

Schlußbericht

WIRKSAMKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT VON ÄTHERISCHEN PFLANZENÖLPRÄPARATIONEN BEI PRIMÄREN KOPFSCHMERZERKRANKUNGEN

SEKTION A:

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Oleum menthae piperitae im Vergleich mit Placebo, Paracetamol und der Kombination von Placebo und Paracetamol bei Kopfschmerz vom Spannungstyp

SEKTION B:

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Oleum menthae piperitae im Vergleich mit Placebo, Paracetamol und der Kombination von Placebo und Paracetamol bei Migräne

Fördernde Institution

Bundesministerium für Bildung und Wissenschaft, Forschung und Technologie

Projekträger

Deutsche Forschungsanstalt für Luft- und Raumfahrt
„Forschung im Dienste der Gesundheit“

Förderkennzeichen

01KT940/6

Projektleiter

Prof. Dr. med. Hartmut Göbel

Durchführende Institution

Algesimetrisches Labor
Klinik für Neurologie der Universität Kiel
Direktor: Prof. Dr.med. G. Deuschl
Niemannsweg 147
24105 Kiel

SEKTION A:

Wirksamkeit und Verträglichkeit von *Oleum menthae piperitae* im Vergleich mit Placebo, Paracetamol und der Kombination von Placebo und Paracetamol bei Kopfschmerz vom Spannungstyp

Seite 1 - 60

SEKTION B:

Wirksamkeit und Verträglichkeit von *Oleum menthae piperitae* im Vergleich mit Placebo, Paracetamol und der Kombination von Placebo und Paracetamol bei Migräne

Seite 61 - 112

**FÖRDERUNG VON FORSCHUNGS- UND ENTWICKLUNGSVORHABEN IM BEREICH DER
UNKONVENTIONELLEN MEDIZINISCHEN RICHTUNGEN NACH DER BEKANNTMACHUNG DES
BUNDESMINISTERIUMS FÜR FORSCHUNG UND TECHNOLOGIE VOM 1.12.1992**

PROJEKT

*WIRKSAMKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT VON ÄTHERISCHEN PFLANZENÖL-
PRÄPARATIONEN BEI PRIMÄREN KOPFSCHMERZERKRANKUNGEN*

SEKTION A

**WIRKSAMKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT VON OLEUM MENTHAE PIPERITAE IM VERGLEICH MIT
PLACEBO, PARACETAMOL UND DER KOMBINATION VON PLACEBO UND PARACETAMOL BEI
KOPFSCHMERZ VOM SPANNUNGSTYP**

**MONOZENTRISCHE, RANDOMISIERTE, PLACEBOKONTROLLIERTE DOPPELBLINDSTUDIE IM
CROSSOVER-WITHIN-SUBJECT-DESIGN, BEGINN JANUAR 1995, ABSCHLUß JUNI 1997**

Schlußbericht Sektion A

Projektleiter

Prof. Dr. med. Dipl.Psych. Hartmut Göbel

Klinik für Neurologie der Universität Kiel

Niemannsweg 147

24105 Kiel

Förderkennzeichen 01KT940/6

Projektträger

Deutsche Forschungsanstalt für Luft- und Raumfahrt

„Forschung im Dienste der Gesundheit“ des

Bundesministeriums für Forschung und Technologie

Südstraße 125

53175 Bonn

INHALTSVERZEICHNIS

1	ALLGEMEINE ANGABEN	6
2	ZUSAMMENFASSUNG.....	7
3	AUFGABENSTELLUNG	9
4	VORAUSSETZUNGEN ZUR VORHABENDURCHFÜHRUNG	10
5	KOPFSCHMERZ VOM SPANNUNGSTYP	11
5.1	Definition.....	11
5.2	Klassifikation	11
5.2.1	Episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp.....	11
5.2.2	Chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp	12
5.3	Epidemiologie.....	12
5.4	Ätiologische Faktoren.....	13
5.4.1	Störung der Kaufunktion (sog. „Oromandibuläre Dysfunktion“ oder „Myarthropathie“)	13
5.4.2	Medikamentenmißbrauch.....	14
5.4.3	Multifaktorielle Entstehung	14
5.4.4	Mehrere ursächliche Faktoren	14
5.5	Pathophysiologie	15
5.5.1	Pericraniale Muskelschmerzempfindlichkeit	15
5.5.2	Interaktion von peripheren und zentralen Mechanismen	15
5.6	Chronifizierung.....	16
5.7	Kombiniertes Auftreten mit anderen Kopfschmerzformen.....	16
5.8	Diagnose	16
5.9	Differentialdiagnose.....	17
5.10	Wissenschaftlicher Stand zur Therapie	18
5.10.1	Übersicht	18
5.10.2	Korrektur unrealistischer Ziele	20
5.10.3	Kontrolle des Medikamentenkonsums	20
5.10.4	Verhaltensmedizinische Maßnahmen	20
5.10.5	Physiotherapie.....	21
5.10.6	Medikamentöse Therapie des chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp.....	22
6	PFEFFERMINZÖL	23
6.1	Wirkmechanismen	23
6.2	Monographie Menthae piperitae aetheroleum	25
7	ZUSAMMENARBEIT MIT ANDEREN STELLEN.....	26

8	PLANUNG UND ABLAUF DES VORHABENS.....	27
8.1	Ziel der Studie	27
8.2	Studiendesign	27
8.2.1	Therapieschema der einzelnen Behandlungsphasen	27
8.2.2	Studienablauf und Meßzeitpunkte	28
8.2.3	Zeitplan.....	28
8.2.4	Untersuchungszeitraum pro Patient.....	28
8.3	Patienten	28
8.3.1	Einschlußkriterien.....	29
8.3.2	Ausschlußkriterien.....	29
8.3.3	Abbruchkriterien (Dropout).....	29
8.4	Begleitmedikation	30
8.5	Prüfpräparate.....	30
8.5.1	Zusammensetzung.....	30
8.5.2	Herstellung	31
8.5.3	Dosierung	31
8.5.4	Bisherige etablierte Anwendungsgebiete der Prüfmedikation.....	31
8.5.5	Kennzeichnung der Prüfmedikation	31
8.5.6	Beschriftung der Prüfmuster:	32
8.6	Wirksamkeitsparameter.....	33
8.7	Erfassung unerwünschter Ereignisse.....	34
8.8	Datenaufbereitung, Biometrie und Statistik	34
8.8.1	Fallzahlschätzung.....	34
8.8.2	Hauptthesen	35
8.8.3	Verwendete statistische Tests	35
8.8.4	Explorative Analysen	35
8.9	Aufklärung und Einverständniserklärung	35
8.10	Versicherung	35
8.11	Meldung an die Landesbehörde	35
8.12	Ethik-Kommission.....	36
8.13	Zweijährige Erfahrung des Leiters der Prüfung.....	36
8.14	Dokumentation des Datenmaterials	36
8.15	Aufbewahrung der Unterlagen.....	36
8.16	Datenschutz.....	36
8.17	Publikation	36
9	ERGEBNISSE.....	37
9.1	Patienten	37
9.2	Klinische Ausgangswerte	37

9.3	Hauptzielparameter (Responderrate)	39
9.4	Schmerzintensität	41
9.5	Veränderung der Schmerzintensität	45
9.6	Kopfschmerzbedingte Behinderung	48
9.7	Veränderung der kopfschmerzbedingten Behinderung	51
9.8	Ersatzmedikamente	54
9.9	Unerwünschte Ereignisse	55
10	DISKUSSION	56
11	SCHLUSSFOLGERUNG	57
12	LITERATURVERZEICHNIS	58

1 ALLGEMEINE ANGABEN

Projektleiter:	Hartmut Göbel
Akademische Grade	Dr. med., Dipl. Psych., Prof.
Aus-/Weiterbildung	Arzt für Neurologie Spezielle Schmerztherapie Diplom-Psychologe (Univ) Psychotherapie
Dienststellung	Oberarzt an der Klinik für Neurologie der Universität Kiel Leiter der Schmerzlinik Kiel
Geboren	22. Dezember 1957
Nationalität	Deutsch
Institution	Zentrum für Nervenheilkunde der Christian-Albrechts- Universität Kiel Klinik für Neurologie Niemannsweg 147 24105 Kiel
Telefon dienstlich	0431-5972603
Fax dienstlich	0431-5972603
Thema	Wirksamkeit und Verträglichkeit von ätherischen Pflanzenölpräparationen bei primären Kopf- schmerzerkrankungen
Kennwort	Ätherische Pflanzenöle
Fachgebiet	Neurologie
Arbeitsrichtung	Therapie von episodischen und chronischen Kopfschmerzerkrankungen
Beteiligte Mitarbeiter am Projekt	Prof. Dr.med. Günther Deuschl Prof. Dr. med. Dieter Soyka Dr. med. Mathias Dworschak Dr. med. Axel Heinze Dr. med. Alexander Lurch Dr. med. Henning Stolze
Statistische Analyse	Prof. Dr. Hartmut Göbel
Zeitdauer des Projektes	Januar 1995 – Juni 1997

2 ZUSAMMENFASSUNG

Aktuelle nationale und internationale epidemiologische Studien belegen übereinstimmend, daß primäre Kopfschmerzen wie die Migräne, der episodische und der chronische Kopfschmerz vom Spannungstyp in der Bevölkerung extrem häufig zu Behinderung sowohl der produktiven Leistungsfähigkeit als auch der Lebensqualität führen (25, 26, 32). Zur symptomatischen Behandlung werden bisher vorwiegend Analgetika in verschiedensten Zubereitungen eingesetzt. Die häufige und längerfristige Einnahme von Analgetika verbietet sich jedoch, da die Gefahr besteht, dadurch das Kopfschmerzleiden hinsichtlich Dauer und Frequenz bis hin zum medikamenteninduzierten, täglich auftretenden Dauerkopfschmerz zu verstärken. Vertäglichere alternative Therapiemöglichkeiten für dieses Volksleiden sind deshalb von größtem Interesse.

