# Managementul nevralgiei de trigemen

*G. Cruccu[1], G. Gronseth[2], J. Alksne[3], C. Argoff[4], M. Brainin[5], K. Burchiel[6], T. Nurmikko[7] si J. M. Zakrzewska[8]*

[1]Universitatea La Sapienza, Roma, Italia; [2]Universitatea din Kansas, Kansas,USA,[3]Universitatea din California, San Diego, USA; [4]Şcoala Universitară de Medicină din New York şi Spitalul Universitar din North Shore, MA, USA, [5]Donau-Universitat Krems, Krems, Austria; [6]Universitatea de Sănatate şi Ştiinte, Portland, USA; [7]Universitatea din Liverpool,Liverpool, UK; [8]University College London Hospitals Eastman Dental Hospital, London, UK

## Introducere

Societatea Americană de Neurologie (AAN) şi Federaţia Europeană a Societăţilor Neurologice (EFNS) au decis să formuleze recomandări cu o bază ştiinţifică solidă, relevante clinic care să ajute atât medicii specialişti cât şi pe cei de alte specialităţi, să trateze nevralgia de trigemen (NT), recomandări referitoare la diagnosticul, tratamentul medicamentos şi tratamentul chirurgical.

Asociaţia Internaţională pentru Studiul Durerii (IASP) defineşte NT ca episoade dureroase recurente severe, cu debut brusc, de obicei unilaterale, de scurtă durată, lancinante, în teritoriul de distribuţie al unuia sau mai multor ramuri ale nervului trigemen [1]. Incidenţa anuală a NT este de 4-5 cazuri la 100.000 [2]. NT este cea mai frecventă nevralgie. În ultima clasificare a Societăţii Internaţionale a Cefaleei [3] se face o diferenţiere între NTclasică şi cea simptomatică: NT clasică (NTC) include toate cazurile la care nu s-a găsit o etiologie, adică idiopatice, fiind incluşi şi pacienţii cu o posibilă compresie vasculară a nervului cranian V, în timp ce diagnosticul de NT simptomatică (NTS) este rezervat cazurilor secundare tumorilor, sclerozei multiple, anomaliilor structurale de bază de craniu şi altor afecţiuni. Subliniem că NT sunt considerate forme tipice sau atipice pe baza constelaţiei simptomelor şi nu a etiologiei, iar acest subiect nu este discutat în prezenta revizuire.

Prima problemă cu care se confruntă clinicianul care are în faţă un pacient cu NT este să diferenţieze cu acurateţe între forma simptomatică şi cea clasică a NT, motiv pentru care se vor lua în considerare urmatoarele intrebari:

1. Cât de des identifică examinările neuroimagistice obişnuite (CT, IRM) o cauză (excluzând conflictul neurovascular) a NT?
2. Ce trăsătură clinică sau imagistică identifică cu acurateţe pacienţii cu NTS?
3. La pacienţii cu NT clasică, examinarea prin IRM de înaltă rezoluţie îi identifică cu acurateţe pe cei cu compresie neurovasculara?

   Prima linie de tratament în nevralgia de trigemen este farmacologică, chiar dacă nu din alt motiv decât acela că în cele mai multe cazuri este cea mai la îndemână şi este de obicei eficace. Descoperirea fenitoinei în anul 1940 şi a carbamazepinei în anul 1960 a schimbat în mod considerabil opţiunile de tratament în NT, opţiuni care anterior erau aproape exclusiv chirurgicale. Următoarele intrebări sunt de luat în evidenţă:
4. Ce medicamente s-au dovedit eficiente în tratamentul NTC?

5. Ce medicamente s-au dovedit eficiente în tratamentul NTS?
6. Există dovezi ale eficacităţii medicamentelor de uz parenteral în exacerbările acute ale NT?

   Atunci când tratamentul medicamentos eşuează, fie din cauza ameliorării insuficiente a durerii, fie din cauza efectelor adverse intolerabile, următoarea opţiune de tratament care trebuie avută în vedere este chirurgia. Ulterior trebuie determinate momentul optim al efectuării unei intervenţii chirurgicale şi care tehnică chirurgicală este cea mai potrivită. Există diferite tipuri de intervenţii chirurgicale care sunt cel mai bine clasificate în funcţie de ţinta principală: tehnici periferice care ţintesc segmente ale nervului trigemen distal de ganglionul Gasser; tehnici percutane care ţintesc ganglionul Gasser; radiochirurgia gamma knife care ţinteşte radacina nervului trigemen şi tehnici de decompresie vasculară la nivelul fosei posterioare.
7. Când ar trebui efectuată una dintre aceste tehnici?
8. Care tehnică oferă cea mai lungă perioadă fără durere, cu cele mai puţine complicaţii şi cu o calitate bună a vieţii?
9. Care tehnică chirurgicală ar trebui utilizată la pacienţii cu scleroză multiplă?

## Metode de cercetare

AAN şi EFNS au constituit un grup de experţi compus din specialişti în domeniul NT şi neurologi generalişti cu expertiză metodologică. Au fost prezentate conflictele de interese. Membrii grupului de lucru nu au fost remuneraţi.

S-au cercetat bazele de date MEDLINE, EMBASE şi biblioteca COCHRANE. Căutarea a cuprins documente publicate între momentul înfiinţării bazelor de date şi anul 2006. Pentru căutare s-au utilizat următoarele sinonime pentru NT: nevralgie de trigemen, tic douloureux, durere facială sau neuropatie trigeminală. Termenii de căutare au fost utilizaţi ca text word sau ca antet MESH. Prima căutare a fost suplimentată de o a doua care a folosit bibliografia ce includea articole actualizate şi datele suplimentare cunoscute de membrii grupului de experţi. Nu au fost acceptate decât comunicările originale complete. Membrii grupului de lucru au verificat relevanţa rezumatelor şi titlurilor. Ulterior, cel puţin doi membri ai grupului de lucru au verificat lucrările care întruneau criteriile de includere. Un membru adiţional al grupului a arbitrat neînţelegerile.

Metodele AAN şi EFNS de clasificare a dovezilor sunt foarte asemănătoare; acelea ce vizează recomandările – deşi în mare proporţie compatibile – diferă în privinţa câtorva aspecte. Suplimentul 1, material suplimentar online, prezintă comparaţia detaliată a celor două metode de clasificare şi stadializare. Atât autorii americani cât şi cei europeni au fost de acord cu clasificarea studiilor identificate (tabelele de dovezi 3.1-9). Nu s-a întâmplat acelaşi lucru şi cu clasificarea recomandărilor. Prezentul articol, scris pentru European Journal of Neurology, se bazează pe clasificarea EFNS a recomandărilor [4].

**Tabelul 3.1**. Diagnostic: Frecvența cu care tehnicile neuroimagistice au identificat pacienții cu NT simptomatică

| Primul autor Anul | Clasa | Eșantion | Populația | Colectarea datelor | Criterii NT | Modalitate | Nr.total de pacienți cu NT | Pacienți cu NTS (CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cruccu 2006 [5] | III | Pacienţi consecutivi cu NT | Centre de adresare | Prospective | IHS | RMN | 120 | 16 cu SM<br>6 cu tumori |
| Sato 2004 [8] | III | Pacienţi consecutivi cu NT şi RMN | Universitate | Retrospective | IASP | RMN sau CT | 61 | 7 cu tumori |
| Goh 2001 [6] | III | Pacienţi consecutivi cu NT şi RMN | Centrul national dentar | Retrospective | Nu sunt menţionate | RMN | 40 [a] | 4 |
| Majoie 1998 [7] | III | Pacienţi consecutivi cu NT | Universitate | Retrospective | Nu sunt menţionate | RMN | 22 | 3 cu tumori<br>1 cu anevrism |
| Nomura 1994 [10] | IV | Pacienţi consecutivi cu NT | Universitate | Retrospective | Nu sunt menţionate (sgn. neurologice in alta sfera decât cea trigeminală) | RMN sau CT | 164 | 22 leziuni cu efect de masă |
| Toate datele din studiile de clasă III | | | | | | | Limite 37/243 | 15%(11-20) |

[a] pacienţi cu simptome sau semne în altă sferă decât cea trigeminală excluse;CI: 95% interval de încredere; SM scleroză multiplă

## Rezultate

## Diagnostic

*Întrebarea numărul 1*. La pacienţii cu nevralgie de trigemen, fără alte semne sau simptome neurologice decât cele din sfera nervului trigemen, cât de des identifică explorările neuroimagistice (CT, IRM) o cauză (excluzând conflictul neurovascular)?

Dovezi: Cinci articole (unul inclus în clasa IV) au raportat rezultatele explorărilor imagistice cerebrale la pacienţi consecutivi, diagnosticaţi cu NT (Tabelul 3.1). Patru studii au inclus cohorte de pacienţi diagnosticaţi cu NT, din centre universitare şi terţiare oarecum specializate în NT. Din cauză că în aceste centre tind să fie trataţi pacienţi cu o patologie mai complexă şi în consecinţă mai puţin reprezentativi, aceste studii au fost considerate cu risc pentru stabilirea nivelului de evidentă, şi de aceea au fost catalogate drept studii de clasă III [5,6,7,8].Limitele studiilor de imagistică cerebrală s-au încadrat între 10% si 18%. Combinarea studiilor de clasa III coduce la o estimare globală în limita a 15% ( CI 95%, între 11 – 20 ).

Concluzii:La până la 15% dintre pacienţii cu nevralgie de trigemen, fără simptome neurologice în alte sfere decât cea trigeminală, explorarea neuroimagistică de rutină poate identifica o cauză (patru studii de clasă III).

*Întrebarea numărul 2*. La pacienţii cu nevralgie de trigemen, ce trăsătură clinică sau de laborator îi identifică cu acurateţe pe cei cu NTS?

Dovezi: S-au găsit şapte lucrări (una evaluată ca fiind de clasa IV) care au studiat acurateţea trăsăturilor clinice în diferenţierea între NTS şi NTC (Tabelul 3.2). Potenţialele manifestări clinice incluse în studii au fost: prezenţa tulburărilor de sensibilitate, vârsta de debut, implicarea primei ramuri a nervului trigemen, afectarea trigeminală bilaterală, lipsa răspunsului la tratament.

