

Trigeminusneuralgie

Was gibt es Neues?

- **Medikamentöse Therapie:** Es gibt keine neuen Pharmaka zur medikamentösen Prophylaxe der Trigeminusneuralgie.
- **Operative Therapie:** Auch die radiochirurgische Behandlung der Trigeminusneuralgie mittels Gamma-Knife oder Linearbeschleuniger ist grundsätzlich wirksam, jedoch im Hinblick auf die Langzeitergebnisse den klassischen operativen Verfahren unterlegen.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Carbamazepin ist das Mittel der Wahl zur Behandlung der Trigeminusneuralgie (↑↑).
- Die Wirkung von Oxcarbazepin ist derjenigen von Carbamazepin wahrscheinlich vergleichbar, die Substanz ist allerdings nicht zur Behandlung der Trigeminusneuralgie zugelassen (↑).
- Zur Akuttherapie von schweren Exazerbationen eignet sich Phenytoin, i. v. gegeben (↔), alternativ als Mittel der zweiten Wahl das hochpotente Neuroleptikum Pimozid (↑).
- Wirksame Medikamente der zweiten Wahl sind orales Phenytoin (↔), Baclofen (↑↑), Lamotrigin (↑) und Gabapentin (↑).
- Misoprostol ist zur Behandlung der Trigeminusneuralgie bei Multipler Sklerose wirksam (↑).
- Symptomatische Trigeminusneuralgien, die einer kausalen Operation zugänglich sind, sollten primär operativ behandelt werden, ansonsten werden auch symptomatische Trigeminusneuralgien primär konservativ behandelt.
- Operative Therapieverfahren sollten bei Versagen der medikamentösen Prophylaxe bzw. intolerablen Nebenwirkungen der medikamentösen Prophylaxe eingesetzt werden.
- Die Wahl des operativen Verfahrens richtet sich nach dem allgemeinen Operationsrisiko und der Genese der Trigeminusneuralgie.
- In der operativen Therapie der Trigeminusneuralgie gesichert wirksam sind die mikrovaskuläre Dekompression nach Jannetta (↑↑) sowie perkutane Verfahren (↑↑) im oder am Ganglion Gasseri (temperaturgesteuerte Koagulation nach Sweet, Glycerinrhizolyse, Ballonkompression) und die radiochirurgische Behandlung (↑↑) mittels Gamma-Knife oder Linearbeschleuniger.

Ziele und Anwendungsbereich

Ziel dieser Leitlinie ist eine Optimierung der medikamentösen und operativen Behandlung der klassischen und symptomatischen Trigeminusneuralgie. Die Leitlinie wurde in einem modifizierten Delphi Verfahren erstellt. Sie ist evidenzbasiert und eine Fortentwicklung der folgenden Leitlinien und Empfehlungen: Leitlinie der DGN 2005 (Diener und die Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2003), Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (Paulus et al. 2003).

Diese Leitlinie wendet sich überwiegend an Ärzte, die im ambulanten und im stationären Bereich Patienten mit Trigeminusneuralgie betreuen.

Definition

Die Trigeminusneuralgie ist als blitzartig einschießender, extrem heftiger, elektrisierender und

stechender Schmerz im Versorgungsgebiet eines oder mehrerer Trigeminasäste definiert. Die Attacken halten typischerweise Sekunden, selten auch länger (< 2 Minuten) an und treten sowohl spontan als auch durch Reize wie Berührung im Nervus-trigeminus-Versorgungsgebiet, Kauen, Sprechen, Schlucken oder Zähneputzen getriggert auf. Zwischen den Attacken besteht Beschwerdefreiheit. Multiple Attacken können täglich über Wochen bis Monate auftreten und in Anfangsstadien spontan über Wochen bis Monate sistieren. In der Regel ist der Verlauf progredient. 29% der Patienten haben nur eine Episode in ihrem Leben, 28% dagegen 3 oder mehr Episoden. In den ersten 5 Jahren treten jährlich bei 21% der Patienten erneute Attacken auf (Katusic et al. 1991).

Nach der aktuellen Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) unterscheidet man zwischen der **klassischen (früher idiopathischen) Trigemineuralgie** und der **symptomatischen Trigemineuralgie**. Letztere führt zu Schmerzparoxysmen wie oben beschrieben, doch können Zeichen einer Sensibilitätsstörung im Versorgungsbereich des betroffenen Trigeminasastes vorhanden sein und es wird keine Schmerzfreiheit zwischen den Attacken gefordert. Bei der klassischen Trigemineuralgie besteht zwischen den Paroxysmen in der Regel Beschwerdefreiheit. Bei längeren Krankheitsverläufen kann ein dumpfer Hintergrundschmerz persistieren. Bei der klassischen Trigemineuralgie wird je nach Untersuchung intraoperativ bei 70– 100% der Patienten ein pathologischer Gefäß-Nerven-Kontakt nachgewiesen. Der kernspintomographische Nachweis einer vaskulären Kompression hängt vor allem von der angewandten MR-Technik ab. Es kann eine Sensitivität von bis zu 88,5% erreicht werden, doch liegt die Spezifität bei nur 50%, da auch bei ca. einem Viertel der Kontrollpersonen pathologische Gefäß-Nerven-Kontakte nachgewiesen werden können. Die Nervenkompression beruht am häufigsten auf einem Kontakt mit der A. cerebelli superior (ca. 80%), seltener und in absteigender Häufigkeit mit pontinen Venen, der A. cerebelli inferior anterior oder anderen kleineren Gefäßen. Die Pulsationen führen zu segmentalen Demyelinisierungen der Nervenwurzel. Dies begünstigt die ephaptische Übertragung von elektrischen Entladungen nichtnozizeptiver Afferenzen auf nozizeptive Afferenzen. Alternativ können die Paroxysmen zu einer funktionellen Störung im Trigeminkerngebiet an sog. „ wide dynamic range“ -Neuronen führen, an denen nozizeptive und nichtnozizeptive Neuronen zusammenlaufen. Aktuelle elektrophysiologische Untersuchungen zeigen Störungen im nozizeptiven afferenten System, nicht nur bei Patienten mit symptomatischer, sondern auch bei etwa der Hälfte der Patienten mit klassischer Trigemineuralgie (Cruccu et al. 2001).

