hierbei spielen der Leidensdruck des/der Patienten/Patientin, aber auch seine/ihre individuellen Risiken und Komorbiditäten eine große Rolle.

Bei therapieresistenten nicht klassischen Trigeminusneuralgien beziehungsweise der -neuropathie, die für eine MVD nicht infrage kommen, werden ablativ versus neuromodulative Therapien abgewogen. Bei beiden spielen die Anzeichen einer irreversiblen Neuropathie im Sinne der anhaltenden neurologischen Defizite für die Entscheidung eine erhebliche Rolle. Bei Fehlen von dauerhaften Hyp-/Anästhesien kommt am ehesten ein ablativ Verfahren in Form eines perkutanen oder radiochirurgischen Verfahrens in Betracht. Dabei bestehen die längsten und besten Erfahrungen mit der Thermokoagulation, die als einzige Methode selektiv und dosierbar ist, um eine therapiebedingte Anästhesia dolorosa zu vermeiden. Im Gegenzug wird dafür eine relativ hohe Rezidivrate in Kauf genommen: für die Thermokoagulation und Glyzerinrhizolyse nach 10–14 Jahren etwa 25%, die jedoch niedriger als die nach der RS ist. Im Falle eines Rezidivs kann das perkutane Verfahren wiederholt werden. Am besten eignet sich dafür die perkutane Radiofrequenz (RF)-Thermokoagulation. Im Falle von Trigeminusneuropathien mit zugrunde liegenden Läsionen im sensorischen System des Nervus trigeminus (z.B. Trauma, Tumorinfiltration, Infektion, dentogene oder HNO- und gesichtschirurgische sowie läsionelle neurochirurgische Eingriffe, siehe oben) sind weitere läsionelle Verfahren oder eine mikrovaskuläre Dekompression kontraindiziert, so dass hier lediglich neuromodulative Verfahren infrage kommen.

5.2.4 Operative Verfahren bei Trigeminusneuropathie im Rahmen einer Multiplen Sklerose

Da bei der Multiplen Sklerose in aller Regel ein anderer pathogenetischer Mechanismus als ein neurovaskulärer Kontakt anzunehmen ist, werden bei diesen Patienten/Patientinnen in erster Linie perkutane oder radiochirurgische Verfahren angewendet. In einem systematischen Review und einer

Metaanalyse zum Thema *Gamma Knife Radiosurgery* bei MS-assoziiierter TN zeigte sich die initiale Schmerzfreiheit von 83%, wobei dieses Ergebnis sich im Verlauf auf 47% reduzierte [152]. Eine weitere Metaanalyse mit systematischem Review bezüglich der perkutanen Methode der Ablation in dieser Indikation ergab keinen signifikanten Unterschied in der initialen postinterventionellen Schmerzfreiheit zwischen der Ballonkompression (BC), der Glyzerinrhizolyse (GR) oder der Radiofrequenz-Thermokoagulation (RF). Allerdings war die BC mit einer höheren Rate der postoperativen motorischen Schwäche der Kaumuskulatur verbunden [168]. Rezidive traten bei 59% der Patienten/Patientinnen nach einer mittleren Dauer von 17 Monaten auf. Rechnerisch traten 50% der Rezidive im ersten, 60% innerhalb von 2 Jahren auf. Beide Eingriffe können bei insgesamt guten Erfolgschancen auch mehrfach ausgeführt werden; allerdings gibt es für die MS keine publizierten Langzeitdaten für Patienten/Patientinnen, die zweimal radiochirurgisch behandelt wurden [169],[170],[171].

Es gibt Berichte über ein positives Ansprechen von MS-Patienten/-Patientinnen mit Trigeminusneuralgie auf die mikrovaskuläre Dekompression auch über mehrere Jahre. Dies ist am ehesten als Hinweis auf einen konkurrierenden Pathomechanismus zu bewerten [172]. Grundsätzlich sind die Ansprechraten jedoch bei MS-Patienten/-Patientinnen niedriger als bei Patienten/Patientinnen mit klassischer Trigeminusneuralgie [173],[174],[175].

5.3 Neuromodulative Verfahren

5.3.1 Nicht invasive neuromodulative Verfahren

Nicht invasive neuromodulative Therapien wie die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) sind bei TN und Trigeminusneuropathien nicht gut untersucht (**Tabelle 7 Anhang**) [176].

Zur TENS gibt es verschiedene positive Fallberichte für Trigeminusneuralgie [177] und postherpetische Trigeminusneuropathie [178]. Eine Beobachtungsstudie an 30 Patienten/Patientinnen mit TN zeigte über 1 bzw. 3 Monate mit täglich 20 min TENS-Applikation im betroffenen Areal eine deutliche Reduktion der Schmerzintensität ohne relevante Nebenwirkungen [179]. Eine weitere offene prospektive Studie zeigte für 26/31 Patienten/Patientinnen mit primärer oder sekundärer Trigeminusneuralgie eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität. Dabei wurde die konstante Stromapplikation als günstiger als die Verwendung eines Burst-Modus eingeschätzt [180]. Eine randomisierte und placebokontrollierte Studie zum Einsatz von TENS im kontinuierlichen Modus, 100 Hz für 20 min, 2x wöchentlich über 6 Wochen bei 52 Patienten/Patientinnen mit primärer oder klassischer TN (ICHD-3 II) beschreibt für die Verumgruppe eine signifikante Dosisreduktion des eingesetzten Carbamazepins (–200 mg Carbamazepin im Vergleich zur Placebogruppe), welche auch 6 Monate und 1 Jahr nach der Studie anhielt [181].

Zur tDCS gibt es eine Sham-kontrollierte Studie bei sekundärer TN, die einen Effekt der tDCS für bis zu 14 Tage nach Stimulation zeigt [182]. Zur Anwendung der repetitiven Magnetstimulation (rTMS) gibt es nur einzelne Fallberichte, die einen recht guten Effekt bei therapierefraktärer TN zeigen, der

allerdings meist vorübergehend ist [183],[184],[185],[186],[187],[185],[188],[189]. Eine Kostenübernahme für rTMS und tDCS durch die Krankenkassen gibt es in der Regel nicht.

5.3.2 Invasive neuromodulative Verfahren

Invasive neuromodulative Verfahren sind in Einzelfällen bei sekundärer Trigeminusneuralgie eingesetzt worden [190],[191],[192]. Die periphere Nervenstimulation (PNS) durch Implantation von subkutanen Elektroden über die Austrittspunkte der Äste des N. trigeminus im Gesicht zeigte in einer Metaanalyse von n = 13 Studien (n = 221 Patienten/Patientinnen) trotz der Heterogenität der Kohorten eine Overall-Responderate von 61,3% [193]. Diese Möglichkeit der Therapie kann trotz häufiger implantatbezogener Komplikationen vielversprechende Aussichten zur Therapie von behandlungsresistenten Fällen beitragen. Die Komplikationen sind leicht zu beheben und sehr selten vital bedrohlich. Außerdem gibt die Weiterentwicklung der Implantate, insbesondere der Elektroden, neue Optimierungsmöglichkeiten.

5.4 Weitere Therapien

Erste Daten zu Therapieeffekten multimodaler Schmerztherapie bei primärer Trigeminusneuralgie sind günstig [202]. Dabei wurden 186 Patienten/Patientinnen in ein strukturiertes Programm mit Optimierung der medikamentösen Behandlung, Physiotherapie, Psychotherapie und Edukation aufgenommen. Prospektiv wurde die Gesamtschmerzbelastung anhand einer numerischen Bewertungsskala (NRS) nach zwei Jahren erhoben. 103 verblieben in der Behandlung über 2 Jahre, 50 Patienten/Patientinnen wurden innerhalb der ersten zwei Jahre chirurgisch behandelt. Bei der Hälfte der medikamentös behandelten Patienten/Patientinnen (53 (51%)) verringerte sich die Gesamtschmerzbelastung über den Zweijahreszeitraum um mehr als 50%. Die ärztliche und psychologische Betreuung jenseits der medikamentösen Therapie kann zur Angstreduktion und zur Verringerung der Belastung durch die Erkrankung beitragen, dazu ist in spezialisierten Zentren auch eine auf kognitiv-behavioralen Konzepten beruhende Gruppentherapie geeignet, die von den Patienten/Patientinnen als hilfreich bewertet wird [203].

Verschiedene Studien beschäftigten sich mit Effekten der Akupunktur bei Trigeminusneuralgie. Eine randomisierte Studie an 60 Patienten/Patientinnen mit idiopathischer Trigeminusneuralgie verglich Akupunktur (15 Patienten/Patientinnen) mit Scheinakupunktur (15 Patienten/Patientinnen) und Carbamazepin-Therapie (30 Patienten/Patientinnen, [204]. In der Akupunkturgruppe reduzierte sich die durchschnittliche Schmerzintensität (Visuelle Analogskala) signifikant 6 Monate nach Therapie. In der Scheinakupunkturgruppe wurde dagegen die Carbamazepin-Dosis erhöht. Ergebnisse eines aktuellen systematischen Reviews von 58 randomisierten und kontrollierten Studien (RCTs) mit 4.126 Patienten/Patientinnen zeigen, dass Akupunkturmethoden bei Trigeminusneuralgie wirksam und sicher sein können [205]. Jedoch sind qualitativ hochwertige RCTs erforderlich, um die bisherigen Ergebnisse zu überprüfen.

6 Besonderheiten Österreich und Schweiz

Pimozid ist in Österreich und in der Schweiz nicht erhältlich und muss über die Auslandsapotheke bezogen werden.

Misoprostol ist in Österreich als Monopräparat (Cyprostol® 200 µg) erhältlich unter der Indikation „Bestehende Erosionen und rezidivierende Ulcerationen von Magen oder Duodenum bei Dauertherapie mit NSAR“, in der Schweiz als Monopräparat (Cytotec® 200 µg) mit der Indikation „Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi“.

Für die in Österreich verfügbaren Phenytoin-Präparate (Epilan D® 100 mg Tabletten) und Epanutin (i.v.) ist die Behandlung von Schmerzzuständen „vom Typ des Tic douloureux“ nicht als Anwendungsgebiet zugelassen. In der Schweiz ist Phenytoin oral und intravenös für die Behandlung der Trigeminusneuralgie zugelassen.

7 Finanzierung der Leitlinie

Die Leitlinienentwicklung wurde von den federführenden Fachgesellschaften unterstützt. Die inhaltliche Entwicklung erfolgte unabhängig und ehrenamtlich. Es erfolgte keine Finanzierung durch Dritte.

8 Verfahren zur Konsensfindung

Die Leitlinienentwicklung erfolgte in Online-Treffen mit Abstimmung im Konsensverfahren, ergänzende Abstimmungen erfolgten im E-Mail-Rundlauf.

Diese Leitlinie ist von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie dem Präsidium der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) und den beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

9 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Es erfolgte bis Mai 2023 eine Literaturrecherche in Medline zur Evidenz für medikamentöse und nicht medikamentöse Therapie der Trigeminusneuralgie. Wissenschaftliche Belege wurden in Kapitel 5 und in den Tabellen 4, 6, 7 zusammengefasst.

10 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular, Stand 2018, zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) vollständig ausgefüllt beim Editorial Office Leitlinien und der Koordination eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch die beiden Koordinatorinnen, deren Interessen wurden von einem anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonflikt-beauftragten der DGN bewertet.

Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung sowie auf die Höhe der Bezüge durchgesehen.

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharma- und Medizingeräteindustrie, der Verlage und Gesellschaften oder zu mithilfe von Drittmitteln aus staatlicher Förderung entstandenen Produkten, welche in der Leitlinie empfohlen werden.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachterinteressen zu Produkten der Pharma- und Medizingeräteindustrie oder der Verlage und Gesellschaften, die in der Leitlinie besprochen werden. Des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der Leitlinie empfohlen werden.

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur Leitlinie; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der Leitlinie behandelt wird.

Ergebnisse

Bei sämtlichen Mitgliedern des Redaktionskomitees liegen keine oder nur geringe Interessenkonflikte vor, weshalb hier keine Enthaltungen erforderlich waren.

Die 50%-Regel der DGN, d. h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden dürfen keine oder nur geringe themenbezogene Interessenkonflikte besitzen, wurde eingehalten.

Die dargelegten Interessen der Beteiligten sowie deren Bewertung sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe separates Dokument) aufgeführt.