Der Einsatz von ätherischen Pflanzenölen, wie Pfefferminzöl, ist zur Linderung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp weit verbreitet; die Wirksamkeit ist aus der Erfahrungsmedizin überliefert. Ein wissenschaftlich begründete Evaluation der Wirksamkeit und der Verträglichkeit existiert jedoch bisher nicht. In dieser Studie sollte deshalb die klinische Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Pfefferminzöl (LI170) mit der konventionellen Analgetikatherapie (Paracetamol 1g) bei Kopfschmerz vom Spannungstyp verglichen werden. Die Patientenrekrutierung erfolgte auf der Basis der Kopfschmerzklassifikation der International Headache Society (20). Zur Kontrolle von konfundierenden Variablen berücksichtigte das Studiendesign aufwendige Kontrollmechanismen (Double-Dummy-Technik, Placebokontrolle, Vergleichssubstanz, Kombinationsbehandlung, doppelblindes Design, Randomisierung, Meßwiederholungsplan etc.). Insgesamt wurden die Effekte bei 420 Kopfschmerzepisoden bei 105 Patienten analysiert.

Als Ergebnis fand sich, daß Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung bei lokaler Applikation auf die schmerzhaften Areale der Stirn und der Schläfen zu einer im Vergleich zur Placebobehandlung hochsignifikanten Reduktion der Kopfschmerzen führt. Die Therapieeffekte haben ein klinisch bedeutsames Ausmaß. Bei 56% der Patienten stellt sich innerhalb von 4 Stunden eine klinisch bedeutsame Reduktion der Kopfschmerzen ein. Die entsprechenden Ergebnisse für Placebo betragen 30%, für Paracetamol 54% und für die Kombination von Paracetamol und Pfefferminzöl 67%. Die Kombinationsbehandlung aus Paracetamol und Pfefferminzöl ist der alleinigen Behandlung mit den Monopräparationen signifikant überlegen. Entsprechende Ergebnisse zeigen sich sowohl für die Reduktion der Schmerzintensität als auch für die kopfschmerzbedingte allgemeine Behinderung.

Als Schlußfolgerung kann festgestellt werden, daß bei nachgewiesener klinischer Wirksamkeit unter kontrollierten klinisch-experimentellen Bedingungen der Einsatz von 10%-igem Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung in der Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp *eine verträgliche und kostengünstige Alternative* zu den bisherigen therapeutischen Möglichkeiten darstellt. Pfefferminzöl ist der Standardmedikation Paracetamol *hinsichtlich Wirksamkeit und Schnelligkeit des Wirkeintrittes* in der Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp als alleinige Therapieform *ebenbürtig* und damit eine mögliche Ergänzung bzw. Erweiterung der bislang für die Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp zur Verfügung stehenden Möglichkeiten.

Nach den Studienergebnissen lassen sich bei kombiniertem Einsatz von Paracetamol mit Pfefferminzöl zusätzliche statistisch signifikante Therapieeffekte mit besonders ausgeprägter Reduzierung der *kopfschmerzbedingten Behinderung* erzielen. Damit eröffnet sich analog zur kombinierten Therapie der Migräne mit einem Antiemetikum und einem Analgetikum eine analoge Therapiestrategie bei Kopfschmerz vom Spannungstyp mit Applikation von Pfefferminzöl auf die schmerzhafte pericraniale Muskulatur und Einnahme eines Analgetikums zur besonders effektiven Therapie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp.

In Anbetracht der Tatsache, daß der Kopfschmerz vom Spannungstyp ein Prägnanztyp einer pathologischen Situation mit „Myalgien“ und „neuralgiformen“ Beschwerden gemäß der Monographie Pfefferminzöl (1) ist, diese Begriffe aber nicht moderner Terminologie entsprechen, sollte die Indikation „Kopfschmerz vom Spannungstyp“ nach zeitgemäßer internationaler Klassifikation zur eindeutigen Eingrenzung des Einsatzgebietes mit belegter Wirksamkeit spezifiziert werden.

3 AUFGABENSTELLUNG

Die Behandlung der Migräne und des Kopfschmerzes vom Spannungstyp ist, insbesondere bei häufigem Auftreten, schwierig, da sich zum einen die häufige Einnahme von Analgetika zur Kopfschmerzkupierung aufgrund möglicher gravierender Nebenwirkungen verbietet (29, 30), zum anderen die Gefahr eines medikamenten-induzierten Dauerkopfschmerzes besteht. Darüber hinaus ist aus aktuellen Therapiestudien ersichtlich, daß selbst neueste Therapieentwicklungen bei einem Teil der von Kopfschmerz vom Spannungstyp oder Migräne betroffenen Menschen keine ausreichende Wirksamkeit entfalten. Berücksichtigt man weiterhin, daß 85 % der rund 3,4 Milliarden Analgetika-Einzeldosierungen im Zuge einer Selbstmedikation gekauft werden und daß der Kopfschmerz in der Rangreihe der Anwendungsgebiete bei den Selbstmedikations-Patienten mit *deutlichem Abstand an erster Stelle* steht, gilt es nach möglichen Therapie-Alternativen zur Attackenkupierung zu suchen, die auch für eine Dauertherapie geeignet sind (16).

Eine mögliche Ergänzung der bislang für diese Indikation zur Verfügung stehenden, jedoch im Hinblick auf eine Dauertherapie nur eingeschränkt empfehlenswerten Analgetika, könnte aus dem Bereich der Phytotherapie kommen (2). Erfahrungs- wie auch Schulmedizin nutzen seit vielen Jahren die analgetische Wirkung ätherischer Öle wie z. B. Pfefferminz- und Eukalyptusöl zur Behandlung verschiedener Schmerzzustände. Kontrollierte klinische Studien zum Nachweis der analgetischen Wirksamkeit von Ölen bei Spannungskopfschmerz und Migräne liegen trotz der breiten Anwendung ätherischer Pflanzenöle durch die Bevölkerung bislang nicht vor.

In diesem Ergebnisbericht werden in der *Sektion A* die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Pfefferminzöl zur Behandlung des *Kopfschmerz vom Spannungstyp* beschrieben. In der *Sektion B* werden die Studienergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pfefferminzöl in der Behandlung der *Migräne* dargestellt.

4 VORAUSSETZUNGEN ZUR VORHABENDURCHFÜHRUNG

Ein wissenschaftliche Schwerpunkt der Schmerzforschungsgruppe der Klinik für Neurologie der Christian-Albrechts-Universität Kiel liegt auf dem Gebiet der Kopfschmerzforschung. Die Entwicklung, Evaluation und Anwendung von mehrdimensionalen klinischen und experimentell-algesimetrischen und neurophysiologischen Methoden ist dabei ein besonderer Schwerpunkt. Außerdem wurden umfangreiche Untersuchungen zu Wirkmechanismen psychotroper und neurotroper Substanzen in der Therapie von Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems durchgeführt. Weitere Forschungsschwerpunkte sind die Klassifikation und die Epidemiologie neurologischer Erkrankungen in Zusammenarbeit mit der International Headache Society und der Weltgesundheitsorganisation. Die sozioökonomische Auswirkung von epidemiologisch besonders bedeutsamen neurologischen Erkrankungen und Laienkonzepte zu diesen Krankheitsbildern sind weitere Forschungsgebiete.

Der Forschungsgruppe ist die 1983 gegründete neurologische Schmerzzambulanz der Klinik für Neurologie der Christian-Albrechts-Universität Kiel angeschlossen. In dieser werden jährlich regional und überregional ca. 4000 Patienten mit chronischen Schmerzkrankungen behandelt. Aus dieser Tätigkeit entwickelte sich auch das Modellprojekt der neurologisch-verhaltensmedizinischen Schmerzklinik Kiel in Kooperation mit der AOK Schleswig-Holstein und der Christian-Albrechts-Universität Kiel.

Leiter der Forschungsgruppe ist Prof. Dr. med. Dipl. Psych. Hartmut Göbel. Die statistische und die methodische Ausbildung erfolgte während des Psychologiestudiums, das parallel zum Medizinstudium absolviert wurde. Die Studien wurden durch Stipendien der Studienstiftung des Deutschen Volkes und des Cusanuswerkes gefördert. Die Ausbildung in Neurophysiologie erfolgte am Institut für Physiologie der Universität Würzburg bei Prof. Dr. R. F. Schmidt und Prof. Dr. W. Westphal. Dort wurde auch die medizinische Dissertation zur Entwicklung und Anwendung von experimentellen Methoden zur Schmerzmessung durchgeführt (summa cum laude). Die klinische psychiatrische Weiterbildung erfolgte an der Abteilung Psychiatrie II der Universität Ulm bei Prof. Dr. R. Schüttler, die neurologische Ausbildung bei Prof. Dr. D. Soyka an der Klinik für Neurologie der Universität Kiel.

Im Jahre 1992 erfolgte die Habilitation zum Thema „Schmerzmessung“. Das Publikationsverzeichnis umfaßt 200 Aufsätze, 9 Monographien, 5 Patentschriften, 2 Computerprogramm Pakete und 230 Vorträge.

Die Forschungsarbeiten wurden mit mehreren nationalen und internationalen Preisen ausgezeichnet, dem „Preis der Gedenkjahrstiftung für Wissenschaft“, dem „Medtronic-Stipendium“, dem „Deutschen Förderpreis für Schmerzmessung“, dem Preis der Medizinischen Gesellschaft, dem „Janssen Kopfschmerzpreis“ und dem „Rudolf-Frey-Preis“. Vorarbeiten auf dem Gebiet zur experimentell-algesimetrischen Analyse der Effekte von ätherischen Pflanzenölen an Gesunden wurden von der Deutschen Gesellschaft für Phytotherapie mit dem R.-F.-Weiß-Preis 1993 ausgezeichnet.

Weitere Vorarbeiten sind Tätigkeiten in wissenschaftlichen Gesellschaften, insbesondere in der „Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes“ als Vorsitzender der Arbeitskreise „Neurologische Schmerztherapie“ und „Schmerzmessung“ und in der „Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft“ als Generalsekretär und Vizepräsident. Tätigkeiten im internationalen Bereich sind u.a. die Entwicklung des „ICD-10 Guide for Headache“ der World Health Organization, die Mitwirkung an internationalen Konsensuskonferenzen zur Kopfschmerztherapie des NIH und der International Headache Society.

5 KOPFSCHMERZ VOM SPANNUNGSTYP

5.1 DEFINITION

Der episodische Kopfschmerz vom Spannungstyp äußert sich durch wiederkehrende Kopfschmerzen, die Minuten oder Tage dauern können. Der Schmerz ist typischerweise drückend oder ziehend, von leichter bis mäßiger Intensität, beidseitig lokalisiert und verstärkt sich nicht bei üblicher körperlicher Aktivität. Übelkeit fehlt, Photophobie oder Phonophobie können vorhanden sein.

