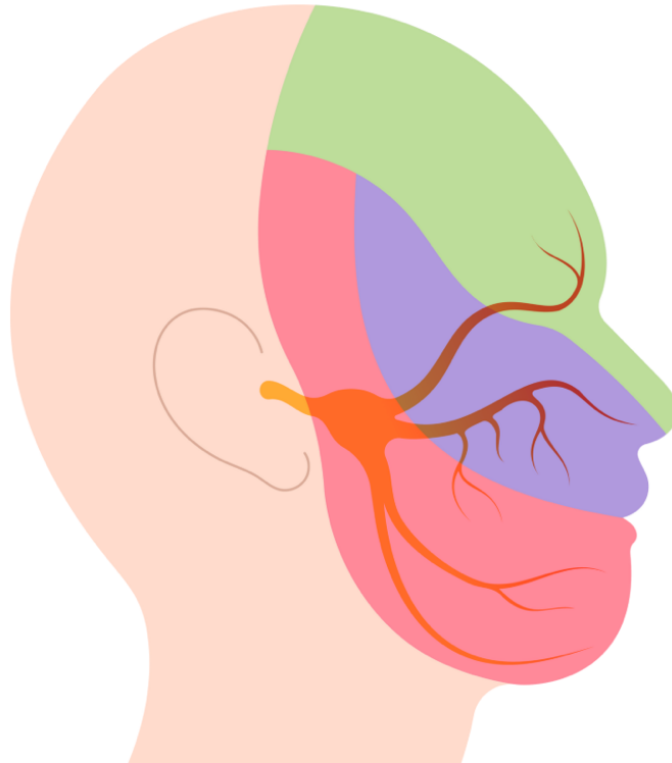


Probiotiske kosttilskud som middel til lindringen af trigeminusneuralgi



Projekt Forskerspirer 2025

Sundhedsvidenskab

27. oktober 2025

Projekt Forskerspirer 2025	
Titel	Probiotiske kosttilskud som middel til lindringen af trigeminusneuralgi
Identifikationskode	CX074
Navn	Celine Al-Muaibed
Gymnasium	Mulernes Legatskole
Fagområde	SUND

Indholdsfortegnelse

Indledning	3
Problemformulering og formål	4
<i>Afgrænsning.....</i>	<i>4</i>
Teori	5
<i>Kendetegnene for trigeminusneuralgi</i>	<i>5</i>
<i>Tarmmikrobiomets betydning for neuropatisk smerte</i>	<i>6</i>
Metodevalg	7
<i>RCT og open-label trial.....</i>	<i>7</i>
<i>Antal smerteepisoder pr. dag</i>	<i>7</i>
<i>Numeric Rating Scale (NRS)</i>	<i>8</i>
<i>EQ-5D-5L.....</i>	<i>8</i>
Projektets udførelse	9
<i>Inklusions- og eksklusionskriterier</i>	<i>9</i>
<i>Fase 1: Rekruttering og godkendelse.....</i>	<i>10</i>
<i>Fase 2: Baselineperiode og randomisering.....</i>	<i>10</i>
<i>Fase 3: Interventionsperiode</i>	<i>11</i>
<i>Fase 4: Analyse</i>	<i>11</i>
<i>Tidsramme.....</i>	<i>11</i>
Konklusion og perspektivering	12
Anerkendelse.....	12
Litteraturliste	13
Bilag	16
<i>Bilag 1: Billede på forsiden.</i>	<i>16</i>
<i>Bilag 2: Numeric rating scale (NRS).....</i>	<i>16</i>
<i>Bilag 3: EQ-5D-5L.</i>	<i>17</i>
<i>Bilag 4: Budget</i>	<i>18</i>

Indledning

Trigeminusneuralgi (TN) er en neurologisk sygdom, der er karakteriseret ved intense smerteepisoder i ansigtet, som kan vare fra få sekunder op til to minutter. Smerterne kan udløses af ikke-smertefulde stimuli såsom berøring, barbering, spisning, eksponering for kold luft og tale, men kan også opstå spontant (Gambeta et al., 2020). I Danmark estimeres det, at omkring 10.000 personer er ramt af TN (Maarbjerg et al., 2016). TN er desuden forbundet med depressionssymptomer, angstsymptomer samt søvnforstyrrelse (Wu et al., 2015).