Anhang

Tabelle 4: Medikamentöse Therapieoptionen der Trigeminusneuralgie: Zusammenfassung der Evidenz

	Substanz	Art der Studie	Anzahl Patienten	Ergebnis RCT	% Responder ¹	Kommentar
Substanzen der 1. Wahl						
1.	Carbamazepin / Oxcarbazepin	CBZ: 1 Cochrane-Review basierend auf 2 RCTs gegen Placebo	98	Signifikant besser als Placebo	72%	Studien von 1968/1969
		1 retrospektive Beobachtungsstudie CBZ vs. OXC	354		88% Carbamazepin vs. 91% (Oxcarbazepin)	30% Response zugrunde gelegt
Substanzen der 2. Wahl (mindestens 1 RCT oder Substanz zugelassen zur Behandlung der Trigeminusneuralgie)						
2.	Gabapentin / Pregabalin	Metaanalyse von 16 RCTs: Gabapentin gegen CBZ	1331	Gabapentin signifikant besser als CBZ	Nicht beschrieben	Alle Originalstudien nur auf Chinesisch veröffentlicht; methodisch schwach
		Pregabalin: 1 prospektive offene Beobachtungsstudie	53		74%	
2.	Lamotrigin	1 Crossover-RCT gegen Placebo	14	Signifikant besser als Placebo	85%	Add-on zu CBZ/PHT
		1 offene Studie LTG-Monotherapie bei therapierefraktärer (CBZ, PHT) TN	20		11/15 (73%) – essenzielle TN 5/5 (100%) – TN bei MS	
		2 offene Studien bei therapierefraktärer (CBZ) TN bei MS	25		96%	Monotherapie oder Kombination mit Pregabalin

	Substanz	Art der Studie	Anzahl Patienten	Ergebnis RCT	% Responder ¹	Kommentar
2.	OnabotulinumtoxinA lokal	4 RCTs gegen Placebo 1 Metaanalyse	178	Signifikant besser als Placebo	69-86% (2 Studien)	Die meisten behandelten Patienten stammen aus China
2.	Phenytoin ²	p.o.: 4 Fallberichte	8		100%	
		i.v.: 1 Fallbericht, 2 retrospektive Kohortenstudien	91		82%	
2.	Baclofen	1 RCT gegen Placebo	10	Signifikant besser als Placebo	70%	Hohe Dosen verwendet (bis 80 mg)
		1 RCT in Kombination mit CBZ gegen CBZ-Monotherapie	30	Kombination effektiver als Monotherapie	% mittlere Schmerzreduktion nach 1 Monat Therapie: Kombination mit CBZ 83% vs. CBZ-Monotherapie 48%	
		1 offene Studie	16		60-71%	Monotherapie oder Add-on. Hohe Dosen verwendet
2.	Lidocain intranasal / intraoral	1 Crossover-RCT gegen Placebo (intranasal)	25	Signifikant besser als Placebo	92%	Wirkdauer im Mittel 4,3 Stunden
		1 Crossover-RCT gegen Placebo (intraoral)	24	Signifikant besser als Placebo	67%	Wirkdauer im Median 2,8 Stunden
		1 Beobachtungsstudie	152		72%	
2.	Topiramamat	1 Metaanalyse (6 RCT gegen CBZ)	354	Vorteil TPM vs. CBZ nach 2-monatiger Behandlung, nicht nach 1 Monat und nicht für Remission nach 1 oder 2 Monaten	88%	methodisch schwache Studien, allesamt in China durchgeführt
		1 Einzelfallbericht, 3 Fallserien	17		94%	Symptomatische TN bei MS

	Substanz	Art der Studie	Anzahl Patienten	Ergebnis RCT	% Responder ¹	Kommentar
2.	Lokalanästhetikum s.c.* (im Gesicht)	1 RCT gegenüber Placebo: Ropivacain in Triggerzonen	45	Ropivacain signifikant besser als Placebo		Ropivacain 5x in 5 Wochen. Als Add-on zu Carbamazepin
		1 unverblindete RCT: Ropivacain in Triggerzonen + Gabapentin vs. beides in Monotherapie	36	Kombination signifikant besser als Gabapentin allein nach 1, 6 und 12 Monaten		Ropivacain 5x in 5 Wochen Ropivacain allein unzureichend, 7/12 abgebrochen
		1 Fallserie: Lidocain an NAP	6		67%	Add-on zur Pharmakotherapie
		1 Fallserie: Lidocain/ Bupivacain an NAP	9		100%	Add-on zur Pharmakotherapie
		1 Fallserie: Lidocain/ Triamcinolon an NAP	72		79%, 33% und 26% nach 1, 3 und 6 Monaten	Add-on zur Pharmakotherapie
2.	Pimozid	Crossover-RCT gegen Carbamazepin	48	Signifikant besser als Carbamazepin	100%	Wirkeintritt schneller als bei Carbamazepin
2.	Sumatriptan s.c./nasal	1 Crossover-RCT gegen Placebo	24	Signifikant mehr Pat. gebessert 30 min nach Sumatriptan	92%	3 mg s.c. Wirkdauer: Median 7,9 Stunden
		1 offene Studie	15		k.a.	3 mg, dann 2x50 mg oral: Besserung nach 15 min, 1 Woche und 2 Wochen. Statistik nicht berichtet
		1 case report	3		100%	20 mg nasal Besserung nach 15-30 min
2.	Lidocain i.v. (± Magnesium)	1 Crossover-RCT gegen Placebo	20	Signifikant besser als Placebo	k.a.	
		2 Fallserien	16		100%	3x über 3 Wochen

	Substanz	Art der Studie	Anzahl Patienten	Ergebnis RCT	% Responder ¹	Kommentar
Substanzen der 3. Wahl (offene Studie, Fallserie oder Fallbericht)						
3.	Misoprostol	2 offene Studien 1 Fallserie	28		82%	Nur bei Trigeminusneuralgie bei MS untersucht
3.	Levetiracetam	2 offene Studien	33		20% bei Monotherapie, 62% bei Add-On	Monotherapie bei klassischer TN, Add-On bei „primärer und sekundärer“ TN
3.	Lacosamid	p.o.: 3 Fallberichte/ Fallserien i.v.: 1 retrospektive Kohortenstudie	9 121		100% 77,8%	Möglichkeit i.v. Behandlung der akuten Exazerbation
3.	Capsaicin-Creme/ -Patch	1 offene Studie CBZ gegen CBZ+Capsaicin	30	Kombination war nach 30 Tagen signifikant wirksamer	k.a.	0,25% Creme
		1 Fallserie	12		83%	0,05% Creme
		2 Fallserien	6		50%	8% Patch
3.	Lidocain-5%-Pflaster*	1 Fallserie	103		21% nach 2 Wochen 17% nach 3 Monaten	Bis zu 3 Pflaster, je 12h am Tag Geringe Responderrate für Fallserie
3.	Valproat	1 Fallserie	20		45%	
3.	Ambroxol-Creme	1 Fallserie	5		100%	
3.	Eslicarbazepin	1 retrospektive Studie + 1 Fallbericht	19		89%	Add-on oder Monotherapie
3.	Okzipitalnerv- Blockade	1 Fallserie	8		75%	Beidseitige Blockade mit Lidocain + Dexamethason

	Substanz	Art der Studie	Anzahl Patienten	Ergebnis RCT	% Responder ¹	Kommentar
3.	Clonazepam	3 Fallserien	46		67%	
3.	GLOA	Fallserie	13		77% (10/13)	>50% Schmerzreduktion nach 1. Blockade
		Retrospektive Fallserie	22		45% (5/11) CBZ+GLOA + Akupunktur 18% (2/11) CBZ+GLOA	Schmerzfreiheit als Response
Nach aktuellem Stand nicht wirksame Therapien						
-	Erenumab	1 RCT gegen Placebo	80	Nicht wirksamer als Placebo	-	140 mg, Endpunkt 4 Wochen nach Injektion
		1 Fallserie	10		80%	6 Monate Behandlungsdauer

Die Reihenfolge innerhalb der Kategorien entspricht der Expertenmeinung (Flowchart 2).

¹ Wo verfügbar, wurde das 50%-Responder-Kriterium verwendet.

NAP: Nervenaustrittspunkte. RCT ohne weiteren Zusatz = verblindete RCT

² Zur Behandlung der idiopathischen Trigeminusneuralgie zugelassen, wenn andere Therapiemaßnahmen nicht erfolgreich waren oder nicht durchführbar sind

Die zugehörigen Studien sind im Text der Leitlinie näher erläutert.

Tabelle 5: Medikamentöse Therapieoptionen der Trigeminusneuralgie: klinischer Einsatz

	Substanz	Vorteile	Nachteile	Startdosis	Zieldosis Tagesdosis (mg/d) Einzeldosen (ED)	Caveats (Auswahl)	Kontraindikationen (Auswahl)
1. Wahl							
1.	Carbamazepin	Gut wirksam	Zentrale NW, Interaktionen, Veränd. von Blutbild und Leberwerten Hyponatriämie	200 mg ret. abends	400-1200 mg/d 2 ED (ret.) 3-4 ED (unret.)	Zahlreiche Interaktionen. Sturzrisiko beachten. Blutbild-, Leberwert- und Elektrolytkontrollen nötig. Schwere allergische Hautreaktionen möglich. Autoinduktion kann Dosiserhöhung notwendig machen, ggf. Spiegelkontrolle (Zielbereich 4-12 µg/ml)	Knochenmarks-schädigung, AV-Block
1.	Oxcarbazepin	Gut wirksam	Weniger NW und Interaktionen als CBZ, mehr Hyponatriämie	300 mg ret. abends	600-1800 mg/d 2 ED (ret.) 4 ED (unret.)	Blutbild-, Leberwert- und Elektrolytkontrollen nötig	-
2. Wahl							
2.	Gabapentin	Keine Interaktionen	In Monotherapie oft nicht ausreichend	100-300 mg 1-3x tgl.	1200-3600 mg/d 3 ED	Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz Schwindel und Übelkeit häufig	-
2.	Pregabalin	Keine Interaktionen	In Monotherapie oft nicht ausreichend	25-75 mg 1-2x tgl.	150-600 mg/d 2 ED	Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. Gewichtszunahme, Ödeme möglich, Müdigkeit	-

	Substanz	Vorteile	Nachteile	Startdosis	Zieldosis Tagesdosis (mg/d) Einzeldosen (ED)	Caveats (Auswahl)	Kontraindikationen (Auswahl)
2.	Lamotrigin	Gut verträglich	Langsame Aufdosierung	25 mg 1x tgl. (langsame Erhöhung beachten!)	75-400 mg/d 1-2 ED	Interaktionen beachten (u.a. mit CBZ) Schwere allergische Hautreaktionen v.a. bei zu schneller Eindosierung. Kontrollen von Blutbild und Leberwerten	-
2.	OnabotulinumtoxinA	Keine systemischen NW	Kosten	50 IE 2,5-5 IE/ Punkt	25-100 IE 2,5-5 IE/ Punkt Alle 3 Monate	Gesichtsasymmetrie häufig Vorsicht bei Blutungsneigung	-
2.	Phenytoin*	Schnelle Aufsättigung möglich	Viele NW, Interaktionen, Spiegelkontrollen notwendig	p.o.: 3x 100 mg oder 1x 300 mg	p.o.: 100-500 mg/d nach Spiegel, 1-3 ED; Akute Exazerbation: 250-500 mg i.v. (max. 25 mg/min)	Zahlreiche Interaktionen. Gingivahyperplasie, Kleinhirnatrophie möglich Kontrolle von Spiegel, Blutbild und Leberwerten. i.v. Gabe unter kardialen Monitoring. Gewebnekrosen bei Paravasaten	Schwere Knochenmarkschädigung; AV-Block II/III Sick Sinus Syndrome
2.	Baclofen	Als Add-on-Therapie	Eher schwache Wirkung	5 mg 1-2x tgl.	10-30 (selten bis 75) mg/d 3 ED	Zentrale NW / Muskelschwäche/ Harnverhalt möglich. Gelegentliche Kontrolle der Leberwerte	Epilepsie
2.	Lidocain intranasal/ intraoral*	Schnelle Wirkung, keine syst. NW	Kurze Wirkdauer		1-2 Sprühstöße Lidocain 8%, bis 30 Sprühstöße/Tag		Allergie gegen Lokalanästhetika

	Substanz	Vorteile	Nachteile	Startdosis	Zieldosis Tagesdosis (mg/d) Einzeldosen (ED)	Caveats (Auswahl)	Kontraindikationen (Auswahl)
2.	Lokalanästhetikum s.c.* (im Gesicht)	Schnelle Wirkung, keine syst. NW	Nur add-on getestet. Lidocain an NAP nur in offenen Studien getestet (siehe Text)		Ropivacain 2 ml/4mg in Triggerzone(n), z.B. 5 x in 5 Wochen; Lidocain: siehe Text	Injektion darf nicht intravasal erfolgen	Allergie gegen Lokalanästhetika
2.	Lidocain i.v.* (ggf. + Mg ²⁺)	Schnelle Wirkung	Monitorüberwachung nötig		Lidocain 100 mg + Magnesium 1,2 g i.v. oder Lidocain i.v. 5 mg/kg KG	Langsame Gabe unter Monitorüberwachung	Allergie gegen Lokalanästhetika Bestimmte kardiale Erkrankungen
2.	Topiramate		Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmungen	50 mg/d abends	50-300 mg/d 2 ED	Interaktionen mit Antiepileptika. Teratogen. Nephrolithiasis, Depressionen. Gewichtsverlust häufig	-
2.	Pimozid*	Schneller Wirkeintritt	Sedierung, nicht für Langzeittherapie geeignet	2 mg 1-2x tgl.	4-12 mg/d 2 ED	Interaktionen EKG vor und unter Therapie (QTc-Zeit) Extrapyramidalmotorische NW mgl.	
2.	Sumatriptan s.c./intranasal*, p.o.	Schneller Wirkeintritt	Vaskuläre KIs, nicht für Langzeittherapie geeignet	Akut: 3 mg s.c. oder 20 mg nasal	Kurzzeitprophylaxe: 100 mg/d p.o. 2 ED		KHK, TIA, Schlaganfall, pAVK, unkontrollierte arterielle Hypertonie