Der chronische Kopfschmerz vom Spannungstyp besteht an wenigstens 15 Tagen pro Monat innerhalb eines Zeitraumes von wenigstens 6 Monaten. Der Kopfschmerz ist drückend bis ziehend, in der Intensität leicht bis mäßig, beidseitig lokalisiert und verstärkt sich nicht bei üblicher körperlicher Aktivität. Übelkeit, Photophobie oder Phonophobie können vorkommen.

Früher verwendete Begriffe: Spannungskopfschmerz, Muskelkontraktionskopfschmerz, psychomyogener Kopfschmerz, streßabhängiger Kopfschmerz, gewöhnlicher Kopfschmerz, essentieller Kopfschmerz, idiopathischer Kopfschmerz und psychogener Kopfschmerz.

5.2 KLASSIFIKATION

Nachfolgende Klassifikation des Kopfschmerzes vom Spannungstyp beruht auf der Klassifikation der International Headache Society (20) und der Weltgesundheitsorganisation:

5.2.1 Episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp

Diagnostische Kriterien:

- A. Wenigstens 10 vorangegangene Kopfschmerzepisoden entsprechend den unter B-D aufgeführten Bedingungen. Zahl der Kopfschmerztage weniger als 180/Jahr bzw. weniger als 15/Monat.
- B. Kopfschmerzdauer zwischen 30 Minuten und 7 Tagen.
- C. Wenigstens zwei der nachfolgend angeführten Schmerzcharakteristika:
 1. Schmerzqualität drückend bis ziehend, nicht pulsierend.
 2. Leichte bis mäßige Schmerzintensität, die übliche körperliche Aktivität allenfalls behindert, aber nicht unmöglich macht.
 3. Beidseitige Lokalisation
 4. Keine Verstärkung durch Treppensteigen oder sonstige vergleichbare körperliche Aktivitäten.
- D. Beide nachfolgend angeführten Bedingungen:
 1. Keine Übelkeit oder Erbrechen (Appetitlosigkeit kann vorkommen).
 2. Photophobie und Phonophobie fehlen, eine von beiden kann vorhanden sein.
- E. Wenigstens eine der nachfolgend angeführten Bedingungen:
 1. Vorgeschichte, körperliche und neurologische Untersuchung geben keinen Hinweis auf eine der Erkrankungen, die in den Gruppen 5 - 11¹ aufgelistet sind.

¹ Bei den Gruppen 5-11 handelt es sich um Diagnosegruppen sekundärer Kopfschmerzarten des Klassifikationscodes der International Headache Society (20).

2. Vorgeschichte und/oder körperliche und/oder neurologische Untersuchung lassen an eine derartige Erkrankung denken, die aber durch ergänzende, weiterführende Untersuchungen ausgeschlossen wird.
3. Eine Erkrankung aus den Gruppen 5 - 11 liegt vor, aber die Attacken des Kopfschmerzes vom Spannungstyp sind nicht erstmalig in einer engen zeitlichen Verbindung mit dieser Erkrankung aufgetreten.

5.2.2 Chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp

Diagnostische Kriterien:

A. Durchschnittliche Kopfschmerzhäufigkeit wenigstens 15 Tage/Monat bzw. 180Tage/Jahr über wenigstens 6 Monate hinweg mit den Kriterien, die unter B-D angeführt sind.

B. Wenigstens zwei der nachfolgend angeführten Schmerzcharakteristika:

1. Drückender oder ziehender Schmerz.
2. Leichte bis mäßige Schmerzintensität, die tägliche Aktivitäten beeinträchtigen kann, aber nicht völlig unmöglich macht.
3. Beidseitige Lokalisation.
4. Keine Verstärkung durch Treppensteigen oder ähnliche körperliche Aktivitäten.

C. Beide nachfolgend angeführten Bedingungen:

1. Kein Erbrechen.
2. Nicht mehr als eine der nachfolgend angeführten Bedingungen: Übelkeit, Photophobie oder Phonophobie.

D. Wenigstens eine der nachfolgend angeführten Bedingungen:

1. Vorgeschichte, körperliche und neurologische Untersuchung geben keinen Hinweis auf eine der Erkrankungen, die in den Gruppen 5-11 aufgelistet sind.
2. Vorgeschichte und/oder körperliche und/oder neurologische Untersuchung lassen an eine derartige Erkrankung denken, die aber durch ergänzende, weiterführende Untersuchungen ausgeschlossen wird.
3. Eine Erkrankung aus den Gruppen 5-11 liegt vor, aber die Attacken des Kopfschmerzes vom Spannungstyp sind nicht erstmalig in einer zeitlichen Verbindung mit dieser Erkrankung aufgetreten.

5.3 EPIDEMIOLOGIE

Aus den verschiedenen internationalen epidemiologischen Studien ergibt sich, daß *zwischen 40 % und 90 %* der Bevölkerung an *episodisch auftretendem Kopfschmerz vom Spannungstyp* leidet. *3 %* der deutschen Bevölkerung leidet an Kopfschmerzen vom Spannungstyp *an mehr als der Hälfte der Tage*. Der *Kopfschmerz vom Spannungstyp* ist mit Abstand die *häufigste Kopfschmerzform* und zählt zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt. Diese Kopfschmerzerkrankung hat *erhebliche Auswirkungen auf den Lebensablauf* der Betroffenen und verursacht *enorme soziale Kosten*. In einer dänischen Studie wird geschätzt, daß der Arbeitszeitverlust durch die Migräne 270 Arbeitstage pro tausend Beschäftigte pro Jahr beträgt. Die entsprechende Zahl für den Kopfschmerz vom Spannungstyp ist erheblich größer und liegt bei *920 Tagen pro tausend Arbeitnehmer pro Jahr* (9, 25, 26, 32).

5.4 ÄTIOLOGISCHE FAKTOREN

Die Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft zum Kopfschmerz vom Spannungstyp (20) ermöglicht, einen *ursächlichen* Faktor für das Kopfschmerzgeschehen anzugeben. Neun unterschiedliche Bedingungen des Kopfschmerzes vom Spannungstyp werden differenziert:

1. *Kein ursächlicher Faktor feststellbar*
2. *Mehr als ein Faktor der unter 2 - 9 aufgelisteten Bedingungen (Listung in der Reihenfolge der Bedeutung)*
3. *Oromandibuläre Dysfunktion*
4. *Psycho-sozialer Streß*
5. *Angst*
6. *Depression*
7. *Kopfschmerz als Vorstellung oder Idee*
8. *Muskulärer Streß*
9. *Mißbrauch von Medikamenten gegen Kopfschmerz vom Spannungstyp*
10. *Eine der Erkrankungen, die in den Gruppen 5 bis 11 der IHS-Klassifikation² aufgelistet sind*

Die Faktoren umfassen ganz unterschiedliche Aspekte und erstrecken sich von *primär organischen Bedingungen* bis hin zu *komplexen psychischen Störungen*. Ob diese Bedingungen tatsächlich entscheidend für die Vielzahl der verschiedenen klinischen Kopfschmerzprobleme sind, muß derzeit offen bleiben. Derzeit sind diese Faktoren mehr als *Diskussionsgrundlage* denn als definitive Ursachen des Kopfschmerzgeschehens zu verstehen.

Die Bedingungen zeigen jedoch, daß der Kopfschmerz vom Spannungstyp nicht nur ein *primäres* Kopfschmerzgeschehen darstellt, sondern auch als *sekundärer Kopfschmerz* auftreten kann. Aus diesem Grunde ist es notwendig, eine eingehende körperliche Untersuchung durchzuführen und solche ursächlichen Bedingungen ggf. aufzudecken.

Trotz eingehender Analyse findet sich bei vielen Patienten *kein* ätiologisch faßbarer Grund. Auch bei diesen Patienten sind pathophysiologische Mechanismen am Wirken, die offensichtlich noch *nicht bekannt* oder aufgrund mangelnder Kenntnisse derzeit *nicht auffindbar* sind. Darüber hinaus ist es möglich, daß diese Kopfschmerzen durch Veränderungen im Zentralnervensystem entstehen, die durch periphere Parameter derzeit *nicht erfaßt* werden können.

5.4.1 Störung der Kaufunktion (sog. „Oromandibuläre Dysfunktion“ oder „Myarthropathie“)

Die Regulierung der Kiefer- und Kaubewegungen erfordert besonders *eingehende und differenzierte Steuerungsvorgänge* seitens des Zentralnervensystems. Bei Störungen der Kieferfunktion werden *permanent Gegenregulationsmaßnahmen* seitens des Zentralnervensystems erforderlich. Solche Störungen machen sich bemerkbar durch Kiefergelenkgeräusche bei Bewegungen des Kauapparates oder durch eingeschränkte Bewegungsfähigkeit der Kiefer. Auch Schmerzen bei Bewegungen des Kiefers,

² Bei den Gruppen 5-11 handelt es sich um Diagnosegruppen sekundärer Kopfschmerzarten des Klassifikationscodes der International Headache Society (20).

Zähneknirschen und permanentes starkes Zusammenbeißen der Zähne können entsprechende Störungen bedingen. Völlig offen ist hier jedoch, ob die Kopfschmerzen die Folge oder die Ursache solcher Fehlfunktionen sind. Interessanterweise zeigen sich keine Unterschiede zwischen der Häufigkeit der oromandibulären Dysfunktion in der Gruppe von Menschen, die an Migräne, an Kopfschmerz vom Spannungstyp oder überhaupt nicht an Kopfschmerzen leiden. Allerdings findet sich bei Betrachtung von *Patienten mit chronischem Kopfschmerz vom Spannungstyp*, daß *einzelne Symptome* der oromandibulären Dysfunktion *signifikant häufiger* auftreten als bei Patienten, die keinen Kopfschmerz vom Spannungstyp aufweisen.

5.4.2 Medikamentenmißbrauch

Bestimmte Mengen von Schmerz- oder Beruhigungsmitteln können ebenfalls zu einer Störung zentraler Steuerungsvorgänge führen. Folgende Mengen können als *Schwellendosis* angesehen werden (20):

- Mehr als 45 g Acetylsalicylsäure pro Monat (d.h. regelmäßig ca. 3 Tabletten pro Tag).
- Mehr als 45 g Paracetamol pro Monat (d.h. regelmäßig ca. 3 Tabletten pro Tag).
- Opioidhaltige Schmerzmittel (z.B. Morphin): Mehr als zweimalige Einnahme pro Monat.
- Benzodiazepinhaltige Beruhigungsmittel: Mehr als 300 mg pro Monat (d.h. ca. 3 Tabletten pro Tag).