Symptomatische Trigemineuralgien treten bei Entmarkungskrankheiten wie der Multiplen Sklerose auf, aber auch als Symptom von Raumforderungen (Neurinome, insbesondere Akustikusneurinome, Metastasen), umschriebenen Hirnstammischämien und Angiomen des Hirnstamms. Bei einem Teil der symptomatischen Trigemineuralgien bedingen die Raumforderungen einen pathologischen Gefäß-Nerven-Kontakt. Bei der Multiplen Sklerose führt die Schädigung der Myelinscheide im Bereich der Eintrittsstelle der Nervenwurzel zu den Schmerzattacken.

Familiäre Trigemineuralgien sind als Rarität beschrieben (Duff et al. 1999, Smyth et al. 2003). Die Differenzierung zwischen einer klassischen Trigemineuralgie (unabhängig davon, ob ein Gefäß-Nerven-Kontakt vorliegt) und anderen sekundären Formen ist therapeutisch im Hinblick auf den Zeitpunkt und die Auswahl invasiver Therapieverfahren von hoher Bedeutung (**Tab. 1 und 2**).

Tabelle 1 IHS-Kriterien für die klassische Trigeminalneuralgie

A	Paroxysmale Schmerzattacken von Bruchteilen einer Sekunde bis zu 2 Minuten Dauer, die einen oder mehrere Äste des N. trigeminus betreffen und die Kriterien B und C erfüllen
B	Der Schmerz weist wenigstens eines der folgenden Charakteristika auf: <ul style="list-style-type: none"> • Starke Intensität, scharf, oberflächlich, stechend, • Ausgelöst über eine Triggerzone oder durch Triggerfaktoren
C	Die Attacken folgen beim einzelnen Patienten einem stereotypen Muster
D	Klinisch ist kein neurologisches Defizit nachweisbar
E	Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

Tabelle 2 IHS-Kriterien für die symptomatische Trigeminalneuralgie

A	Paroxysmale Schmerzattacken von Bruchteilen einer Sekunde bis zu 2 Minuten Dauer mit oder ohne Dauerschmerz zwischen den Paroxysmen, die einen oder mehrere Äste des N. trigeminus betreffen und die Kriterien B und C erfüllen
B	Der Schmerz weist wenigstens eines der folgenden Charakteristika auf: <ul style="list-style-type: none"> • Starke Intensität, scharf, oberflächlich, stechend • Ausgelöst über eine Triggerzone oder durch Triggerfaktoren
C	Die Attacken folgen beim einzelnen Patienten einem stereotypen Muster
D	Nachweis einer ursächlichen Läsion anders als einer vaskulären Kompression mittels spezieller Untersuchungsmethoden und/oder operativer Exploration der hinteren Schädelgrube

Epidemiologie

Die klassische Trigeminalneuralgie ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, typischerweise mit Beginn nach dem 40. Lebensjahr und Zunahme der Inzidenz mit dem Lebensalter. Frauen sind aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung häufiger betroffen. Die jährliche Inzidenz liegt bei 3,4 pro 100000 für Männer und bei 5,9 pro 100000 für Frauen (Katusic et al. 1990). Am häufigsten sind die Äste V2 (18%) und V3 (15%) entweder allein oder in Kombination (36– 40%) betroffen. Der isolierte Befall von V1 kommt nur bei 1– 5% der Patienten vor. Bilaterale Neuralgien können in 3– 5% der Fälle auftreten.

Hinweise auf die symptomatische Trigeminalneuralgie:

Patienten mit symptomatischer Trigeminalneuralgie sind jünger und haben wesentlich häufiger einen Befall von V1 oder bilaterale Neuralgien. Sensibilitätsstörungen im Versorgungsbereich des betroffenen Trigeminalastes sowie fehlende Schmerzfreiheit zwischen den Attacken weisen ebenfalls auf eine symptomatische Genese hin. Etwa 2% der Patienten mit Multipler Sklerose entwickeln zu Beginn oder im Verlauf der Erkrankung eine Trigeminalneuralgie). Umgekehrt machen Patienten mit

einer Multiplen Sklerose etwa 2,5% der Patienten mit einer Trigeminusneuralgie aus.

Diagnostik

Die Diagnose stützt sich auf die typische Anamnese und den neurologischen Untersuchungsbefund.