**Tabelul 3.2.** Acurateţea diagnostică a manifestărilor clinice în diferenţierea NT simptomatice de NT clasică

| **Primul autor Anul** | **Clasa** | **Design** | **Spectru** | **NTC/NTS** | **Număr** | **Vârsta medie ±SD** | **Tulburări de sensibilitate** | **Prima diviziune** | **Bilateral** | **Răspuns slab la radioterapie** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cruccu 2006 [5] | I | CO P | larg | NTC<br>NTS | 96<br>24 (mixt) | 62±12<br>51±10 | 0/96<br>2/24 | 28/136<br>9/33 | 0/96<br>0/24 | - |
| De Simone 2005 [9] | III | CC P | îngust | NTC<br>NTS | 13<br>15 (MS) | 60±12<br>43±11 | 4/13<br>10/15 | 8/25<br>3/23 | 0/13<br>0/15 | - |
| Sato 2004 [8] | II | CO R | larg | NTC<br>NTS | 43<br>7 (cu tumori) | | | | | 3/43<br>2/7 |
| Ogutcen-Toller 2004 [11] | II | CO R | larg | NTC<br>NTS | 31<br>7 (leziuni cu efect de masă) | | | | 0/31<br>1/7 | |
| Goh 2001 [6] | II | CO R | larg | NTC<br>NTS | 36<br>6 (leziuni cu efect de masă) | 60±13<br>54±11 | 0/36<br>2/6 | | 0/36<br>0/6 | 10/35<br>3/6 |
| Hooge 1995 [83] | IV | CS R | îngust | NTC<br>NTS | 0<br>35 (MS) | -<br>51 | -<br>3/35 | | -<br>5/35 | -<br>2/20 |
| Nomura 1994 [10] | II | CO R | larg | NTC<br>NTS | 142<br>22 (leziuni cu efect de masă) | 47±13 (n=58)<br>48±16 | 1/142<br>11/22 | 11/58<br>6/22 | 0/58<br>0/22 | |
| Analiza Claselor I-III | | | | | P assoc<br>Sen % (CI)<br>Spe% (CI)<br>Pos LR | <0,0001<br>-<br>-<br>- | <0,001<br>37 (27-49)<br>98(96-99)<br>18,5 | NS<br>23 (15-34)<br>79(73-84)<br>1,1 | <0,001<br>1,4 (0-7)<br>100 (98-100)<br>larg | NS<br>39(18-65)<br>83(74-9)<br>2,3 |

CO:studiu de cohortă. CC:caz control. CS:serii de cazuri. P prospectiv. R retrospectiv sau nedescris. CI: 95% interval de încredere. P assoc: probabilitatea unei asocieri semnificative statistic între prezenţa caracteristicilor şi prezenţa NT simptomatică. Sen: sensibilitate. Spe:specificitate. Sensibilităţi calculate pentru prezenţa caracteristicilor în NT simptomatică. Specificităţi calculate pentru absenţa caracteristicilor în NT clasică. Pos LR: positive likelihood ratio

Un studiu a fost inclus în clasa III din cauza design-ului de tip caz-control şi a unui spectru îngust de pacienţi [9]. Din cauza unui design de tip cohortă pe un spectru larg de pacienţi, patru studii au fost considerate a avea un risc moderat scăzut de alterare statistică. Totuşi, dat fiind că aceste studii au colectat datele în mod retrospectiv, au fost incluse în clasa II [6,8,10,11]. S-a găsit un studiu prospectiv de clasă I [5]. În aceste studii, implicarea primei ramuri a nervului trigemen şi lipsa răspunsului la tratament nu s-au asociat cu un risc crescut de NTS. Vârsta mai tânără s-a asociat semnificativ cu un risc crescut de NTS. Totuşi, în aceste studii grupele de vârstă ale pacienţilor cu NTC şi NTS s-au suprapus în mare măsură. Astfel, deşi vârsta mai tânără creşte riscul de NTS, acurateţea diagnostică a vârstei ca predictor a NTS a fost prea scăzută pentru a fi semnificativă clinic. Tulburările de sensibilitate şi afectarea trigeminală bilaterală au fost semnificativ mai frecvente la pacienţii cu NTS. Totuşi, la mulţi pacienţi fără

tulburări de sensibilitate, cu afectare unilaterală a nervului trigemen s-a găsit o cauză a NT (Figura 3.1).

Nouă studii au urmărit acurateţea diagnostică a explorărilor electrofiziologice în diferenţierea NTS de NTC. Cinci studii au vizat acurateţea testării reflexului trigeminal (Tabelul 3.3); un studiu a avut un design prospectiv şi a fost inclus în clasa I [5]; celelalte studii fie au avut un design caz-control cu un spectru îngust de pacienţi, fie au fost retrospective, motiv pentru care au fost incluse în clasele II şi III [12,13,14,15]. Acurateţea diagnostică a reflexelor trigeminale pentru identificarea pacienţilor cu NTS a fost, în cele mai multe studii, ridicată (sensibilitate între 59 şi 100%, specificitate între 93 si 100%); sensibilitatea medie 94% (95% CI, 91-97); specificitatea medie 87% (95% CI, 77-93). Patru studii s-au adresat acurateţii potenţialelor evocate (Tabelul 3.4), două fiind incluse în clasa II şi două în clasa III [12, 16,17,18]. Acurateţea diagnostică a potenţialelor evocate în identificarea pacienţilor cu NTS a fost moderată (sensibilitate între 60 şi 100%, specificitate între 49 şi 76%); sensibilitate medie 84% (95% CI, 73-92) şi specificitate medie 64% (95% CI; 56-71).

Concluzii: La pacienţii cu NT, afectarea primei diviziuni a nervului trigemen şi lipsa răspunsului la tratament probabil nu sunt asociate cu un risc crescut de NTS (un studiu de clasă I, doua studii de clasă II). Vârsta mai tânără de debut (un studiu clasă I, trei studii clasă II) şi potenţialele evocate trigeminale anormale (două studii de clasă II şi două studii de clasă III) sunt probabil asociate cu un risc crescut de NTS. Totuşi, există o prea mare suprapunere a acestor caracteristici la pacienţii cu NTC şi NTS pentru a fi considerate semnificative clinic. Prezenţa tulburărilor de sensibilitate şi implicarea bilaterală a nervului trigemen probabil creşte riscul de NTS. Totuşi, absenţa acestor manifestări clinice nu exclude NTS (un studiu de clasă I, două studii de clasă II). Având o specificitate mare (94%) şi o sensibilitate mare (87%), reflexele trigeminale anormale sunt probabil utile în diferenţierea NTS de NTC (un studiu de clasă I şi două studii de clasă II).

*Întrebarea numărul 3*. La pacienţii cu nevralgie de trigemen clasică, examinarea prin IRM de înaltă rezoluţie identifică cu acurateţe pacienţii cu compresie neurovasculară?

Dovezi: Şaisprezece lucrări au studiat rezultatele explorării pacienţilor cu nevralgie de trigemen prin IRM de înaltă rezoluţie ca explorare efectuată de obicei anterior decompresiei microvasculare. Nouă studii au fost incluse în clasa IV din cauză că s-au bazat pe abilitatea chirurgului de a detecta prezenţa conflictelor vasculare; în aceste studii, chirurgul a găsit întotdeauna un vas în contact cu nervul trigemen. În tabelul 3.5 sunt prezentate şapte studii de calitate înaltă şi caracteristicile lor metodologice. Un studiu a fost de tip caz-control pe un spectru îngust de pacienţi şi un altul a fost retrospectiv (clasa III) [7,19]. Cinci studii au fost de tip cohortă prospectivă (clasa I) [20,21,22,23,24]. Cea mai frecventă referinţă standard a acestor studii de clasă 1 a fost comparaţia între aspectul RM al părţii ipsilaterale simptomelor cu cel contralateral.

Analiza statistică a arătat o asociere înalt semnificativă între prezenţa imaginii RM sugestive pentru contactul vascular şi prezenţa NT ($p<0,0001$). Specificităţile şi sensibilităţile au variat însă mult în studiile de clasă I-III (sensibilitate între 52 şi 100%; specificitate între 29 şi

93%) iar în trei studii de clasă I asocierea a fost nesemnificativă. Heterogenitatea rezultatelor se poate datora diferenţei între variatele tehnici RM utilizate. Deocamdată nu putem stabili care tehnică RM este mai relevantă.

Concluzii: Din cauza inconsecvenţei rezultatelor, nu există dovezi suficiente pentru a accepta sau a respinge utilitatea examinării IRM în identificarea contactelor vasculare la pacienţii cu NTC sau pentru a indica cea mai de încredere tehnică. Totuşi, având în vedere rezultatele analizei statistice, sugerăm ca orice pacient la care se intenţionează efectuarea decompresiei vasculare să efectueze o examinare RM cu rezoluţie înaltă.

**Tabelul 3.3.** Acuratețea diagnostică a testării reflexelor trigeminale pentru diferențierea între NT simptomatică şi NT clasică

| Primul autor Anul | Clasa | Design | Spectru | Ref.standard | NTS A/T | NTC A/T | P assoc | Spe (CI) | Sen (CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kimura 1970 [14] | III | CC P | îngust | Clinic | 1/1 | 1/14 | NS | 93% | 100% |
| Ongerboer de Visser 1974 [15] | III | CC R | îngust | Clinic | 16/16 | 0/11 | <0,0001 | 100% | 100% |
| Kimura 1983 [13] | II | CC P | larg | Clinic | 10/17 | 4/93 | <0,0001 | 96% | 59% |
| Cruccu 1990 [12] | II | CC P | larg | Clinic imagistic | 4/4 | 2/30 | <0,0003 | 93% | 100% |
| Cruccu 2006 [5] | I | CC P | larg | Clinic RMN | 23/24 | 7/96 | <0,0001 | 93% | 96% |
| Analiza claselor I-III | | | | | 54/62 | 14/244 | <0,0001 | 94% (91-97) | 87% (77-23) |

Testarea reflexelor trigeminale: R1 clipit precoce după stimulare supraorbitală (ptr ram oftalmic), SP1 reflex inhibitor masseterian precoce după stimulare infraorbitală (ptr ram maxilar), SP1 reflex inhibitor masseterian precoce după stimulare mentală sau reflexul tendonului mandibular (ptr ram mandibular). A/T:anormal/total. CO: studiu de cohortă. CC caz control. P: colectare prospectivă a datelor. R: colectare retrospectivă sau nedescrisă a datelor. CI: 95% interval de încredere. Sen: sensibilitate. Spe:specificitate. P assoc: probabilitatea unei asocieri semnificative statistic între prezenţa caracteristicilor si prezenţa NT simptomatică. Sensibilităţi calculate pentru prezenţa reflexelor trigeminale anormale la pacienţii cu NT simptomatică. Specificităţi calculate pentru absenţa reflexelor trigeminale anormale la pcientii cu NT clasică.