Die angegebenen Mengen dürfen *nicht als individuell verbindlich* angesehen werden. Bei einzelnen Patienten können bereits wesentlich geringere Mengen mit einem Kopfschmerz vom Spannungstyp einhergehen. Dies trifft insbesondere zu, wenn Medikamente eingenommen werden, die in einer Kapsel gleich mehrere Wirkstoffe enthalten, sogenannte *Kombinationspräparate*. Diese Medikamente sind besonders in der Lage, Kopfschmerz vom Spannungstyp auszulösen (31). Aus diesem Grunde sollten solche Kombinationspräparate prinzipiell *nicht* verordnet oder eingenommen werden. Darüber hinaus gibt es bis heute keinen Beweis, daß Kombinationspräparate eine bessere klinische Wirksamkeit haben als ausreichend dosierte Monopräparate.

5.4.3 Multifaktorielle Entstehung

Der Kopfschmerz vom Spannungstyp kann *eine Vielzahl unterschiedlicher ursächlicher Faktoren* besitzen. Die vielfältigen Funktionen des peripheren und des zentralen Nervensystems können auf den verschiedensten Ebenen gestört oder überansprucht sein. Aus diesem Grunde ist häufig eine *multifaktorielle Genese* des Kopfschmerzes vom Spannungstyp anzunehmen, und es ist sehr schwer, einen einzelnen Faktor abzugrenzen.

5.4.4 Mehrere ursächliche Faktoren

Als ursächlicher Faktor läßt sich beim *chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp* bei nahezu 50 % der Patienten ein *Medikamentenmißbrauch* feststellen (31). Darüber hinaus entstehen entweder primär oder sekundär aufgrund der Kopfschmerzproblematik eine Reihe von *psychischen Problemen*. *Depressivität, Schlafstörungen, Angst und sozialer Rückzug* sind die häufigsten psychischen Auffälligkeiten bei diesen Patienten. Aus diesem Grunde ist es unbedingt erforderlich, daß im ärztlichen Gespräch solche Bedingungen analysiert und einer spezifischen Therapie zugeführt werden. In neueren Studien konnte gezeigt werden, daß *mehr als zwei Drittel der betroffenen Patienten ausgeprägte psychische Störungen aufweisen*.

5.5 PATHOPHYSIOLOGIE

5.5.1 Pericraniale Muskelschmerzempfindlichkeit

Der Kopfschmerz vom Spannungstyp wird mit *einer Erkrankung der pericranialen Muskeln und Sehnen* in Verbindung gebracht. Es wird eine *Subdifferenzierung* des Kopfschmerzes vom Spannungstyp in Formen, die *mit einer Störung der pericranialen Muskulatur* und in Formen, die *nicht mit einer entsprechenden Störung der pericranialen Muskulatur* einhergehen, vorgenommen.

Als wesentliche Voraussetzung für die Unterscheidung gibt die Klassifikation die *manuelle Palpation* oder die Untersuchung der Schmerzempfindlichkeit der pericraniellen Muskulatur mit einem *Druckalgotometer* an. Darunter versteht man ein geeichtes Gerät zur *mechanischen Induktion von Schmerz*, z.B. mit einem Druckstempel. Als apparativer Zusatzparameter wird auch eine *erhöhte elektromyographische Aktivität in der pericranialen Muskulatur* im Ruhezustand oder während Provokationstests angegeben. Durch diese Subdifferenzierung ist eine intensive Stimulation von Untersuchungen erfolgt, auf deren Basis neue pathophysiologische Erkenntnisse gewonnen werden konnten. Nach neueren Studien haben 50 % bis 65 % der Patienten, die an einem episodischen Kopfschmerz vom Spannungstyp erkrankt sind, eine erhöhte Muskelschmerzempfindlichkeit der pericranialen Muskulatur (Myalgien). Die Unterscheidung zwischen einer normalen und gestörten pericranialen Muskelfunktion ist *aus pathophysiologischer Sicht* von großer Bedeutung, da es dadurch möglich ist, Subgruppen von Patienten zu differenzieren, bei denen die Kopfschmerzen durch unterschiedliche pathogenetische Bedingungen generiert werden (5, 7).

5.5.2 Interaktion von peripheren und zentralen Mechanismen

Es ist davon auszugehen, daß die pathophysiologische Kette durch initiale *Mikroläsionen* im Muskel, insbesondere durch eine *Drosselung der muskulären Mikrozirkulation* bedingt wird. Eine Mikroläsion muß nicht per se zu einem pathologischen Zustand führen, sondern kann durch Reparaturmechanismen ausgeglichen werden. Von therapeutischer Bedeutung ist, daß *periphere Reparaturmechanismen in der Initialphase* des klinischen Beschwerdebildes wahrscheinlich *spätere sekundäre Veränderungen im Zentralnervensystem* verhindern können. Dies begründet die Forderung nach einem möglichst schnellen Eingreifen in den pathophysiologischen Mechanismus. Werden quantitativ räumlich und zeitlich übermäßig bestehende Mikroläsionen nicht eliminiert, wird eine *Veränderung der Schmerzmodulation* im Bereich des Rückenmarkes und des Hirns in Gang gesetzt. Die *supraspinale Sensibilisierung* für Schmerzreize scheint dabei die bedeutendste Bedingung für die *Entwicklung eines chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp* zu sein.

Warum es zu einer *erhöhten Zahl von Mikroläsionen* im Muskel kommt, kann *ganz unterschiedliche Gründe* haben. Ein *übermäßiger muskulärer Streß* durch ungünstige muskuläre Belastung aufgrund äußerer Umstände, wie z. B. ungünstige oder langandauernde Arbeitsposition, ist dabei eine Möglichkeit. *Streß, Angst und andere psychische Faktoren* können durch Muskelanspannung ebenso zu peripheren Mikroläsionen im Muskel beitragen oder sie gänzlich bedingen. Die Muskelkontraktion steht primär unter zentraler Kontrolle, und *eine unzureichende Innervation des Bewegungsapparates aufgrund fehlerhafter zentraler Ansteuerung ist Hauptbeeinflussungsquelle für die inadäquate Muskelfunktion*.

Ein mehrfach reproduzierter empirischer Beleg für diese Annahme ist ein gestörtes Verhalten antinozizeptiver Hirnstammreflexe bei Patienten mit chronischem Kopfschmerz vom Spannungstyp. Es kann daher angenommen werden, daß durch *eine erhöhte Aktivierung aus der Peripherie*, wie z. B. durch muskulären Streß oder aber durch *eine erhöhte zentrale efferente Aktivität*, z. B. in Form von psychischem Streß, Depressivität etc.,

ein *erhöhter Einfluß auf die im Reflexbogen beteiligten Hirnstammstrukturen* ausgeübt wird. Die Folge dieser verstärkten afferenten und efferenten Aktivierung kann eine *Hemmung der inhibitorischen Hirnstammneurone* sein. Diese hemmenden Hirnstammneurone werden im *periaquadrakalen Grau und im Nucleus raphe magnus* vermutet, die mit dem antinozizeptiven System in Verbindung gebracht werden. Eine solche permanente Aktivierung mit Hemmung der inhibitorischen Interneurone im antinozizeptiven System kann für das *primäre Kopfschmerzgeschehen* verantwortlich gemacht werden (9, 24, 28).

5.6 CHRONIFIZIERUNG

Der *episodische Kopfschmerz vom Spannungstyp* kann bei Vorliegen der ätiologischen Faktoren bei sonst völlig gesunden Menschen auftreten. Die Kopfschmerzepisode ist dabei Ausdruck einer zeitweisen Störung der normalen Nozizeption und deren zentraler Kontrollmechanismen aufgrund vorübergehender unphysiologischer Beanspruchung. Initial scheint dabei ein erhöhter peripherer nozizeptiver Input aus überanspruchten pericranialen Muskeln, z.B. bei übermäßiger Belastung oder mangelnden Ruhephasen, verantwortlich zu sein. Psychische Faktoren können dabei entweder zu einer erhöhten Muskelanspannung beitragen oder durch eine Sensibilisierung peripherer und zentraler nozizeptiver Mechanismen die Schmerzempfindlichkeit erhöhen.

Kommen Reparaturmechanismen nicht zum Tragen oder stellen sich Kopfschmerzepisoden wiederholt in kurzen Zeitabständen ein, wird eine zunehmende Dauersensibilisierung im myofascialen Gewebe induziert. Die erhöhte Aktivierung könnte zu einer konstanten Langzeitaktivierung nozizeptiver Neurone und zu einer permanenten Blockierung inhibitorischer antinozizeptiver Mechanismen führen. Eine Daueraktivierung zentraler nozizeptiver Neurone könnte dann die Bedingung für einen *chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp* sein. Periphere sowie zentrale sensorische als auch motorische Mechanismen könnten somit im Einzelfall mit völlig unterschiedlicher Gewichtung das chronische Kopfschmerzgeschehen bedingen.

5.7 KOMBINIERTES AUFTRETEN MIT ANDEREN KOPFSCHMERZFORMEN

50 % der Menschen, bei denen die Kriterien des Kopfschmerzes vom Spannungstyp erfüllt sind, geben an, *ausschließlich nur an dieser einen Kopfschmerzform zu leiden*. Bei der anderen Hälfte der Menschen bestehen zusätzlich eine oder mehrere andere Kopfschmerzformen. Bei *jungen Menschen* muß ganz besonders sorgfältig *nach dem Vorliegen von mehreren Kopfschmerzformen* gefragt werden muß. Die isolierte Einteilung der Betroffenen nach einer einzelnen Kopfschmerzform wird in den meisten Fällen nicht zu einem gewünschten Therapieerfolg führen, da der überwiegende Teil der Patienten an mehr als an einer Kopfschmerzerkrankung leidet und entsprechend jede Kopfschmerzform spezifisch behandelt werden muß.

5.8 DIAGNOSE

Die Kopfschmerzmerkmale sind *relativ unspezifisch* und können prinzipiell *auch bei symptomatischen Kopfschmerzformen* vorhanden sein. Tatsächlich muß deshalb beim Kopfschmerz vom Spannungstyp eine sehr sorgfältige *allgemeine* und *neurologische* Untersuchung vorgenommen werden. Von ganz entscheidender Bedeutung für die Diagnose ist der *Ausschluß einer organischen Erkrankung*.

