

Diagnostik og behandling af trigeminusneuralgi

Stine Maarbjerg¹, Tone Bruvik Heinskou^{1,2}, Frauke Wolfram³, Per RoCHAT^{2,4}, Jannick Brennum^{2,4} & Lars Bendtsen^{1,2}



STATUSARTIKEL

Dansk Hovedpine-center, Neurologisk Klinik, Rigshospitalet – Glostrup
 Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
 Diagnostisk Afdeling, Rigshospitalet – Glostrup
 Neurokirurgisk Klinik, Rigshospitalet – Blegdamsvej

Ugeskr Læger
 2016;178:V02160146

Trigeminusneuralgi (TN) er en smertefuld neurologisk lidelse, der ofte giver både differentialdiagnostiske og behandlingsmæssige udfordringer [1]. Sygdommen er relativt sjælden, hvorfor den enkelte kliniker har ringe mulighed for at opbygge erfaring med diagnosticering og behandling af TN. Dansk Hovedpinecenter (DHC) på Rigshospitalet er et tertiært medicinsk behandlingscenter for hovedpine og ansigtssmerter. Patienter fra hele Danmark bliver henvist til DHC, og her er der i øjeblikket ca. 350 patienter med TN i behandling. På DHC har man siden 2012 udviklet et struktureret behandlingsforløb for TN i samarbejde med Diagnostisk Center og Neurokirurgisk Klinik på Rigshospitalet. Dette har forbedret vores behandling af TN betydeligt og resulteret i en række videnskabelige publikationer [2-8]. Denne artikels formål er at videregive denne viden for at øge danske lægers kendskab til udredning og behandling af TN.

KLINISKE KARAKTERISTIKA OG DIAGNOSE

TN viser sig ved sekunder til minutter varende intense smerteanfald i en eller flere af trigeminusnervens grene [9]. Smerten er jagende som knivstik, elektriske stød eller lyn og kan komme spontant eller udløses af triggerfaktorer som berøring, barbering, spisning, kold vind og tale (Tabel 1). Hos halvdelen af patienterne,

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Trigeminusneuralgi (TN) kendetegnes ved intense, kortvarige, jagende smerter unilateralt i ansigtet. Smertejagene kan udløses af sensoriske stimuli som berøring, barbering, spisning, kold vind og tale.
- ▶ Forskning peger på, at TN er tæt associeret med en kontakt mellem trigeminusnerven og et blodkar, der medfører displacering eller atrofi af nerven.
- ▶ Behandling af patienter med TN kan med fordel gennemføres i et struktureret samarbejde mellem neurolog, radiolog og neurokirurg.
- ▶ For mere detaljeret beskrivelse henvises til den neurologiske nationale behandlingsvejledning <http://neuro.dk/wordpress/nbv/trigeminusneuralgi/>.

hyppigst kvinder, er der også en murrende baggrundssmerte i samme område som smertejagene [6, 11]. TN er meget sjældent bilateral og er da ofte relateret til dissemineret sklerose [7, 12]. I 70% af tilfældene involverer smerten anden og/eller tredje trigeminusgren [7].

TN inddeles i en klassisk form uden intrakranial patologi og en symptomatisk form, som er sekundær til for eksempel en tumor i den cerebellopontine vinkel eller dissemineret sklerose (Figur 1).

EPIDEMIOLOGI

Incidensen af TN er 4-8 nye tilfælde pr. år pr. 100.000 personer [10, 13], hvilket svarer til 200-400 nye tilfælde årligt i Danmark. Prævalensen er rapporteret til at være 0,16% [14], svarende til at 5.000-10.000 danskere lider af sygdommen. Patienter med sklerose har ca. 15 gange øget risiko for at få TN [15]. TN er hyppigst hos kvinder med en kvinde-mand-ratio på 1,5 [7]. Den gennemsnitlige debutalder er 53 år for klassisk TN [7] og 43 år for symptomatisk TN [16].