I de senere år har interessen for tarmmikrobiomets betydning for menneskers helbred været stigende (Cani, 2018). Tarmmikrobiomet betegner de mikroorganismer, især bakterier, der findes i den gastrointestinale trakt (McFarland, 2014). En ubalance i tarmmikrobiomet, som kaldes dysbiose, menes at kunne bidrage til udviklingen af en række sygdomme, herunder Alzheimers sygdom (Seo et al., 2024). Tarmmikrobiomet antages desuden at kunne påvirke smerteopfattelsen (Morreale et al., 2022), hvilket gør det særligt interessant at undersøge i relation til TN. Selvom flere studier har undersøgt sammenhængen mellem neuropatisk smerte og tarmmikrobiomet (Lin et al., 2020), er forskningen specifikt vedrørende TN begrænset. Da probiotiske kosttilskud indeholder gavnlige bakteriestammer kan de bidrage til at korrigere dysbiose i tarmmikrobiomet (McFarland, 2014). På baggrund af dette finder jeg det relevant at undersøge, om probiotiske kosttilskud kan have en gavnlig effekt på symptomerne ved TN. Min interesse for at undersøge TN er også motiveret af, at et af mine familiemedlemmer er diagnosticeret med sygdommen.

Problemformulering og formål

Formålet med projektet er at undersøge følgende spørgsmål:

- *Hvordan kan administrationen af probiotiske kosttilskud påvirke anfaldshyppigheden, smerteintensiteten og livskvaliteten hos personer med trigeminusneuralgi?*

For at undersøge dette spørgsmål har jeg udarbejdet et forsøgsdesign i form af et såkaldt randomized controlled trial (RCT), der samtidig fungerer som et open-label trial med forsøgspersoner, der lider af TN. Interventionsgruppen modtager et probiotisk kosttilskud, mens kontrolgruppen fortsætter den behandling, de var i gang med inden forsøgets start.

Effekten af interventionen bliver målt på følgende parametre:

- Det primære endepunkt: Antallet af smerteepisoder pr. dag.
- Sekundært endepunkt: Smerteintensiteten under smerteepisoderne, som vurderes af forsøgspersonerne ved brug af numeric rating scale (NRS).
- Sekundært endepunkt: Livskvaliteten hos forsøgspersonerne, som vurderes ved brug af spørgeskemaet EQ-5D-5L.

Afgrænsning

Jeg har valgt at afgrænse projektet til udelukkende at fokusere på probiotiske kosttilskud fremfor probiotikarige fødevarer såsom yoghurt og kefir. Probiotiske kosttilskud muliggør en mere kontrolleret og effektiv administration af høje doser af gavnlige mikroorganismer direkte til den gastrointestinale trakt, hvilket gør dem mere egnede til korrektion af dysbiose. Dette står i kontrast til probiotikarige fødevarer, hvor bakteriernes levedygtighed kan påvirkes af forskellige faktorer som opbevaringsforhold og interaktioner med andre komponenter i fødevaren (Meybodi et al., 2017). Ved at anvende ét specifikt probiotisk kosttilskud kan jeg derfor standardisere interventionen, idet alle forsøgspersonerne modtager samme dosis og bakteriestammer.

Jeg har også valgt at fokusere på klassisk TN, fremfor sekundær eller idiopatisk TN, da klassisk TN er den mest almindelige type TN (Lambru et al., 2021). Dette minimere også heterogenitet

blandt forsøgspersonerne, så den primære forskel mellem forsøgspersonerne relaterer sig til interventionen (Kennedy-Martin et al., 2015).

Teori

Kendetegnene for trigeminusneuralgi

TN er en hovedpinesygdom, som ifølge den tredje version af the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) er defineret som: "En lidelse karakteriseret ved tilbagevendende, ensidige, korte, elektrisk stød-lignende smerter med pludselig start og ophør, begrænset til udbredelsen af én eller nervus trigeminus' gerne og udløst af harmløse stimuli. Den kan opstå uden nogen åbenbar årsag eller som følge af en anden diagnosticeret lidelse. Der kan desuden forekomme samtidig, vedvarende smerte af moderat intensitet inden for udbredelsen af den eller de berørte nervegrene." Nervus trigeminus er den femte og største af kranienerverne og den er ansvarlig for detektion af sensoriske stimuli der opstår fra det kraniofaciale område.

Ifølge the International Association for the Study of Pain (IASP) er neuropatisk smerte defineret som smerte som følge af en læsion eller sygdom i det somatosensoriske nervesystem. Det somatosensoriske system registrerer og behandler sanseindtryk som berøring, og temperatur. Herved kan TN klassificeres som en type neuropatisk smerte.

TN kan inddeles i tre forskellige typer: 1) klassisk, 2) sekundær, 3) idiopatisk. Klassisk TN er associeret med den neurovaskulære kompression og de morfologiske ændringer af nervus trigeminus, typisk forårsaget af f.eks. arteriae cerebelli superiores. Kompressionen er lokaliseret til nervus trigeminus' rod område, som er det afsnit, hvor nerven træder ud fra hjernestammen. Mere præcist udgår den fra den laterale del af pons, den såkaldte root entry zone (REZ). Denne kompression kan føre til demyelinisering, som er en proces, hvor myelinskeden – det beskyttende og isolerende lag omkring nervefibre – bliver beskadiget eller nedbrudt. Demyeliniseringen fører til at nervefibrene begynder at sende elektriske impulser spontant, hvilket udløser smerteepisoder. Sekundær TN opstår som følge af en sygdom, f.eks. multipel sklerose. Idiopatisk TN er kendetegnet ved, at årsagen bag smerteepisoderne er ukendt (Gambetta et al., 2020).