Bei der Erstdiagnose sollte eine MRT zum Ausschluss von Raumforderungen, vaskulären Pathologien oder Entmarkungsherden durchgeführt werden, die umso dringlicher indiziert ist, je mehr klinische Hinweise auf eine symptomatische Genese bestehen. Bei Hinweisen auf eine symptomatische Trigeminusneuralgie sind ggf. weitere Untersuchungen notwendig:

- Darstellung knöcherner Strukturen mittels radiologischer Nativdiagnostik oder CT
- Ausschluss einer Multiplen Sklerose (Liquoruntersuchung, Elektrophysiologie, Labor)
- Konsiliarische Untersuchung durch HNO-, Zahnarzt, Kieferchirurg/Orthopäde

Bildgebende Untersuchungen zum Nachweis eines pathologischen Gefäß-Nerven-Kontaktes spielen primär eine untergeordnete Rolle. Bei geplanter Jannetta-Operation kann nach Rücksprache mit dem Operateur eventuell eine Gefäßdarstellung durch Kernspinalangiographie oder konventionelle Angiographie erfolgen. Elektrophysiologische Untersuchungen wie Blinkreflex, Masseterreflex oder Trigeminus-SEP sind fakultativ.

Therapie

Grundsätze

Bei der klassischen Trigeminusneuralgie ist das Vorgehen primär konservativ. Die Behandlung sollte nach Möglichkeit als Monotherapie und nur bei Therapieresistenz in Kombinationstherapie erfolgen, wobei Substanzen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus kombiniert werden sollten (z. B. Carbamazepin und Baclofen). Die Dosierung muss individuell nach Wirkung und Nebenwirkungen erfolgen. Es wird so lange erhöht, bis die Dosis erreicht ist, mit der Schmerzfreiheit erzielt wird oder intolerable Nebenwirkungen auftreten. Die Geschwindigkeit der Eindosierung einer Substanz ist stets ein Kompromiss zwischen dem erforderlichen Wirkeintritt und den Nebenwirkungen. Bei häufigen Attacken werden Nebenwirkungen einer wirksamen Therapie in der Regel zunächst toleriert, wenn über die zu erwartende Abnahme der Nebenwirkungen im Verlauf aufgeklärt wird. Bei Nachlassen der Wirkung müssen Dosisanpassungen erfolgen. Umgekehrt sollte die Dosis nach 4- bis 6-wöchiger Beschwerdefreiheit stufenweise reduziert werden, um Remissionen rechtzeitig zu erkennen.

Bei Versagen der medikamentösen Prophylaxe oder bei symptomatischen Neuralgien, die einer Operation zugänglich sind (Tumoren), kommen operative oder strahlentherapeutische Verfahren in Betracht.

Psychotherapeutische Verfahren sind wirkungslos. Unwirksam sind operative Maßnahmen im Gesichtsschädelbereich wie Zahnextraktionen oder Kieferhöhlenoperationen. Solche Eingriffe erhöhen sogar die Gefahr der Entstehung eines anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerzes.

Medikamentöse Therapie

Jede medikamentöse Therapie ist aufgrund der kurzen Dauer der Attacken eine Prophylaxe. Alle wirksamen Substanzen verhindern die Entstehung ektopischer Aktionspotenziale. Sie verstärken die Hemmung, unterdrücken die Erregung im spinalen Trigeminuskerngebiet und verhindern außerdem die polysynaptische Übertragung in den Trigeminusbahnen. Carbamazepin und Phenytoin blockieren

die Natriumkanäle exzitatorischer Bahnen und damit die Entstehung von Aktionspotenzialen. Baclofen, Carbamazepin und Phenytoin unterdrücken die synaptische exzitatorische Überleitung.

Die nachfolgenden Therapieempfehlungen stützen sich auf einen Expertenkonsens (Wiffen et al. 2000) und kontrollierte Medikamentenstudien, wobei vergleichende Studien bislang fehlen. Die wissenschaftliche Evidenz der Empfehlungen wird mit den Symbolen in **Tabelle 1** beurteilt.

Grundsätzlich muss beachtet werden, dass allein Carbamazepin für die Indikation „Trigeminusneuralgie“ zugelassen ist. Phenytoin ist für die „idiopathische“ Trigeminusneuralgie zugelassen, wenn andere Therapiemaßnahmen nicht erfolgreich waren oder nicht durchführbar sind. Gabapentin ist zumindest für neuropathische Schmerzen bei Erwachsenen zugelassen, alle anderen Substanzen dürfen formal nur bei Unwirksamkeit oder Kontraindikationen von Carbamazepin eingesetzt werden.

o Akuttherapie

Wenn die Notwendigkeit einer raschen Intervention gegeben ist (Exazerbation der Attacken), lässt sich durch langsame i. v. Gabe von 250 mg Phenytoin rasch Schmerzfreiheit erzielen (↔) (Cheshire 2001). Die weitere Aufsättigung von Phenytoin kann je nach Bedarf i. v. oder p. o. (3 mg/kg Körpergewicht auf 3 Dosen verteilt) erfolgen.

Prophylaxe:

- **Substanzen der ersten Wahl**

Carbamazepin:

Carbamazepin gilt unter den etablierten Antiepileptika als das wirksamste Präparat, vorzugsweise in retardierter Form (↑↑) (Wiffen et al. 2000) (**Tab. 3**). 90% der Patienten sprechen initial an, langfristig noch 50%. Als erste Tagesdosis sind 200– 400 mg bei Trigeminusneuralgiepatienten vertretbar. Durch eine tägliche Dosiserhöhung um 50 mg kann man Müdigkeit, Ataxie und Schwindel meist umgehen. Ein Nachlassen der Wirkung kann auf der Enzymautoinduktion beruhen und erfordert daher die Erhöhung der Carbamazepindosis in Abhängigkeit von der klinischen Wirkung. Bei den meist älteren Patienten liegt die erforderliche Dosis bei etwa 600– 1200 mg/d. Bei guter Verträglichkeit sind auch höhere Dosierungen möglich. Seltene schwerwiegendere Nebenwirkungen sind die aus der Epilepsitherapie bekannten Exantheme, Thrombozyto- und Leukozytopenien, Leberfunktionsstörungen und Herzrhythmusstörungen.