## Recomandări privind diagnosticul

La pacienţii cu nevralgie de trigemen, fără alte simptome neurologice decât cele din sfera trigeminală, ar trebui efectuată de rutină o explorare imagistică pentru a identifica NTS (nivel C). Vârsta tânără de debut, afectarea primei diviziuni a nervului trigemen, lipsa răspunsului la tratament şi potenţialele evocate trigeminale anormale nu ar trebui să fie luate în considerare pentru a detecta NTS (nivel B). Prezenţa tulburărilor de sensibilitate în teritoriul trigeminal sau afectarea bilaterală a nervului trigemen ar trebui considerate folositoare în diferenţierea între NTS şi NTC. Totuşi, absenţa acestor manifestări clinice nu ar trebui considerată utilă în diferenţierea celor două tipuri de nevralgie (nivel B). Măsurarea reflexelor trigeminale într-un laborator calificat de electrofiziologie ar trebui de asemenea considerată utilă în diferenţierea celor două tipuri de nevralgie de trigemen (nivel B). Nu există suficiente dovezi pentru a accepta sau a respinge utilitatea examinărilor RM în identificarea pacienţilor cu NTC care au şanse de a răspunde la decompresie vasculară.

**Tabelul 3.4.** Acuratetea diagnostica a potentialelor evocate pentru diferenţierea între NT simptomatică şi NT clasică

| Autor Anul | Clasa | Metoda | Design | Spectru | Ref. Standard | NTS A/T | NTC A/T | P assoc | Sen (CI) | Spe (CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Leandri 1988 [43] | III | Electric-TEPs | CC P | îngust | Imagistic | 18/23 | 9/38 | <0,0001 | 78% | 76% |
| Cruccu 1990 [12] | III | Electric-TEPs | CC P | larg | Imagistic | 4/4 | 9/30 | <0,05 | 100% | 70% |
| Cruccu 2001 [16] | II | Laser-TEPs | CC P | larg | RMN | 20/20 | 24/47 | <0,0001 | 100% | 49% |
| Mursch 2002 [84] | II | Electric-TEPs | CO R | larg | nespecificat | 6/10 | 13/37 | NS | 60% | 65% |
| Analiza claselor I-III | | | | | | 48/57 | 55/152 | <0,0001 | 84% (73-92) | 64% (56-71) |

TEPs, potenţiale evocate trigeminale; A/T:anormal/total. CO: studiu de cohortă. CC caz control. P: colectare prospectivă a datelor. R: colectare retrospectivă sau nedescrisă a datelor. CI: 95% interval de încredere. Sen: sensibilitate. Spe:specificitate. P assoc: probabilitatea unei asocieri semnificative statistic între prezenţa caracteristicilor şi prezenţa NT simptomatică.Sensibilităţi calculate pentru prezenţa potenţialelor evocate anormale la pacienţi cu NT simptomatică. Sensibilităţi calculate pentru absenţa potenţialelor evocate anormale la pacienţi cu NT clasică.

## Tratamentul medicamentos

*Întrebarea numărul 4*. Care medicamente s-au dovedit eficiente în tratamentul nevralgiei clasice de trigemen (NTC), în general?

Dovezi: Cercetarea noastră a identificat 15 studii randomizate controlate care au studiat eficacitatea diferitelor medicamente în NT. În trei dintre acestea numărul de pacienţi (de la 3 la 6) a fost prea mic. Din cele 12 rămase, opt au fost studii placebo controlate şi trei au folosit carbamazepina ca termen de comparaţie (Tabelele 3.6 şi3. 7).

Fenitoina este primul medicament eficient folosit în NTC, dar nu au fost niciodată publicate studii controlate randomizate (patru studii deschise de clasă III, cf. Sindrup şi Jensen [25]).

Patru studii placebo-controlate (de clasă I sau II), pe un total de 147 de pacienţi, au demonstrat eficacitatea carbamazepinei (CBZ) [18,26,27,28]. În aceste studii, răspunsul la tratament a fost robust, cu un număr de pacienţi trataţi (NNT) pentru a obţine o ameliorare importantă a durerii de 1,7 – 1,8 [25,29,30]. CBZ a redus atât frecvenţa cât şi intensitatea paroxismelor dureroase şi a fost la fel de eficientă în atacurile spontane şi în cele declanşate de factori specifici [26]. Eficacitatea CBZ este diminuată de tolerabilitatea scăzuta, astfel că numarul pacienţilor trataţi la care au aparut efecte adverse a fost de 3,4 pentru cele minore şi de 24 pentru cele serioase [29,30,31]. Utilizarea antiepilepticelor mai vechi, cum este carbamazepina, este adesea complicată de factori farmacocinetici şi de frecvente efecte adverse [29,30]. Problema unui echilibru între efectul terapeutic şi efectele adverse este în mod particular importantă la vârstnici.

Oxcarbazepina (OXC) este des utilizată în tratamentul iniţial al NT [32]. Preferinţa ei, în detrimentul CBZ, se datorează în principal eficacităţii documentate în epilepsie, tolerabilităţii superioare şi potenţialului scăzut de interacţiune cu alte medicamente (clasa I) [17]. Trei studii randomizate controlate (RCTs), folosind un design dublu orb, pe un total de 130 de pacienţi, au comparat oxcarbazepina 600-1800 mg/zi cu CBZ, la pacienţi cu NTC(clasă II şi meta-analize) [33,34,35]. Reducerea numărului atacurilor şi ameliorarea durerii au fost la fel de bune atât pentru CBZ cât şi pentru OXC (la 88% din pacienţi s-a redus numărul atacurilor cu peste >

50%). Aceste studii au folosit CBZ drept comparaţie şi nu placebo şi de aceea nu poate fi calculat NNT pentru OXC.

**Tabelul 3.5.** Acurateţea diagnostică a explorării RMN pentru identificarea contactelor vasculare anormale la pacienţii cu NT clasică

| Autor Anul | Clasa | Metoda | Design | Spectru | Mascate | Ref. Standard | Simptomatic NVC/T | Asimptomatic NVC/T | P asoc. | Sen (CI) | Spe (CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Korogi 1995 [22] | I | 3D-TOF | CO P | larg | Da | Partea simptomatica | 12/16 | 4/16 | <0,012 | 75% | 75% |
| Masur 1995 [23] | I | 3D-FLASH | CO P | larg | Da | Partea simptomatica | 12/18 | 10/18 | NS | 67% | 44% |
| Majoie 1997 [85] | III | 3D-FISP MP-RAGE | CC P | îngust | Da | Clinic | 10/13 | 8/113 | <0,0001 | 77% | 93% |
| Yamakami 2000 [24] | I | CISS-3D-TOF | CO P | larg | Da | Partea simptomatica | 14/14 | 7/30 | <0,0001 | 100% | 77% |
| Benes 2005 [21] | I | 3D –Fiesta 3D-FSPGR | CO P | larg | Da | Partea simptomatica | 11/21 | 10/21 | NS | 52% | 52% |
| Anderson 2006 [20] | I | 3D-TOF 3D-Gad | CO P | larg | Da | Partea simptomatica | 42/48 | 34/48 | NS | 88% | 29% |
| Erbay 2006 [19] | III | CISS-MPR | CO P | larg | Da | Partea simptomatica | 30/40 | 10/40 | <0,0001 | 75% | 75% |
| Analiza claselor I-III | | | | | | | 131/170 | 83/286 | <0,0001 | 77% (70-83) | 71% (65-76) |

NVC/T:neurovascular contact/total. CO: studiu de cohortă. CC caz control. P: colectare prospectivă a datelor. R: colectare retrospectivă sau nedescrisă a datelor. CI: 95% interval de încredere. P assoc: probabilitatea unei asocieri semnificative statistic între prezenţa caracteristicilor şi prezenţa NT. Sen: sensibilitate. Spe:specificitate. Sensibilităţi calculate pentru prezenţa contactului neurovascular pe partea simptomatică. Sensibilităţi calculate pentru absenţa contactului neurovascular pe partea asimptomatică.

Au fost cercetate şi alte medicamente în studii singulare: baclofenul a fost superior placebo în reducerea numărului de paroxisme dureroase (clasa II) [36]; lamotrigina (400 mg/zi) a fost eficientă ca terapie adjuvantă conform unui indice compozit de eficacitate (clasa II) [37]; pimozide a fost mai eficient decât CBZ (clasa II) [38]; tocainida a fost mai eficientă decât CBZ (clasa III) [39]. Într-un studiu pe un grup mic de pacienţi (majoritatea suferiseră deja o procedură chirurgicală în sfera trigeminală sau primeau altă medicaţie), tizanidina a fost superioară placebo dar efectul ei s-a atenuat după 1-3 luni (clasa III) [40].

Studii mici deschise (de clasă IV) au sugerat că şi alte clase de medicamente au efecte benefice (clonazepam, gabapentin, valproat); în general însă proporţia pacienţilor a căror stare s-a îmbunătăţit a fost mai mică decât cea obţinută cu CBZ.

Într-un studiu randomizat placebo-controlat de clasă I anestezicele oftalmice topice s-au dovedit ineficiente [41].

Concluzii: S-a stabilit că CBZ este eficientă în ameliorarea durerii la pacienţii cu NT (mai multe studii de clasă I şi II). Oxcarbazepina (o meta-analiză şi un studiu de clasă II) este probabil eficientă iar baclofenul, lamotrigina şi pimozidul sunt posibil eficiente în ameliorarea durerii la pacienţii cu NT (un studiu declasă II). Anestezicele oftalmice topice sunt probabil ineficiente în controlul durerii la pacienţii cu NT (o clasa I). Nu sunt suficiente dovezi pentru a afirma sau a nega eficienţa clonazepamului, gabapentinului, fenitoinei, tizanidinei, capsaicinei topice şi valproatului în controlul durerii la pacienţii cu NT.

Având în vedere mecanismul relativ îngust de acţiune al medicamentelor disponibile, tratamentele combinate ar putea fi utile. Totuşi, nu sunt studii publicate care să compare în mod direct politerapia cu monoterapia [42].

*Întrebarea numărul cinci.* Ce medicamente s-au dovedit eficiente în tratamentul NTS? Dovezi. Nu există studii placebo-controlate pentru pacienţi cu NTS. Toate studiile existente suntde mici dimensiuni, deschise şi au în vedere NT asociată cu scleroza multiplă (clasa IV). S-a raportat că lamotrigina a fost mai eficientă decât CBZ la 18 pacienţi [86]. Trei studii pe un total de 19 pacienţi au raportat un efect al gabapentinului, administrat singur sau în asociere cu CBZ [44,45,46]. Un studiu a raportat eficienţa topiramatului la şase pacienţi [47]. Două studii de clasă IV au raportat eficienţa misoprostolului (analog de prostaglandină E1) la un total de 25 de pacienţi [48,49].

Concluzii: Nu sunt suficiente dovezi pentru a afirma sau a nega eficienţa gabapentinului, lamotriginei, misoprostolului şi topiramatului în tratamentul durerii la pacienţii cu NTS (studii de clasă IV).

*Întrebarea numărul 6.* Există dovezi de eficienţă ale medicamentelor de uz parenteral în exacerbările acute ale NT?