Die Diagnose eines Kopfschmerzes vom Spannungstyp kann nur *nach einer sorgfältigen körperlichen Untersuchung* durch einen Arzt gestellt werden. Allein aufgrund des häufigen Auftretens ist man in den meisten Fällen schon durch die Angaben des Patienten in der Lage, die richtige Diagnose zu stellen. Ein wichtiges Hilfsmittel dazu sind die Angaben in

einem von Patienten regelmäßig geführten Kopfschmerzkalender (z.B. *Kieler Kopfschmerzkalender* und *Kieler Kopfschmerzfragebogen*). Erst wenn der ärztliche Untersuchungsbefund Hinweise für andere Kopfschmerzformen erbringt, müssen im Einzelfall zusätzliche Untersuchungsverfahren, wie z.B. ein Computertomogramm oder ein EEG veranlaßt werden.

Besondere Aufmerksamkeit muß immer dann aufgewendet werden, wenn die Kopfschmerzen sich *in den letzten Wochen oder Monaten geändert* haben. Dies gilt insbesondere bei einer *kontinuierlichen Zunahme der Kopfschmerzhäufigkeit und der Kopfschmerzintensität*. Auch Begleitsymptome, wie *Muskel- oder Gelenkschmerzen, Schwindel, Gangstörungen, zunehmende Müdigkeit, Konzentrationsverlust oder Erbrechen* müssen immer eine intensive und sorgfältige körperliche und neurologische Untersuchung veranlassen.

Die häufigste Bedingung für die Entstehung eines Kopfschmerzleidens im Sinne eines *chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp* ist ein *Medikamentenmißbrauch bei primär episodischem Kopfschmerzgeschehen*. Ein solches Kopfschmerzleiden ist leicht *durch die Erfassung der Tage pro Monat, an denen Kopfschmerzmedikamente eingenommen werden*, aufzuzeigen. Liegen *mehr als 10 Tage pro Monat* vor, ist die Wahrscheinlichkeit eines medikamenteninduzierten oder durch Medikamente unterhaltenen Kopfschmerzgeschehens sehr hoch (31).

5.9 DIFFERENTIALDIAGNOSE

Rein quantitativ sind Kopfschmerzen aufgrund eines Hirntumors im Hinblick auf die große Zahl von Kopfschmerzleiden extrem selten. Andererseits äußern sich Tumorleiden im Bereich des Zentralnervensystems in fast der Hälfte der Fälle u.a. auch durch Kopfschmerzen. Dies gilt ganz besonders bei Kindern, bei denen nahezu zwischen 90 % und 100 % der Betroffenen über *Kopfschmerzen als frühes Warnsymptom von Hirntumoren* klagen. Die *Charakteristika* des Kopfschmerzes entsprechen zunächst *weitgehend den Kriterien des Kopfschmerzes vom Spannungstyp*. Hinzu kommt jedoch, daß der Kopfschmerz *beim Aufstehen aus einer liegenden Position*, z.B. am Morgen beim Aufstehen oder auch während des Tages nach einem Mittagsschlaf, *verstärkt* auftreten kann und zusätzlich *Begleitstörungen* wie Erbrechen und Übelkeit mit dem Kopfschmerzgeschehen einhergehen. Besonders *wahrscheinlich* wird die Diagnose, wenn das Kopfschmerzleiden *erst seit einigen Wochen besteht und kontinuierlich von Woche zu Woche im Ausmaß zunimmt* und schließlich dann auch noch bei der neurologischen Untersuchung entsprechende neurologische Ausfälle aufgedeckt werden können.

Kopfschmerz nach *Schädelverletzungen* kann ebenfalls in Form eines Kopfschmerzes vom Spannungstyp auftreten.

Gefäßstörungen sind häufig Ursache für Kopfschmerz vom Spannungstyp als Symptom. Ursachen können *Infarkte, Blutungen, Gefäßfehlbildungen, Gefäßentzündungen, Thrombosen* oder *Blutdrucksteigerungen* sein. Im Gegensatz zur allgemeinen Annahme ist niedriger Blutdruck selten Ursache von Kopfschmerzen.

Die *Halswirbelsäule* wird *fälschlicherweise* als häufige Ursache von Kopfschmerz vom Spannungstyp angesehen. Degenerative Veränderungen der Halswirbeläule können bei vergleichbaren kopfschmerzfreen Personen in *gleicher Häufigkeit* gefunden werden wie bei Kopfschmerzpatienten. Der sehr seltene durch die Halswirbelsäule verursachte Kopfschmerz (sog. cervikogener Kopfschmerz) äußert sich *durch die einseitige Lokalisation im Nacken und Hinterkopf* und kann *durch spezifische Bewegungen ausgelöst* werden. Es bestehen *Bewegungseinschränkungen* gegen aktive und passive Bewegungen und eine *erhöhte Schmerzüberempfindlichkeit* der Muskulatur.

Akute oder *chronische Infektionen* können ebenfalls Ursache für Kopfschmerz vom Spannungstyp als Symptom sein. Die *akute Nasennebenhöhlenentzündung (Sinusitis)* ist

häufige Quelle dieser Kopfschmerzen. Die chronische Sinusitis dagegen verursacht kein dauerndes Kopfschmerzleiden. Operative Eingriffe bei einer chronischen Sinusitis zur Therapie der Kopfschmerzen erbringen in der Regel *keine* Besserung. Auch Stoffwechselstörungen, wie z.B. bei Sauerstoffmangel oder *bei Dialyse* können zur Entstehung von Kopfschmerzen vom Spannungstyp als Symptom beitragen.

Bei der Ursachenfindung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp ist von entscheidender Bedeutung, daß sowohl *primäre* Kopfschmerzen (d.h. die Kopfschmerzen sind die Erkrankung selbst) als auch *sekundäre* Kopfschmerzen (d.h. die Kopfschmerzen sind Symptom einer anderen Erkrankung) vorliegen können und darüber hinaus *nicht nur ein Kopfschmerzleiden* vorhanden sein muß, sondern eine *Vielzahl verschiedener Kopfschmerzkrankungen* bestehen kann, die es gilt, im einzelnen abzugrenzen.

5.10 WISSENSCHAFTLICHER STAND ZUR THERAPIE

5.10.1 Übersicht

Zunächst ist die Behandlung des chronischen und des episodischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp zu unterscheiden. Für beide Verlaufsformen gilt, daß *auf Medikamente möglichst verzichtet* und zunächst immer *nichtmedikamentöse Maßnahmen* eingeleitet werden sollten.

Dazu gehört ein *genaues Verständnis über die Mechanismen* des Kopfschmerzes. Voraussetzung für eine gute Therapie ist ebenfalls das *regelmäßige Führen eines Kopfschmerztagebuches*. Im Hinblick auf die mannigfaltigen Einflußfaktoren auf den Kopfschmerz vom Spannungstyp muß ein *sehr individuelles Beratungsgespräch mit dem Arzt* erfolgen, um solche Bedingungen herauszuarbeiten. Die Diskussionen müssen die Themenkreise

- der bisherigen Medikation,
- der bisherigen nichtmedikamentösen Behandlungsverfahren,
- möglicher psychischer Einflußfaktoren und
- möglicher Begleitfaktoren,

wie z.B. Schlafschwierigkeiten oder emotionale Störungen betreffen. Prinzipiell mögliche *Behandlungsverfahren* bei Kopfschmerz vom Spannungstyp sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Nur für einen geringen Teil der in der Tabelle aufgeführten Therapieverfahren liegen kontrollierte Studien vor. Dies gilt insbesondere für die Untersuchung der Wirksamkeit unter Bezug auf die Kopfschmerzdiagnose nach der neuen internationalen Kopfschmerzklassifikation. Die meisten gegenwärtigen Therapiemaßnahmen basieren auf klinischer Erfahrung.

Episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp:	
<i>Ausschaltung ursächlicher Faktoren, z.B.</i>	psychische Störungen muskulärer Streß Fehlfunktion des Kauapparates, etc
<i>Nichtmedikamentöse Therapie</i>	Entspannungsübungen Ausgleichsgymnastik Sport Biofeedback Wärmeanwendungen Massagen
<i>Medikamentöse Verfahren</i>	Pfefferminzöl in ethanol. Lösung Paracetamol 500-1000mg Acetylsalicylsäure 500-1000mg Ibuprofen 200-400mg
Chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp:	
<i>Ausschaltung ursächlicher Faktoren, z.B.</i>	psychische Störungen muskulärer Streß Fehlfunktion des Kauapparates etc
<i>Nichtmedikamentöse Therapie</i>	Entspannungsübungen Ausgleichsgymnastik Biofeedback Wärmeanwendungen Massagen
<i>Medikamentöse Verfahren</i>	Keine regelmäßige Einnahme von Schmerzmitteln! <i>zur Linderung:</i> Pfefferminzöl in ethanol. Lösung <i>zur kontinuierlichen Therapie geeignet:</i> Amitriptylin 50 bis 100 mg Doxepin 50 bis 100 mg Imipramin 50 - 100 mg
<i>Unwirksam oder gefährlich</i>	Ergotamin, Codeine, Benzodiazepine Schmerzmittel Koffein Betablocker, Neuroleptika

Tab. 1: Gegenwärtige Therapie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp (9, 16)

5.10.2 Korrektur unrealistischer Ziele

Die *Korrektur unrealistischer Ziele* ist eine besonders wichtige Maßnahme, bevor die Therapie eingeleitet wird. Viele Patienten glauben, daß der Kopfschmerz allein und einfach durch einen richtigen Griff in die Arzneimitteltaste weggezaubert werden kann. Gerade bei einem Leiden wie dem chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp muß man dem Patienten verdeutlichen, daß es sich *um einen besonders schwer zu behandelnden Kopfschmerz* handelt, bei dem der erste Schritt in der Therapie nicht unbedingt zum Erfolg führen muß und man deshalb zweite, dritte und weitere Strategien einsetzen muß.

5.10.3 Kontrolle des Medikamentenkonsums

Im Falle eines medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes kann überhaupt keine Therapie erfolgreich sein, wenn nicht ein konsequenter *Medikamentenentzug* durchgeführt wird. Eine *effektive Therapie* des episodischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp kann bereits durch nichtmedikamentöse Maßnahmen gewährleistet werden. Bei *schwierigen Kopfschmerzproblemen*, die einer erfolgreichen Selbstbehandlung nicht unterzogen werden konnten, muß eine *ausführliche Beratung* über die möglichen Therapiemaßnahmen erfolgen.

- Als generelle Regel gilt, daß bei *einem chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp* eine *Dauermedikation* mit herkömmlichen Schmerzmitteln *unter allen Umständen vermieden* werden muß. Aus diesem Grunde haben nichtmedikamentöse Therapieverfahren herausragenden Stellenwert.
- Dagegen ist *bei episodischem Kopfschmerz vom Spannungstyp* eine *Schmerzmitteleinnahme vertretbar*, solange diese nicht an mehr als 10 Tagen pro Monat durchgeführt wird.