	Substanz	Vorteile	Nachteile	Startdosis	Zieldosis Tagesdosis (mg/d) Einzeldosen (ED)	Caveats (Auswahl)	Kontraindikationen (Auswahl)
3. Wahl							
3.	Misoprostol	Keine ZNS-NW	Nur bei MS untersucht Muss über internationale Apotheke bestellt werden	3x200 µg	300-1800 µg/d (meist 600 µg/d) 3 ED	Gastrointestinale NW, Uteruskontraktionen und Blutungen.	Schwangerschaft, Frauen im gebärfähigen Alter ohne sichere Verhütung
3.	Levetiracetam p.o. [i.v.*]	Kaum Interaktionen, i.v. Aufsättigung möglich		500-1000 mg/d 2 ED	1000-3000 mg/d 2 ED	Reizbarkeit/ Aggressivität GFR < 50 ml/min: Anpassung notwendig	
3.	Lacosamid i.v. */p.o.	Geringe Wechselwirkung		p.o.: 2x50 mg; Akut: 50 bis 400 mg (max. 200 mg/15 min)	p.o.: 200 mg bis 400 mg/d 2 ED	i.v. Gabe unter EKG-Monitoring (PR-Verlängerung) p.o.: EKG-Kontrolle	AV-Block II/III
3.	Capsaicin-Creme/-Patch	Keine systemischen NW	Brennschmerz während Applikation (v.a. bei 8% Patch), temporäre Rötung möglich		0,05-0,25% Capsaicin Creme 3x/d oder 8% Patch für 30-60 min alle 12 Wochen	8% Patch: Anwendung nur in der Praxis unter vorgesehenen Schutzmaßnahmen, starker Brennschmerz möglich, Blutdruckkontrollen, nicht im Bereich der Augen	
3.	Lidocain-5%-Pflaster*	Keine systemischen NW			1-3 Pflaster für 12h/d	Hautirritationen möglich. Nur auf intakter Haut anwenden, nicht im Bereich der Augen	Allergie gegen Lokalanästhetika

	Substanz	Vorteile	Nachteile	Startdosis	Zieldosis Tagesdosis (mg/d) Einzeldosen (ED)	Caveats (Auswahl)	Kontraindikationen (Auswahl)
3.	Valproat p.o. [i.v.*]		Teratogen; viele NW; Reservemedikament	150-300 mg 2x tgl. (ret.)	900-3000 mg/d 2 ED (ret.)	Schwangerschaftsverhütung obligat; Interaktionen, Kontrollen: Leberwerte, Blutbild, Gerinnung	Lebererkrankungen Blutgerinnungs- störungen Schwangerschaft
3.	Ambroxol- Creme*	Keine systemischen NW			20%-Ambroxol-Creme, 3-4x tgl.	Nicht im Bereich der Augen	-
3.	Eslicarbazepin	Hyponatriämie seltener als bei CBZ		400 mg/d	400-1200 mg/d 1 ED	Schwindel, Sedierung. Interaktionen, Natrium-Kontrollen nötig	AV-Block II/III
3.	Okzipitalnerv- Blockade*	Schneller Wirkeintritt			1,0-2,5 ml 2% Lidocain + 4 mg Dexamethason, bilateral	Injektion darf nicht intravasal erfolgen. Kutane Atrophie durch Kortison möglich; mögliche systemische Nebenwirkungen von Kortison	Allergie gegen Lokalanästhetika
3.	Clonazepam*	Schneller Wirkeintritt	Sedierung, Abhängigkeit	0,5 mg	1,5 bis 3 mg/d 3 ED	Interaktionen Abhängigkeit, Toleranz, Sedierung	Schwere Ateminsuffizienz
3.	GLOA* mit Buprenorphin	Schneller Wirkeintritt	KI, Risiken beachten	0,03 mg	Injektionsserie 7-12 Tage, täglich/umtäglich	In Einzelfällen Rachenhämatome, lokale Infektionen, selten Blutungen	Antikoagulation, Immundefizienz (Prednisolon), Voroperation im Nasen-Rachen-Raum

Die Tabelle umfasst nur die aus Sicht der Autoren/Autorinnen wichtigsten/häufigsten Probleme ohne Anspruch auf Vollständigkeit, es bleibt in der Verantwortung jedes Behandelnden, sich in der Fachinformation umfassend zu informieren. Die Reihenfolge innerhalb der Kategorien entspricht der Expertenmeinung (Abbildung 3).

*(auch) für Behandlung der akuten Exazerbation geeignet; ED: Einzeldosis; NW: Nebenwirkung; syst. NW: systemische Nebenwirkungen; CBZ: Carbamazepin; NAP: Nervenaustrittspunkte

Tabelle 6: Invasive Therapieoptionen der Trigeminusneuralgie

Autor	Studiendesign	Patientenanzahl	Follow-up	Initialerfolg	Langzeiterfolg	Rezidiv	Komplikationen
Ballonkompression							
Liu et al. 2021 [206]	Kohortenstudie retrospektiv	85	3 Monate	81.2%; besseres Outcome bei nachgewiesener Kompression im MR, klassischer TN und positiver Antwort auf Medikamente	-	18.8% nach 3 Monaten ohne Wirkung (BNI IV-V)	Hypästhesie 57%, Masseterschwäche 14%, Keratitis 13%
Radiofrequenztherapie (konstant, gepulst)							
Abdel-Rahman et al. 2020 [207]	Randomisierte vergleichende Studie zur RF-Therapie und Kombination von RF und gepulster RF bei Schmerzrezidiven nach Jannetta-Operation Gruppe A: PRF für 4 Zyklen von 120 sec mit 45V und 42 Grad, danach 3x 60 Sek 60 Grad RF Gruppe B: RF dreimal 90 sec bei 70°C	40	Bis 24 Monate	Beide Gruppen 100% (BNI I-III)	Nach 6 Monaten 83.3% vs. 78.7%, nach 12 Monaten 77.8% vs. 68.4%, nach 24 Monaten 66.7% vs. 63.1% (Gruppe A vs. Gruppe B)		5.6% Gruppe A 36.8% Gruppe B (v.a. Hypästhesie und Masseterschwäche)
Agarwal et al. 2021 [208]	Vergleich konventionelle Radiofrequenzläsion und gepulste RF-Läsion Prospektiv randomisiert, verblindet	22		Schmerzlinderung nach 7 Tagen CRF vs. PRF 83.33 vs. 41.67% (p=0.089)	nach 3 Monaten: 83.33 vs. 33.33% (p=0.036) nach 6 Monaten: 83.33% vs. 25% (p=0.012)		Temporäre Hypästhesie in der CRF-Gruppe bei 3 Patienten

	Gemessen BNI und VAS nach 7 Tagen, 3 und 6 Monaten CRF: 60, 65, 70 Grad für jeweils 60 Sekunden PRF 50V alle 20 msec für 10 Minuten (Temperatur 42 Grad)				CRF deutlich effektiver hinsichtlich Schmerzreduktion und schmerzfreier Dauer		
Radiofrequenztherapie (konstant, gepulst) – Fortsetzung							
Bharti et al. 2019 [209]	Prospektive Vergleichsuntersuchung; Observer blinded: RF des Ganglion Gasseri vs. RF der peripheren Äste	40	Max. 3 Monate	Schmerzreduktion bis 3 Monate bei beiden Prozeduren gleich, allerdings benötigten die Patienten mit den peripheren Läsionen signifikant mehr Begleitmedikation	Durchschnittliche Schmerzlinderung RF Ganglion; 7 (5-9) Monate, RF Äste 5.5 (4-7) Monate		Temporäre Hypästhesie, 1x lokale Ecchymosis
Chua et al. 2012 [210]	Telefoninterview und Aktenauswertung 45 V 360 Sekunden 4 Hz Pulsdauer 10 msec	36	12 Monate		Exzellente Schmerzlinderung (>80%) nach 2, 6 und 12 Monaten 73.8%, 61.8% und 55.9%		Keine Komplikationen
Elawamy et al. 2017 [211]	Randomisiert prospektiv;	43 n=11 PRF (42 Grad, 10 min) n=12 CRF (270 sec 75 Grad) n=20 Kombiniert (42 Grad 10 min PRF und 270 Sek 60 Grad CRF)	24 Monate		PRF prä 8.67 1 Woche post 1.17 4 Wochen post 1.33 12 Monate post 0.83 (mit CBZ) 24 Monate post 1.83 (mit CBZ) CRF prä 9.00 1 Woche post 2.00		Höhere Komplikationsrate in der CRF- und kombinierten Gruppe Problem: Das Follow-up der kombinierten Gruppe endet bereits nach 4 Wochen, sodass man nicht von

					4 Wochen post 0.64 12 Monate post 1.18 24 Monate post 2.63 Kombiniert prä 9.15 1 Woche post 1.20 4 Wochen post 0.26		einer Überlegenheit der kombinierten Behandlung sprechen kann. In der PRF-Gruppe wurden kleine Dosen Carbamazepin gegeben, in der CRF-Gruppe nicht.
Radiofrequenztherapie (konstant, gepulst) – Fortsetzung							
Kim et al. 2013 [212]	Retrospektive Untersuchung bei symptomatischer TN (nach zahnärztlichen Eingriffen); Aktendurchsicht und Fragebogen	54 Vergleich CRF (n=28) und PRF (n=26) PRF 360 Sekunden 42 Grad CRF 3 Läsionen 60-80 Grad über 60-90 Sekunden	24 Monate		Schmerzintensität (VAS) CRF vs. PRF nach 1 Woche, 1 Monat, 3, 6 und 12 Monaten: 3.0/10 vs. 6.4/10, 2.5 vs. 5.9, 3.1 vs. 7.1 und 4.8 vs. 7.2		CRF: 46% Hypästhesie; 14.3% Anästhesie; keine Anästhesia dolorosa Deutlicher Vorteil der CRF-Gruppe bei höherer Hypästhesierate
Luo et al. 2017 [213]	Prospektiv randomisiert, doppelt verblindet Standard PRF (%=V) und Hochvolt (96 V) PRF	60	12 Monate		90% Besserung nach 3, 6 und 12 Monaten in der Hochvoltgruppe; versus 67, 63 und 60%		Vorübergehende Ertaubung 27% Hochvoltgruppe versus 13% in der Standardgruppe
Zipu et al. 2021 [214]	Retrospektiv PRF 42 Grad, 20 msec, 2 Hz für 360 Sekunden	149	71 (2-152) Monate		Zufriedenstellende (satisfactory) Schmerzlinderung (BNI-IIIB) 73% nach 6 Monaten, 70% nach 12 Monaten, 62% nach 48 Monaten und 50% nach 144 Monaten	17% Schmerzrezidiv innerhalb von durchschnittlich 15 Monaten	

Glyzerolinjektion							
Arias 1986 [215]	Kohortenstudie prospektiv	100	6-36 Monate	90%	80%	20%	Leichte Hypästhesie 70%, Herpes 10%, Kopfschmerzen 9%, Herabsetzung des Kornea Ireflexes 2%, asept. Meningitis 2%
Cappabianca et al. 1995 [216]	Kohortenstudie retrospektiv	191	1-7 Jahre	64.9%	92.7%	23%	Herpes labialis 17.3% Kornea anästhesie 9.9% Masseterschwäche 5.7% Aseptische Meningitis 1.0% Schmerzhafte Dysästhesie 17.3% Dysästhesie 33.0% Milde Hypästhesie 46.1%
Chen et al. 2010 [217]	Kohortenstudie retrospektiv	4012	1-25 Jahre	97.1%	81.2%	18%	24% Kopfschmerz, 1.2% Übelkeit, 47.6% Herpes labialis, Verminderung des Kornea Ireflexes 6.3%, Retrobulbärhämatom 0.05%, temp. Oculo- motoriusparese 0.05%, aseptische Meningitis 0,12%
Fujimaki et al. 1990 [218]	Kohortenstudie retrospektiv	122	38-54 Monate	88.5%	40%	72%	63% Hypästhesie, 29% schmerzhafte Dysästhesie