SYGDOMSMEKANISME OG ÅRSAGER

Det er bredt accepteret, at TN skyldes en dys- og demyelinisering af trigeminusnerven under nervens forløb i den cerebellopontine cisterne. Under dette forløb ændres nervens myelinisering fra perifer schwannsk celle-myelinisering til central oligodendrocytmyelinisering [17]. I denne transitionszone er nerven muligvis mere følsom for ydre påvirkninger fra f.eks. et krydsende blodkar, en tumor, et skleroseplaque eller andre

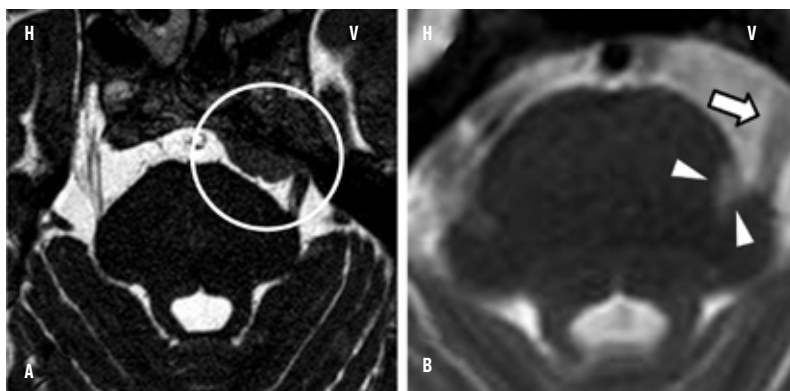
TABEL 1

Diagnostiske kriterier for klassisk trigeminusneuralgi [10].

Kriterium	Beskrivelse
A	≥ 3 anfald af unilateral smerte, der opfylder B og C
B	Smertene er lokaliseret til ≥ 1 af trigeminusnervens grene uden udstråling
C	Smerten har ≥ 3 af 4 flg. karakteristika: Optræder i paroxysmale anfald, der varer 1 sek.-2 min Høj intensitet Smertekvaliteten er som elektriske stød eller knivstik, jagende eller skarp Udløses af normalt ikkesmertefulde stimuli mod den afficerede ½ af ansigtet
D ^a	Der er ikke nogen klinisk påviselige neurologiske deficit
E	Kan ikke bedre forklares ved en anden ICHD3-betadiagnose

ICHD = International Classification of Headache Disorders.

a) Omdiskuteret, hvorvidt D skal være opfyldt; if. denne artikels forfattere skal det udgå ved næste revision; kriterierne for symptomatisk trigeminusneuralgi er identiske bortset fra, at der kan være neurologiske deficit.

 **FIGUR 1**


Symptomatisk trigeminusneuralgi (TN). **A.** Aksialt snit fra en 3,0-tesla-MR-skanning hos en patient med symptomatisk TN på venstre side pga. meningeom. Den hvide cirkel markerer meningeomet, der strækker sig ind i den cerebellopontine cisterne, hvor det displacerer den venstre trigeminusnerve. **B.** Aksialt snit fra en 3,0-tesla-MR-skanning hos en patient med symptomatisk TN på venstre side pga. dissemineret sklerose. Den venstre trigeminusnerve (pil) træder ind i hjernestammen i tæt relation til et plaque i hjernestammen (pilespidser).

ukendte faktorer. Demyelinisering blotlægger nervevævet, som menes at blive hyperekscitabelt som følge af bl.a. dannelse af ektopiske pacemakersites langs de afferente nervebaner og krydsexcitation (efaptisk transmission) imellem nærliggende nervefibre med beskadiget myelin [18]. Således kan impulser dannet på baggrund af milde sensoriske stimuli amplificeres og excitere nociceptive fibre. Dette kan medføre, at et uskyldigt stimulus, som f.eks. berøring, opfattes som en voldsom smerte.

Det har længe været alment accepteret, at en kontakt mellem trigeminusnerven og et blodkar, en neurovaskulær kontakt, er involveret i ætiologien ved TN. Dette blev bekræftet i et nyligt publiceret studie, hvor man på den symptomgivende side fandt en neurovaskulær kontakt hos 89% af patienterne. Imidlertid havde 78% også en neurovaskulær kontakt på den symptomfrie side. Oddsratio for associationen mellem TN og neurovaskulær kontakt var 2,4. Den neurovaskulære kontakt blev i samme studie graderet således, at en kontakt, der medførte displacering eller atrofi af nerven, blev defineret som en udtalt kontakt (**Figur 2**), mens øvrige kontakter blev defineret som simple. En udtalt kontakt var til stede på den symptomgivende side hos 53% af patienterne og på den symptomfrie side hos 13%, hvorfor oddsratio for associationen mellem TN og en betydende kontakt var 11,6 [3]. Det konkluderedes, at en simpel neurovaskulær kontakt er en normalanatomisk variant og i sig selv ikke nødvendigvis fører til smerter, mens en udtalt neurovaskulær kontakt spiller en vigtig rolle ved TN. Der er utvivlsomt andre ukendte ætiologiske faktorer, der kan lede til TN som eksempelvis faktorer associeret med det kvindelige køn [4].