Dovezi: Nu am găsit studii randomizate controlate publicate despre utilizarea parenterală a opioidelor, antidepresivelor triciclice, benzodiazepinelor, medicamentelor antiepileptice şi analgeticelor non-opioide. Tratatele fac remarci pasagere despre administrarea intravenoasă a medicamentelor antiepileptice în tratamentul urgent al NT, iar Cheshire [50] a raportat că trei pacienţi au răspuns rapid la administrarea intravenoasă a fosfenitoinului (clasa IV).

Concluzii: Nu există suficiente dovezi pentru a afirma sau a nega eficienţa fosfenitoinului administrat intravenos sau a altor medicamente i.v. în tratamentul acut al durereii din NT (clasa IV).

**Recomandări referitoare la tratamentul medicamentos**

S-a stabilit că CBZ este eficientă (nivel A) iar oxcarbazepina probabil eficientă (nivel B) în controlul durerii la pacienţii cu NTC. Pot fi luate în considerare în controlul durerii la pacienţii cu NTC şi baclofenul, lamotrigina şi pimozidul (nivel C). Anestezicele oftalmice topice sunt probabil ineficiente în controlul durerii la pacienţii cu NTC (nivel B). Nu există suficiente dovezi pentru a afirma sau a nega eficacitatea altor medicamente la pacienţii cu NTC, a oricărui tip de medicament la pacienţii cu NTS şi a medicamentelor de uz parenteral în tratamentul acut al pacienţilor cu NT.

Dovezi transpuse în context clinic : În conformitate cu recentele ghiduri EFNS [51], cele două medicamente ce pot fi utilizate ca primă linie de tratament sunt CBZ (200-1200 mg/zi) şi OXC (600-1800 mg/zi). Deşi CBZ beneficiază de dovezi mai puternice, OXC pune mai puţine probleme legate de siguranţă. Dacă niciunul dintre aceşti blocanţi ai canalelor de Na nu este eficient, atunci următorul pas de urmat este consultarea unui chirurg. Dacă intervenţia chirurgicală este improbabilă (de ex. din cauza fragilităţii pacientului), nu există suficiente dovezi pentru a sugera care ar trebui să fie următorul pas. Dovezi limitate susţin terapia

suplimentară cu lamotrigină sau înlocuirea medicamentului iniţial cu baclofen (pimozidul nu mai este în uzul curent). Efectul altor medicamente folosite frecvent pentru durerea neuropată ca gabapentinul, pregabalinul, SSRIs sau antidepresivele triciclice este necunoscut.

Pacienţii ar trebui încurajaţi să ajusteze dozele în funcţie de frecvenţa atacurilor, dat fiind că ameliorarea spontană în NTC este rară şi că această afecţiune este ciclică, cu perioade de remisiune parţială sau completă şi recurenţe.

## Tratamentul chirurgical

Din analiza literaturii s-au găsit trei studii randomizate controlate prospective de clasă I, un studiu de tip cohortă prospectivă de clasă II şi numeroase studii de clasă III în care rezultatele au fost analizate independent (explicit menţionate). Marea majoritate a dovezilor a fost de clasă IV.

*Întrebarea numărul şapte.* Când ar trebui să se recurgă la chirurgie?

Dovezi: Nu există studii care să se fi ocupat exclusiv de acestă problemă. S-au găsit unele îndrumări în două studii (clasă III) în care pacienţii au fost întrebaţi în mod explicit după operaţie dacă ar fi ales intervenţia chirurgicală [52,83]. Zakrzewska şi Patsalos [53] au urmărit pe o perioadă de 15 ani o cohortă de 15 pacienţi care iniţial au fost trataţi cu medicamente şi ulterior, când acestea nu au mai fost eficiente în controlul durerii, li s-a propus intervenţia chirurgicală. Doisprezece pacienţi au suferit diferite tipuri de intervenţii chirurgicale şi opt dintre aceştia au declarat că ar fi preferat să facă operaţia mai devreme. Într-un studiu larg pe pacienţi supuşi intervenţiilor chirurgicale la nivelul fosei posterioare, mai mult de 70% din cei 245 de pacienţi trataţi prin decompresie vasculară au declarat că ar fi preferat să facă operaţia mai devreme [52].

Concluzii: Este posibil ca pacienţii cu NT refractară la tratamentul medicamentos să prefere o intervenţie chirurgicală precoce. (două studii de clasă III).

*Întrebarea numărul opt*. Care tehnică chirurgicală oferă cea mai lungă perioadă fără durere, cu cele mai puţine complicaţii şi o calitate bună a vieţii?

Dovezi: Dovezile provenite din comparaţia directă între diferite tehnici chirurgicale sunt insuficiente [54,55,56]. Datele demografice ale pacienţilor incluşi în analiza noastră pot fi găsite în Tabelul 3.8 iar complicaţiile în Tabelul 3.9 şi Figura 3.2.

Tehnici periferice: Aceste tehnici implică blocul sau distrucţia unor segmente ale nervului trigemen distal de ganglionul Gasser. Două studii mici randomizate controlate (clasă I) au arătat că utilizarea streptomicinei şi lidocainei comparativ cu utilizarea lidocainei singure nu are nici un efect asupra durerii [57,58]. Sunt raportate serii de cazuri în care s-au studiat alte tehnici periferice (ce includ: crioterapia, neurectomiile, injectarea de alcool, injectarea de fenol, acupunctura periferică, termocoagularea prin radiofrecvenţă), dar nu există o evaluare independentă a rezultatelor (clasă IV). Aceste studii au arătat că la 50% din pacienţi durerea a reapărut după un an. Morbiditatea asociată tehnicilor periferice a fost mică. Nu există date referitoare la calitatea vieţii pacienţilor.

**Tehnici percutane ce vizează ganglionul Gasser**

Aceste tehnici [59] (denumite şi rizotomii percutane) implică traversarea foramen ovale cu o canulă şi ulterior lezarea controlată a ganglionului trigeminal sau a rădăcinii cu diverse mijloace: termice (termocoagularea prin radiofrecvenţă, RFT) [60], chimice (injectarea de glicerol) [61] sau mecanice (compresia cu un balon umflat în cavitatea Meckel) [62]. În ciuda faptului că există mii de pacienţi care au efectuat sau efectuează aceaste proceduri percutane, nu am găsit decât serii necontrolate de cazuri. Doar două rapoarte despre RFT, unul despre injectarea de glicerol şi unul despre compresia cu balon, au publicat rezultate independente (clasă III) [63-66]. La 90% din pacienţi procedurile au dus la ameliorarea durerii. Eşecul se datorează de obieci dificultăţilor tehnice. La urmărirea pe o perioadă de un an, 68-85% din pacienţi nu prezentau durere dar după trei ani acest procent a scăzut la 54-64%. După o perioadă de cinci ani, aproximativ 50% din pacienţi nu prezentau încă durere. După efectuarea acestor proceduri, pierderea sensibilităţii apare la aproape jumătate din pacienţi (Figura 3.2). Mai puţin de 6% dezvoltă disestezii supărătoare. Incindenţa anesteziei dureroase (anesthesia dolorosa) este de aproximativ 4%. Post operator, 12% din pacienţi au afirmat un discomfort cu caracter de arsură, apăsare, durere uşoară sau oboseală. La 4% din pacienţi apare pierderea sensibilităţii la nivelul corneei, cu risc de apariţie a cheratitei. Afectările în sfera celorlalţi nervi cranieni sunt rare. Complicaţia perioperatorie majoră este meningita, în principal aseptică (0,2%). Până la 50% din pacienţii care suferă o tehnică prin compresie cu balon prezintă probleme de masticaţie temporare şi rareori cronice [63]. Mortalitatea este extrem de mică [67].

Chirurgia gamma-knife: Aceasta este singura tehnică neinvazivă, tehnică ce constă în focalizarea unui fascicul de radiaţii pe rădăcina nervului la nivelul fosei posterioare. Există un studiu controlat randomizat de clasă I ce compară două regimuri diferite [68]. Acest studiu a arătat că nu există diferenţe majore între cele două tehnici gamma-knife folosite. S-au găsit şi trei serii de cazuri (clasă III) care au evaluat rezultate independente şi au urmărit pacienţii pe termen lung [69,70,71]. La un an după terapia prin gamma-knife 69% din pacienţi, care nu luau nici un medicament, nu aveau durere. Acest procent a scăzut la 52% la trei ani. Ameliorarea durerii poate apărea şi la o lună (în medie) după terapia prin gamma-knife [72]. Într-un studiu de clasă III, tulburările de sensibilitate apar în medie la 6% din pacienţi. Totuşi, într-o serie largă de cazuri (clasa IV) sunt raportate parestezii la nivelul feţei la 9-37% din pacienţi (care tind să se amelioreze în timp) şi pierderea supărătoare a sensibilităţii sau/şi parestezii supărătoare la 6-13% din pacienţi (totuşi anestezia dureroasă este practic absentă) [56,72,73,74]. Nu au fost raportate complicaţii în alte teritorii decât cel al nervului trigemen. Calitatea vieţii s-a îmbunătăţit şi 88% din pacienţi au fost mulţumiţi de rezultat [71].

Decompresia microvasculară: Aceasta este o procedură neurochirurgicală majoră ce impune craniotomie pentru a aborba nervul trigemen în fosa posterioară. Sunt identificate şi mutate vasele ce comprimă nervul. Procedura presupune păstrarea funcţiei nervului trigemen. Au fost identificate cinci rapoarte care au evaluat independent rezultatele (clasă III) [52,75,76,77,78]. La 99% din pacienţi se obţine ameliorarea durerii. La un an după operaţie peste 80% din pacienţi nu au durere, la trei ani 75% şi la cinci ani 73%. Mortalitatea medie asociată

acestei operaţii este de 0,2%, deşi în unele rapoarte creşte până la 0,5% [67,79]. Cea mai mică morbiditate postoperatorie se înregistrează în centrele medicale mari [79]. Până la 4% din pacienţi prezintă probleme majore ca fistule ale lichidului cefalo-rahidian, infarcte sau hematoame. Meningita aseptică este cea mai comună complicaţie (11%). Diplopia datorată lezării nervilor abducens sau trohlear este tranzitorie iar pareza facială este rară. Pierderea sensibilităţii apare la 7% din pacienţi [80]. Hipoacuzia ipsilaterală este complicaţia majoră pe termen lung şi poate apărea la până la 10% dintre pacienţi, în funcţie de modul de evaluare (audiometrie sau acuze subiective) (Figura 3.2).

Recurenţa durerii după procedurile chirurgicale: Recurenţa durerii la cinci ani după diferitele operaţii, în special proceduri ablative, este o acuză comună la până la 50% din pacienţi. S-au găsit câteva studii referitoare la aceste recurenţe dar au fost de calitate slabă şi nici unul nu a folosit observatori independenţi [67].