Tarmmikrobiomets betydning for neuropatisk smerte

Den gastrointestinale trakt rummer en population af mikroorganismer, primært bakterier, som samlet omtales som tarmmikrobiomet. Dysbiose, dvs. en ubalance i tarmmikrobiomet, kan inddeles i tre kategorier: 1) tab af gavnlige mikroorganismer, 2) vækst af potentielt skadelige mikroorganismer, 3) reduceret mikrobiel mangfoldighed. Disse tre former for dysbiose kan forekomme samtidig og udelukker ikke hinanden (Degruittola et al., 2016). Probiotika er gavnlige mikroorganismer, primært bakterier, som kan anvendes til at korrigere dysbiose ved at øge den mikrobielle diversitet og genoprette balancen mellem gavnlige og skadelige mikroorganismer i tarmmikrobiomet (McFarland, 2014).

Tarmmikrobiomet kan spille en rolle i udviklingen af neuropatisk smerte ved at påvirke immunsystemet og signaleringen både i det perifere nervesystem og i det centrale nervesystem. Ved dysbiose kan balancen mellem cytokiner og kemokiner forstyrres, hvilket kan føre til øget følsomhed i perifere nerver og samtidig aktivere støtteceller i rygmarven, hvilket resulterer i central sensibilisering. Ved centralsensibilisering refereres der til, at det centrale nervesystem bliver overfølsomt. Molekyler frigivet fra tarmmikrobiomet, såsom lipopolysakkarider (LPS) fra bakteriers cellevægge og flagellin fra bakteriers bevægelige haler, kan aktivere receptorer på immunceller og stimulere frigivelsen af proinflammatoriske signalstoffer som TNF- α og IL-1 β . Disse signalstoffer kan øge følsomheden over for stimuli i nervefibre, A-fibre og C-fibre, hvilket kan føre til mekanisk allodyn og hyperalgesi. Mekanisk allodyn refererer til, at normalt ikke-smertefulde stimuli, såsom let berøring, opfattes som smertefulde. Termisk hyperalgesi referer til, at normalt ikke-smertefulde temperaturstimuli, opleves som smertefulde (Lin et al., 2020).

I et dyreforsøg fra 2023, hvor kronisk konstriktionsskade (CCI) blev induceret i nervus ischiadicus hos rotter, blev neuropatisk smerte fremkaldt. Administrationen af probiotika reducerede både mekanisk allodyn og termisk hyperalgesi. Studiet konkluderede, at probiotika har en smertelindrende effekt på neuropatisk smerte (Shabani et al., 2023).

Metodevalg

RCT og open-label trial

Mit forsøgsdesign er et såkaldt randomized controlled trial (RCT), der samtidig er designet som et open-label trial og som et proof-of-concept-studie. I et open-label-studie er både forsøgspersonerne og forsøgslederen bevidste om, hvilken intervention de enkelte forsøgspersoner modtager (Higgins et al., 2024). Formålet med et proof-of-concept-studie er at vurdere, om en given intervention udviser tilstrækkelig effekt til at retfærdiggøre gennemførelsen af et større, efterfølgende studie (Kendig, 2016).

Forsøgspersonerne randomiseres til de to grupper – interventionsgruppen og kontrolgruppen. Dette reducerer den såkaldte selection bias, som kan opstå, hvis grupperne adskiller sig systematisk. Den sikrer en mere ligelig fordeling af både kendte og ukendte baggrundsvariable såsom alder, køn og sygdomsgrad mellem grupperne (Odgaard-Jensen et al., 2011).

Open-label forsøgsdesignet indebærer dog en vis risiko for bias. Derfor anvendes dobbeltblindede, placebokontrollerede RCT ofte til kliniske studier. Hvis forsøgspersonerne er klar over, at de modtager aktiv behandling, kan placeboeffekten opstå, hvilket kan medføre, at de rapporterer en effekt af interventionen, som ikke nødvendigvis er reel (Haflíðadóttir et al., 2021). Derfor er mange kliniske studier placekontrolleret, så kontrolgruppen som modtager en placebokapsel identisk med interventionsmidlet, men uden aktivt stof. Derudover indføres dobbeltblindethed, hvor hverken forsøgspersonerne eller forsøgslederne er bevidste om, hvem der modtager hvilken behandling (Hróbjartsson et al., 2013).

En ulempe ved dobbeltblindede, placebokontrollerede RCT er de høje økonomiske omkostninger, bl.a. til produktion af placebokapsler (Hariton al., 2018). Derfor kan en open-label trial være en mere ressourcemæssigt overkommelig tilgang, særligt i proof-of-concept-studier. For at gøre en open-label trial mere pålidelig kan der inddrages mere objektive parametre at vurdere interventionen på (Higgins et al., 2024).