UDREDNING OG DIFFERENTIALDIAGNOSTIK

Da der ikke eksisterer nogen definitive diagnostiske test for TN, er anamnesen afgørende for at stille diagnosen. Det er vigtigt at afklare smertens varighed, loka-

 **FIGUR 2**

Aksialt snit fra en 3,0-tesla-MR-skanning hos en patient med klassisk trigeminusneuralgi (TN) på venstre side. Trigeminusnerverne (pile) træder ind i hjernestammen lateralt på hver side. På venstre side (V) er nerven displaceret af en gren fra a. cerebelli superior (pilespids). På højre side (H) er der ikke nogen neurovaskulær kontakt. MR-skanning ved mistanke om TN bør optimalt udføres med 3,0-tesla-magnetstyrke. Den potentielle neurovaskulære kontakt bør vurderes blindet for den symptomgivende side, og vurderingen af, om det drejer sig om en simpel eller en udtalt neurovaskulær kontakt, bør foretages på baggrund af både de aksiale, sagittale og koronale snit. Der kan være op til flere neurovaskulære kontakter hos den enkelte patient. Neurovaskulære kontakter involverer hyppigst arterier, oftest karslynger fra a. cerebelli superior. Klassisk TN kan formentlig også forårsages af en venøs kontakt. Det er en udbredt opfattelse, at ansigtssmerter skyldes TN, hvis en skanning har påvist neurovaskulær kontakt. Som beskrevet i denne artikel vides det nu, at en simpel neurovaskulær kontakt er en normalanatomisk variant. Således er påvisning af en neurovaskulær kontakt ikke diagnostisk for TN.



lisation og kvalitet. Desuden skal det vurderes, hvorvidt et traume eller herpes zoster-udbrud i ansigtet var årsag til smertens debut, da både posttraumatiske og postherpetiske ansigtssmerter kan ligne TN-smerter. Det er også vigtigt at afklare, om smerten ledsages af udtalte autonome symptomer med henblik på at adskille TN fra sjældne primære hovedpinesygdomme. En anden differentialdiagnose er persisterende idiopatiske ansigtssmerter, tidligere kendt som atypiske ansigtssmerter, hvor smerten er primært konstant og murrende. Det er påvist, at patienter med denne lidelse kan adskilles fra patienter med TN ved anvendelse af de diagnostiske kriterier for TN [2, 9]. Da diagnosticering og behandling af TN kan være vanskelig, anbefales det, at alle patienter, hos hvem der er mistanke om TN, henvises til en neurolog.

Idet klassisk og symptomatisk TN ikke kan skelnes fra hinanden på baggrund af anamnese og kliniske fund, og eftersom det er vigtigt at vurdere graden af en eventuel neurovaskulær kontakt, er MR-skanning af cerebrum obligatorisk tidligt i den neurologiske udredning [19]. Der behøver dog ikke foreligge en MR-skanning forud for påbegyndelse af medicinsk behandling, som bør iværksættes med det samme ved smerter, som formodes at være forårsaget af TN.

For de fleste patienter vil det være relevant med en tandlægefaglig vurdering for at udelukke en odontogen årsag til smerterne, idet både en revnet tand og pulpitis kan give kortvarige triggerudløste smerter. Ofte har patienter med TN dog allerede konsulteret tandlægen før første lægekonsultation, og der er en betydelig andel af

patienter, som har TN, der har fået foretaget rodbehandling eller tandekstraktion forud for korrekt diagnose [7].