Concluzii: Tehnicile percutane ce ţintesc ganglionul Gasser, gamma knife şi decompresia microvasculară sunt posibil eficiente în tratamentul NT (multiple studii de clasă III). Decompresia microvasculară oferă cea mai lungă perioadă fără durere, comparativ cu alte tehnici chirurgicale (multiple studii de clasă III). Dovezile despre tehnicile periferice par sa fie negative (două studii de clasă I referitoare la utilizarea streptomicinei/lidocainei), fie insuficiente (studii de clasă IV pentru toate celelalte tehnici chirurgicale periferice).

*Întrebarea numărul nouă*.Ce tehnici chirurgicale ar trebui utilizate la pacienţii cu scleroză multiplă?

Dovezi: Există numai serii mici de cazuri care au raportat rezultatele tratamentului la pacienţii cu scleroză multiplă, rezultate care arată o tendinţă generală de eficacitate mai scăzută la aceşti pacienţi. Dacă la examinarea RM nu este identificată o compresie vasculară permanentă a nervului trigemen, atunci majoritatea autorilor recomandă utilizarea procedurilor ce vizează ganglionul Gasser. Rapoartele de cazuri referitoare la beneficiul decompresiei microvasculare la pacienţii cu scleroză multiplă sugerează o eficacitate mai scăzută decât în cazul pacienţilor fără scleroză multiplă [81,82].

Concluzii: Nu există dovezi suficiente pentru a afirma sau a nega eficacitatea tratamentului chirurgical la pacienţii cu scleroză multiplă. Datorită incertitudinii rezultatului postoperator, considerăm că la aceşti pacienţi terapia medicamentoasă trebuie evaluată cu atenţie şi cei cu dovezi de rezistenţă la medicamente trebuie îndrumaţi către proceduri chirurgicale.

## Recomandări referitoare la tratamentul chirurgical

La pacienţii cu nevralgie de trigemen refractară la tratamentul medicamentos poate fi luată în considerare terapia chirurgicală precoce (nivel C). Pot fi luate în considerare tehnicile percutane ce vizează ganglionul Gasser, gamma knife şi decompresia microvasculară (nivel C). Decompresia microvasculară poate fi considerată superioară celorlalte tehnici chirurgicale, oferind cea mai lungă perioadă fără durere (nivel C). Deşi există dovezi insuficiente referitoare la tratamentul chirurgical al NT la pacienţii cu scleroză multiplă, recomandăm o explorare

amănunţită a mijloacelor farmacologice înainte de tratamentul chirurgical (recomandare de bună practică medicală).

## Concluzii şi recomandări pentru cercetările viitoare

Tulburările de sensibilitate, afectarea bilaterală sau reflexele trigeminale anormale sunt indicatori utili pentru NTS, în timp ce vârsta tânără de debut, afectarea primei ramuri, lipsa răspunsului la tratament şi potenţialele evocate trigeminale anormale nu sunt.În nevralgia clasică de trigemen recomandăm utilizarea carbamazepinei sau oxcarbazepinei ca medicamente de primă linie şi a baclofenului şi lamotriginei ca medicamente de linia a II-a. Deşi toate tehnicile chirurgicale beneficiază de dovezi de nivel scăzut, rezultatele obţinute la mii de pacienţi arată că aceste tehnici sunt eficace în nevralgia de trigemen şi că au un nivel de siguranţă acceptabil. Este deocamdată imposibilă o comparaţie directă bazată pe dovezi între diferitele tehnici chirurgicale. Totuşi, pentru a le diferenţia succint, putem spune că tehnicile percutane ce vizează ganglionul Gasser pot fi efectuate în siguranţă la vârstnici dar duc frecvent la parestezii cu caracter de amorţealăla nivelul feţei, decompresia microvasculară oferă cea mai lungă perioadă de ameliorare a durerii dar are un risc de complicaţii neurologice majore, gamma knife este tehnica cea mai puţin invazivă şi cea mai sigură dar efectul asupra durerii poate întârzia să apară cu până la o lună.

Pentru a îmbunătăţi managementul NT ar fi util un număr de studii: studii populaţionale pe pacienţi cu NT pentru a determina adevărata prevalenţă a NTS la cei cu NT fără simptome în altă sferă decât cea trigeminală; mai multe studii prospective de tip cohortă pe pacienţi cu NT pentru a determina care caracteristici clinice şi care studii electrofiziologice identifică pacienţii cu NTS; studii de cohortă pe pacienţi cu NTS la care se intenţionează efectuarea unei decompresii microvasculare, cu descrierea contactului vascular (dacă există unul) evidenţiat de examinarea RM anterioară operaţiei; studii randomizate controlate referitoare la noi medicamente comparate cu CBZ, cu o sensibilitate adecvată a probelor, şi cu urmărire pe toate rezultatele relevante, ce includ: tolerabilitatea, siguranţa, calitatea vieţii; studii care să se adreseze direct definirii farmacorezistenţei şi a selectării pacienţilor pentru îndrumare către chirurgie; studii randomizate controlate pe pacienţi cu nevralgie de trigemen simptomatică; studii randomizate controlate care să compare diferitele tehnici chirurgicale; studii de cohortă pe termen lung care să determine cît de repede devine ineficient tratamentul medicamentos.

În final, privim această primă încercare de formulare a unor ghiduri comune AAN-EFNS drept un mare succes. Toate aspectele specifice legate de nevralgia de trigemen şi toate rezultatele căutării specificate în acest document au fost agreate atât de autorii americani cât şi de cei europeni. Au apărut divergenţe legate de nivelul recomandărilor, dar în final, acestea au dus la formularea a două documente ce diferă puţin. Credem că AAN şi EFNS ar trebui să facă eforturi suplimentare pentru a preîntâmpina problemele rămase nerezolvate. Acest capitol prezintă rezultatele publicate de grupul de lucru reunit al AAN-EFNS [87].

## Declaraţia conflictelor de interese

Următorii autori (iniţiale) au conferenţiat sau au oferit consultanţă pentru următoarele companii farmaceutice:
GC: Lundbeck, Novartis, Pfizer
GG: Bohringer, GlaxoSmithKline, Pfizer
NT: Allergan, Astra-Zeneca, GlaxoSmithKline
GW: Pharma, Napp, Novartis, Pfizer, Renovis, SchwaryPharma, Wyeth
JMZ: UCB Pharma.
Autorii nu au alte conflicte de interese de declarat.

## Material suplimentar

Următorul material suplimentar este disponibil pentru articolul online:
Appendix S1. Comparaţia între metodele AAN şi EFNS de clasificare a dovezilor şi de formulare a claselor de recomadări.
Appendix S2. Bibliografia completă.
Acest document este disponibil online ca parte a articolului online la adresa: http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1468-1331.2008.02185.x (acest link va indruma catre rezumatul articolului)
Blackwell Publishing nu sunt responsabili pentru conţinutul sau funcţionalitatea oricărui material suplimentar al autorilor. Orice nelămuriri (mai puţin lipsa materialului) trebuie adresate autorului corespunzător al articolului.

**Tabelul 3.6.** Tratamentul medicamentos. Studii placebo controlate

| Autor/an | Clasa | Nr. pacienţi | Intervenţie | Design | Tip de alocare | Nr. de renunţări | Rezultate | Ameliorări cu activ | Ameliorări cu placebo | Durata tratamentului si urmărirea pe termen lung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Campbell et al. 1966 [26] | I | 70 (77 de pacienţi recrutati); vârste între 20-84 | CBZ 300-800 mg/zi | R,D-B, dublu C-O | Nespecificată | Nespecificat, posibil nici una | Severitatea durerii<br>Lipsa paroxismelor<br>Trigger inactiv | 58%<br>68%<br>68% | 26%<br>26%<br>40% | 4 săptămâni<br>Fără F/U |
| Killian&Fromm 1968 [27] | II | 24 (30 de pacienţi recrutaţi); vârste între 36-83 | CBZ 400-1000 mg/zi | R,D-B,iniţial C-O, urmat de extensie “closed label” | Nespecificat | 3 la activ, la placebo nemenţionat | Răspunsul global la durere | 24/24 (complet sau f bun) | 0/24 (“la toţi răspuns minim sau absent”) | C-O, 5 zile<br>Extensie, 2luni-36 de saptamani |
| Nicol 1969 [18] | II | 44 (din 54 incluşi) | CBZ 100-2400 mg/zi | R,D-B, modificat C-O, urmat de extensie “closed label” | Nespecificat | 10 urmarire insuficientă | Răspunsul global la durere | 15/20 (bun sau excelent) | 6/7 (bun sau excelent) | C-O, 2 săptămâni<br>F/U până la 46 de luni |
| Rockcliff et al. 1984 [28] | II | 9; vârste între 37-81 | CBZ 600 mg/zi | R,D-B, C-O, design secvenţial | Farmacist independent | Nici o renunţare | Preferinţa pacientului | 8/9 | 0/9 | 3 zile<br>F/U 7-10 luni, media 9 luni |
| Fromm et al. 1984 [36] | II | 10; vârste între 59-78 | Baclofen 40-80 mg/zi | Randomizare neclară, D-B, C-O | Nespecificat | Nici o renunţare | Fără paroxisme | 7/10 reducere | 1/10 reducere | O săptămână<br>Fără F/U |
| Zarkrzewska et al. 1997 [37] | II | 14; vârste între 44-75 | Lamotrigina 400 mg/zi | R,D-B, C-O, “add on” | Nespecificat | 1 la placebo | Index compozit, răspuns global | 7/13 | 1/14 | 2 săptămâni<br>Fără F/U |
| Fromm 1993 [40] | III | 11; vârste între 41-83; majoritatea pac fuseseră operaţi sau luau medicamente concomitente | Tizanidina 12 mg/zi | Randomizare neclară, D-B, C-O | Nespecificat | 1 la placebo | Frecvenţa paroxismelor | 8/10 reducere | 4/10 reducere | 0 săptămână<br>F/U şase pacienţi (dispariţia efectului în 1/3 luni) |
| Kondziolka et al. 1994 [41] | I | 47; vârste între 26-82 | Proparacaina 0,5% picături oculare | R,D-B, C-O | Nespecificat | Nici o renunţare | Scorul durerii, frecvenţa | 6/25 | 6/25 | 30 de zile,<br>Fără F/U |

R, randomizat; D-B, dublu orb; C-O cross-over; PG, grup paralel; CBZ, carbamazepina; NK, necunoscut