Im Handel verfügbare Präparate: diverse Generika, Sirtal-retard-Tabletten, Tegretal-retard-Tabletten, Timonil-retard-Tabletten (in Österreich Tegretol, Neurotop [retard] Tabletten; in der Schweiz Carsol, Neurotop, Tegretol).

Oxcarbazepin:

Oxcarbazepin wirkt bei der Trigeminusneuralgie wahrscheinlich mindestens genauso gut wie Carbamazepin (↑) (Farago 1987, Zakrzewska u. Patsalos 1989). Es wird rasch resorbiert und erreicht seine maximale Serumkonzentration nach einer Stunde. Die erforderlichen Dosen liegen bei 900– 1800 mg/d. Vorteile von Oxcarbazepin im Vergleich zu Carbamazepin sind das bessere kognitive Nebenwirkungsprofil und die fehlende Autoinduktion bei sonst vergleichbaren Nebenwirkungen. Lediglich die Inzidenz einer Hyponatriämie ist unter Oxcarbazepin wahrscheinlich höher (etwa 23%) als unter Carbamazepin (Kalis u. Huff 2001). Regelmäßige Natriumkontrollen sind daher, insbesondere bei klinischen Nebenwirkungen wie Benommenheit, Kopfschmerz, Müdigkeit oder

Übelkeit, notwendig.

Im Handel verfügbare Präparate: Trileptal-Tabletten, Timox-Tabletten.

- **Substanzen der zweiten Wahl mit ungeklärtem Stellenwert**

Phenytoin:

Für Phenytoin liegen keine verwertbaren Studien vor. Die Wirkung ist empirisch, vor allem für die Akuttherapie (s. o.) gesichert (\leftrightarrow). Der besondere Vorteil von Phenytoin liegt in der Möglichkeit der Schnellaufsättigung, entweder intravenös (Phenytoin 250 mg, max. 25 mg/min i. v.) oder oral (z. B. am 1. und 2. Tag 600 mg/d, am 3. und 4. Tag 400 mg/d, dann 300 mg/d). Aufgrund der langen Halbwertszeit ist zudem die Einmaldosierung möglich. Der wesentliche Nachteil liegt in der nichtlinearen Pharmakokinetik mit möglicher Serumspiegelentgleisung bei Dosen oberhalb von etwa 300 mg/d. Dosissteigerungen sollten daher ab 300 mg nur in Schritten von 25 mg vorgenommen werden. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind allergische Exantheme, Schwindel, Ataxie, Übelkeit, Müdigkeit, Leberenzymanstieg, Gingivahyperplasie und Hirsutismus.

Im Handel verfügbare Präparate: diverse Generika, Epanutin-Kapseln oder -Suspension, Phenhydan-Tabletten, Infusionskonzentrat, Ampullen.

Baclofen:

Zu dem GABA-B-Rezeptor-Agonisten Baclofen liegen positive, doppelblinde und offene prospektive Studien vor ($\uparrow\uparrow$) (Fromm et al. 1984, Steardo et al. 1984, Parmar et al. 1989). In einer Dosis von 25–75 mg (Fromm et al. 1984) liegt die Ansprechrate bei maximal 74%. Insbesondere die Wirkung des L-Racemats ist gut belegt, aber dieses Präparat ist im Handel nicht verfügbar. Die Substanz wird in der Regel nur bei therapierefraktären Patienten in Kombination mit Carbamazepin oder Oxcarbazepin, jedoch nicht als Monotherapie eingesetzt. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Übelkeit, Mundtrockenheit, Hypotonie, Leberfunktionsstörungen.

Im Handel verfügbare Präparate: diverse Generika, Lioresal, Lebic.

Pimozid:

Pimozid ist ein hochpotentes Neuroleptikum, das bei therapieresistenten Patienten in einer kontrollierten, doppelblinden Vergleichsstudie in einer Dosis von 4–12 mg dem Carbamazepin (300–1200 mg) überlegen war (\uparrow) (Lechin et al. 1989). Wegen der Nebenwirkungen (Früh- und Spätdyskinesien, anticholinerge Wirkung, endokrine Störungen, sehr selten malignes neuroleptisches Syndrom) muss die Indikation streng (Krisenintervention) nach eingehender Aufklärung des Patienten gestellt werden.

Im Handel verfügbares Präparat: Orap.

Misoprostol:

Misoprostol ist eine alternative Option, ausschließlich zur Behandlung der Trigeminusneuralgie bei MS. Es ist ein Prostaglandin-E-Analogon, das zur Behandlung von medikamentenbedingten Magenschleimhautschädigungen sowie Magen-Darm-Ulzera zugelassen ist. Seine Wirksamkeit wurde in Dosierungen um $3 \times 200 \mu\text{g}$ bislang in zwei offenen Studien und Einzelfallbeobachtungen belegt (\uparrow) (Reder u. Arnason 1995, Lüttmann et al. 2000, DMKG Study Group 2003).

Misoprostol ist als Monopräparat in Deutschland nur noch über die Internationale Apotheke zu beziehen. Es ist in der Schweiz (Cytotec) und Österreich (Cyprostol) erhältlich, aber nicht für diese Indikation zugelassen.