Glyzerolinjektion - Fortsetzung							
Saini 1987 [219]	Kohortenstudie retrospektiv	552	6 Jahre	59%	17%	92%	11% schwere Dysästhesie, Anästhesia dolorosa 4.7%; Masseterschwäche 2.9%; Keratitis 23%, Herpes 2.7%
Vadokas et al. 1994 [220]	Kohortenstudie retrospektiv	1041	5 Jahre	97%		12.8%	43% Herpes, Hypästhesie 20%, Dysästhesie 17.5%, Verminderung Kornealreflex 21.4%
Young 1988 [221]	Kohortenstudie retrospektiv	162	6-67 Monate	90%	77.8%	18.5%	72% leichte Hypästhesie, 3% schwere Hypästhesie, permanente Hypästhesie 28%, Analgesie 8%, Kornealreflex vermindert 7.2%, erloschen 1.8%
Thermokoagulation nach Sweet							
Kanpolat et al. 2001 [222]	Kohortenstudie retrospektiv	1600	68.1+/-66.4 (12-300) Monate	97.6%	92% nach 5 Jahren, 52.3% nach 10 Jahren, 41% nach 20 Jahren	7.7%	Abgeschwächter Kornealreflex 5.7%, Keratitis 0.6%, Doppelbilder 0.8%, Masseterschwäche 4.1%, Dysästhesie 1%, Anästhesia dolorosa 0.8%
Sanders et al. 1992 [223]	Kohortenstudie retrospektiv	240	24 Monate	91.7%		28.3% innerhalb von 2 Jahren	Kornea-Anästhesie 3.7%

Tang et al. 2016 [224]	Kohortenstudie retrospektiv	1137	46+/- 31 Monate		VAS sanken von 7.75±1.44 auf 0.88±2.21 (<70°), 7.78±1.37 auf 0.61±1.88 (75°) und 7.83±1.37 auf 0.57±1.47 (≥ 80°)		Deutlich mehr permanente Ertaubungen im Gesicht bei höheren Temperaturen (≥80°) Masseterschwäche (8%), Corneitis (2.6%), Diplopie (1%)
Yang et al. 2022 [225]	Kohortenstudie retrospektiv	342 n=48 vorbehandelt (SRS, MVD) =Gruppe A n=130 (therapieresistent auf Medikation) n=125 (ohne Vortherapie = Gruppe B)	-	88% Gruppe A 89% Gruppe B		-	Keine Komplikationen
Radiochirurgie							
Barzagli et al. 2021 [226]	Kohortenstudie retrospektiv	112	61.5 +/-3.5 Monate (12-126 Monate)	-	56.2% nach 5 Jahren 47.7% nach 10 Jahren (BNI I-IIIb)		Prädiktive Faktoren: Dosis (>80 Gy) Nähe Isocenter zu Wurzeleintrittszone Hypästhesie 13.6%
DeBono et al. 2018 [227]	Kohortenstudie retrospektiv	301	54.6 Monate (12-132)	90.7%	65.8% nach 5 Jahren 48.1% nach 10 Jahren	26.4% nach 31.6 Monaten (3-120)	Hypästhesie 26.2%, keine Anästhesia dolorosa
Guillemette et al. 2022 [228]	Kohortenstudie retrospektiv	166	36.7 Monate (0.8-192.2)	86.9% (BNI I-IIIb)	77 % nach 5 Jahren, 50.2% nach 10 Jahren, mittlere Latenz bis zum Effekt 35 (0-202) Tage	Mittlere Latenz bis zum Schmerzrezidiv 8.3 Monate (0.6-85.0)	Hypästhesie 26.2%

Ozturk et al. 2022 [229]	Kohortenstudie retrospektiv	163	37 Monate (6-168)	85% BNI I-IIIb	62.5%	Rezidivintervall signifikant kürzer mit 75GY im Vergleich zu 90 Gy	Komplikationsrate 8% (Masseterschwäche, Dysästhesie, Abschwächung des Kornea Ireflexes)
Regis et al. 2016 [153]	Retrospektive Kohortenstudie Mittlere Dosis 85 Gy	497	Bis 10 Jahre		Schmerzfreiheit nach 3, 5, 7, 10 Jahren 72%, 65%, 60%, 45%;	Schmerzrezidiv nach durchschnittlich 2 Jahren bei 34%	Hypästhesie 20% nach 5 Jahren, 21% nach 7 Jahren Nachlassender Effekt über mehrere Jahre
Sato et al. 2023 [230]	Kohortenstudie retrospektiv	103	< 10 Jahre	82.5% (BNI I-IIIa)	58.2% (BNI I-IIIa)		BNI numbness Score >2: 24.3% BNI numbnessscore IV 2.9%
Microvaskuläre Dekompression (Operation nach Jannetta)							
Andersen et al. 2022 [231]	Kohortenstudie prospektiv	115	>2 Jahre	-	86% (BNI I-IIIb) 70% BNI-I	5%	Hörstörung 10%, Hypästhesie 7%, Ataxie 7% Kleinhirn- oder Hirnstamminfarkt 6%
Barker et al. 1996 [232]	Kohortenstudie retrospektiv	1185	6,2 Jahre	82% komplett schmerzfrei	Nach 1 Jahr 75% komplett schmerzfrei, nach 10 Jahren 64%	30% während der 20-jährigen Beobachtung, am häufigsten in den ersten 2 Jahren	Mortalität 0.2%; Hirnstamminfarkt 0.1%; Hörverlust 1%
Loayza et al. 2023 [233]	Kohortenstudie retrospektiv	109	85 (60-117) Monate	72.5% nach 6 Wochen	BNI I-II 67% nach 5- 10 Jahren		Kein Geschlechtsunterschied, Patienten mit deutlicher Kompression profitieren deutlicher, Liquorfistel 2,85; Hypästhesie 30%

Mikrovaskuläre Dekompression (Operation nach Jannetta) – Fortsetzung							
Mizobuchi et al. 2021 [234]	Prospektiv multicenter	166	3 Jahre	Komplett schmerzfrei 78.9%	Komplett schmerzfrei nach 3 Jahren 80%		Komplikationen 16.3% initial, 5.3% nach 3 Jahren
Vergleichende Studien – Mikrovaskuläre Dekompression versus Thermoläsion							
Li et al. 2022 [235]	Metaanalyse	MVD = 835 RF = 1328	16 Monate - 14 Jahre	-	-	Signifikant weniger Rezidive mit MVD	Höheres Risiko für Hypakusis mit MVD, geringeres Risiko für Hypästhesie
Noorani et al. 2021 [236]	Vergleichende Kohortenstudie retrospektiv	MVD = 185 RF = 129	Über 12 Monate	BNI I-II 87% MVD 67.2% RF	-	25% Rezidive, MVD nach 96 Monaten RF nach 12 Monaten	Komplikationsrate: 24.9% MVD 35.7% RF
Vergleichende Studien – Mikrovaskuläre Dekompression versus Radiochirurgie							
Li et al. 2020 [237]	Prospektive Datenbank	MVD (n=111) Gamma-Knife (n=103)			mehr BNI II und IV in der Gamma-Knife-Gruppe	Schmerzrezidiv 6% MVD, 26% Gamma-Knife;	
Raygor et al. 2020 [238]	Vergleichende Studie, prospektiv erhobene Datenbank	Alte Patienten: MVD: n=78 (71,2 Jahre) SRS: n=115 (79,2 Jahre)	Min. 12 Monate	BNI I: MVD: 96.6% SRS: 78.3%	MVD: 63.7% SRS: 49.6%		6.7% MVD 0% SRS
Wang et al. 2018 [239]	Vergleichende Studie prospektiv erhobene Datenbank	MVD: n= 164 SRS: n=168	59+/-35 Monate	BNI I: MVD: 96% SRS 75%	BNI I: nach 1, 3, 5 Jahren MVD: 83, 61, 44% SRS: 71, 47, 27%	Durchschnittliche Zeit bis zum Schmerzrezidiv: MVD: 94 Monate SRS: 53 Monate	11% MVD (Liquorkissen, Liquorfistel, Wundrevisionen) 0% SRS

Vergleichende Studien – Ballonkompression versus Glycerol							
Kouzounias et al. 2010 [240]	Retrospektive Studie	Vergleich Ballonkompression (PBC= 66 Eingriffe bei 45 Patienten) und Glycerolinjektion (PRGR) (120 Eingriffe bei 101 Patienten);		Schmerzlinderung akut: 87% Glycerol, 85% Ballon		Schmerzrezidiv: 50% nach 16 Monaten (Glycerol) 50% nach 21 Monaten (Ballon)	PBC effektiver, aber deutlich mehr Komplikationen; beide Verfahren nicht selektiv; beide Verfahren in ITN; 19 x PRGR aus anatomischen Gründen abgebrochen. 11% bei PRGR (total) 23% bei PBC (total) Permanente Hypästhesie 27% PRGR und 34% PBC; Doppelbilder 1% PRGR; 7% PBC; Masseterschwäche = 0% PRGR und 7% PBC
Vergleichende Studien – Radiofrequenz versus Glycerol versus Ballonkompression							
Texakalidis et al. 2019 [241]	Metaanalyse, Vergleich hinsichtlich Effektivität und Komplikationen	Vergleich RF vs. Glycerol (n=2158); Glycerol vs. Ballon (n=961), RF vs. Ballon (n=3183)		Schmerzfreiheit akut: RF vs. GR 88.3% vs. 72.8% BC vs. GR 79.1% vs. 63.4% BC vs. RF: 81.9% vs. 92.7%	Schmerzrezidiv während Follow-up (5-30 Monate) RF vs. GR 28.5% vs. 72.8% BC vs. GR 23.7% vs. 43.8% BC vs. RF 22.8% vs. 17.4% RF am effektivsten, auch für MS-Patienten		Höchste Rate an Masseterschwäche (6-7%) und Doppelbildern (IV und VI Paresen=1-4%) BC, höchste Rate an Anästhesia dolorosa (ca. 1%) = RF

Tabelle 7: Neuromodulative Verfahren zur Therapie der Trigeminusneuralgie

Autor	Studiendesign	Ergebnis	Komplikationen	Anmerkungen
tDCS				
DosSantos et al. 2012 [242]	Anodal, M1, 2mA, 20 min, Single Session vs. Sham Stimulation	Kein Unterschied		Fallbericht
Hagenacker et al. 2014 [243]	n=10, Anodal, M1, 1 mA, 20 min, 14 Sessions vs. Sham	Nach 2 Wochen 18% Schmerzreduktion (Verbal Rating Scale)		Placeboeffekt nicht auszuschließen
Fricova et al. 2019 [182]	n=19, Anodal, DLPFC, 1 mA, 20 min, 5 Sessions vs. Sham	Besserung bei 10 Patienten um 53.7% +/- 31.5% Bei 5 Patienten Schmerzverstärkung	Depression verschlechterte sich bei 7 Patienten (Beck Depression Score)	Effekt hielt 14 Tage an
TKMS				
Hodaj et al. 2020 [187]	n=26; rTMS 12 Sessions über 3 Wochen, danach 2x/Monat für 5 Monate; 10 Hz, 40 Trains a 5 sek mit 25 sek Intertrainintervall; 2000 Pulse/20 min; 80% RMT	Responder (<30% Schmerzreduktion) 68% nach 7 Sitzungen; nach 5 Monaten 47% der Patienten		Zusätzlich n=18 Pudendusneuralgie und n=13 neuropathischer Extremitätenschmerz
Khedr et al. 2005 [185]	n=24; rTMS, Aktiv vs. Sham Stimulation 8er Spule, M1, 20Hz, 80% RMT, 2000 Pulse/Session; Trains über 10 sec	VAS-Reduktion nach 5 Sessions um 45%, anhaltender Effekt für 14 Tage		
Kohutova et al. 2017 [188]	n=19; 2-armig, randomisiert placebokontrolliert, Single Session 2 Wochen Follow-up	M1 kontralateral zum Schmerz; signifikante Reduktion direkt nach Stimulation, aber kein		Keine Veränderung in der QST

Autor	Studiendesign	Ergebnis	Komplikationen	Anmerkungen
	Theta Burst Stimulation, 3 Pulse 5mal pro Sekunde), 50 Hz, 200ms Repetition; Intertrain Intervall 8 Sek; 600 Pulse/Session	Unterschied nach 14 Tagen gegenüber Sham		
TKMS – Fortsetzung				
Lindholm et al. 2015 [189]	n=7, rTMS, Aktiv vs. Sham (2x Aktiv, 1x Sham), Stimulation 8er Spule, S2, M1/S1; 10 Hz, 90% RMT, 1000 Pulse/Session; 50 Pulse mit 10 sek Train intervall	S2 besser als M1/S1 und Sham		Zusätzlich 4 Pat. mit AFP und 5 mit Burning Mouth Syndrome; kein Effekt auf Mood, Sleep oder Depression
MCS				
Hamani et al. 2021 [199]	n=18; n=3 mit Gesichtsschmerzen; doppelverblindet randomisierte Studie 7 Monate doppelverblindet crossover mit 1 Monat „wash-out“ dazwischen, 3 Monate singleverblindet und 6 Monate offene Beobachtung (=16 Monate)	Ca. 40% der Patienten profitierten, 2 der 3 Patienten mit Gesichtsschmerzen profitierten	1 Anfall bei Programmierung, 6 Patienten „discomfort“ im Nacken	
Henssen et al. 2020 [200]	n=140; Metaanalyse, Follow-up 5-180 Monate	Durchschnittlich 64.8% der Patienten profitierten von der Therapie		Sehr gemischtes Krankengut mit Diagnosen: u.a. atypical facial pain, idiopathic facial pain
Kolodziej et al. 2016 [244]	n=20, 9 mit TNP, Follow-up 6 Monate bis 6 Jahre	7 von 9 Patienten komplett schmerzfrei, 2 mit deutlicher Reduktion		