**Tabelul 3.7.** Tratamentul medicamentos. Studii ce folosesc comparatia cu CBZ

| Autor/an | Clasa | Nr. de pacienîi | Interventie | Design | Tip de alocare | Nr. de renunţări | Rezultate | Îmbunătăţiri în cazul medicamentului de studiu | Îmbunătăţiri în cazul comparatorului | Durata tratamentului şi Urmărirea pe termen lung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Lindstrom&Lindstrom 1987 [39] | III | 12; vârste între 41-78 | Tocainida 20 mg/kg/zi | R, D-B, C-O | Nespecificat | TOC 0<br>CBZ 0 | Durerea global | 9/12 | 10/12 | 2 săptămâni<br>Fără F/U |
| Lechin et. Al. 1989 [38] | II | 48; vârste între 48-68 | Pimozid 4-12 mg/zi vs. CBZ 0,3-1,2 g/zi | R, D-B, C-O | Nespecificat | PMZ 0<br>CBZ nespecificat | "Scorul compozit NT" | 48/48 | 27/48 | 8 săptămâni<br>Durata F/U nespecificată |
| Liebel 2001 [35] | II | 48; vârste între 38-83 | OXC 600 mg/zi crescută la doza "optimă" vs. CBZ 400 mg/zi pân la "optimă" | R, D-B, PG | Nespecificat | OXC 0<br>CBZ 2 | Reducerea atacurilor cu 50% | 24/24 | 19/20 | 6-32 săptămâni |
| Beydoun et al. 2000, 2002 [33,34] | II | 130 (meta analiză a 3 studii) | OXC 700-900 mg/zi vs. CBZ 500-1200 mg/zi | R, D-B, PG | Nespecificat | | Nr de atacuri săptămânale(eficacitatea globală pe durerea evocată) | 63/69 | 54/61 | 6-8 săptămâni |

R, randomizat; D-B, dublu orb; C-O cross-over; PG, grup paralel; CBZ carbamazepina; OXC, oxcarbazepina; PMZ, pimozid; TOC, tocainida; NK, necunoscut.

**Tabelul 3.8**. Tratament chirurgical: date demografice ale pacienților incluși în studiile de clasă III

| | Mittal et al. 1986 [64] | Zakrzewska et al.1999 [66] | North et al.1990 [65] | de Siqueira 2006 [63] | Barker et al.1996 [75] | Broggi et al. 2000 [76] | Piatt at al. 1984 [77] | Zakrzewska et al. 1993 [52] | Zakrzewska et al. 2005 [52] | Maesawa et al. 2001 [69] | Petit et al. 2003 [70] | Regis et al. 2006 [71] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tehnica | RFT | RFT | GR | BC | MVD | MVD | MVD | MVD | MVD | GKS | GKS | GKS |
| Nr. pacienților | 229 | 48 | 85 | 105 | 1185 | 250 | 104 | 65 | 245 | 220 | 112 | 110 |
| Nr. intervențiilor | 280 | 48 | 109 | 105 | 1204 | | 105 | 66 | 245 | | | |
| Bărbați % | 42,9 | 40 | | 42 | 40 | 48,6 | 42 | 37 | 34 | 42 | 37,5 | 57 |
| Femei % | 57,1 | 60 | | 57 | 60 | 51,4 | 63 | 63 | 66 | 66 | 62,5 | 43 |
| Partea dreaptă % | 57 | 58 | 59 | 69 | 61 | 54,7 | 60 | 65 | | 60,9 | 48 | 53 |
| Partea stangă % | 43 | 38 | 41 | 29 | 37 | 45,3 | 43 | 33 | | 39,1 | 49 | 47 |
| Bilateral % | 2,8 | 4 | 0 | 1 | 2 | 1,4 | 1 | 2 | | | 3 | 0 |
| Durată medie (ani) | 7,5 | | 9,2 | 9,5 | 8 | 8,5 | 4 | | 6,7 | 8 | | 6 |
| Durată 1-5 ani % | 50 | 65 | | | | | | | | | | |
| Durată > 6 ani % | 50 | 35 | | | | | | | | | | |
| limitele duratei (ani) | 0,4–32 | | 1–50 | .05–30 | 1–44 | | 1–44 | | | 0,4–47 | 0,2–40 | 0,7–44 |
| Media/ mediana vârstei op | 60,5 | | 62 | 61 | 57 | 56 | 56,7 | 54 | 59 | 70 | 64 | 68 |
| limitele de vârstă | 18–91 | | 30–89 | 35–85 | 5–87 | 20–74 | 25–78 | 21–75 | | 26–92 | 24–95 | 29–90 |
| Atipic % | 0 | 35,4 | 12,9 | | 0 | | | 0 | ns | 7,3 | 30 | |
| SM % | 5,6 | 0 | 4,7 | | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | | | 7 |
| Simptomatic % | 5 | 0 | | | 0 | | | 6 | | 0 | | |
| Interv. chirurgicală anterioară% | ns | 0 | 39 | | 28 | 45 | 32 | ns | 20 | 61,4 | 31 | 44 |
| Tulburări de sensib pre op% | ns | ns | | | 37 | | | ns | ns | 37,8 | | 64 |
| Media/ mediana perioadei de urmarire (luni) | 44 | 30 | 36 | 7 | 74 | | 48,3 | 45 | 5,3 | 22 | 30 | |
| limitele duratei de urmărire (luni) | 4–96 | 7–55 | 0,5–4,5 | 0–7 | 26–246 | 12–94 | | 37–53 | 6–240 | 6–78 | 8–66 | 12–? |
| pierduți în perioada de urmărire ( % ) | 7 | 10 | ns | 10 | 10 | 4,8 | 8 | 5 | 10 | 0 | 14 | 8 |
| Colectarea datelor | interogativ | interogativ | interviu | Interogativ interviu | interogativ | telefonic | interogativ | interogativ | interogativ | telefonic | telefonic | Interogativ examinare |

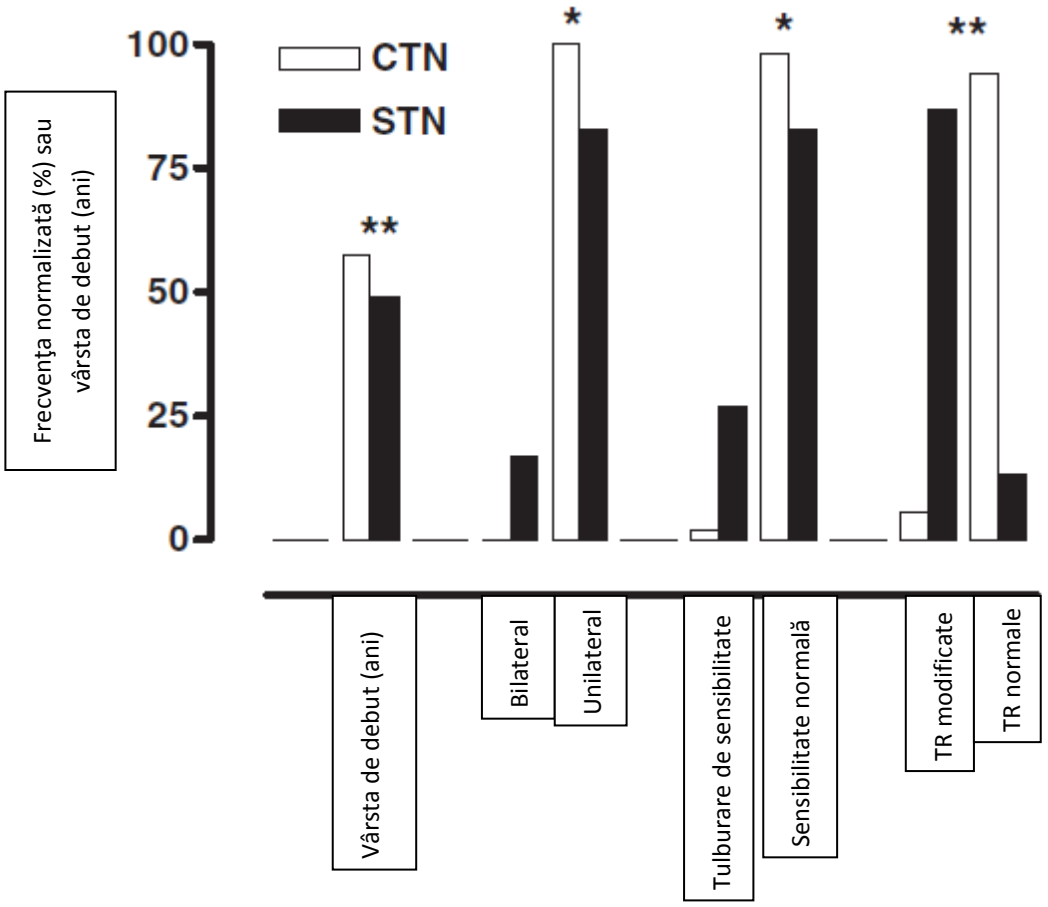



**Figura 3.1**. Diagnosticul diferenţial între nevralgia de trigemen clasică (NTC) şi cea simptomatică (NTS). Răspunsul la tratament si implicarea primei diviziuni a nervului trigemen sunt similare în cele două populatii.Vârsta de debut este mai scazută la cei cu NTC decât la cei cu NTS (**p<0,0001). Nevralgia bilaterală si tulburările de sensibilitate apar doar la cei cu NTS (*p<0,001). Reflexele trigeminale (TR) sunt modificate la cei cu NTS (87%) şi sunt normale la cei cu NTC (94%) (**p<0,0001). Date culese din 10 studii (Clasele I-III) pe 628 pacienţi, detaliate în tabelele 2 si 3.