Lamotrigin:

Lamotrigin, ein Natriumkanalblocker, führt bei 60– 80% der Patienten bei einer Erhaltungsdosis von 400 mg zu Schmerzfreiheit. Die Wirkung ist durch eine positive doppelblinde, plazebokontrollierte Studie (↑) (Zakrzewska et al. 1997) und offene positive prospektive Studien belegt. Hauptnachteil ist, dass Lamotrigin zur Vermeidung allergischer Hautreaktionen nur langsam eindosiert werden darf (Erhöhung um 25 mg alle 2 Wochen), dies gilt insbesondere bei Kombination mit Valproinsäure (Dosissteigerung dann nur um 12,5 mg alle 2 Wochen empfohlen, maximale Tagesdosis bei Kombination mit Valproinsäure 200 mg). Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Hautausschläge, Übelkeit, Schwindel, Blutbildveränderungen, Leberfunktionsstörungen.

Im Handel verfügbares Präparat: diverse Generika, Lamictal.

Gabapentin:

Gabapentin ist eine GABAerge Substanz, deren Wirkung bei der klassischen und symptomatischen Trigeminusneuralgie nur in Kasuistiken bzw. unkontrollierten und retrospektiven Studien beschrieben ist (↑) (Khan 1998, Solaro et al. 2000, Cheshire 2002). Gabapentin gilt in Dosen zwischen 300 und 3000 mg/d, im Einzelfall auch darüber, als gut wirksam und verträglich. In Abhängigkeit von der Akuität und Schwere der Neuralgie kann man mit 3 × 100 bis 3 × 300 mg/d beginnen (dann nach Bedarf Steigerung um 300 mg/d). Bei Niereninsuffizienz muss die Dosis entsprechend angepasst werden. Die Zulassung ist für die Behandlung neuralgischer Schmerzen bis zu einer Dosis von 3,6 g/d erfolgt. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Gewichtszunahme, Schlaflosigkeit, Ataxie.

Im Handel verfügbare Präparate: diverse Generika, Neurontin-Kapseln und Filmtabletten.

Topiramat:

Topiramat wurde in Einzelfällen in Dosen von 50– 200 mg als gut wirksam bei der klassischen und der symptomatischen Trigeminusneuralgie beschrieben (Zwartau-Hind et al. 2000, Solaro et al. 2001, Siniscalchi et al. 2006). In einer Studie, die modernen Anforderungen genügt, konnte der Effekt nicht über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden (↑) (Valzania et al. 1998). Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schwindel, Sprach- und Sprechstörungen, Gewichtsverlust, Kribbelparästhesien, Ängstlichkeit, Übelkeit, psychomotorische Verlangsamung, Konzentrationsstörungen.

Im Handel verfügbare Präparate: Topamax-Filmtabletten oder -Kapseln.

Valproinsäure:

Valproinsäure gilt als effizient bei weniger als der Hälfte der Patienten (↑) (Peiris et al. 1980). Von Nachteil ist, dass die maximale Wirkung mit einer Verzögerung von Wochen eintritt. Die Dosis kann stufenweise von 900 mg/d bis auf 3000 mg/d erhöht werden. Im Bedarfsfall steht die Substanz auch zur intravenösen Applikation zur Verfügung. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Exantheme, Blutbildveränderungen, Leberfunktionsstörungen, Haarausfall, Gewichtszunahme, Tremor, Enzephalopathie.

Im Handel verfügbare Präparate: diverse Generika, Konvulex-Kapseln, Ergenyl-chrono-retard-Tabletten, Ergenyl intravenös, Leptilan-Tabletten, Orfiril-retard-Dragees oder -Kapseln (Schweiz, Österreich: Depakine retard).

Positive Effekte wurden auch **Botulinum-Toxin**, **Sumatriptan**, 8%iger **Lidocainlösung** zur ipsilateralen nasalen Applikation, **Clonazepam** (3– 8 mg), **trizyklischen Antidepressiva** und **Capsaicin** zugeschrieben. Allerdings weisen die Untersuchungen teils erhebliche Mängel auf, so dass der Einsatz dieser Substanzen anhand der aktuellen Datenlage nicht empfohlen werden kann. **Pregabalin** wird zwar zur Therapie peripherer neuropathischer Schmerzen eingesetzt, kontrollierte Studien zur Behandlung der Trigeminusneuralgie mit Pregabalin liegen bislang nicht vor.

Tabelle 3 Stellenwert der wichtigsten Therapieverfahren bei Trigeminusneuralgie (TN)

Therapieverfahren	Evidenz	Indikation	Besonderheiten
Carbamazepin	↑↑	Primäre und sekundäre TN	Zugelassen
Oxcarbazepin	↑	Primäre und sekundäre TN	Off-label
Phenytoin	↔	Primäre und sekundäre TN, vor allem bei Exazerbation	Zugelassen
Misoprostol	↑	Nur TN bei MS	Off-label
Temperaturgesteuerte Koagulation	↑↑	Primäre und sekundäre TN	Perkutanes Verfahren, gut steuerbar
Glyzerinrhizolyse	↑↑	Primäre und sekundäre TN	Perkutanes Verfahren
Ballonkompression	↑↑	Primäre und sekundäre TN	Perkutanes Verfahren
Mikrovaskuläre Dekompression	↑↑	Nur primäre TN	Kausale operative Therapie
Radiochirurgische Behandlung	↑↑	Primäre und sekundäre TN	Verzögerter Wirkeintritt, höhere Rezidivrate

Chirurgische Therapie

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 Kombinationstherapie) oder wenn deren Nebenwirkungen die Lebensqualität merklich beeinträchtigen.