Viele Betroffene betreiben einen *Medikamentenfehlgebrauch* und deshalb ist es erforderlich, daß vor Aufnahme aufwendiger und insbesondere teurer Therapiemaßnahmen der Medikamentenkonsum kontrolliert wird.

Aus diesem Grunde muß ein *konsequenter Medikamentenentzug* mit ärztlicher Unterstützung durchgeführt werden und anschließend eine Einnahme von Akutmedikation *an maximal 10 Tagen pro Monat* realisiert werden.

5.10.4 Verhaltensmedizinische Maßnahmen

5.10.4.1 Muskelentspannung

Die *Bedingung* einer erhöhten Muskelanspannung für den Kopfschmerz vom Spannungstyp ist *nicht belegt*. Vielmehr sprechen die aktuellen Befunde dafür, daß die erhöhte Muskelspannung

- *eine Folge*

und nicht eine Ursache der Schmerzen darstellt.

Unabhängig davon haben *Entspannungsverfahren* und *physikalische Maßnahmen zur Lockerung der Muskulatur* ihren festen Platz in der Therapie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp gefunden.

In erster Linie sollte jeder Patient die

- *progressive Muskelrelaxation nach Jacobson*

erlernen. Es handelt sich dabei um ein einfaches, effektives und überall einsetzbares Verfahren.

5.10.4.2 Biofeedback

In der *Biofeedback-Therapie* (feed back [engl.]: zurückleiten) wird vom Therapeuten in der Regel mit einem technischen Gerät eine *bestimmte Körperfunktion* gemessen, und diese Information an den Patienten zurückgeleitet. Bei Kopfschmerzerkrankungen sind dies häufig die *Kopfmuskelaktivität* oder der *Pulsschlag*. Die Meßergebnisse werden für den Patienten in der Regel auf einem Bildschirm oder mit einem Meßgerät angezeigt. Ändert sich die Körperfunktion, ändert sich auch die Anzeige. Durch diese Rückmeldung der Körperfunktion kann der Patient *direkt* sehen, ob seine Muskeln entspannt sind, sein Puls regelmäßig schlägt oder sein Blutfluß zu- oder abnimmt. In der weiteren Therapie wird dann gelernt, diese Körperfunktionen *direkt und gezielt willentlich* zu beeinflussen.

In der Literatur gibt es über 40 Studien, die sich mit EMG-Biofeedback-Therapieverfahren beschäftigen. Die Studien zeigen, daß sowohl ein *Entspannungstraining* als auch *EMG-Biofeedback-Verfahren* eine ca. 50 %ige Reduktion der Kopfschmerzparameter zur Folge haben.

5.10.4.3 Streßmanagement

Während Muskelentspannungstraining und EMG-Biofeedback vorwiegend bei chronischem Kopfschmerz vom Spannungstyp eingesetzt werden, wird die verhaltensmedizinische Behandlung im Sinne des *Streßmanagements* vorwiegend bei *episodisch auftretenden Kopfschmerzen* genutzt. Dies gilt insbesondere für Patienten, bei denen

- *übermäßig großer täglicher Streß*,
- *Depressivität* oder
- *andere Lebensbewältigungsprobleme*

bestehen. Die Patienten sollen durch die Behandlung in die Lage versetzt werden, Techniken zu erlernen, mit denen sie solche Streßsituationen in den Griff bekommen können. Typischerweise sind in solchen Streßbewältigungstrainings auch *Entspannungstrainings* integriert, so daß mehrdimensional Aspekte berücksichtigt werden. Problematisch ist jedoch, daß solche Therapieverfahren *zeitaufwendig, kostenaufwendig* und auch *nicht überall zugänglich* sind.

5.10.5 Physiotherapie

5.10.5.1 Prävention von muskulärem Streß

Physiotherapeutische Verfahren zielen darauf, die Folgen von *Störungen im Bereich des Bewegungssystems* positiv zu beeinflussen. Die Methoden werden in der Regel erst dann eingesetzt, wenn solche Störungen bereits eingetreten sind.

5.10.5.2 Vermeidung unphysiologischer Sitz- und Standpositionen

Ziel ist, daß der Patient erkennt, daß er durch eigene bewußte *Haltungskorrekturen* seinem Kopfschmerz oder Nackenschmerz direkt vorbeugen und darauf Einfluß nehmen kann.

5.10.5.3 Isometrische Übungen

Neben der Prävention von muskulärem Streß gibt es *aktive therapeutische Maßnahmen* der Physiotherapie, um direkt pathophysiologische Prozesse im Bereich der Muskulatur positiv zu beeinflussen. Es können

- *isometrische Übungen,*
- *aktive Bewegungsübungen* und
- *passive Massagetechniken*

unterschieden werden. Bestehen beim Kopfschmerz von Spannungstyp *muskuläre Faktoren*, können *isometrische Übungen* den muskulären Streß ausgleichen. Die Übungen sind *sehr einfach* durchzuführen, können *in jeder Situation* unterstützend angewendet werden und sind *eigenständig* durch den Patienten durchführbar. Darüber hinaus benötigen sie *nur kurze Zeit* und können neben der direkten muskulären Beeinflussung auch eine *günstige Arbeitsentlastung* mit sich bringen.

5.10.6 Medikamentöse Therapie des chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp

Bei sehr häufig oder gar täglich auftretendem Kopfschmerz vom Spannungstyp sollte unter allen Umständen die *kontinuierliche Einnahme von Schmerzmitteln* vermieden werden, da es dann mit größter Wahrscheinlichkeit zu einer Verschlechterung des Kopfschmerzleidens mit häufigeren Attacken und stärkeren Kopfschmerzintensitäten kommt. Deshalb sind gerade beim chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp *nichtmedikamentöse Maßnahmen* primär zu bevorzugen. *Amitriptylin* ist das weltweit am häufigsten eingesetzte und am besten untersuchte Medikament in der Prophylaxe des chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp.

Der wesentliche Grund für die Einnahme von trizyklischen Antidepressiva zur Prophylaxe des Kopfschmerzes vom Spannungstyp besteht darin, daß diese Medikamente *über lange Zeit ohne gravierende Nebenwirkungen* eingesetzt werden können. Voraussetzung für den Einsatz ist, daß der Patient genau über seine Diagnose aufgeklärt worden ist und er das Rationale für die Langzeittherapie verstanden hat. Die Patienten können bei mangelnder Beratung den Eindruck gewinnen, daß sich der Arzt bei der Verschreibung des Medikamentes *geirrt* hat und der Arzt überhaupt nicht nachvollzogen hat, warum ihn der Patient konsultiert hat.

Die Dosen zur effektiven Therapie des chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp liegen deutlich unter denen, die bei einer endogenen Depression eingesetzt werden. Auswertungen von Studienergebnissen zeigen, daß nicht erwartet werden darf, daß es bei einer Mehrzahl der mit einer medikamentösen Monotherapie behandelten Patienten zu einem kompletten Sistieren des chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp kommt. Vielmehr wird nur eine *zeitweise Linderung* herbeigeführt. Aus diesem Grunde darf die Amitriptylin-Therapie *nicht allein* eingesetzt werden, sondern sollte immer nur als ein möglicher Baustein innerhalb eines Gesamtkonzeptes einer *mehrfaktoriellen Therapie* durchgeführt werden. Entsprechend müssen weitere *nichtmedikamentöse Maßnahmen* angeboten werden (8).

6 PFEFFERMINZÖL

Pfefferminzöl wird aus den frisch geernteten, blühenden Zweigspitzen von *Menthae piperitae* LINNE durch Wasserdampfdestillation gewonnen. Die Ausgangsdroge stammt aus Kulturen des Arzneipflanzenanbaus. Die wichtigsten Anbaugeländer der Rohdroge für die Gewinnung von Pfefferminzöl DAB 10 sind Nordamerika (USA), West- und Südeuropa. Unmittelbar vor der Blüte wird das Kraut geschnitten und auf den Feldern getrocknet. Leicht verharzende Bestandteile werden so durch Luftsauerstoff in nicht flüchtige Harze übergeführt und können nicht in das Öl gelangen. Die destillierten Öle verharzen weniger leicht und sind besser haltbar. *Menthae piperitae aetheroleum* ist eine farblose, schwach gelbliche bis grünlichgelbe Flüssigkeit mit charakteristischem Geruch und Geschmack, gefolgt von einer kühlenden Empfindung.

Die charakteristischen und pharmakologisch wichtigen Inhaltsstoffe in *Menthae piperitae aetheroleum* sind Terpene der p-Menthanreihe, nämlich Menthol (30,0 bis 55,0 Prozent), Menthon (14,0 bis 32,0 Prozent) und Menthylacetat (2,8 bis 10,0 Prozent). Diese kommen in genuinem Pfefferminzöl in optisch reiner und wirksamer (-)-Konfiguration vor. Ein verfälschender Zusatz von synthetischen Racematen der für Pfefferminzöl typischen Terpene kann durch Gaschromatographie auf chiralen Phasen überprüft werden. Neben weiteren Terpenen wie Cineol, Isomenthon, Isomenthol oder Neomenthol, einigen Sesquiterpenkohlenwasserstoffen und nicht-terpenoiden Verbindungen sind mehr als 90 Spurenkomponenten im Pfefferminzöl identifiziert (4).

Die Qualitätskontrolle des Arzneimittels gewährleistet insbesondere die Qualitätsanforderungen des DAB 10 3. Nachtrag und erfolgt über die qualitative und quantitative Analyse der Hauptinhaltsstoffe im Pfefferminzöl (Menthol, Menthon und Menthylacetat). Nach Vorschrift des Arzneibuches wird mit Hilfe eines gaschromatographisch gewonnenen Fingerprints der geforderte Gehalt der drei Hauptkomponenten nachgewiesen (18, 19). Für die Prüfung auf Identität, insbesondere zur Erkennung von Verwechslungen oder Verschnitt von *Menthae piperitae aetheroleum* (Pfefferminzöl), einem ätherischen Öl höherer Preislage, mit dem niedrigpreisigen *Menthae arvensis aetheroleum* (Minzöl) wird neben verschiedenen gaschromatographischen Kriterien das Verhältnis von 1,8-Cineol/Limonen bestimmt. Die besonders hohe sensorische Qualität des echten Pfefferminzöls beruht auf mengenmäßig zurücktretenden Bestandteilen wie Menthofuran, cis-Jasmon und Viridoflorol.