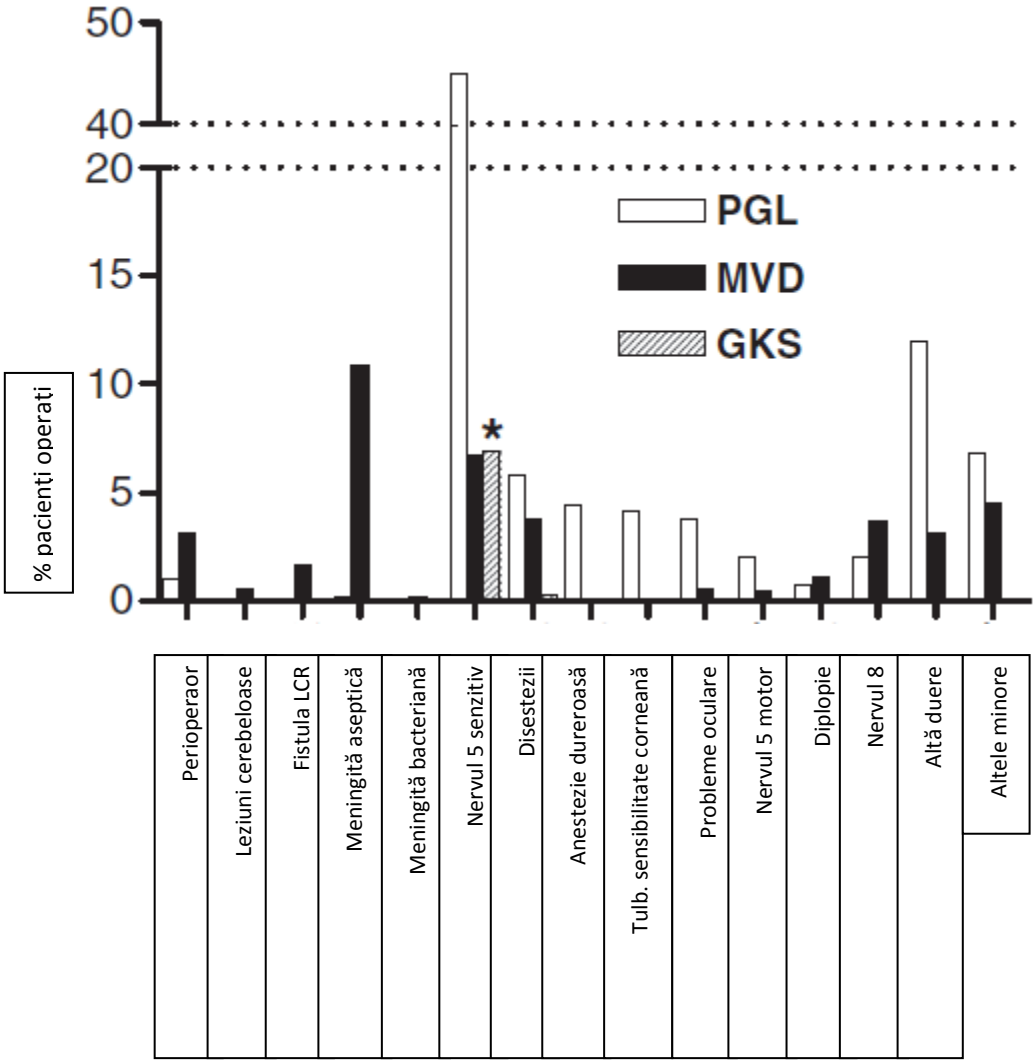



**Figura 3.2**. Complicaţiile procedurilor chirurgicale. Frecvenţa (%) complicaţiilor tehnicilor chirurgicale utilizate în nevralgia de trigemen. PGL: tehnici percutanate ce vizeaza Ganglionul Gasser (include termocoagularea prin radiofrecventă, rizotomia cu glicerol, compresia cu balon). MVD: decompresie micrivasculară; GKS: chirurgie gamma Knife. Date obţinute din 14 studii (clasa III) pe 2785 de pacieţti operaţi, detaliate în tabelul 9. *:multe studii de clasă IV raportează tulburărari de sensibilitate în sfera trigeminală la 9-37% din pacienţi.

**Tabelul 3.9. Tratament chirurgical: complicaţii**

| **Referinţe** | Procedura | Nr. | Mortalitate | Perioperator | Edem / hematom cerebelos | Tromboza de sinus | Fistula LCR | Reintervenţie pt. fistulă LCR | Meningită aseptică | Meningita bacteriană | Nerv trohlear | Nerv abducens | Diplopie | Nerv facial | Altele | Deficit senzitiv n.acust.-vestib. | Sensibilitate | Disestezii | Ad | Nerv 5 motor | Tulb. sensib. corneană | Ochi | Alta durere facială | Alte complicaţii minore |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mittal Thomas 1985 [64] | RFT | 265 | 1 | 1 | | | | | | | | 2 | | 1 | | 1 | 135 | 15 | 22 | 2 | 16 | 10 | | 28 |
| Zakrzewska et al. 1999 [66] | RFT | 31 | 0 | | | | | | | | | | | | | 2 | 24 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 3 | |
| Zakrzewska et al. 1999 [66] | RFT | 17 | 0 | | | | | | | | | | | | | 1 | 14 | 4 | 0 | 4 | 0 | 4 | 12 | |
| North et al. 1990 [65] | GR | 85 | 0 | 4 | | | | | | | | | 1 | | | | 3 | 3 | 0 | | 5 | | 33 | |
| de Siqueira et al. 2006 [63] | BC | 105 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 7 | ? | 5 | 0 | 2 | | 3 | ? | 6 |
| total | PGL | 503 | 1 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 3 | 11 | 178 | 29 | 22 | 10 | 21 | 19 | 48 | 34 |
| procent | | | 0,2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,2 | 0 | 0 | 0,5 | 0,2 | 0,2 | 0,6 | 2 | 45 | 5,8 | 4,4 | 2 | 4,2 | 3,8 | 12 | 6,8 |
| Barker 1996 [75] | MVD | 1185 | 2 | 31 | 82 | 0 | 17 | | 198 | 4 | 13 | 2 | | 6 | 1 | 15 | | 7 | 0 | | | | | |
| Barker 1997 [80] | MVD | | | | | | | | | | | | | | | | 78 | 48 | | | | | 39 | |
| Broggi et al. 1999 [76] | MVD | 250 | 0 | 14 | 1 | 1 | 12 | 5 | | | | | 6 | 3 | 1 | 8 | 16 | 0 | 2 | | | | ? | |
| Piatt & Wilkins 1984 [77] | MVD | 104 | 1 | 13 | 2 | 2 | 2 | | 3 | 0 | 0 | 0 | | 2 | 4 | 15 | 9 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | ? | 1 |
| Zakrzewska 1993 [78] | MVD | 66 | 0 | | | | | | | | | | | | | 6 | 12 | 3 | 0 | 4 | 0 | 2 | 7 | 25 |
| Zakrzewska 2005 [52] | MVD | 245 | 0 | | | | | | | | | | | | | 24 | 9 | 10 | 0 | 5 | 0 | 10 | | 57 |
| Total | MVD | 1850 | 3 | 58 | 11 | 3 | 31 | 5 | 201 | 4 | 13 | 2 | 6 | 11 | 6 | 68 | 124 | 70 | 2 | 9 | 0 | 12 | 46 | 83 |
| Procent | | | 0.2 | 3.1 | 0.6 | 0.2 | 1.7 | 0.3 | 10.9 | 0.2 | 0.7 | 0.1 | 0.3 | 0.6 | 0.3 | 3.7 | 6.7 | 3.8 | 0.1 | 0.5 | 0 | 0.6 | 3.1 | 4.5 |
| Maesawa et al. 2001 [69] | GKS | 220 | 0 | | | | | | | | | | | | | | 17 | 1 | 0 | 0 | | | | |
| Petit 2003 [70] | GKS | 112 | | | | | | | | | | | | | | | 7 | | | | | | | |
| Regis 2006 [71] | GKS | 100 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | 6 | 4 | 0 | 0 | | | | |
| total | GKS | 432 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | 30 | 5 | 0 | 0 | | | | |
| procent | | | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | 6.9 | 0.3 | 0 | 0 | | | | |

BC: compresie cu balon; GKS:chirurgie gamma-knife; GR: rizoliza cu glicerol; MVD: decompresie microvasculară; PGL: tehnici percutanate ce ţintesc Ganglionul Gasser; RFT: termocoagulare prin radiofrecvenţă; ad: anestezie dureroasă; complicaţiile perioperatorii includ: pneumonia,

tromboza venoasă profundă; sângerare gastrointestinală, acele complicaţii aşteptate după orice manevră chirurgicală şi nu sunt specifice acestor tehnici; numarul 0 în căsuţe =textul specifică absenţa oricărei complicaţii; căsuţele libere = complicaţiile nu sunt menţionate în text; am presupus că autorii au raportat toate complicaţiile; în calculului procentelor am considerat căsuţele goale egale cu 0; căsuţele ce conţin"?"=nu le-am luat în considerare în calculul procentelor întrucat textul lasă loc indoielii

# Bibliografie


1. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, IASP Press, Seattle 1994, pp. 59–71
2. Katusic S, Williams DB, Beard CM, et al. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945-1984. Neuroepidemiology 1991; 10: 276–281
3. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24(Suppl 1): 9–160.
4. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces–revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004; 11: 577–581.
5. Cruccu G, Biasiotta A, Galeotti F, et al. Diagnostic accuracy of trigeminal reflex testing in trigeminal neuralgia. Neurology 2006; 60: 139–141.
6. Goh BT, Poon CY, Peck RH. The importance of routine magnetic resonance imaging in trigeminal neuralgia diagnosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 92: 424–429.
7. Majoie CB, Hulsmans FJ, Castelijns JA, et al. Symptoms and signs related to the trigeminal nerve: diagnostic yield of MR imaging. Radiology 1998; 209: 557–562.
8. Sato J, Saitoh T, Notani K, et al. Diagnostic significance of carbamazepine and trigger zones in trigeminal neuralgia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 2004; 97:18–22.
9. 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): s150–151.
10. Nomura T, Ikezaki K, Matsushima T, et al. Trigeminal neuralgia: differentiation between intracranial mass lesions and ordinary vascular compression as causative lesions. Neurosurg Rev 1994; 17: 51–57.
11. Ogutcen-Toller M, Uzun E, Incesu L. Clinical and magnetic resonance imaging evaluation of facial pain. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004; 97:652–658.
12. Cruccu G, Leandri M, Feliciani M, et al. Idiopathic and symptomatic trigeminal pain. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 1034–1042.
13. Kimura J. Clinical uses of the electrically elicited blink reflex. Adv Neurol 1983; 39: 773–786.
14. Kimura J, Rodnitzky RL, Van Allen MW. Electrodiagnostic study of trigeminal nerve. Orbicularis oculi reflex and masseter reflex in trigeminal neuralgia, paratrigeminal syndrome, and other lesions of the trigeminal nerve. Neurology 1970; 20: 574–583.
15. Ongerboer de Visser BW, Goor C. Electromyographic and reflex study in idiopathic and symptomatic trigeminal neuralgias: latency of the jaw and blink reflexes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1974; 37: 1225–1230.
16. Cruccu G, Leandri M, Iannetti GD, et al. Small-fiber dysfunction in trigeminal neuralgia: carbamazepine effect on laser-evoked potentials. Neurology 2001; 56: 1722–1726.
17. Kutluay E, McCague K, D_Souza J, et al. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. Epilepsy Behav 2003; 4: 175–180.
18. Nicol CF. A four year double blind study of tegretol in facial pain. Headache 1969; 9: 54–57.
19. Erbay SH, Bhadelia RA, Riesenburger R, et al. Association between neurovascular contact on MRI and response to gamma knife radiosurgery in trigeminal neuralgia. Neuroradiology 2006; 48: 26–30.
20. Anderson VC, Berryhill PC, Sandquist MA, et al. Highresolution three-dimensional magnetic resonance angiography and three-dimensional spoiled gradient-recalled imaging in the evaluation of neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind pilot study. Neurosurgery 2006; 58: 666–673.