Grundsätzlich kommen heute drei verschiedene invasive Behandlungen (↑↑) in Betracht (**Tab. 3**):

- Perkutane Verfahren im oder am Ganglion Gasseri:
 - Temperaturgesteuerte Koagulation
 - Glyzerinrhizolyse
 - Ballonkompression
- Mikrovaskuläre Dekompression des N. trigeminus im Kleinhirnbrückenwinkel

- Radiochirurgische Behandlung mittels Gamma-Knife oder Linearbeschleuniger

Diese Operationsmethoden haben folgende Verfahren verdrängt:

- Exhärese peripherer Trigeminusäste in Lokalanästhesie
- Extradurale Durchtrennung von Trigeminusästen an der Basis der mittleren Schädelgrube nach Spiller und Frazier
- „ Neurolyse“ des intrakraniellen N. trigeminus nach Taamhøj

○ **Perkutane Verfahren**

Alle perkutanen Verfahren sind destruktive Verfahren. Bei der **Thermokoagulation** wird der N. trigeminus im Ganglion Gasseri thermisch geschädigt, bei der **Glyzerinrhizolyse** 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 Ausschaltung des N. trigeminus eingeführt (60– 70 °C für 60– 70 s) oder wasserfreies Glyzerin in das Cavum Meckeli, die das Ganglion Gasseri umgebende Duratasche, gespritzt (0,4 ml) oder ein 4 French Fogarty-Ballonkatheter eingeführt (Füllung mit 0,75– 1 ml Kontrastmittel, intraluminaler Druck ca. 1500 mmHg).

Alle drei Verfahren sind wirksam, mit einer frühen Erfolgsrate von mehr als 90% (schmerzfrei ohne oder mit leichter Medikation) (↑↑) (Taha u. Tew 1996, Jho u. Lunsford 1997, Taha u. Tew 1997, Skirving u. Dan 2001). Dieser Erfolg hält bei insgesamt etwa 80% der Patienten auch 10 Jahre nach Thermokoagulation oder Glyzerinrhizolyse an (↑↑). Nach Ballonkompression ist dieser Anteil geringer (68%) (↑↑), die Rezidivquote deshalb auch höher. Mehr als die Hälfte der Patienten hat nach dem Eingriff eine Hypästhesie im Gebiet eines Astes oder mehrerer Äste des N. trigeminus, 20– 40% geben unangenehme bis schmerzhaft Dysästhesien an. Eine Anaesthesia dolorosa kann nach allen drei perkutanen Verfahren auftreten, ähnlich häufig nach Thermokoagulation und Glyzerinrhizolyse (1,5 bzw. 1,8%), selten nach Ballonkompression (0,1%) (↑↑). Aseptische Meningitiden sind nach Glyzerinrhizolyse (0,6%) und Ballonkompression (5%) beschrieben.

○ **Mikrovaskuläre Dekompression (nach Jannetta)**

Dies ist ein Eingriff in der hinteren Schädelgrube über eine subokzipitale Kraniektomie. Die Operation wird in Intubationsnarkose durchgeführt. Die Patienten befinden sich in Rückenlage oder in halbsitzender Position. An der Eintrittszone des N. trigeminus in den Hirnstamm findet sich häufig ein Gefäß in Kontakt mit dem Nerv, meist die A. cerebelli superior, aber auch Venen. Ziel ist es, diesen Kontakt durch Einfügen eines kleinen Stücks alloplastischen Materials (z. B. Teflon) 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 hoch (Erfolgsquote 98%) (↑↑). Nach 10 Jahren beträgt die Erfolgsrate nur noch 67% (53,5% schmerzfrei, 13,5% gebessert) (↑↑). Innerhalb eines mittleren Nachbeobachtungszeitraums von etwa 6 Jahren traten in 11% operationsbedürftige Rezidive auf. Die Erfolgsquote nach Rezidiveingriffen ist geringer als nach der ersten Operation. Sie beträgt 5 Jahre nach dem Eingriff noch 51% (45% schmerzfrei, 6% gebessert).

In einer Metaanalyse von 2747 operierten Patienten lag die perioperative Mortalität bei 0,5%, postoperative Komplikationen kamen bei 3,6– 34% vor (4% in der größten Subgruppe von 1204 Patienten) (Lovely u. Jannetta 1997) (↑↑). 3– 29% hatten anschließend eine Hypästhesie im

Trigeminusgebiet und 0– 19% waren auf dem ipsilateralen Ohr ertaubt.

Eine interessante Beobachtung ist, dass auch Patienten von dem Eingriff profitierten, bei denen die Operation wegen Komplikationen abgebrochen werden musste, bevor die mikrovaskuläre Dekompression erfolgt war.