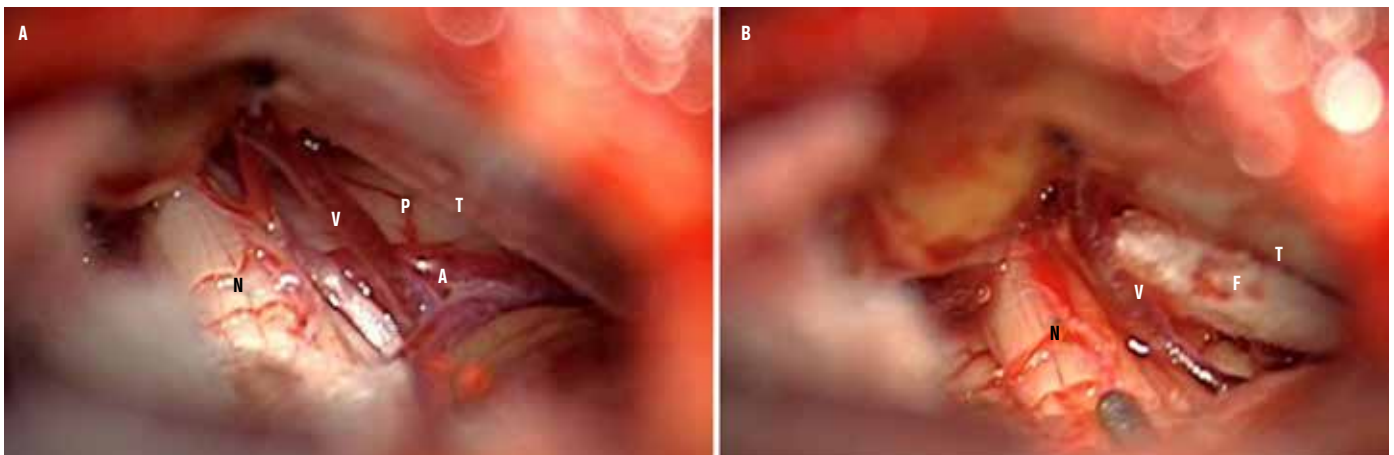
BEHANDLING

Der er flere specialer involveret i behandlingen af TN, og et tæt samarbejde er vigtigt for at sikre kontinuitet og fast opfølgning, hvis patienten f.eks. behandles både medicinsk og kirurgisk. I en nyligt publiceret artikel har vi beskrevet implementeringen af og fordelene ved et struktureret behandlingstilbud til patienter med TN i form af samarbejde mellem neurologer, radiologer og neurokirurger [5].

Medicinsk behandling består af forebyggende behandling med antiepileptika. Natriumkanalblokkerne carbamazepin og oxcarbazepin er førstevalg. Præparaterne anses som ligeværdige med hensyn til effekt [20], men er det ene præparat uden tilfredsstillende effekt eller giver uacceptable bivirkninger, kan man med fordel afprøve det andet. Ved allergisk reaktion på det ene stof er der 25% risiko for krydsallergi med det andet stof. *Number needed to treat* er 1,7 og *number needed to harm* er 3,4 for mindre og 24 for svære bivirkninger [19]. Der startes med f.eks. 200 mg carbamazepin (eller 300 mg oxcarbazepin, hvilket er ækvipotent dosis) dagligt, fordelt på to doser. Dosis optitreres med f.eks. 100 mg hver tredje dag. Optitreringen fortsætter, indtil patienten opnår smertefrihed, eller der tilkommer uacceptable bivirkninger. Bivirkningerne vil typisk være svimmelhed, træthed, koncentrationsbesvær og dobbeltsyn. Høje doser er ofte

FIGUR 3

Billeder taget under mikroskop under mikrovaskulær dekompression for venstresidig klassisk trigeminusneuralgi. Operationen udføres gennem en kraniektomi bag ved øret. Herved får man adgang til den cerebellopontine cisterne, der rostralt afgrænses af tentorium cerebelli (T). I forgrunden ses trigeminusnerven (N), der nedadtil i billedet træder ind i pons (ikke synligt på billedet). I baggrunden ses pons (P). A. Før komprimering: Trigeminusnerven (N) berøres rostralt fra af arterie cerebelli superior (A). Dette er den neurovaskulære kontakt, som formentlig er årsag til patientens smerter. En vene (V) løber parallelt med trigeminusnerven (N). B. Efter dekomprimering: Den neurovaskulære kontakt er væk, idet arterien (ikke synlig på billedet) holdes op mod tentorium cerebelli (T) vha. et stykke filt (F). En vene (V) løber fortsat parallelt med trigeminusnerven (N).



påkrævet for at opnå tilfredsstillende effekt. Hvis behandlingen ikke virker sufficient eller ikke tåles, kan tillægs- eller monoterapi med f.eks. gabapentin, pregabalin, lamotrigin eller baclofen forsøges [19]. Anfaldsmedicin som håndkøbsanalgetika eller opioider har normalt ingen effekt. Ved svære eksacerbationer kan der være behov for indlæggelse med henblik på monitorering og evt. fenytoin-loading givet i.v. [21]. Ved smertefrihed eller kun lettere smerter i over en måned kan medicinedtræning forsøges med f.eks. 100 mg carbamazepin hver fjerde dag eller langsommere indtil evt. smertegennembrud.