Autor	Studiendesign	Ergebnis	Komplikationen	Anmerkungen
Monsalve et al. 2012 [195]	n=118; Literaturübersicht; 100 permanent implantiert (84.7%)	Langzeitverbesserung bei 84% der Patienten	Epileptische Anfälle intraoperativ, Wundinfektionen	
MCS – Fortsetzung				
Rasche und Tronnier 2016 [196]	n=36; 26/36 (=72%) nach verblindeter Testphase implantiert	Signifikante Schmerzreduktion nach durchschnittlich 5.6 Jahren (8.11-auf 4.58) auf der VAS		
Raslan et al. 2011 [245]	n=11, 8 von 11 nach Testphase implantiert	5 Patienten zeigten Langzeiterfolg (>50% Schmerzreduktion) über durchschnittlich 33 Monate	Keine perioperativen Komplikationen	2 der 3 Patienten ohne Stimulationserfolg hatten eine Deafferenzierung (Anästhesia dolorosa)

tDCS: Transkranielle Gleichstromstimulation, TKMS: Transkranielle Magnetstimulation, MCS: Motor cortex stimulation, TN: Trigeminusneuralgie, MR: Magnetresonanztomographie, BNI: Barrow Neurological Institute, hier in Zusammenhang mit dem Schmerzscore zur Klassifizierung von Schmerzen im Bereich des N. trigeminus verwendet (Grad I: keine Schmerzen, Grad II: gelegentliche Schmerzen, keine Medikation, Grad III: Schmerzen, jedoch mit Medikamenten gut kontrolliert, Grad IV: Schmerzen, mit Medikamenten nicht ausreichend kontrolliert, Grad V: starke Schmerzen, keine Verbesserung durch Medikamente), RF: Radiofrequenztherapie, PRF: Puls-Radiofrequenztherapie, CRF: konstante Radiofrequenztherapie, MVD: mikrovaskuläre Dekompression, BC: Ballonkompression, PBC: perkutane Ballonkompression, GR: Glycerinrhizolyse, PRGR: Percutaneous Retrogasserian Glycerol Rhizotomy (entspricht GR)

Literatur

1. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition.* Cephalalgia, 2018. **38**(1): p. 1-211.
2. Di Carlo, D.T., N. Benedetto, and P. Perrini, *Clinical outcome after microvascular decompression for trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis.* Neurosurg Rev, 2022. **46**(1): p. 8.
3. Förderreuther, S.e.a., *Trigeminusneuralgie*, in *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, C.W.H. Hans-Christoph Diener, H.v.d.K.L.d.D.G. für, and Neurologie, Editors. 2012, Thieme Verlag, Stuttgart.
4. Mueller, D., et al., *Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population-based study.* Cephalalgia, 2011. **31**(15): p. 1542-8.
5. Koopman, J.S., et al., *Incidence of facial pain in the general population.* Pain, 2009. **147**(1-3): p. 122-7.
6. Hall, G.C., et al., *Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective.* Pain, 2006. **122**(1-2): p. 156-62.
7. Sjaastad, O. and L.S. Bakketeig, *The rare, unilateral headaches. Vaga study of headache epidemiology.* J Headache Pain, 2007. **8**(1): p. 19-27.
8. Zakrzewska, J.M., et al., *Evaluating the impact of trigeminal neuralgia.* Pain, 2017. **158**(6): p. 1166-1174.
9. Maarbjerg, S., et al., *Concomitant persistent pain in classical trigeminal neuralgia--evidence for different subtypes.* Headache, 2014. **54**(7): p. 1173-83.
10. Scholz, J., et al., *The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain.* Pain, 2019. **160**(1): p. 53-59.
11. *International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP).* Cephalalgia, 2020. **40**(2): p. 129-221.
12. Maarbjerg, S., et al., *Significance of neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia.* Brain, 2015. **138**(Pt 2): p. 311-9.
13. Di Stefano, G., et al., *Triggering trigeminal neuralgia.* Cephalalgia, 2018. **38**(6): p. 1049-1056.
14. Haviv, Y., et al., *Trigeminal neuralgia (part I): Revisiting the clinical phenotype.* Cephalalgia, 2016. **36**(8): p. 730-46.
15. Zakrzewska, J.M. and M.E. Linskey, *Trigeminal neuralgia.* BMJ, 2015. **350**: p. h1238.
16. Cruccu, G., et al., *Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research.* Neurology, 2016. **87**(2): p. 220-8.

17. DeSouza, D.D., M. Hodaie, and K.D. Davis, *Structural Magnetic Resonance Imaging Can Identify Trigeminal System Abnormalities in Classical Trigeminal Neuralgia*. *Front Neuroanat*, 2016. **10**: p. 95.
18. Benoliel, R., et al., *The International Classification of Headache Disorders: accurate diagnosis of orofacial pain?* *Cephalalgia*, 2008. **28**(7): p. 752-62.
19. Gronseth, G., et al., *Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies*. *Neurology*, 2008. **71**(15): p. 1183-90.
20. Laakso, S.M., et al., *Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: Prevalence and association with demyelination*. *Acta Neurol Scand*, 2020. **142**(2): p. 139-144.
21. Cruccu, G., et al., *AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management*. *Eur J Neurol*, 2008. **15**(10): p. 1013-28.
22. Osterberg, A., J. Boivie, and K.A. Thuomas, *Central pain in multiple sclerosis--prevalence and clinical characteristics*. *Eur J Pain*, 2005. **9**(5): p. 531-42.
23. Putzki, N., et al., *Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis*. *Eur J Neurol*, 2009. **16**(2): p. 262-7.
24. al., S.T.e., *Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie*, in *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ), D.G.f.N. (Hrsg.), Editor. 2019.
25. Nixdorf, D.R., et al., *Frequency, impact, and predictors of persistent pain after root canal treatment: a national dental PBRN study*. *Pain*, 2016. **157**(1): p. 159-165.
26. Rasmussen, P., *Facial pain. IV. A prospective study of 1052 patients with a view of: precipitating factors, associated symptoms, objective psychiatric and neurological symptoms*. *Acta Neurochir (Wien)*, 1991. **108**(3-4): p. 100-9.
27. Antonini, G., et al., *Magnetic resonance imaging contribution for diagnosing symptomatic neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia: a blinded case-control study and meta-analysis*. *Pain*, 2014. **155**(8): p. 1464-1471.
28. Wei, Y., et al., *Clinical features and long-term surgical outcomes in 39 patients with tumor-related trigeminal neuralgia compared with 360 patients with idiopathic trigeminal neuralgia*. *Br J Neurosurg*, 2017. **31**(1): p. 101-106.
29. Peker, S., et al., *Microanatomy of the central myelin-peripheral myelin transition zone of the trigeminal nerve*. *Neurosurgery*, 2006. **59**(2): p. 354-9; discussion 354-9.
30. Haller, S., et al., *Imaging of Neurovascular Compression Syndromes: Trigeminal Neuralgia, Hemifacial Spasm, Vestibular Paroxysmia, and Glossopharyngeal Neuralgia*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016. **37**(8): p. 1384-92.

31. Rappaport, Z.H., R. Govrin-Lippmann, and M. Devor, *An electron-microscopic analysis of biopsy samples of the trigeminal root taken during microvascular decompressive surgery*. Stereotact Funct Neurosurg, 1997. **68**(1-4 Pt 1): p. 182-6.
32. Love, S. and H.B. Coakham, *Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis*. Brain, 2001. **124**(Pt 12): p. 2347-60.
33. Devor, M., R. Amir, and Z.H. Rappaport, *Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis*. Clin J Pain, 2002. **18**(1): p. 4-13.
34. Magerl, W. and R.D. Treede, *Secondary tactile hypoesthesia: a novel type of pain-induced somatosensory plasticity in human subjects*. Neurosci Lett, 2004. **361**(1-3): p. 136-9.
35. Miles, J.B., et al., *Sensory effects of microvascular decompression in trigeminal neuralgia*. J Neurosurg, 1997. **86**(2): p. 193-6.
36. Leandri, M., P. Eldridge, and J. Miles, *Recovery of nerve conduction following microvascular decompression for trigeminal neuralgia*. Neurology, 1998. **51**(6): p. 1641-6.
37. Tanaka, B.S., et al., *A gain-of-function mutation in Nav1.6 in a case of trigeminal neuralgia*. Mol Med, 2016. **22**: p. 338-348.
38. Ericson, H., et al., *Cerebrospinal fluid biomarkers of inflammation in trigeminal neuralgia patients operated with microvascular decompression*. Pain, 2019. **160**(11): p. 2603-2611.
39. Tohyama, S., et al., *Trigeminal neuralgia associated with a solitary pontine lesion: clinical and neuroimaging definition of a new syndrome*. Pain, 2020. **161**(5): p. 916-925.
40. Siqueira, S.R., et al., *Abnormal expression of voltage-gated sodium channels Nav1.7, Nav1.3 and Nav1.8 in trigeminal neuralgia*. Neuroscience, 2009. **164**(2): p. 573-7.
41. Younis, S., et al., *Quantitative sensory testing in classical trigeminal neuralgia - a blinded study in patients with and without concomitant persistent pain*. Pain, 2016. **157**(7): p. 1407-1414.
42. Leonard, G., et al., *Evidence of descending inhibition deficits in atypical but not classical trigeminal neuralgia*. Pain, 2009. **147**(1-3): p. 217-23.
43. Obermann, M., et al., *Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia*. Neurology, 2007. **69**(9): p. 835-41.
44. Di Stefano, G., et al., *Concomitant continuous pain in patients with trigeminal neuralgia is associated with trigeminal nerve root atrophy*. Cephalalgia, 2020. **40**(13): p. 1502-1510.
45. Wang, Y., et al., *Correlation between nerve atrophy, brain grey matter volume and pain severity in patients with primary trigeminal neuralgia*. Cephalalgia, 2019. **39**(4): p. 515-525.
46. Rolke, R., et al., *Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values*. Pain, 2006. **123**(3): p. 231-43.
47. Chun-Cheng, Q., et al., *A single-blinded pilot study assessing neurovascular contact by using high-resolution MR imaging in patients with trigeminal neuralgia*. Eur J Radiol, 2009. **69**(3): p. 459-63.

48. Guclu, B., et al., *Cranial nerve vascular compression syndromes of the trigeminal, facial and vago-glossopharyngeal nerves: comparative anatomical study of the central myelin portion and transitional zone; correlations with incidences of corresponding hyperactive dysfunctional syndromes*. Acta Neurochir (Wien), 2011. **153**(12): p. 2365-75.
49. Suzuki, M., et al., *Trigeminal neuralgia: differences in magnetic resonance imaging characteristics of neurovascular compression between symptomatic and asymptomatic nerves*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2015. **119**(1): p. 113-8.
50. Lutz, J., et al., *Trigeminal neuralgia due to neurovascular compression: high-spatial-resolution diffusion-tensor imaging reveals microstructural neural changes*. Radiology, 2011. **258**(2): p. 524-30.
51. Lutz, J., et al., *Microstructural alterations in trigeminal neuralgia determined by diffusion tensor imaging are independent of symptom duration, severity, and type of neurovascular conflict*. J Neurosurg, 2016. **124**(3): p. 823-30.
52. Blitz, A.M., et al., *Contrast-Enhanced CISS Imaging for Evaluation of Neurovascular Compression in Trigeminal Neuralgia: Improved Correlation with Symptoms and Prediction of Surgical Outcomes*. AJNR Am J Neuroradiol, 2018. **39**(9): p. 1724-1732.
53. Zheng, J.H., et al., *A Study on the Recurrence Rate of Trigeminal Neuralgia after MVD and the Related Factors*. J Neurol Surg B Skull Base, 2020. **81**(5): p. 572-578.
54. Van der Cruyssen, F., et al., *Magnetic resonance neurography of the head and neck: state of the art, anatomy, pathology and future perspectives*. Br J Radiol, 2021. **94**(1119): p. 20200798.
55. Gaul, C., et al., *Orofacial migraine*. Cephalalgia, 2007. **27**(8): p. 950-2.
56. Hussain, A., M.A. Stiles, and M.L. Oshinsky, *Pain remapping in migraine: a novel characteristic following trigeminal nerve injury*. Headache, 2010. **50**(4): p. 669-71.
57. Ziegeler, C. and A. May, *Facial presentations of migraine, TACs, and other paroxysmal facial pain syndromes*. Neurology, 2019. **93**(12): p. e1138-e1147.
58. Gierthmuehlen, M., et al., *[Facial pain - an interdisciplinary challenge]*. Swiss Dent J, 2020. **130**(4): p. 321-327.
59. Sendel, M., Baron, R., Gierthmühlen, J., *Differenzialdiagnose von Kopf- und Gesichtsschmerzen*. DGNeurologie Zeitschrift der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2020. **6**(3): p. 537-551.
60. Hugger A, L.M., Schindler HJ, Türp JC., *Begriffsbestimmungen. Funktionsstörung, Dysfunktion, kraniomandibuläre Dysfunktion (CMD), Myoarthropathie des Kausystems (MAP)* Dtsch Zahnärztl Z, 2016(71): p. 165.
61. Bassetti C.L., M.M., *Schmerzsyndrome im Kopf- und Gesichtsbereich*, in *Neurologische Differenzialdiagnostik*, M.M. Bassetti C.L., Editor. 2012, Thieme Verlag. p. 143-157.
62. Ettlin, D.A., et al., *Orofacial musculoskeletal pain: An evidence-based bio-psycho-social matrix model*. Neurosci Biobehav Rev, 2021. **128**: p. 12-20.