○ Radiochirurgische Behandlung

Bei der radiochirurgischen Behandlung mittels Gamma-Knife (oder Linearbeschleuniger) 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 symptomatischen Trigeminusneuralgie bei MS eingesetzt werden. Etwa 63– 75% der Patienten ohne vorausgegangene andere Operation sind nach der radiochirurgischen Behandlung schmerzfrei (ohne oder mit zusätzlichen Medikamenten) (↑↑) (Maesawa et al. 2001, Pollock et al. 2002, Lopez et al. 2004a). Hat zuvor bereits eine andere Operation stattgefunden, dann ist die Erfolgsrate nicht nur initial geringer (etwa 65%), sondern sinkt im Gegensatz zu den noch nicht anders Operierten über die Zeit deutlich ab (Pollock et al. 2002, Lopez et al. 2004a). Im Gegensatz zu den anderen operativen Verfahren muss mit einer sehr variablen Latenz von Tagen bis Monaten (je nach Studie im Mittel 2 Wochen bis 2 Monate) bis zum Eintritt der Wirkung gerechnet werden (Maesawa et al. 2001, Pollock et al. 2002, Cheuk et al. 2004). 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 (Pollock et al. 2001, Pollock et al. 2002, Lopez et al. 2004a). Deren Häufigkeit beträgt in größeren Serien zwischen 7,7% (Maesawa et al. 2001) und 37% (Pollock et al. 2002). Die nach sonstigen ablativen Verfahren selten vorkommende Anaesthesia dolorosa ist nach radiochirurgischen Operationen nicht beschrieben, wohl aber Einzelfälle mit schweren Dysästhesien und schwerem Deafferenzierungsschmerz (Lopez et al. 2004a). Andere schwerwiegende Nebenwirkungen (Masseterschwäche, Keratitis, Hirnnervenausfälle, vaskuläre Komplikationen) wurden bislang nicht berichtet (Lopez et al. 2004b). Im Vergleich zu anderen ablativen Verfahren ist die radiochirurgische Behandlung diejenige mit der geringsten Erfolgsquote, aber auch der niedrigsten Komplikationsrate (Lopez et al. 2004a). Es ist ein sehr teures Verfahren. Die Kostenübernahme durch die gesetzlichen Kassen muss im Vorfeld geklärt werden. Für einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren ist die Wirksamkeit hinreichend belegt (↑↑). Langzeitergebnisse, die über 5 Jahre hinausgehen, liegen im Gegensatz zu den anderen Operationsverfahren nicht vor.

○ Wahl des operativen Verfahrens

Bei allen Patienten mit einer Trigeminusneuralgie, bei denen eine Operation in Intubationsnarkose und in der Nähe des Hirnstamms ein zu hohes Risiko darstellt, kommt am ehesten ein perkutanes oder radiochirurgisches Verfahren in Betracht. Dabei bestehen die längsten und besten Erfahrungen mit der Thermokoagulation, die auch differenzierter steuerbar ist als die Glycerinrhizolyse und Ballonkompression. Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bei diesen Verfahren relativ hoch, nämlich für Thermokoagulation und Glycerinrhizolyse nach 10– 14 Jahren etwa 25%. Im Falle eines Rezidivs kann das perkutane Verfahren wiederholt werden. Am besten eignet sich dafür die Thermokoagulation.

Besteht kein besonderes allgemeines Operationsrisiko, kommt am ehesten eine mikrovaskuläre Dekompression des N. trigeminus im Kleinhirnbrückenwinkel in Betracht. Sie ist im Gegensatz zu den perkutanen und radiochirurgischen Verfahren kein destruktiver, sondern ein den N. trigeminus

erhaltender Eingriff, hat aber ein höheres Operationsrisiko als die perkutanen und radiochirurgischen Verfahren. Der Anteil operationsbedürftiger Rezidive ist geringer als nach diesen.

Bei einer prospektiven Kosten-Nutzen-Analyse von mikrovaskulärer Dekompression, Glycerinrhizolyse und Radiochirurgie schnitt die mikrovaskuläre Dekompression am besten ab (Pollock und Ecker 2005).

○ **Trigeminusneuralgie und Entmarkungskrankheit**

Da bei diesen Patienten ein anderer pathogenetischer Mechanismus als ein neurovaskulärer Kontakt anzunehmen ist, nämlich eine Entmarkung im (Hirnstamm-)Verlauf des N. trigeminus, werden bei diesen Patienten perkutane oder radiochirurgische Verfahren angewendet, am ehesten die Thermokoagulation oder die Glycerinrhizolyse. Diese Eingriffe können auch mehrfach ausgeführt werden; allerdings gibt es noch keine Langzeiterfahrungen mit Patienten, die zweimal radiochirurgisch behandelt wurden (Hasegawa et al. 2002, Brisman 2003, Herman et al. 2004).

Expertengruppe

PD Dr. S. Engelter, Neurologische Universitätsklinik Basel für die SNG-SSN

Prof. Dr. Dr. S. Evers, Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster

PD Dr. S. Förderreuther, Neurologische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. W. Paulus, Abteilung Klinische Neurophysiologie der Universität Göttingen

Dr. V. Pfaffenrath für den BDN

Prof. Dr. H.-P. Richter, Neurochirurgische Klinik der Universität Ulm am Bezirkskrankenhaus Günzburg

Prof. Dr. P. Wessely für die ÖGN

Federführend: *Priv.-Doz. Dr. Stefanie Förderreuther, Neurologische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, Neurologischer Konsiliardienst, Ziemssenstraße 1, 80336 München, Tel.: 089/5160 2455*

E-Mail: Steffi.Foerderreuther@med.uni-muenchen.de

Literatur

Brisman R. Repeat gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003;81:43– 49.

Cheshire WP. Fosphenytoin: an intravenous option for the management of acute trigeminal neuralgia crisis. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:506– 510.

Cheshire WP jr. Defining the role for gabapentin in the treatment of trigeminal neuralgia: a retrospective study. *J Pain* 2002;3: 137– 142.

Cheuk AV, Chin LS, Petit JH, Herman JM, Fang HB, Regine WF. Gamma knife surgery for trigeminal neuralgia: outcome, imaging, and brainstem correlates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60: 537– 541.

Crucchi G, Leandri M, Iannetti GD, Mascia A, Romaniello A, Truini A, et al. Small-fiber dysfunction in trigeminal neuralgia: carbamazepine effect on laser-evoked potentials. *Neurology* 2001;56: 1722– 1726.

DMKG Study Group. Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250: 542– 545.