Antal smerteepisoder pr. dag

Antal smerteepisoder pr. dag udgør det primære endepunkt for vurderingen af interventionen, idet det er objektivt og ikke afhænger af forsøgspersonens subjektive vurdering, som f.eks.

smerteintensitet gør. Valget af dette som primært endepunkt er derfor væsentligt, da det muliggør en mere pålidelig og valid vurdering af interventionens effekt (Higgins et al., 2024).

Numeric Rating Scale (NRS)

Et af kriterierne til vurdering af interventionens effekt er Numeric Rating Scale (NRS) (se bilag 2). Smerteniveauet vurderes ved hver episode ved brug af NRS, hvor forsøgspersonerne angiver deres smerteintensitet på en skala fra 0 (ingen smerte) til 10 (værst tænkelig smerte). Selvom andre smerteskalaer eksisterer, såsom Visual Analogue Scale (VAS) og Faces Pain Scale-Revised (FPS-R), foretrækkes NRS ofte af forsøgspersonerne i kliniske forsøg på grund af skalaens enkelhed og brugervenlighed (Ferreira-Valente et al., 2011). NRS er også velegnet til dette forsøg, da forsøgspersonerne relativt hurtigt og ubesværet kan registrere smerteintensiteten efter hver smerteepisode.

Smerte er en subjektiv oplevelse. Hvad der opfattes som f.eks. den værst tænkelige smerte vil variere fra forsøgsperson til forsøgsperson (Wideman et al., 2019). Forud for interventionsperioden gennemføres en baselineperiode af fire uges varighed med det formål at registrere forsøgspersonernes gennemsnitlige eller typiske smerteintensitet. Baselineperioden fungerer som et individuelt referencepunkt, der muliggør intraindividuelle sammenligninger mellem forsøgspersonernes smerteintensitet før og under interventionsperioden.

EQ-5D-5L

EQ-5D er et spørgeskema udviklet af EuroQol-gruppen til at vurdere personers livskvalitet og funktionsevne (se bilag 3). Den består af fem forskellige dimensioner:

1. bevægelighed,
2. Personlig pleje,
3. sædvanlige aktiviteter,
4. smerter/ubehag,
5. angst/depression.

Forsøgspersonen får en samlet score, et såkaldt utility index, hvor 0 svarer til “død”, mens 1 svarer til “fuldstændig sund”. I dette forsøgsdesign anvendes specifikt den udgave af EQ-5D, der indeholder fem svaremuligheder til hvert spørgsmål, EQ-5D-5L, idet den er mere sensitiv over for ændringer i besvarelser (Christiansen, 2021).

En potentiel kritik af EQ-5D er, at den er relativt simpel og derfor ikke afspejler alle aspekter af en persons liv (Efthymiadou et al., 2019). EQ-5D er dog blevet brugt i over 17.000 studier og er derfor et meget udbredt og velafprøvet instrument (Devlin et al., 2017). EQ-5D måler også livskvalitet på en meget generel måde, da det ikke er specielt designet til personer, der lider af neuropatisk smerte. Det kan dog stadig give mening at anvende den i forbindelse med TN, da sygdommen påvirker alle aspekter af livskvaliteten betydeligt, på grund af den voldsomme smerteintensitet hos smerteepisoderne (Díaz et al., 2024).

Projektets udførelse

Inklusions- og eksklusionskriterier

For at sikre validiteten og pålideligheden af forsøget har jeg formuleret nogle inklusions- og eksklusionskriterier for forsøgspersonerne. Ved baseline vil de fleste af forsøgspersonerne være under medicinsk behandling med smertestillende medicin, såsom carbamazepin eller oxcarbazepin (Lambru et al., 2021). Forsøgspersonerne skal have en uændret dosis af smertestillende medicin gennem hele forsøgsperioden og skal være stabilt medicineret i mindst fire uger. Dette tidsrum vurderes at være tilstrækkeligt for, at den smertestillende medicin kan opnå en optimal smertestillende effekt (Bendtsen et al., 2019). Derudover må ingen nye smertelindrende behandlinger introduceres under forsøgets forløb. Anvendelse af antibiotika under forsøget er ikke tilladt, idet det vil modvirke effekten af probiotiske kosttilskud (Èliás et al., 2023). Forsøgspersonerne må ikke have indtaget probiotiske kosttilskud umiddelbart før forsøgets start. Der skal være gået mindst 3 uger siden sidste indtag, da effekterne af probiotiske kosttilskud kan vedvare i 1–3 uger efter ophør (Khalessi et al., 2018). Af hensyn til patientsikkerheden bør personer med svækket immunforsvar, herunder individer med HIV/AIDS, personer under kemoterapi, patienter med alvorlige kroniske sygdomme samt gravide og ammende kvinder, ekskluderes (Katkowska et al., 2021).