63. Lambriu, G., J. Zakrzewska, and M. Matharu, *Trigeminal neuralgia: a practical guide*. Pract Neurol, 2021. **21**(5): p. 392-402.
64. Blom, S., *Trigeminal neuralgia: its treatment with a new anticonvulsant drug (G-32883)*. Lancet, 1962. **1**(7234): p. 839-40.
65. Wiffen, P.J., et al., *Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **2014**(4): p. CD005451.
66. Zakrzewska, J.M. and P.N. Patsalos, *Drugs used in the management of trigeminal neuralgia*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1992. **74**(4): p. 439-50.
67. Cruccu G, B.L., Zakrzewska JM, *Cranial neuralgias*, in *Handb Clin Neurol, Headache*. 2011, Elsevier B.V. p. 663-678.
68. Berghuis, B., et al., *Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy*. Epilepsia, 2017. **58**(7): p. 1227-1233.
69. LoPinto-Khoury, C., L. Brennan, and S. Mintzer, *Impact of carbamazepine on vitamin D levels: A meta-analysis*. Epilepsy Res, 2021. **178**: p. 106829.
70. Cruccu, G., *Trigeminal Neuralgia*. Continuum (Minneapolis Minn), 2017. **23**(2, Selected Topics in Outpatient Neurology): p. 396-420.
71. Bendtsen, L., et al., *European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia*. Eur J Neurol, 2019. **26**(6): p. 831-849.
72. Di Stefano, G., et al., *Real-world effectiveness and tolerability of carbamazepine and oxcarbazepine in 354 patients with trigeminal neuralgia*. Eur J Pain, 2021. **25**(5): p. 1064-1071.
73. Yuan, M., et al., *Efficacy and Safety of Gabapentin vs. Carbamazepine in the Treatment of Trigeminal Neuralgia: A Meta-Analysis*. Pain Pract, 2016. **16**(8): p. 1083-1091.
74. Obermann, M., et al., *Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia*. Cephalalgia, 2008. **28**(2): p. 174-81.
75. Alsaab, H.O., et al., *Sex differences in pregabalin-seeking like behavior in a conditioned place preference paradigm*. Saudi Pharm J, 2020. **28**(12): p. 1749-1755.
76. Zakrzewska, J.M., et al., *Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial*. Pain, 1997. **73**(2): p. 223-230.
77. Lunardi, G., et al., *Clinical effectiveness of lamotrigine and plasma levels in essential and symptomatic trigeminal neuralgia*. Neurology, 1997. **48**(6): p. 1714-7.
78. Leandri, M., et al., *Lamotrigine in trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis*. J Neurol, 2000. **247**(7): p. 556-8.
79. Solaro, C.M. and G. Ferriero, *Refractory Trigeminal Neuralgia successfully treated by combination therapy (Pregabalin plus Lamotrigine)*. Mult Scler Relat Disord, 2018. **25**: p. 165-166.

80. Wu, C.J., et al., *Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Cephalalgia, 2012. **32**(6): p. 443-50.
81. Shehata, H.S., et al., *Botulinum toxin-type A: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia?* J Headache Pain, 2013. **14**(1): p. 92.
82. Zuniga, C., et al., *Acute treatment of trigeminal neuralgia with onabotulinum toxin A*. Clin Neuropharmacol, 2013. **36**(5): p. 146-50.
83. Zhang, H., et al., *Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Headache Pain, 2014. **15**(1): p. 65.
84. Morra, M.E., et al., *Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Headache Pain, 2016. **17**(1): p. 63.
85. Burmeister, J., et al., *Botulinum neurotoxin type A in the treatment of classical Trigeminal Neuralgia (BoTN): study protocol for a randomized controlled trial*. Trials, 2015. **16**: p. 550.
86. Li, S., et al., *Therapeutic effect of Botulinum toxin-A in 88 patients with trigeminal neuralgia with 14-month follow-up*. J Headache Pain, 2014. **15**(1): p. 43.
87. Wu, S., et al., *Botulinum Toxin Type A for refractory trigeminal neuralgia in older patients: a better therapeutic effect*. J Pain Res, 2019. **12**: p. 2177-2186.
88. Liu, J., et al., *Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A in Treating Patients of Advanced Age with Idiopathic Trigeminal Neuralgia*. Pain Res Manag, 2018. **2018**: p. 7365148.
89. Asan, F., et al., *Treatment of multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia with onabotulinumtoxinA*. Headache, 2022. **62**(10): p. 1322-1328.
90. Yoshida, K., *Sphenopalatine Ganglion Block with Botulinum Neurotoxin for Treating Trigeminal Neuralgia Using CAD/CAM-Derived Injection Guide*. J Oral Facial Pain Headache, 2020. **34**(2): p. 135-140.
91. Crespi, J., et al., *Pilot Study of Injection of OnabotulinumtoxinA Toward the Sphenopalatine Ganglion for the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia*. Headache, 2019. **59**(8): p. 1229-1239.
92. M, B., *Cures Hereuses De Neuralgies Essentielles Par Le Diphenyl-Hydantoinate de Soude*. Rev Laryngol Otol Rhinol 1942. **63**: p. 34-41.
93. Tate, R., L.M. Rubin, and K.C. Krajewski, *Treatment of refractory trigeminal neuralgia with intravenous phenytoin*. Am J Health Syst Pharm, 2011. **68**(21): p. 2059-61.
94. Schnell, S., et al., *Trigeminal Neuralgia Crisis - Intravenous Phenytoin as Acute Rescue Treatment*. Headache, 2020. **60**(10): p. 2247-2253.
95. Pinto, M.J., et al., *Treatment of acute exacerbations of trigeminal neuralgia in the emergency department: A retrospective case series*. Headache, 2022. **62**(8): p. 1002-1006.

96. Noro, S., et al., *Intravenous fosphenytoin therapy for rescue of acute trigeminal neuralgia crisis in patients awaiting neurosurgical procedures: A cross-sectional study*. J Clin Neurosci, 2021. **94**: p. 59-64.
97. Andersen, A.S.S., et al., *Intravenous fosphenytoin as treatment for acute exacerbation of trigeminal neuralgia: A prospective systematic study of 15 patients*. Cephalalgia, 2022. **42**(11-12): p. 1138-1147.
98. Fromm, G.H., C.F. Terrence, and A.S. Chattha, *Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up*. Ann Neurol, 1984. **15**(3): p. 240-4.
99. Puri, N., et al., *A Clinical Study on Comparative Evaluation of the Effectiveness of Carbamazepine and Combination of Carbamazepine with Baclofen or Capsaicin in the Management of Trigeminal Neuralgia*. Niger J Surg, 2018. **24**(2): p. 95-99.
100. Steardo, L., A. Leo, and E. Marano, *Efficacy of baclofen in trigeminal neuralgia and some other painful conditions. A clinical trial*. Eur Neurol, 1984. **23**(1): p. 51-5.
101. Kanai, A., et al., *Intranasal lidocaine 8% spray for second-division trigeminal neuralgia*. Br J Anaesth, 2006. **97**(4): p. 559-63.
102. Niki, Y., et al., *Immediate analgesic effect of 8% lidocaine applied to the oral mucosa in patients with trigeminal neuralgia*. Pain Med, 2014. **15**(5): p. 826-31.
103. Zhou, X., et al., *Lidocaine aerosol sprayed on oral and/or nasal mucosa for the rescue of acute trigeminal neuralgia exacerbations: A retrospective study*. Cephalalgia, 2023. **43**(5): p. 3331024231168086.
104. Wang, Q.P. and M. Bai, *Topiramate versus carbamazepine for the treatment of classical trigeminal neuralgia: a meta-analysis*. CNS Drugs, 2011. **25**(10): p. 847-57.
105. Zvartau-Hind, M., et al., *Topiramate relieves refractory trigeminal neuralgia in MS patients*. Neurology, 2000. **55**(10): p. 1587-8.
106. D'Aleo, G., et al., *Topiramate modulation of R3 nociceptive reflex in multiple sclerosis patients suffering paroxysmal symptoms*. J Neurol, 2001. **248**(11): p. 996-9.
107. Solaro, C., et al., *Topiramate relieves idiopathic and symptomatic trigeminal neuralgia*. J Pain Symptom Manage, 2001. **21**(5): p. 367-8.
108. Siniscalchi, A., et al., *Topiramate therapy for symptomatic trigeminal neuralgia*. Clin Drug Investig, 2006. **26**(2): p. 113-5.
109. Lemos, L., et al., *Gabapentin supplemented with ropivacain block of trigger points improves pain control and quality of life in trigeminal neuralgia patients when compared with gabapentin alone*. Clin J Pain, 2008. **24**(1): p. 64-75.
110. Lemos, L., et al., *Effectiveness of the association between carbamazepine and peripheral analgesic block with ropivacaine for the treatment of trigeminal neuralgia*. J Pain Res, 2010. **3**: p. 201-12.

111. Balta, S. and G. Koknel Talu, *Clinical effectiveness of peripheral nerve blocks with lidocaine and corticosteroid in patients with trigeminal neuralgia*. Agri, 2021. **33**(4): p. 237-242.
112. Dach, F., et al., *Nerve block for the treatment of headaches and cranial neuralgias - a practical approach*. Headache, 2015. **55 Suppl 1**: p. 59-71.
113. Lechin, F., et al., *Pimozide therapy for trigeminal neuralgia*. Arch Neurol, 1989. **46**(9): p. 960-3.
114. Kanai, A., M. Saito, and S. Hoka, *Subcutaneous sumatriptan for refractory trigeminal neuralgia*. Headache, 2006. **46**(4): p. 577-82; discussion 583-4.
115. Kanai, A., et al., *Sumatriptan alleviates pain in patients with trigeminal neuralgia*. Clin J Pain, 2006. **22**(8): p. 677-80.
116. Shimohata, K., et al., *Nasal sumatriptan as adjunctive therapy for idiopathic trigeminal neuralgia: report of three cases*. Headache, 2009. **49**(5): p. 768-70.
117. Jin, G. and P. Stokes, *Drug interaction between a selective serotonin reuptake inhibitor and a triptan leading to serotonin toxicity: a case report and review of the literature*. J Med Case Rep, 2021. **15**(1): p. 371.
118. Stavropoulou, E., et al., *The Effect of Intravenous Lidocaine on Trigeminal Neuralgia: A Randomized Double Blind Placebo Controlled Trial*. ISRN Pain, 2014. **2014**: p. 853826.
119. Arai, Y.C., et al., *Intravenous lidocaine and magnesium for management of intractable trigeminal neuralgia: a case series of nine patients*. J Anesth, 2013. **27**(6): p. 960-2.
120. Xu, M., et al., *Efficacy of intravenous lidocaine and magnesium in intractable trigeminal neuralgia: A preliminary report*. J Neurol Sci, 2016. **371**: p. 149-151.
121. Reder, A.T. and B.G. Arnason, *Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis relieved by a prostaglandin E analogue*. Neurology, 1995. **45**(6): p. 1097-100.
122. group, D.s., *Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis*. J Neurol, 2003. **250**(5): p. 542-5.
123. Pfau, G., et al., *Misoprostol as a therapeutic option for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis*. Pain Med, 2012. **13**(10): p. 1377-8.
124. Jorns, T.P., A. Johnston, and J.M. Zakrzewska, *Pilot study to evaluate the efficacy and tolerability of levetiracetam (Keppra) in treatment of patients with trigeminal neuralgia*. Eur J Neurol, 2009. **16**(6): p. 740-4.
125. Mitsikostas, D.D., et al., *An observational trial to investigate the efficacy and tolerability of levetiracetam in trigeminal neuralgia*. Headache, 2010. **50**(8): p. 1371-7.
126. Adamo, D., et al., *Lacosamide in trigeminal neuralgia: report of a case refractory to first- and second-generation anticonvulsants*. Cranio, 2020: p. 1-5.
127. Masrour, S., *Lacosamide for refractory trigeminal neuralgia and other facial pain - Case report*. Headache, 2022. **62**(9): p. 1227-1230.