- Duff JM, Spinner RJ, Lindor NM, Dodick DW, Atkinson JL. Familial trigeminal neuralgia and contralateral hemifacial spasm. *Neurology* 1999;53:216– 218.
- Farago F. Trigeminal neuralgia: its treatment with two new carbamazepine analogues. *Eur Neurol* 1987;26:73– 83.
- Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol* 1984;15:240– 244.
- Hasegawa T, Kondziolka D, Spiro R, Flickinger JC, Lunsford LD. Repeat radiosurgery for refractory trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2002;50:494– 500, discussion: 500– 502.
- Herman JM, Petit JH, Amin P, Kwok Y, Dutta PR, Chin LS. Repeat gamma knife radiosurgery for refractory or recurrent trigeminal neuralgia: treatment outcomes and quality-of-life assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:112– 116.
- Jho H, Lunsford D. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy. *Neurosurg Clin N Am* 1997;8:63– 74.
- Kalis MM, Huff NA. Oxcarbazepine, an antiepileptic agent. *Clin Ther* 2001;23:680– 700, discussion: 645.
- Katusic S, Beard CM, Bergstralh E, Kurland LT. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945– 1984. *Ann Neurol* 1990;27:89– 95.
- Katusic S, Williams DB, Beard CM, Bergstralh EJ, Kurland LT. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945– 1984. *Neuroepidemiology* 1991;10: 276– 281.
- Khan OA. Gabapentin relieves trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1998;51:611– 614.
- Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, Amat J, Lechin AE, Cabrera A, et al. Pimozide therapy for trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 1989;46:960– 963.
- Lopez BC, Hamlyn PJ, Zakrzewska JM. Stereotactic radiosurgery for primary trigeminal neuralgia: state of the evidence and recommendations for future reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004a;75:1019– 1024.
- Lopez BC, Hamlyn PJ, Zakrzewska JM. Systematic review of ablative neurosurgical techniques for the treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2004b;54:973– 982, discussion: 982– 983.
- Lovely T, Jannetta P. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Neurosurg Clin N Am* 1997;8:11– 29.
- Lüttmann RJ, Brinkmann B, Loddenkemper T, Frese A, Bethke F, Husstedt IW, et al. Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia in MS patients: a report of three cases. *Cephalalgia* 2000;20:382.
- Maesawa S, Salame C, Flickinger JC, Pirris S, Kondziolka D, Lunsford LD. Clinical outcomes after stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 2001;94:14– 20.
- Parmar B, Shah K, Gandhi I. Baclofen in trigeminal neuralgia – a clinical trial. *Indian Dent Res* 1989;1:109– 113.
- Paulus W, Evers S, May A, Steude U, Wolowski A, Pfaffenrath V. Therapy and prophylaxis of facial neuralgias and other forms of facial pain syndromes – revised recommendations of the German Society of Migraine and Headache. *Schmerz* 2003;17:74 – 91.
- Peiris JB, Perera GL, Devendra SV, Lionel ND. Sodium valproate in trigeminal neuralgia. *Med J Aust* 1980;2:278.
- Pollock BE, Ecker RD. A prospective cost-effectiveness study of trigeminal neuralgia surgery. *Clin J Pain* 2005;21:317– 322.
- Pollock BE, Phuong LK, Foote RL, Stafford SL, Gorman DA. High-dose trigeminal neuralgia radiosurgery associated with increased risk of trigeminal nerve dysfunction. *Neurosurgery* 2001;49:58– 62, discussion: 62– 64.
- Pollock BE, Phuong LK, Gorman DA, Foote RL, Stafford SL. Stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 2002;97:347– 353.
- Reder AT, Arnason BG. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis relieved by a prostaglandin E analogue. *Neurology* 1995;45: 1097– 1100.
- Siniscalchi A, Gallelli L, Scornaienghi D, Mancuso F, De Sarro G. Topiramate therapy for symptomatic trigeminal neuralgia. *Clin Drug Investig* 2006;26:113– 115.
- Skirving D, Dan N. A 20-year review of percutaneous balloon compression of the trigeminal ganglion. *J Neurosurg* 2001;94:913– 917.
- Smyth P, Greenough G, Stommel E. Familial trigeminal neuralgia: case reports and review of the literature. *Headache* 2003;3:910– 915.
- Solaro C, Messmer Uccelli M, Uccelli A, Leandri M, Mancardi GL. Low-dose gabapentin combined with either lamotrigine or carbamazepine can be useful therapies for trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2000;44:45– 48.

- Solaro C, Uccelli MM, Bricchetto G, Gasperini C, Mancardi G. Topiramate relieves idiopathic and symptomatic trigeminal neuralgia. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:367– 368.
- Stearo L, Leo A, Marano E. Efficacy of baclofen in trigeminal neuralgia and some other painful conditions. A clinical trial. *Eur Neurol* 1984;23:51– 55.
- Taha JM, Tew JM jr. Comparison of surgical treatments for trigeminal neuralgia: reevaluation of radiofrequency rhizotomy. *Neurosurgery* 1996;38:865– 871.
- Taha J, Tew J. Treatment of trigeminal neuralgia by percutaneous radiofrequency rhizotomy. *Neurosurg Clin N Am* 1997;8:31– 39.
- Valzania F, Strafella A, Massetti S, et al. Gabapentin in idiopathic trigeminal neuralgia. *Neurology* 1998;50:A379.
- Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3.
- Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997;73:223– 230.
- Zakrzewska JM, Patsalos PN. Oxcarbazepine: a new drug in the management of intractable trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:472– 476.
- Zvartau-Hind M, Din MU, Gilani A, Lisak RP, Khan OA. Topiramate relieves refractory trigeminal neuralgia in MS patients. *Neurology* 2000;55:1587– 1588.