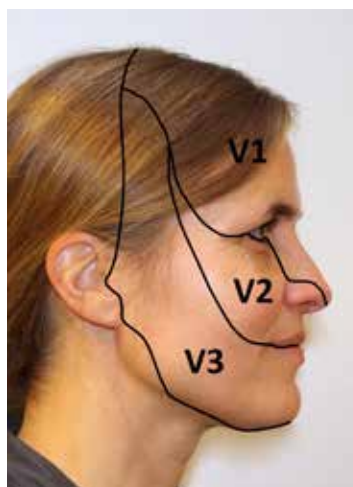
Natriumkanalblokkere kan ud over de nævnte bivirkninger også give hyponatriæmi og skal anvendes med forsigtighed ved visse kardielle lidelser. Forud for behandlingsstart anbefales det derfor at kontrollere ekg, S-natriumstatus, levertal og nyretal. Længere tids behandling kan medføre osteoporose. Præparaterne er relativt kontraindicerede ved graviditet.

Medicinsk refraktære patienter bør tilbydes neurokirurgisk behandling. I de internationale guidelines foreslås, at en patient defineres som medicinsk refraktær, når et af de natriumkanalblokerende stoffer har fejlet [19]. En mere konservativ tilgang definerer patienter som medicinsk refraktære, når både carbamazepin og oxcarbazepin samt evt. et tillægspræparat har fejlet [5].

De neurokirurgiske behandlingstilbud består af enten mikrovaskulær dekompression eller perkutane læsionsbehandlinger. Mikrovaskulær dekompression er førstevalg, hvis der er påvist en neurovaskulær kontakt. Operationen udføres under generel anæstesi gennem en 3 cm stor kraniektomi bag det ipsilaterale øre. Under mikroskop identificeres trigeminusnerven i den cerebellopontine cisterne, og tætliggende blodkar fridissekeres og enten flyttes ved at lime blodkarret fast til tentoriet eller adskilles fra nerven vha. et stykke filt (Figur 3).

Operationen er rapporteret at være effektiv og medføre smertefrihed hos 73% efter tre år [19]. Operationen indebærer en risiko for hæmoragi og infarkt i hjernestammen (0,1-4%) samt større eller mindre skade på nervus trochlearis, trigeminus, facialis og vestibulocochlearis (0,9-1,6% hver) [8, 22]. Mortaliteten ved indgrebet er rapporteret som værende 0,2% [22].

Ved perkutan læsionsbehandling anvendes neuronavigation til at indføre en kanyle gennem den ipsilaterale kind via foramen ovale til trigeminusgangliet, hvor nervevævet i gangliet læderes enten kemisk, termisk eller mekanisk. Der er rapporteret om smertefrihed hos op mod 90% af patienterne lige efter indgrebet, men recidivfrekvensen er høj, og efter fem år er kun 50% fortsat smertefrie. Den vigtigste komplikation efter disse indgreb er føleforstyrrelser, primært i form af nedsat følesans, som forekommer hos 50% [19].



Innervationsområdet for de tre grene fra trigeminusnerven, n. ophthalmicus (V1), n. maxillaris (V2) og n. mandibularis (V3). Trigemineuralgi rammer hyppigst kvinder og involverer oftest V2 og/eller V3. Modelfoto. Trykt med tilladelse.

PROGNOSE

Sygdommens natur er at bølge frem og tilbage i et uforudsigeligt mønster. Smerterne kan remittere i måneder til år, og smertefrekvensen kan variere fra få daglige smertejag til hundredvis af anfald dagligt.

Det har traditionelt været antaget, at TN langsomt kronificeres, således at patienten med tiden udviklede baggrundssmerter, føleforstyrrelser, en mere udtalt neurovaskulær kontakt og dårligere medicinrespons [23]. Nyere studier indikerer dog, at smerten hos patienter med klassisk TN ikke forværres med tiden, og generelt udvikles der ikke medicinintolerans over tid [24]. Desuden fandt man i nyligt publicerede studier, at baggrundssmerter og en betydende neurovaskulær kontakt ikke hænger sammen med sygdomsvarighed [4, 25]. Der mangler dog fortsat studier, hvor man belyser naturhistorien for TN.

Smerternes intensitet og det faktum, at smerten ofte kommer helt uvarslet, gør sygdommen invaliderende at leve med. Selv i smertefrie perioder kan angsten for næste smerteanfald være udtalt. Behandling hos psykolog mhp. at give patienten redskaber til at håndtere et liv med en smertesygdom kan derfor være relevant. Den danske forening for patienter med og pårørende til patienter med TN, Trigemine Foreningen, kan også være en støtte.