128. Belliston, S., *Lacosamide Efficacy in Trigeminal Neuralgia and Other Neuropathic Pain Syndromes: A Case Series (P5.2-098)*. Neurology, 2019. **92 (15 Supplement)**
129. Munoz-Vendrell, A., et al., *Intravenous lacosamide and phenytoin for the treatment of acute exacerbations of trigeminal neuralgia: A retrospective analysis of 144 cases*. Cephalalgia, 2022. **42(10)**: p. 1031-1038.
130. Fusco, B.M. and M. Alessandri, *Analgesic effect of capsaicin in idiopathic trigeminal neuralgia*. Anesth Analg, 1992. **74(3)**: p. 375-7.
131. Goncalves, D., et al., *8% Capsaicin Patch in Treatment of Peripheral Neuropathic Pain*. Pain Physician, 2020. **23(5)**: p. E541-E548.
132. Wagner, T., C. Poole, and A. Roth-Daniek, *The capsaicin 8% patch for neuropathic pain in clinical practice: a retrospective analysis*. Pain Med, 2013. **14(8)**: p. 1202-11.
133. Yu, B., et al., *Effectiveness, Safety, and Predictors of Response to 5% Lidocaine-Medicated Plaster for the Treatment of Patients With Trigeminal Neuralgia: A Retrospective Study*. Ann Pharmacother, 2023. **57(5)**: p. 527-534.
134. Zhao, C., et al., *The PATCH trial: efficacy and safety of 5% lidocaine-medicated plaster for the treatment of patients with trigeminal neuralgia: a study protocol for a multicentric, double-blind, enriched enrolment randomised withdrawal, vehicle-controlled study*. BMJ Open, 2021. **11(8)**: p. e045493.
135. Peiris, J.B., et al., *Sodium valproate in trigeminal neuralgia*. Med J Aust, 1980. **2(5)**: p. 278.
136. Kern, K.U., et al., *Topical Ambroxol 20% for the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia - A New Option? Initial Clinical Case Observations*. Headache, 2019. **59(3)**: p. 418-429.
137. Sanchez-Larsen, A., et al., *Assessment of efficacy and safety of eslicarbazepine acetate for the treatment of trigeminal neuralgia*. Eur J Pain, 2018. **22(6)**: p. 1080-1087.
138. Hilgers, A. and M. Schaefer, *Systematic Adverse Drug Reaction Monitoring of Patients Under Newer Antiepileptic Drugs Using Routine Clinical Data of Inpatients*. Drugs Real World Outcomes, 2016. **3(2)**: p. 209-221.
139. Gaber, T.A.-Z.K.K., MM; Oo WW, *Eslicarbazepine use in Multiple Sclerosis with refractory Trigeminal Neuralgia*. BJMP, 2013. **6(1):a602**.
140. Jurgens, T.P., et al., *Occipital nerve block is effective in craniofacial neuralgias but not in idiopathic persistent facial pain*. J Headache Pain, 2012. **13(3)**: p. 199-213.
141. Spacek, A., et al., *[Acupuncture and ganglionic local opioid analgesia in trigeminal neuralgia]*. Wien Med Wochenschr, 1998. **148(19)**: p. 447-9.
142. Elsner, F., et al., *[Efficacy of opioid analgesia at the superior cervical ganglion in neuropathic head and facial pain]*. Schmerz, 2006. **20(4)**: p. 268-72, 274-6.
143. Liu, Q., et al., *The role of peripheral opioid receptors in orofacial pain*. Oral Dis, 2021. **27(5)**: p. 1106-1114.

144. Court, J.E. and C.S. Kase, *Treatment of tic douloureux with a new anticonvulsant (clonazepam)*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1976. **39**(3): p. 297-9.
145. Smirne, S. and G. Scarlato, *Clonazepam in cranial neuralgias*. Med J Aust, 1977. **1**(4): p. 93-4.
146. Caccia, M.R., *Clonazepam in facial neuralgia and cluster headache. Clinical and electrophysiological study*. Eur Neurol, 1975. **13**(6): p. 560-3.
147. Zhang, Y., et al., *CGRP Plasma Levels Decrease in Classical Trigeminal Neuralgia Patients Treated with Botulinum Toxin Type A: A Pilot Study*. Pain Med, 2020. **21**(8): p. 1611-1615.
148. Parascandolo, E., et al., *Efficacy of Erenumab in the Treatment of Trigeminal Neuralgia: A Retrospective Case Series*. Neurol Clin Pract, 2021. **11**(3): p. 227-231.
149. Schott Andersen, A.S., et al., *Safety and efficacy of erenumab in patients with trigeminal neuralgia in Denmark: a double-blind, randomised, placebo-controlled, proof-of-concept study*. Lancet Neurol, 2022. **21**(11): p. 994-1003.
150. Chen, F., et al., *Recurrence Rates After Microvascular Decompression in Patients With Primary Trigeminal Neuralgia and Its Influencing Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on 8,172 Surgery Patients*. Front Neurol, 2021. **12**: p. 738032.
151. Orhurhu, V., et al., *Use of Radiofrequency Ablation for the Management of Facial Pain: A Systematic Review*. Pain Physician, 2020. **23**(6): p. E559-E580.
152. Spina, A., et al., *Efficacy of Gamma Knife radiosurgery in the management of multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis*. Neurosurg Rev, 2021. **44**(6): p. 3069-3077.
153. Regis, J., et al., *Long-term safety and efficacy of Gamma Knife surgery in classical trigeminal neuralgia: a 497-patient historical cohort study*. J Neurosurg, 2016. **124**(4): p. 1079-87.
154. Wang, Y., et al., *Gamma Knife Surgery for Recurrent Trigeminal Neuralgia in Cases with Previous Microvascular Decompression*. World Neurosurg, 2018. **110**: p. e593-e598.
155. Cheuk, A.V., et al., *Gamma knife surgery for trigeminal neuralgia: outcome, imaging, and brainstem correlates*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **60**(2): p. 537-41.
156. Maesawa, S., et al., *Clinical outcomes after stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia*. J Neurosurg, 2001. **94**(1): p. 14-20.
157. Pollock, B.E., et al., *Stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia*. J Neurosurg, 2002. **97**(2): p. 347-53.
158. Lopez, B.C., P.J. Hamlyn, and J.M. Zakrzewska, *Systematic review of ablative neurosurgical techniques for the treatment of trigeminal neuralgia*. Neurosurgery, 2004. **54**(4): p. 973-82; discussion 982-3.
159. Lopez, B.C., P.J. Hamlyn, and J.M. Zakrzewska, *Stereotactic radiosurgery for primary trigeminal neuralgia: state of the evidence and recommendations for future reports*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(7): p. 1019-24.

160. Pollock, B.E., et al., *High-dose trigeminal neuralgia radiosurgery associated with increased risk of trigeminal nerve dysfunction*. Neurosurgery, 2001. **49**(1): p. 58-62; discussion 62-4.
161. Matsuda, S., et al., *Trigeminal nerve dysfunction after Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia: a detailed analysis*. J Neurosurg, 2010. **113 Suppl**: p. 184-90.
162. Hochman, M.S., *Jaw clenching following Gamma Knife treatment for trigeminal neuralgia*. Neurology, 1998. **50**(4): p. 1193-4.
163. Nicol, B., et al., *Gamma knife radiosurgery using 90 Gy for trigeminal neuralgia*. J Neurosurg, 2000. **93 Suppl 3**: p. 152-4.
164. Di Carlo, D.T., et al., *Microvascular decompression for trigeminal neuralgia due to vertebrobasilar artery compression: a systematic review and meta-analysis*. Neurosurg Rev, 2022. **45**(1): p. 285-294.
165. Kalkanis, S.N., et al., *Microvascular decompression surgery in the United States, 1996 to 2000: mortality rates, morbidity rates, and the effects of hospital and surgeon volumes*. Neurosurgery, 2003. **52**(6): p. 1251-61; discussion 1261-2.
166. Lovely, T.J. and P.J. Jannetta, *Microvascular decompression for trigeminal neuralgia. Surgical technique and long-term results*. Neurosurg Clin N Am, 1997. **8**(1): p. 11-29.
167. Wang, H., et al., *Suprafloccular approach via the petrosal fissure and venous corridors for microvascular decompression of the trigeminal nerve: technique notes and clinical outcomes*. J Neurosurg, 2018. **129**(2): p. 324-333.
168. Texakalidis, P., et al., *Percutaneous Surgical Approaches in Multiple Sclerosis-Related Trigeminal Neuralgia: A Systematic Review and Meta-analysis*. World Neurosurg, 2021. **146**: p. 342-350 e1.
169. Brisman, R., *Repeat gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia*. Stereotact Funct Neurosurg, 2003. **81**(1-4): p. 43-9.
170. Hasegawa, T., et al., *Repeat radiosurgery for refractory trigeminal neuralgia*. Neurosurgery, 2002. **50**(3): p. 494-500; discussion 500-2.
171. Herman, J.M., et al., *Repeat gamma knife radiosurgery for refractory or recurrent trigeminal neuralgia: treatment outcomes and quality-of-life assessment*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **59**(1): p. 112-6.
172. Cruccu, G., et al., *Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis*. Pain, 2009. **143**(3): p. 186-191.
173. Broggi, G., et al., *Operative findings and outcomes of microvascular decompression for trigeminal neuralgia in 35 patients affected by multiple sclerosis*. Neurosurgery, 2004. **55**(4): p. 830-8; discussion 838-9.
174. Eldridge, P.R., et al., *Microvascular decompression for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis*. Stereotact Funct Neurosurg, 2003. **81**(1-4): p. 57-64.

175. Sandell, T. and P.K. Eide, *The effect of microvascular decompression in patients with multiple sclerosis and trigeminal neuralgia*. Neurosurgery, 2010. **67**(3): p. 749-53; discussion 753-4.
176. Weber, K., *Neuromodulation and Devices in Trigeminal Neuralgia*. Headache, 2017. **57**(10): p. 1648-1653.
177. Thorsen, S.W. and S.G. Lumsden, *Trigeminal neuralgia: sudden and long-term remission with transcutaneous electrical nerve stimulation*. J Manipulative Physiol Ther, 1997. **20**(6): p. 415-9.
178. Barone, M., et al., *Effect of pain neuroscience education and transcutaneous electrical nerve stimulation on trigeminal postherpetic neuralgia. A case report*. Physiother Theory Pract, 2022. **38**(11): p. 1813-1822.
179. Singla, S., V. Prabhakar, and R.K. Singla, *Role of transcutaneous electric nerve stimulation in the management of trigeminal neuralgia*. J Neurosci Rural Pract, 2011. **2**(2): p. 150-2.
180. Yameen, F., et al., *Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation and its different modes in patients with trigeminal neuralgia*. J Pak Med Assoc, 2011. **61**(5): p. 437-9.
181. Bisla, S., et al., *Evaluation of transcutaneous electrical nerve stimulation as an adjunct therapy in trigeminal neuralgia - a randomized double-blind placebo-controlled clinical study*. J Dent Anesth Pain Med, 2021. **21**(6): p. 565-574.
182. Fricova, J., et al., *The treatment of orofacial pain by using transcranial direct current stimulation*. Physiol Res, 2019. **68**(Suppl 3): p. S367-S372.
183. Freigang, S., et al., *Twenty-Three Months Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Primary Motor Cortex for Refractory Trigeminal Neuralgia: A Single-Case Study*. Life (Basel), 2023. **13**(1).
184. Zaghi, S., et al., *One-year rTMS treatment for refractory trigeminal neuralgia*. J Pain Symptom Manage, 2009. **38**(4): p. e1-5.
185. Khedr, E.M., et al., *Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(6): p. 833-8.
186. Ramos-Fresnedo, A., et al., *Motor Cortex Stimulation for Pain: A Narrative Review of Indications, Techniques, and Outcomes*. Neuromodulation, 2022. **25**(2): p. 211-221.
187. Hodaj, H., et al., *Long-term treatment of chronic orofacial, pudendal, and central neuropathic limb pain with repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex*. Clin Neurophysiol, 2020. **131**(7): p. 1423-1432.
188. Kohutova, B., et al., *Theta burst stimulation in the treatment of chronic orofacial pain: a randomized controlled trial*. Physiol Res, 2017. **66**(6): p. 1041-1047.
189. Lindholm, P., et al., *Right secondary somatosensory cortex - a promising novel target for the treatment of drug-resistant neuropathic orofacial pain with repetitive transcranial magnetic stimulation*. Pain, 2015. **156**(7): p. 1276-1283.