Inklusionskriterierne omfatter voksne i alderen 18–85 år, der er diagnosticeret med klassisk TN i overensstemmelse med ICHD-3-kriterierne. Det brede aldersspænd er valgt for at sikre at nok forsøgspersoner kan rekrutteres, idet TN typisk debuterer omkring 50-årsalderen eller senere (Maarbjerg et al., 2016). For at inkluderes i studiet skal patienterne have en smerteintensitet på > 4 på NRS, samt opleve > 3 smerteepisoder pr. dag, da dette er standarden i de fleste RCT-forsøg der omhandler TN (Andersen et al., 2022). På den måde undgås den såkaldte floor-effekt, hvor patienter med relativt lav smerteintensitet har begrænset potentiale for forbedring, som reducerer studiets evne til at detektere effekten af interventionen (Andrade, 2021).

Det forventes, at der er brug for 20 forsøgspersoner, idet de fleste open-label trials ikke har et særligt stort antal forsøgspersoner (Higgins et al., 2014)

Fase 1: Rekruttering og godkendelse

I denne fase rekrutteres forsøgspersonerne. Da forsøget involverer forsøgspersoner, skal det anmeldes til Den Nationale Videnskabsetiske Komité (DNVK). Forsøgspersonerne skal give informeret samtykke, og få tilstrækkelig information om formål, procedure, risici og rettigheder, før de accepterer at deltage. Licens til brugen af EQ-5D-5L søges også i denne fase. Baseret på min forskerkontakts tidligere forskningsarbejde tager denne fase ca. 12 måneder. Der er desuden behov for at finde en forskningsassistent, som kan hjælpe med rekruttering af forsøgspersoner, udarbejdelse af samtykkeerklæringer samt håndtering og behandling af data.

Forventet forløbstid: 12 måneder

Fase 2: Baselineperiode og randomisering

I baselineperioden fører forsøgspersonerne dagbog over deres smerteepisoder ved hjælp af NRS, og de noterer antal smerteepisoder pr. dag. EQ-5D-5L udfyldes for at vurdere livskvaliteten. Baselineperioden forventes at tage 4 uger, da dette er standard i de fleste RCT-forsøg med TN (Andersen et al., 2022). Forsøgspersonerne fordeles ved computer-genereret randomisering til enten interventionsgruppen eller kontrolgruppen. Interventionsgruppen

instrueres i korrekt indtagelse af probiotika, hvilket indebærer 4 kapsler dagligt, indtaget umiddelbart før et måltid (Biosym, n.d.).

Forventet forløbstid: 4 uger

Fase 3: Interventionsperiode

Selve interventionsperioden varer 12 uger, hvor interventionsgruppen dagligt indtager probiotiske kosttilskud, og kontrolgruppen fortsætter med deres standardbehandling. Forsøgspersonerne fører fortsat dagbog over smerteepisoder med NRS, og noterer antal smerteepisoder pr. dag. EQ-5D-5L gentages ved afslutningen af perioden.

Der afsættes 12 uger til interventionen, da denne varighed er anvendt i de fleste probiotikaforsøg, der har undersøgt effekten af probiotika på andre neurologiske lidelser, såsom migræne (Tirani et al., 2024).

Forventet forløbstid: 12 uger

Fase 4: Analyse

Resultaterne analyseres og den oprindelige problemformulering besvares. Der skrives en artikel der sammenfatter resultaterne af forsøget.

Forventet forløbstid: 2 måneder

Tidsramme

Forsøget forventes at tage i alt 18 måneder:

Fase nr.	Forventet tid
Fase 1	12 måneder
Fase 2	4 uger
Fase 3	12 uger
Fase 4	2 måneder
I alt	18 måneder

Konklusion og perspektivering

Jeg forventer, at dette projekt ville kunne påvise, at administration af probiotiske kosttilskud kan reducere både hyppigheden og intensiteten af smerteepisoder samt forbedrer livskvaliteten hos personer med trigeminusneuralgi. Jeg håber at projektet kan bidrage med ny viden til det fortsat begrænsede forskningsfelt, der undersøger relationen mellem tarmmikrobiomet og neuropatisk smerte. Desuden har projektet til hensigt at generere evidens, som kan danne grundlag for fremtidige studier, herunder større, placebokontrollerede og dobbeltblindet RCT-forsøg.

Anerkendelse

Jeg vil gerne takke min forskerkontakt Henrik Winther Schytz (ph.d., Dansk Hovedpinecenter) for hans vejledning og hjælp under projektforsløbet. Derudover vil jeg også gerne takke min forskerspirerkoordinator Christina Bock (cand.mag, Mulernes Legatskole) for at have informeret mig om Projekt Forskerspirer. Jeg vil desuden takke mine medspirer, min familie og mine venner for deres støtte, som har været en vigtig motivationskilde undervejs.