6.1 WIRKMECHANISMEN

Die *Wirkmechanismen* von Pfefferminzöl bei lokaler Anwendung sind erst dank neuerer Untersuchungen näher bekannt (Übersicht 17):

Stimulation von Kälterezeptoren. Bei lokaler Anwendung von Pfefferminzöl auf der Haut selbst in geringen Mengen kommt es zu einer Sensibilisierung und Stimulation von Kälte- und Druckrezeptoren mit *konsekutiver Auslösung eines langanhaltenden Kältegefühls* im Applikationsbereich. Wärmerezeptoren bleiben dagegen unbeeinflusst. Man nimmt an, daß es sich bei der Wirkung an den Kälterezeptoren entweder um *enzymatische Veränderungen* oder aber um *sterische Veränderungen der Calciumkanäle* dieser Nervenzellen handelt. Neueste Ergebnisse zeigen, daß durch Menthol eine *Veränderung der Zellmembran der Kälterezeptoren* mit *darauffolgender Verminderung des Ausstroms von Calciumionen* bewirkt wird, die zu einer *vermehrten elektrischen Aktivität* der Kälterezeptoren führt (3). Durch die Stimulation der Kälterezeptoren lassen sich möglicherweise auch die *analgetischen Effekte* von Pfefferminzöl erklären (s.u.), da die Kältereize, die über langsam leitende A- δ -Fasern fortgeleitet werden, zu einer *Blockierung der durch die C-Fasern fortgeleiteten Schmerzreize im Bereich der Substantia gelatinosa* des Rückenmarks durch segmentale Hemmung führen

können. Darüberhinaus wird beschrieben, daß geringe Konzentrationen von Menthol lediglich ein Kältegefühl vermitteln, während hohe Konzentrationen von Menthol (2 % - 5 %) sogar eine lokal anästhesierende Wirkung entfalten.

Hemmung von Serotonin und Substanz P. In einer experimentellen Arbeit über die Wirkung von Pfefferminzöl an der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltraktes am Tier konnte gezeigt werden, daß Pfefferminzöl die durch 5-Hydroxytryptamin- (Serotonin) und Substanz P-induzierten Kontraktionsantworten der Muskulatur wirkungsvoll nicht-kompetitiv hemmt (3, 21, 22, 27). Beide Substanzen spielen bei nozizeptiven Regulationsmechanismen des trigemino-vaskulären Systems, das für die Generierung von Kopfschmerzen verantwortlich ist, eine entscheidende Rolle. Das heißt, es könnte bei lokaler Anwendung von Pfefferminzöl über die oben genannten Mechanismen zur Auslösung analgetischer Effekte durch Inhibition nozizeptiver Afferenzen kommen. Zentral stimulierende Effekte von Pfefferminz, additiv zu den oben genannten Mechanismen, könnten zudem endogene antinozizeptive Systeme aktivieren.

Muskelrelaxierende Wirkung. Pfefferminzöl übt einen relaxierenden Einfluß auf glatte Muskulatur aus, wahrscheinlich bedingt durch eine reversible sterische Änderung des spannungsabhängigen Calcium-Ionenkanals (3, 21, 22, 27). 10 %-iges Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung führt zu einer signifikanten Reduktion der EMG-Oberflächenaktivität des *M. temporalis*. Die erhöhte Anspannung der perikranialen Muskulatur mit erhöhten Oberflächen-EMG-Aktivitäten wird als eine Begleiterscheinung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp beschrieben.

Blutflußsteigerung in Hautkapillaren. Die lokale Applikation von Pfefferminzöl auf der intakten Haut im Bereich des Gesichts führt beim Gesunden zu einer erheblichen Steigerung des Blutflusses in den Hautkapillaren (10). Diese neuen Erkenntnisse des Effekts von Pfefferminzöl auf die Hautdurchblutung wurden durch Messung mit auf der Hautoberfläche aufgesetzten Laser-Dopplersonden gewonnen. Eine physiologische Erklärung für dieses Phänomen ist die Vasodilatation durch den calciumantagonistischen Effekt von Pfefferminzöl. Denkbar ist weiterhin eine Vasodilatation bedingt durch die Aktivierung von neuronalen nozizeptiven Afferenzen und Auslösung eines Axonreflexes mit nachfolgender Gefäßerweiterung.

Effekte auf antinozizeptive Reflexe. Die Dauer der späten exterozeptiven Suppression (ES2) wird beim Menschen durch 10 %-iges Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung signifikant reduziert (12 - 15). Die ES2 entsteht durch serotoninergetisch vermittelte muskuläre Inhibition der Kaumuskelaktivität bei plötzlicher schmerzhafter Reizung des N. trigeminus. Die ES2 wird als quantitativ meßbarer antinozizeptiver Schutzreflex aufgefaßt. Die Latenz und Dauer der motorischen Suppression kann quantitativ als Ausdruck der antinozizeptiven Aktivität experimentell bestimmt werden. Eine Verminderung der nozizeptiven Reizung führt zu einer geringeren Ausprägung der Reflexantwort. Die Reduktion der antinozizeptiven Antwort durch Pfefferminzöl belegt eine Reduktion der peripheren afferenten nozizeptiven Erregung mit dem Kennzeichen einer reduzierten Suppressionsdauer.

Reduktion der Schmerzempfindlichkeit. Die experimentelle Schmerzempfindlichkeit für Hitzereize wird durch 10 %-iges Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung signifikant reduziert. Auch die Schmerzempfindlichkeit für experimentelle Ischämie der perikranialen Muskulatur wird durch 10 %-iges Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung signifikant reduziert (12 - 15). Damit weist Pfefferminzöl einen direkten Effekt auf nozizeptive Mechanismen auf.

Effekte auf den psychologischen Status. Die Erfassung der Befindlichkeitsdimensionen mit quantitativen, standardisierten, psychometrischen Verfahren zeigt, daß die Ausprägung der Dimension „Emotionale Gereiztheit“, gebildet von den Eigenschaften „Erregtheit“, „Empfindlichkeit“ und „Ärgerlichkeit“ von 10%-igem Pfefferminzöl als Monosubstanz signifikant reduziert wird (14). Die Störung der aktuellen psychischen Befindlichkeit ist ein wesentliches Begleitsymptom von Kopfschmerzen und die Normalisierung ein wesentliches Therapieziel.

Pfefferminzöl scheint somit ebenso wie Analgetika in der Lage zu sein, eine Reduktion der Schmerzempfindlichkeit pericranialer Strukturen zu induzieren.

6.2 MONOGRAPHIE MENTHAE PIPERITAE AETHEROLEUM

Nach der Monographie Menthae piperitae aetheroleum (Bundesanzeiger Nr. 50 vom 13.3.1986 (1)) besteht Pfefferminzöl aus dem durch Wasserdampfdestillation gewonnenem ätherischen Öl aus den frisch geernteten, blühenden Zweigspitzen von Menthae piperitae LINNE sowie dessen Zubereitungen in wirksamer Dosierung.

Die Monographie Menthae piperitae aetheroleum (Bundesanzeiger Nr. 50 vom 13.3.1986 (1)) beschreibt

- *Muskel- und Nervenschmerzen*

als Anwendungsgebiete für die äußere Anwendung.

Nach der Monographie Menthae piperitae aetheroleum (Bundesanzeiger Nr. 50 vom 13.3.1986 (1)) sind keine Nebenwirkungen bekannt.

Für die äußere Anwendung beschreibt die Monographie Menthae piperitae aetheroleum (Bundesanzeiger Nr. 50 vom 13.3.1986 (1)) die Einreibung der betroffenen Hautpartien.

Als Wirkungen von Pfefferminzöl gibt die Monographie Menthae piperitae aetheroleum (Bundesanzeiger Nr. 50 vom 13.3.1986 (1)) u.a. einen muskelentspannenden und einen kühlenden Effekt an.

In Berichtigungen von Bekanntmachungen über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln (Aufbereitungsmonographien für Arzneimittel der phytotherapeutischen Therapierichtung) wird eine maximale Dosierung von Menthae piperitae aetheroleum in wäßrig-ethanolischer Zubereitung von 5-10 Prozent angegeben (Bundesanzeiger Nr. 50 vom 13.3.1990 (1)).

In einer weiteren Berichtigung zur Monographie Menthae piperitae aetheroleum (Bundesanzeiger Nr. 164 vom 1.9.1990 (1)) werden im Abschnitt Nebenwirkungen für die *innere Anwendung* bei empfindlichen Personen Magenbeschwerden angeführt. Nebenwirkungen für die *äußere Anwendung* werden nicht aufgelistet.

In einer weiteren Berichtigung zur Monographie Menthae piperitae aetheroleum (Bundesanzeiger Nr. 128 vom 14.7.1993 (1)) werden im Abschnitt Anwendungsgebiete für die äußere Anwendung

- *Myalgien und neuralgieforme Beschwerden und*
- *Katarrhe der oberen Luftwege*

aufgelistet.

7 ZUSAMMENARBEIT MIT ANDEREN STELLEN

Die Prüfpräparate wurden in Zusammenarbeit mit Lichtwer-Pharma, Berlin, eine pharmazeutische Firma mit Tätigkeit auf dem Gebiet der Phytomedizin, hergestellt. Dies war erforderlich, um eine reproduzierbare Qualität der verwendeten Zubereitungen und eine Aufrechterhaltung eines doppelblinden, randomisierten Studiendesigns zu gewährleisten. Die Grundlage der Pfefferminzölpräparation war der Wirkstoff LI170, bestehend aus echtem Pfefferminzöl (Oleum menthae piperitae).

8 PLANUNG UND ABLAUF DES VORHABENS

8.1 ZIEL DER STUDIE

Ziel dieser Studie war, unter kontrollierten Bedingungen die analgetische Wirksamkeit und Verträglichkeit einer lokal applizierten Pfefferminz-Öl-Präparation an einer Patientengruppe mit häufig rezidivierendem Kopfschmerz vom Spannungstyp zu prüfen, und zwar sowohl gegen die Vergleichssubstanz Paracetamol als auch die jeweils entsprechenden Placebozubereitungen (Lösung bzw. Kapseln).

8.2 STUDIENDESIGN

Es handelt sich um eine unizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie gegen Vergleichssubstanz im Cross-over-Design (23).

Rekrutiert wurden Patienten der Kopfschmerzambulanz der Neurologischen Universitätsklinik Kiel, die unter episodischem oder chronischem Kopfschmerz vom Spannungstyp leiden.