190. Texakalidis, P., et al., *Peripheral trigeminal branch stimulation for refractory facial pain: A single-center experience*. Clin Neurol Neurosurg, 2020. **194**: p. 105819.
191. Johnson, M.D. and K.J. Burchiel, *Peripheral stimulation for treatment of trigeminal postherpetic neuralgia and trigeminal posttraumatic neuropathic pain: a pilot study*. Neurosurgery, 2004. **55**(1): p. 135-41; discussion 141-2.
192. Hajiabadi, M.M., et al., *Wireless Subcutaneous Trigeminal Nerve Field Stimulation for Refractory Trigeminal Pain: A Single Center Experience*. Neuromodulation, 2021. **24**(6): p. 1115-1120.
193. Ni, Y., et al., *Implantable Peripheral Nerve Stimulation for Trigeminal Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Neuromodulation, 2021. **24**(6): p. 983-991.
194. Hosobuchi, Y., J.E. Adams, and B. Rutkin, *Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa*. Arch Neurol, 1973. **29**(3): p. 158-61.
195. Monsalve, G.A., *Motor cortex stimulation for facial chronic neuropathic pain: A review of the literature*. Surg Neurol Int, 2012. **3**(Suppl 4): p. S290-311.
196. Rasche, D. and V.M. Tronnier, *Clinical Significance of Invasive Motor Cortex Stimulation for Trigeminal Facial Neuropathic Pain Syndromes*. Neurosurgery, 2016. **79**(5): p. 655-666.
197. Ben-Haim, S., Z. Mirzadeh, and W.S. Rosenberg, *Deep brain stimulation for intractable neuropathic facial pain*. Neurosurg Focus, 2018. **45**(2): p. E15.
198. Brown, J.A. and J.G. Pilitsis, *Motor cortex stimulation for central and neuropathic facial pain: a prospective study of 10 patients and observations of enhanced sensory and motor function during stimulation*. Neurosurgery, 2005. **56**(2): p. 290-7; discussion 290-7.
199. Hamani, C., et al., *Motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: results of a double-blind randomized study*. Brain, 2021. **144**(10): p. 2994-3004.
200. Henssen, D., et al., *Motor cortex stimulation in chronic neuropathic orofacial pain syndromes: a systematic review and meta-analysis*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 7195.
201. Taub, E., M. Munz, and R.R. Tasker, *Chronic electrical stimulation of the gasserian ganglion for the relief of pain in a series of 34 patients*. J Neurosurg, 1997. **86**(2): p. 197-202.
202. Heinskou, T.B., et al., *Favourable prognosis of trigeminal neuralgia when enrolled in a multidisciplinary management program - a two-year prospective real-life study*. J Headache Pain, 2019. **20**(1): p. 23.
203. Daniel, H.C., et al., *Cognitive Behavioral Therapy for Patients with Trigeminal Neuralgia: A Feasibility Study*. J Oral Facial Pain Headache, 2021. **35**(1): p. 30-34.
204. Ichida, M.C., et al., *Acupuncture treatment for idiopathic trigeminal neuralgia: A longitudinal case-control double blinded study*. Chin J Integr Med, 2017. **23**(11): p. 829-836.
205. Yin, Z., et al., *Acupuncture Methods for Primary Trigeminal Neuralgia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Evid Based Complement Alternat Med, 2022. **2022**: p. 3178154.

206. Liu, M., et al., *Prognostic nomogram for percutaneous balloon compression in the treatment of trigeminal neuralgia*. *Neurosurg Rev*, 2022. **45**(1): p. 561-569.
207. Abdel-Rahman, K.A., et al., *Combined pulsed and thermal radiofrequency versus thermal radiofrequency alone in the treatment of recurrent trigeminal neuralgia after microvascular decompression: A double blinded comparative study*. *Eur J Pain*, 2020. **24**(2): p. 338-345.
208. Agarwal, A., et al., *Radiofrequency Treatment of Idiopathic Trigeminal Neuralgia (Conventional vs. Pulsed): A Prospective Randomized Control Study*. *Anesth Essays Res*, 2021. **15**(1): p. 14-19.
209. Bharti, N., et al., *Radiofrequency Thermoablation of the Gasserian Ganglion Versus the Peripheral Branches of the Trigeminal Nerve for Treatment of Trigeminal Neuralgia: A Randomized, Control Trial*. *Pain Physician*, 2019. **22**(2): p. 147-154.
210. Chua, N.H., et al., *Pulsed radiofrequency treatment for trigeminal neuralgia*. *Anesth Pain Med*, 2012. **1**(4): p. 257-61.
211. Elawamy, A., E.E.M. Abdalla, and G.A. Shehata, *Effects of Pulsed Versus Conventional Versus Combined Radiofrequency for the Treatment of Trigeminal Neuralgia: A Prospective Study*. *Pain Physician*, 2017. **20**(6): p. E873-E881.
212. Kim, J.H., et al., *Pulsed and conventional radiofrequency treatment: which is effective for dental procedure-related symptomatic trigeminal neuralgia?* *Pain Med*, 2013. **14**(3): p. 430-5.
213. Luo, F., et al., *High Voltage Pulsed Radiofrequency for the Treatment of Refractory Neuralgia of the Infraorbital Nerve: A Prospective Double-Blinded Randomized Controlled Study*. *Pain Physician*, 2017. **20**(4): p. 271-279.
214. Zipu, J., et al., *Long-term Follow-up of Pulsed Radiofrequency Treatment for Trigeminal Neuralgia: Kaplan-Meier Analysis in a Consecutive Series of 149 Patients*. *Pain Physician*, 2021. **24**(8): p. E1263-E1271.
215. Arias, M.J., *Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy for trigeminal neuralgia. A prospective study of 100 cases*. *J Neurosurg*, 1986. **65**(1): p. 32-6.
216. Cappabianca, P., et al., *Percutaneous retrogasserian glycerol rhizolysis for treatment of trigeminal neuralgia. Technique and results in 191 patients*. *J Neurosurg Sci*, 1995. **39**(1): p. 37-45.
217. Chen, L., M. Xu, and Y. Zou, *Treatment of trigeminal neuralgia with percutaneous glycerol injection into Meckel's cavity: experience in 4012 patients*. *Cell Biochem Biophys*, 2010. **58**(2): p. 85-9.
218. Fujimaki, T., T. Fukushima, and S. Miyazaki, *Percutaneous retrogasserian glycerol injection in the management of trigeminal neuralgia: long-term follow-up results*. *J Neurosurg*, 1990. **73**(2): p. 212-6.
219. Saini, S.S., *Retrogasserian anhydrous glycerol injection therapy in trigeminal neuralgia: observations in 552 patients*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1987. **50**(11): p. 1536-8.

220. Vadokas, V., et al., [*Experience with retrogasserian glycerol rhizotomy in the treatment of trigeminal neuralgia.*]. Schmerz, 1994. **8**(4): p. 216-21.
221. Young, R.F., *Glycerol rhizolysis for treatment of trigeminal neuralgia.* J Neurosurg, 1988. **69**(1): p. 39-45.
222. Kanpolat, Y., et al., *Percutaneous controlled radiofrequency trigeminal rhizotomy for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: 25-year experience with 1,600 patients.* Neurosurgery, 2001. **48**(3): p. 524-32; discussion 532-4.
223. Sanders, M. and C.P. Henny, *Results of selective percutaneous controlled radiofrequency lesion for treatment of trigeminal neuralgia in 240 patients.* Clin J Pain, 1992. **8**(1): p. 23-7.
224. Tang, Y.Z., et al., *The optimal radiofrequency temperature in radiofrequency thermocoagulation for idiopathic trigeminal neuralgia: A cohort study.* Medicine (Baltimore), 2016. **95**(28): p. e4103.
225. Yang, C.C., et al., *Percutaneous radiofrequency trigeminal rhizotomy benefits in patients with refractory trigeminal neuralgia.* Medicine (Baltimore), 2022. **101**(25): p. e29543.
226. Barzaghi, L.R., et al., *Factors affecting long-lasting pain relief after Gamma Knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: a single institutional analysis and literature review.* Neurosurg Rev, 2021. **44**(5): p. 2797-2808.
227. Debono, B., et al., *Dedicated Linear Accelerator Radiosurgery for Classic Trigeminal Neuralgia: A Single-Center Experience with Long-Term Follow-Up.* World Neurosurg, 2019. **121**: p. e775-e785.
228. Guillemette, A., et al., *CyberKnife radiosurgery for trigeminal neuralgia: a retrospective review of 168 cases.* Neurosurg Focus, 2022. **53**(5): p. E4.
229. Ozturk, G., Y. Samanci, and S. Peker, *Long-term Efficacy of Gamma Knife Radiosurgery on Pain Control in Trigeminal Neuralgia.* Turk Neurosurg, 2022.
230. Sato, D., et al., *Long-Term Results of Gamma Knife Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia.* World Neurosurg, 2023. **171**: p. e787-e791.
231. Andersen, A.S.S., et al., *Microvascular decompression in trigeminal neuralgia - a prospective study of 115 patients.* J Headache Pain, 2022. **23**(1): p. 145.
232. Barker, F.G., 2nd, et al., *The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia.* N Engl J Med, 1996. **334**(17): p. 1077-83.
233. Loayza, R., et al., *Outcome after microvascular decompression for trigeminal neuralgia in a single center - relation to sex and severity of neurovascular conflict.* Acta Neurochir (Wien), 2023. **165**(7): p. 1955-1962.
234. Mizobuchi, Y., et al., *Microvascular Decompression for Trigeminal Neuralgia: A Prospective, Multicenter Study.* Neurosurgery, 2021. **89**(4): p. 557-564.
235. Li, Y., et al., *Microvascular decompression and radiofrequency for the treatment of trigeminal neuralgia: a meta-analysis.* J Pain Res, 2019. **12**: p. 1937-1945.

236. Noorani, I., et al., *Comparison of first-time microvascular decompression with percutaneous surgery for trigeminal neuralgia: long-term outcomes and prognostic factors*. Acta Neurochir (Wien), 2021. **163**(6): p. 1623-1634.
237. Li, L., et al., *Microvascular Decompression versus Stereotactic Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia: A Single-Institution Experience*. World Neurosurg, 2020. **143**: p. e400-e408.
238. Raygor, K.P., et al., *Long-term pain outcomes in elderly patients with trigeminal neuralgia: comparison of first-time microvascular decompression and stereotactic radiosurgery*. Neurosurg Focus, 2020. **49**(4): p. E23.
239. Wang, D.D., et al., *Prospective comparison of long-term pain relief rates after first-time microvascular decompression and stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia*. J Neurosurg, 2018. **128**(1): p. 68-77.
240. Kouzounias, K., et al., *Comparison of percutaneous balloon compression and glycerol rhizotomy for the treatment of trigeminal neuralgia*. J Neurosurg, 2010. **113**(3): p. 486-92.
241. Texakalidis, P., et al., *Comparative safety and efficacy of percutaneous approaches for the treatment of trigeminal neuralgia: A systematic review and meta-analysis*. Clin Neurol Neurosurg, 2019. **182**: p. 112-122.
242. DosSantos, M.F., et al., *Immediate effects of tDCS on the mu-opioid system of a chronic pain patient*. Front Psychiatry, 2012. **3**: p. 93.
243. Hagenacker, T., et al., *Patient-conducted anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex alleviates pain in trigeminal neuralgia*. J Headache Pain, 2014. **15**(1): p. 78.
244. Kolodziej, M.A., et al., *Treatment of Central Deafferentation and Trigeminal Neuropathic Pain by Motor Cortex Stimulation: Report of a Series of 20 Patients*. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2016. **77**(1): p. 52-8.
245. Raslan, A.M., et al., *Motor cortex stimulation for trigeminal neuropathic or deafferentation pain: an institutional case series experience*. Stereotact Funct Neurosurg, 2011. **89**(2): p. 83-8.

Impressum

© 2023 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Verantwortlich im Sinne des § 55 Abs. 2 RStV

vertreten durch den Präsidenten:

Prof. Dr. Lars Timmermann

Universitätsklinikum Marburg

Direktor der Klinik für Neurologie

Für die Leitlinien sind die in den jeweiligen Themenseiten genannten
Expertengruppen verantwortlich.

Registergericht: Amtsgericht Berlin-Charlottenburg VR 27998B

Steuer-Nr.: 27/640/59400

USt-ID-Nr.: DE261345750

Geschäftsführer: David Friedrich-Schmidt

Versionsnummer:	7.0
Erstveröffentlichung:	01/1997
Überarbeitung von:	10/2023
Nächste Überprüfung geplant:	10/2028

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online