Litteraturliste

- Andrade, C. (2021). The Ceiling Effect, the Floor Effect, and the Importance of Active and Placebo Control Arms in Randomized Controlled Trials of an Investigational Drug. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 43(4), 360–361. <https://doi.org/10.1177/02537176211021280>
- Biosym. (n.d.). Symbioflor+. Lokaliseret den 26. oktober 2025 på <https://www.biosym.dk/produkter/symbioflor>
- Cani, P. D. (2018). Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut*, 67(9), 1716–1725. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316723>
- Christiansen, A. S. J., Møller, M. L. S., Kronborg, C., Haugan, K. J., Køber, L., Højberg, S., ... & Svendsen, J. H. (2021). Comparison of the three-level and the five-level versions of the EQ-5D. *European Journal of Health Economics*, 22, 621–628. <https://doi.org/10.1007/s10198-021-01279-z>
- DeGruttola, A. K., Low, D., Mizoguchi, A., & Mizoguchi, E. (2016). Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(5), 1137–1150. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000750>
- Devlin, N. J., & Brooks, R. (2017). EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. *Applied Health Economics and Health Policy*, 15(2), 127–137. <https://doi.org/10.1007/s40258-017-0310-5>
- Efthymiadou, O., Mossman, J., & Kanavos, P. (2019). Health related quality of life aspects not captured by EQ-5D-5L: Results from an international survey of patients. *Health Policy*, 123(2), 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2018.12.003>
- Éliás, A. J., Barna, V., Patoni, C., et al. (2023). Probiotic supplementation during antibiotic treatment is unjustified in maintaining the gut microbiome diversity: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 21, 262. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02961-0>
- Ferreira-Valente, M. A., Pais-Ribeiro, J. L., & Jensen, M. P. (2011). Validity of four pain intensity rating scales. *Pain*, 152(10), 2399–2404. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.07.005>
- Gambeta, E., Chichorro, J. G., & Zamponi, G. W. (2020). Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Molecular Pain*, 16, 1744806920901890. <https://doi.org/10.1177/1744806920901890>
- Hariton, E., & Locascio, J. J. (2018). Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 125(13), 1716–1719. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15199>
- Haflíðadóttir, S. H., Juhl, C. B., Nielsen, S. M., Henriksen, M., Harris, I. A., Bliddal, H., & Christensen, R. (2021). Placebo response and effect in randomized clinical trials: meta-research with focus on contextual effects. *Trials*, 22, 493. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05454-8>

Higgins, K. M., Levin, G., & Busch, R. (2024). Considerations for open-label randomized clinical trials: Design, conduct, and analysis. *Clinical Trials*, 21(6), 681–688. <https://doi.org/10.1177/17407745241244788>

Hróbjartsson, A., Thomsen, A. S., Emanuelsson, F., Tendal, B., Rasmussen, J. V., Hilden, J., ... & Brorson, S. (2014). Observer bias in randomized clinical trials with time-to-event outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. *International Journal of Epidemiology*, 43(3), 937–948. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt270>

International Association for the Study of Pain. (s.d.). Global Year: Neuropathic Pain. Lokaliseret den 26. oktober 2025 på <https://www.iasp-pain.org/advocacy/global-year/neuropathic-pain/>

International Headache Society. (s.d.). 13. Painful cranial neuropathies and other facial pains. Lokaliseret den 26. oktober 2025 på <https://ichd-3.org/13-painful-cranial-neuropathies-and-other-facial-pains/>

Katkowska, M., Garbacz, K., & Kusiak, A. (2021). Probiotics: Should All Patients Take Them? *Microorganisms*, 9(12), 2620. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122620>

Kendig, C. E. (2016). What is Proof of Concept Research and how does it Generate Epistemic and Ethical Categories for Future Scientific Practice? *Science and Engineering Ethics*, 22(3), 735–753. <https://doi.org/10.1007/s11948-015-9654-0>

Khalesi, S., Bellissimo, N., Vandelanotte, C., Williams, S., Stanley, D., & Irwin, C. (2019). A review of probiotic supplementation in healthy adults: helpful or hype? *European Journal of Clinical Nutrition*, 73(1), 24–37. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0135-9>

Lambru, G., Zakrzewska, J., & Matharu, M. (2021). Trigeminal neuralgia: a practical guide. *Practical Neurology*, 21(5), 392–402. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002782>

Lin, B., Wang, Y., Zhang, P., Yuan, Y., Zhang, Y., & Chen, G. (2020). Gut microbiota regulates neuropathic pain: potential mechanisms and therapeutic strategy. *The Journal of Headache and Pain*, 21, 103. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01170-x>

Maarbjerg, S., Heinskou, T. B., Wolfram, F., Rochat, P., Brennum, J., & Bendtsen, L. (2016). Diagnostik og behandling af trigeminusneuralgi. *Ugeskrift for Læger*