FREMTIDSPERSPEKTIVER

Der er på landsplan behov for en ensrettet og struktureret behandling af TN og for et tættere samarbejde mellem de medicinske, billeddiagnostiske og kirurgiske specialer. Der er ligeledes et behov for oplysning om de optimale behandlingsmuligheder og behov for yderligere forskning i denne meget smertefulde sygdom. Der mangler særligt prospektive studier med uafhængige bedømmere af effekt af neurokirurgi samt udvikling af medicin med en bedre bivirkningsprofil.

SUMMARY

Stine Maarbjerg, Tone Bruvik Heinskou, Frauke Wolfram, Per RoCHAT, Jannick Brennum & Lars Bendtsen:

Diagnostics and treatment of trigeminal neuralgia

Ugeskr Læger 2016;178:Vo2160146

Trigeminal neuralgia (TN) is characterized by unilateral evoked short-lasting intense pain paroxysms in the face. A concomitant persistent background pain is frequently present. Neurovascular contact causing displacement or atrophy of the trigeminal nerve is important to TN aetiology. TN can also be secondary to a space-occupying lesion or multiple sclerosis. Early high-quality magnetic resonance imaging is mandatory as a part of the work-up. First-choice treatment is medical. Medically refractory patients are referred to neurosurgery. Nationwide in Denmark, there is a need for structured and uniform treatment of TN.

KORRESPONDANCE: Stine Maarbjerg. E-mail: stinesms@hotmail.com

ANTAGET: 11. maj 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. juli 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ Clin Evid* 2014;2014.pii:1207.
- Maarbjerg S, Sørensen MT, Gozalov A et al. Field-testing of the ICHD-3 beta diagnostic criteria for classical trigeminal neuralgia. *Cephalalgia* 2015;35:291-300.
- Maarbjerg S, Wolfram F, Gozalov A et al. Significance of neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia. *Brain* 2015;138:311-9.
- Maarbjerg S, Wolfram F, Gozalov A et al. Association between neurovascular contact and clinical characteristics in classical trigeminal neuralgia: a prospective clinical study using 3.0 Tesla MRI. *Cephalalgia* 2015;35:1077-84.
- Heinskou T, Maarbjerg S, RoCHAT P et al. Trigeminal neuralgia – a coherent cross-specialty management program. *J Headache Pain* 2015;16:66.
- Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J et al. Concomitant persistent pain in classical trigeminal neuralgia – evidence for different subtypes. *Headache* 2014;54:1173-83.
- Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J et al. Trigeminal neuralgia – a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache* 2014;54:1574-82.
- Degn J, Brennum J. Surgical treatment of trigeminal neuralgia. *Acta Neurochir* 2012;152:2125-32.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
- Katusic S, Beard CM, Bergstralh E et al. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Ann Neurol* 1991;27:89-95.
- Rasmussen P. Facial pain. II. A prospective survey of 1052 patients with a view of: character of the attacks, onset, course, and character of pain. *Acta Neurochir* 1990;107:121-8.
- Rasmussen P. Facial pain. III. A prospective study of the localization of facial pain in 1052 patients. *Acta Neurochir* 1991;108:53-63.
- MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW et al. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000;123:665-76.
- Sjaastad O, Bakketeig LS. The rare, unilateral headaches. *J Headache Pain* 2007;8:19-27.
- Hooge JP, Redekop WK. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Neurology* 1995;45:1294-6.
- De Simone R, Marano E, Brescia Morra V et al. A clinical comparison of trigeminal neuralgic pain in patients with and without underlying multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2005;26(suppl 2):S150-S151.
- Peker S, Kurtkaya O, Uzun I et al. Microanatomy of the central myelin-peripheral myelin transition zone of the trigeminal nerve. *Neurosurgery* 2006;59:354-9.
- Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. *Clin J Pain* 2002;18:4-13.
- Cruccu G, Gronseth G, Alksne J et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008;15:1013-28.
- Beydoun A. Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. *Pharmacotherapy* 2000;20:1525-158S.
- Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002;6(suppl A):61-8.
- Barker FG, Jannetta PJ, Bissonette DJ et al. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Engl J Med* 1996;223:1077-83.
- Burchiel KJ, Slavin KV. On the natural history of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2000;46:152-4.
- Di Stefano G, La Cesa S, Truini A et al. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. *J Headache Pain* 2014;15:1-5.
- Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J et al. Concomitant persistent pain in classical trigeminal neuralgia – evidence for different subtypes. *Headache* 2014;54:1173-83.