21. Benes L, Shiratori K, Gurschi M, et al. Is preoperative high-resolution magnetic resonance imaging accurate in predicting neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia? A single-blind study. Neurosurg Rev 2005; 28: 131–136.
22. Korogi Y, Nagahiro S, Du C, et al. Evaluation of vascular compression in trigeminal neuralgia by 3D time-of-flight MRA. J Comput Assist Tomogr 1995; 19: 879–884.
23. Masur H, Papke K, Bongartz G, et al. The significance of three-dimensional MR-defined neurovascular compression for the pathogenesis of trigeminal neuralgia. J Neurol 1995; 242: 93–98.
24. Yamakami I, Kobayashi E, Hirai S, et al. Preoperative assessment of trigeminal neuralgia and hemifacial spasm using constructive interference in steady state-threedimensional Fourier transformation magnetic resonance imaging. Neurol Med Chir (Tokyo) 2000; 40: 545–556.
25. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. Clin J Pain 2002; 18: 22–27.
26. Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1966; 29: 265–267.
27. Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine in the treatment of neuralgia. Arch Neurol 1968; 19: 129–136.
28. Rockcliff BW, Davis EH. Controlled sequential trials od carbamazepine in trigeminal neuralgia. Arch Neurol 1996; 15: 129–136.
29. Wiffen P, Collins S, Carroll D, et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.:CD001133. -pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001133.
30. Wiffen P, McQuay H, Moore R Carbamazepine for acute and chronic pain. The Cochrane Database for Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD005451. DOI:10.1002/14651858.CD005451.
31. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, et al. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. BMJ 1995; 311: 1047–1052.
32. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. Eur J Pain 2002; 6(Suppl A): 61–68.
33. Beydoun A. Clinical use of tricyclic anticonvulsants in painful neuropathies and bipolar disorders. Epilepsy Behav 2002; 3: S18–S22. Beydoun A. Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. Pharmacotherapy 2000; 20: 152S–158S.
34. Beydoun A. Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. Pharmacotherapy 2000; 20: 152S–158S.
35. Liebel JT, Menger N, Langohr H. Oxcarbazepine in der Behandlung der Trigeminusneuralgie. Nervenheilkunde 2001; 20: 461–465.
36. Fromm GH, Terrence CF, ChatthaAS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. Ann Neurol 1984; 15: 240–244.
37. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, et al.
Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia:results from a double-blind placebo controlled crossover trial. Pain 1997; 73: 223–230.
38. Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, et al. Pimozide therapy for trigeminal neuralgia. Arch Neurol 1989; 46:960–963.
39. Lindstrom P, Lindblom U. The analgesic effect of tocainide in trigeminal neuralgia. Pain 1987; 28: 45–50.
40. Fromm GH, Aumentado D, Terrence CF. A clinical and experimental investigation of the effects of tizanidine in trigeminal neuralgia. Pain 1993; 53: 265–271.
41. Kondziolka D, Lemley T, Kestle JR, et al. The effect of single-application topical ophthalmic anesthesia in patients with trigeminal neuralgia. A randomized double-blind placebo-controlled trial. J Neurosurg 1994; 80: 993–997.
42. Nurmikko TJ, Eldridge PR. Trigeminal neuralgia–pathophysiology, diagnosis and current treatment. Br J Anaesth 2001; 87: 117–132.
43. Leandri M, Parodi CI, Favale E. Early trigeminal evoked potentials in tumours of the base of the skull and trigeminal neuralgia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1988; 71: 114–124.
44. Khan OA. Gabapentin relieves trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients. Neurology 1998; 51: 611–614.

45. Solaro C, Lunardi GL, Capello E. An open-label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis patients. Neurology 1998; 51: 609–611.
46. Solaro C, Messmer Uccelli M, et al. 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.
47. Zvartau-Hind M, Din MU, Gilani A, et al. Topiramate relieves refractory trigeminal neuralgia in MS patients. Neurology 2000; 55: 1587–1588.
48. DMKG study group. Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. J Neurol 2003; 250: 542–545.
49. Reder AT, Arnason BG. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis relieved by a prostaglandin E analogue. Neurology 1995; 45: 1097–1100.
50. Cheshire WP Jr. Fosphenytoin: an intravenous option for the management of acute trigeminal neuralgia crisis. J Pain Sympt Manage. 2001; 21: 506–510.
51. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006; 13: 1153–1169.
52. Zakrzewska JM, Lopez BC, Kim SE, et al. Patient reports of satisfaction after microvascular decompression and partial sensory rhizotomy for trigeminal neuralgia. Neurosurgery 2005; 56: 1304–1311.
53. Zakrzewska JM, Patsalos PN. Long-term cohort study comparing medical (oxcarbazepine) and surgical management of intractable trigeminal neuralgia. Pain 2002; 95: 259–266.
54. Aryan HE, Nakaji P, LuDC, Alksne JF. Multimodality treatment of trigeminal neuralgia: impact of radiosurgery and high resolution magnetic resonance imaging. J Clin Neurosci 2006; 13: 239–244.
55. Burchiel KJ, Steege TD, Howe JF, et al. Comparison of percutaneous radiofrequency gangliolysis and microvascular decompression for the surgical management of tic douloureux. Neurosurgery 1981; 9: 111–119.
56. Henson CF, Goldman HW, Rosenwasser RH, et al.
Glycerol rhizotomy versus gamma knife radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia: an analysis of patients treated at one institution. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2005; 63: 82–90.
57. Bittar GT, Graff-Radford SB. The effects of streptomycin/lidocaine block on trigeminal neuralgia: a double blind crossover placebo controlled study. Headache 1993; 33: 155–160.
58. Stajcic Z, Juniper RP, Todorovic L. Peripheral streptomycin/lidocaine injections versus lidocaine alone in the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia. A double blind controlled trial. J. Craniomaxillofac. Surg 1990; 18:243–246.
59. Lopez BC, Hamlyn PJ, Zakrzewska JM. Systematic review of ablative neurosurgical techniques for the treatment of trigeminal neuralgia. Neurosurgery 2004; 54: 973–982.
60. Sweet WH, Wepsic JG. Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibers. 1. Trigeminal neuralgia. J Neurosurg 1974; 40: 143–156.
61. Hakanson S. Trigeminal neuralgia treated by the injection of glycerol into the trigeminal cistern. Neurosurgery 1981; 9: 638–646.
62. Mullan S, Lichtor T. Percutaneous microcompression of the trigeminal ganglion for trigeminal neuralgia. J Neurosurg 1983; 59: 1007–1012.
63. de Siqueira SR, da Nobrega JC, de Siqueira JT, et al. Frequency of postoperative complications after balloon compression for idiopathic trigeminal neuralgia: prospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 102: e39–e45.
64. Mittal B, Thomas DG. Controlled thermocoagulation in trigeminal neuralgia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49: 932–936.
65. North RB, Kidd DH, Piantadosi S, et al. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy. Predictors of success and failure in treatment of trigeminal neuralgia. J Neurosurg 1990; 72: 851–856.
66. Zakrzewska JM, Sawsan J, Bulman JS. A prospective, longitudinal study on patients with trigeminal neuralgia who underwent radiofrequency thermocoagulation of the Gasserian ganglion. Pain 1999; 79: 51–58.
67. Zakrzewska JM. Trigeminal neuralgia. In: Zakrzewska JM, HarrisonSD, eds. Assessment and management of orofacial pain. Amsterdam: Elsevier, 2002: 267–276.

68. Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, et al. Does
increased nerve length within the treatment volume improve trigeminal neuralgia radiosurgery? A prospective double-blind, randomized study Int J Radiation Oncol Biol Physics 2001; 51: 449–454.
69. Maesawa S, Salame C, Flickinger JC, et al. Clinical outcomes after stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. J Neurosurg 2001; 94: 14–20.
70. Petit JH, Herman JM, Nagda S, et al. Radiosurgical treatment of trigeminal neuralgia: evaluating quality of life and treatment outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56: 1147–1153.
71. Regis J, Metellus P, Hayashi M, et al. Prospective controlled trial of gamma knife surgery for essential trigeminal neuralgia. J Neurosurg 2006; 104: 913–924.
72. 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 2004; 75: 1019–1024.
73. Shehan J, Pan H-C, Stroila M, et al. Gamma knife surgery for trigeminal nerulagia: outcomes and prognostic factors. J Neurosurg 2005; 102: 434–441.
74. Tawk RG, Duffy-Fronckowiak M, Scott BE, et al. Stereotactic gamma knife surgery for trigeminal neuralgia:detailed analysis and treatment response. J Neurosurg 2005; 102: 442–449.
75. Barker FG, Jannetta PJ, Bissonette DJ, et al. The longterm outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. N Engl J Med 1996; 334: 1077–1083.
76. Broggi G, Ferroli P, Franzini A, et al. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: Comments on a series of 250 cases, including 10 patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 59–64.
77. Piatt JH Jr, Wilkins RH. Microvascular decompression for tic douloureux. Neurosurgery 1984; 15: 456.
78. Zakrzewska JM, Thomas DG. Patient_s assessment of outcome after three surgical procedures for the management of trigeminal neuralgia. Acta Neurochir (Wien) 1993; 122: 225–230.
79. Kalkanis SN, Eskandar EN, Carter BS, 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: 1251–1261.
80. Barker FG, Jannetta PJ, Bissonette DJ, et al. Trigeminal numbness and tic relief after microvascular decompression for typical trigeminal neuralgia. Neurosurgery 1997; 40: 39–45.
81. Broggi G, Ferroli P, Franzini A, et al. Operative findings and outcomes of microvascular decompression for trigeminal neuralgia in 35 patients affected by multiple sclerosis. Neurosurgery 2004; 55: 830–839.
82. Eldridge PR, Sinha AK, Javadpour M, et al. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. Stereotact Funct Neurosurg 2003; 81: 57–64.
83. Hooge JP, Redekop WK. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. Neurology 1995; 45: 1294–1296.
84. Mursch K, Schafer M, Steinhoff BJ, et al. Trigeminal evoked potentials and sensory deficits in atypical facial pain—a comparison with results in trigeminal neuralgia. Funct Neurol 2002; 17: 133–136.
85. Majoie CB, Hulsmans FJ, Verbeeten B, et al. Trigeminal neuralgia: comparison of two MR imaging techniques in the demonstration of neurovascular contact. Radiology 1997; 204: 455–460.
86. Leandri M, Lundardi G, Inglese M, et al. Lamotrigine in trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis. J Neurol 2000; 247: 556–558.
87. Curuccu, G, Gronseth,G, Alksne J. Et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. Eur J Neurol 2008; 15:1013-28.