McFarland, L. V. (2014). Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review. *BMJ Open*, 4(8), e005047. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005047>

Meybodi, N. M., & Mortazavian, A. M. (2017). Probiotic supplements and food products: A comparative approach. *Biochemistry & Pharmacology*, 6, 1000227. <https://doi.org/10.4172/2167-0501.1000227>

Morreale, C., Bresesti, I., Bosi, A., Baj, A., Giaroni, C., Agosti, M., & Salvatore, S. (2022). Microbiota and Pain: Save Your Gut Feeling. *Cells*, 11(6), 971. <https://doi.org/10.3390/cells11060971>

Odgaard-Jensen, J., Vist, G. E., Timmer, A., Kunz, R., Akl, E. A., Schünemann, H., ... & Oxman, A. D. (2011). Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(4), MR000012. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000012.pub3>

Schott Andersen, A. S., Maarbjerg, S., Noory, N., Heinskou, T. B., Forman, J. L., Cruccu, G., ... & Bendtsen, L. (2022). Safety and efficacy of erenumab in patients with trigeminal neuralgia in Denmark: a double-blind, randomised, placebo-controlled, proof-of-concept study. *The Lancet Neurology*, 21(11), 994–1003. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00294-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00294-0)

Seo, D. O., & Holtzman, D. M. (2024). Current understanding of the Alzheimer's disease-associated microbiome and therapeutic strategies. *Experimental & Molecular Medicine*, 56(1), 86–94. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01146-2>

Shabani, M., Hasanpour, E., Mohammadifar, M., Bahmani, F., Talaei, S. A., & Aghighi, F. (2023). Evaluating the Effects of Probiotic Supplementation on Neuropathic Pain and Oxidative Stress Factors in an Animal Model of Chronic Constriction Injury of the Sciatic Nerve. *Basic and Clinical Neuroscience*, 14(3), 375–384. <https://doi.org/10.32598/bcn.2022.3772.1>

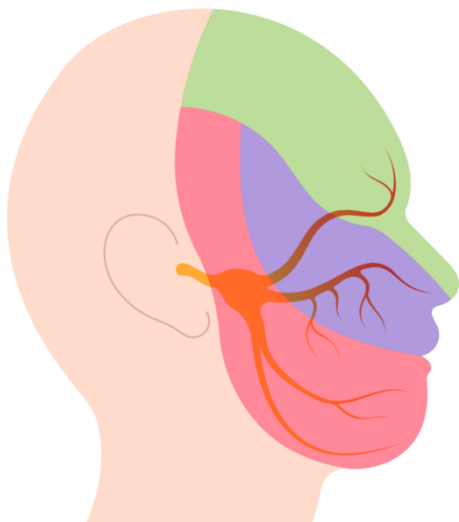
Villegas Díaz, D., Guerrero Alvarado, G., López Medina, A., Gómez Clavel, J. F., & García Muñoz, A. (2024). Trigeminal neuralgia: therapeutic strategies to restore quality of life. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 38(3), 32–37. <https://doi.org/10.22514/jofph.2024.024>

Wideman, T. H., Edwards, R. R., Walton, D. M., Martel, M. O., Hudon, A., & Seminowicz, D. A. (2019). The Multimodal Assessment Model of Pain: A Novel Framework for Further Integrating the Subjective Pain Experience Within Research and Practice. *The Clinical Journal of Pain*, 35(3), 212–221. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000670>

Wu, T. H., Hu, L. Y., Lu, T., Chen, P. M., Chen, H. J., Shen, C. C., & Wen, C. H. (2015). Risk of psychiatric disorders following trigeminal neuralgia: a nationwide population-based retrospective cohort study. *The Journal of Headache and Pain*, 16, 64. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0548-y>

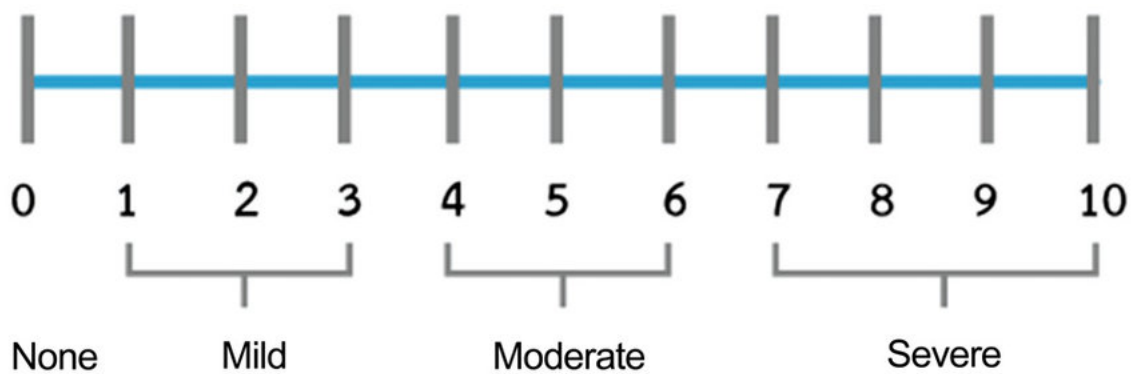
Bilag

Bilag 1: Billede på forsiden.



<https://cphosteopati.com/behandling/trigeminus/>

Bilag 2: Numeric rating scale (NRS).



<https://lex.dk/smertemåling>

Bilag 3: EQ-5D-5L.

Under hver overskrift bedes du sætte kryds i DEN kasse, der bedst beskriver dit helbred I DAG.

BEVÆGELIGHED

- | | |
|--|--------------------------|
| Jeg har ingen problemer med at gå omkring | ☐ |
| Jeg har lidt problemer med at gå omkring | ☐ |
| Jeg har moderate problemer med at gå omkring | ☐ |
| Jeg har store problemer med at gå omkring | ☐ |
| Jeg kan ikke gå omkring | ☐ |

PERSONLIG PLEJE

- | | |
|--|--------------------------|
| Jeg har ingen problemer med at vaske mig eller klæde mig på | ☐ |
| Jeg har lidt problemer med at vaske mig eller klæde mig på | ☐ |
| Jeg har moderate problemer med at vaske mig eller klæde mig på | ☐ |
| Jeg har store problemer med at vaske mig eller klæde mig på | ☐ |
| Jeg kan ikke vaske mig eller klæde mig på | ☐ |

SÆDVANLIGE AKTIVITETER (fx. arbejde, studie, husarbejde, familie- eller fritidsaktiviteter)

- | | |
|--|--------------------------|
| Jeg har ingen problemer med at udføre mine sædvanlige aktiviteter | ☐ |
| Jeg har lidt problemer med at udføre mine sædvanlige aktiviteter | ☐ |
| Jeg har moderate problemer med at udføre mine sædvanlige aktiviteter | ☐ |
| Jeg har store problemer med at udføre mine sædvanlige aktiviteter | ☐ |
| Jeg kan ikke udføre mine sædvanlige aktiviteter | ☐ |

SMERTER / UBEHAG

- | | |
|---------------------------------------|--------------------------|
| Jeg har ingen smerter eller ubehag | ☐ |
| Jeg har lidt smerter eller ubehag | ☐ |
| Jeg har moderate smerter eller ubehag | ☐ |
| Jeg har stærke smerter eller ubehag | ☐ |
| Jeg har ekstreme smerter eller ubehag | ☐ |

ANGST / DEPRESSION

- | | |
|--|--------------------------|
| Jeg er ikke ængstelig eller deprimeret | ☐ |
| Jeg er lidt ængstelig eller deprimeret | ☐ |
| Jeg er moderat ængstelig eller deprimeret | ☐ |
| Jeg er meget ængstelig eller deprimeret | ☐ |
| Jeg er ekstremt ængstelig eller deprimeret | ☐ |

2

Denmark (Danish) © 2009 EuroQol Group EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

<https://lungemedicin.dk/wp-content/uploads/2021/06/EQ-5D-5L-dansk-version-1.pdf>

Bilag 4: Budget

Budgettet er baseret på min forskerkontakts tidligere forskningsarbejde.

Udgifter	Beskrivelse	Beløb
Transportgodkendelse	Refusion til forsøgspersoner for transport til og fra forsøgssted (20 forsøgspersoner á 200 kr.).	4.000 kr.
Anmeldelse til Den Nationale Videnskabsetisk Komité (DNVK)	Gebyr for etisk godkendelse.	6.000 kr.
Probiotiske kosttilskud, (Symbioflor+)*	Indkøb til interventionsgruppen, $\frac{12 \text{ uger} \cdot 7 \frac{\text{dage}}{\text{uge}} \cdot 4 \frac{\text{kapsler}}{\text{dag}} \cdot 10 \text{ deltagere}}{250 \frac{\text{kapsler}}{\text{pakke}}} \cdot 323 \frac{\text{kr}}{\text{pakke}}$ https://www.webapoteket.dk/kosttilskud/maelkesyrebaakterier/maelkesyrebaakterier-til-daglig-brug/biosym-symbioflor-p-226862	3.230 kr.
Rekrutteringsmateriale	Tryk og distribution af plakater/flyvers, evt. annoncering.	1.000 kr.
Forskningsassistent	Hjælp til rekruttering, samtykke og dataregistrering (10 timer á 300 kr).	3.000 kr.
Uforventet udgifter	Buffer til uventede omkostninger (ekstra transport, materialer, software m.m.)	2.770 kr.
I alt		20.000 kr.

*Jeg kunne også have valgt nogle andre probiotiske kosttilskud. Symbioflor+ er anvendt her, da den passer ind i budgettet ift. pris.