In der Reihenfolge ihres Vorsprechens wurden die Patienten in die Studie aufgenommen. Jeder Patient behandelte insgesamt 4 Attacken mit den Prüfmedikamenten. Die Zuordnung der Attacken zur Behandlungssequenz erfolgte ausbalanciert. Abhängig vom Randomisierungsplan (lateinische Quadrate) durchliefen die Patienten die Untersuchungsphasen 1, 2, 3 und 4 in unterschiedlicher Reihenfolge.

Zwischen den Kopfschmerzepisoden mußte ein mindestens 24stündiges Zeitintervall liegen.

8.2.1 Therapieschema der einzelnen Behandlungsphasen

Nachfolgend wird das Randomisierungsschema wiedergegeben:

	Paracetamol	Pfefferminzöl-Lösung
Kopfschmerzepisode 1	Substanz	Substanz
Kopfschmerzepisode 2	Placebo	Substanz
Kopfschmerzepisode 3	Substanz	Placebo
Kopfschmerzepisode 4	Placebo	Placebo

Jede Attacke wurde somit durch eine orale Medikation (Paracetamol oder Placebo) und eine kutane Applikation (Pfefferminzöl oder Placebo) behandelt (s. oben). Allen Patienten wurde das für die jeweilige Phase vorgesehene flüssige Prüf- und orale Vergleichspräparat zusammen mit den Patientendokumentationsunterlagen (Kopfschmerz-Tagebuch) ausgehändigt.

Nach den einzelnen Therapiephasen suchten die Patienten den Prüfarzt innerhalb von einem bis fünf Tagen nach der Behandlung auf. Der Prüfarzt sichtete und kontrollierte die Patientenunterlagen sowie die Prüfmuster der abgeschlossenen Phase.

8.2.2 Studienablauf und Meßzeitpunkte

Meßzeitpunkte der Studie waren neben der Voruntersuchung der jeweilige Kopfschmerzanfall pro Untersuchungsphase.

Bei Auftreten einer subjektiv behandlungsbedürftigen, von der Symptomatik her typischen Spannungskopfschmerzepisode, nahm der Patient die im Kopfschmerz-Tagebuch vorgesehenen Eintragungen bzw. Beurteilungen vor. Im Anschluß daran erfolgt die großflächige Auftragung des Prüfpräparates auf Stirn- und Schläfenhaut sowie die zusätzliche Einnahme von 2 Kapseln des Vergleichspräparates (Standardisierung der Auftragung s. Abschnitt 6.6.3). Die Prüfpräparation war 15 und 30 Minuten nach Erstauftragung in gleicher Weise erneut aufzutragen.

Die Beurteilung der Kopfschmerzintensität erfolgte durch die Patienten, wie im Kopfschmerz-Tagebuch vorgesehen, vor Behandlungsbeginn sowie 15, 30, 45, 60, 90, 120 und 240 Minuten nach der ersten Behandlung mittels einer ordinal skalierten Selfrating-Skala mit den Ausprägungen 0= kein, 1= sehr leichter, 2= leichter, 3= mittelschwerer und 4= schwerer Kopfschmerz.

Sollte sich keine entscheidende Besserung der Kopfschmerzsymptomatik einstellen, durfte der Patient nach einem Zeitintervall von 240 Minuten nach Behandlungsbeginn auf ein mit dem Prüfarzt in der Voruntersuchung vereinbartes Ersatzmedikament ausweichen. Der Zeitpunkt und die Dosierung der Ersatzmedikamenteinnahme war ebenfalls im Kopfschmerz-Tagebuch zu vermerken.

8.2.3 Zeitplan

Der Beginn der Prüfung erfolgte im Januar 1995. Die Prüfung wurde im Juni 1997 abgeschlossen.

8.2.4 Untersuchungszeitraum pro Patient

Individueller Zeitraum von ca. 1 bis 6 Monaten nach Einschluß in die Studie (abhängig von der Häufigkeit der Kopfschmerz-Attacken).

8.3 PATIENTEN

Ziel der Rekrutierung war der Einschluß von 100 Patienten (s. Abschnitt Fallzahlschätzung) mit der Diagnose „Kopfschmerz vom Spannungstyp“. Die Einhaltung von Ein- und Ausschlusskriterien wurde vor Einschluß in die Studie anhand folgender Untersuchungen überprüft:

1. Ausführliche ärztliche Erhebung der Anamnese des Kopfschmerzleidens und standardisierte computergestützte Diagnostik (7,9)
2. Allgemeine klinische Untersuchung
3. Neurologische Untersuchung
4. Blutdruck- und Pulsmessung
5. Klinisch-chemische und hämatologische Routinelaborparameter
6. Elektroencephalographie

8.3.1 Einschlusskriterien

Voraussetzungen für den Einschluss in die Studie waren:

1. die Diagnose episodischer oder chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp gemäß der Kopfschmerzklassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (20)
2. Alter von 18-65 Jahren, Patienten beiderlei Geschlechts
3. Bereitschaft des Patienten zur regelmäßigen Führung eines Kopfschmerz-Tagebuches
4. Mindestens eine Kopfschmerzattacke pro Monat
5. Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung
6. Bereitschaft des Patienten zur Einhaltung der Studienanforderungen

8.3.2 Ausschlusskriterien

Nicht in die Prüfung aufgenommen wurden Patienten und Patientinnen(,)

1. die Analgetika, Benzodiazepine, Alkaloide, Opioide, Neuroleptika, Antidepressiva oder Arzneimittel, die in negativer wie positiver Weise mit der Kopfschmerzsymptomatik in Beziehung stehen könnten, als Mono- oder Kombinationspräparate einnehmen oder in den zurückliegenden 4 Wochen eingenommen hatten
2. bei denen der Verdacht auf einen medikamenteninduzierten Kopfschmerz bestand
3. mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Pfefferminzöl
4. mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Paracetamol bzw. Phenazetin
5. mit genetisch bedingtem Glukose-6-Phosphat- Dehydrogenase- Mangel
6. mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen (z. B. durch chronischen Alkoholmißbrauch, Leberentzündungen)
7. mit Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
8. die Arzneimittel einnahmen, für die Wechselwirkungen mit Paracetamol bekannt sind
9. mit schweren Begleiterkrankungen, die manifest waren oder weniger als 3 Monate zurücklagen (z. B. Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz NYHA III und IV, Hypertonie, zerebraler Insult, Diabetes mellitus, Neuropathien, Hautveränderungen bzw. Tumore im Kopfbereich)
10. mit anderen primären oder sekundären Kopfschmerzformen
11. die unfähig zu adäquater Kooperation waren
12. mit bekannter Alkohol-, Drogen- oder Medikamenten-Abhängigkeit
13. im gebärfähigen Alter mit nicht ausreichender Kontrazeption
14. während Schwangerschaft und Stillzeit
15. die in den letzten drei Monaten an einer anderen klinischen Arzneimittelprüfung teilgenommen hatten

8.3.3 Abbruchkriterien (Dropout)

Die Prüfung sollte bei Patienten abgebrochen werden, wenn

1. schwerwiegende oder unerwartete unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet

wurden (z. B. allergische Reaktionen),

2. eines der aufgeführten Ausschlußkriterien nach Einschluß in die Studie noch bekannt wurde,
3. während der Prüfung eine die Anwendung oder Beurteilung des Prüfpräparates beeinflussende Erkrankung auftrat,
4. der Patient sein Einverständnis widerrief.

8.4 BEGLEITMEDIKATION

Alle nicht in den Ausschlußkriterien genannten medikamentösen und sonstigen therapeutischen Maßnahmen, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie bestanden, waren hinsichtlich der Anwendungsdauer sowie der Dosierung zu dokumentieren.

8.5 PRÜFPRÄPARATE

Für die Durchführung der Prüfung wurden je Patient zwei Fläschchen der Verum-Öl-Präparation und je zwei Fläschchen der Placebo-Öl-Präparation, die je 5 ml enthielten und mit einem Dabomatik®-Applikator versehen waren, hergestellt. Weiterhin wurden jeweils je Patient zwei Arzneigläser mit 2 Kapseln Paracetamol bzw. 2 Kapseln Placebo vorbereitet.

Für jeden Patienten wurde insgesamt ein Set mit vier Packungen Prüfmedikation (bestehend aus jeweils 1 Fläschchen und 1 Arzneiglas pro Kopfschmerzepisode) mit der Kennzeichnung für Kopfschmerzanfall 1- 4 bereitgestellt.

Die unverbrauchten Reste der Prüfmedikation wurden nach Abschluß der Untersuchung vom Prüfarzt wieder eingesammelt und vom Hersteller ordnungsgemäß entsorgt. Die Prüfmuster durften unter den Patienten auf keinen Fall ausgetauscht oder nach Abschluß der Studie weiterverwendet werden.

8.5.1 Zusammensetzung

Das flüssige Prüfpräparat enthielt:

Pfefferminzöl-Verum:	Pfefferminzöl (10 g) Ethanol 90 %ig ad 100
Pfefferminzöl-Placebo:	Pfefferminzöl in Spuren (0,08 g) Ethanol 90 %ig ad 100

Eine Kapsel des Vergleichspräparates enthielt:

Paracetamol-Verum:	Paracetamol- 500 mg
Paracetamol-Placebo:	Wirkstofffreie Placebozubereitung

Die Beimischung von Spuren von Pfefferminzöl in der ethanolischen Placebolösung erfolgte zum Ausschluß der Unterscheidbarkeit der Placebolösung von der Verumlösung aufgrund von unterschiedlichem Geruch bzw. Kältegefühl nach Applikation.

Die Verum- bzw. Placebo-Kapseln waren so zubereitet, daß sie hinsichtlich Aussehen und Größe identisch waren.

8.5.2 Herstellung

Die Prüfpräparate wurden von einer pharmazeutischen Firma mit Tätigkeit auf dem Gebiet der Phytomedizin hergestellt (Lichtwer-Pharma, Berlin). Dies war erforderlich, um eine reproduzierbare Qualität der verwendeten Zubereitungen und eine Aufrechterhaltung eines doppelblinden, randomisierten Studiendesigns zu gewährleisten. Die Grundlage der Pfefferminzölpräparation war der Wirkstoff LI170, bestehend aus echtem Pfefferminzöl (Oleum menthae piperitae).

8.5.3 Dosierung

Die Kopfschmerzepisoden wurden doppelblind nach einer im Randomisierungsplan festgelegten Behandlungssequenz therapiert. Jede Kopfschmerzattacke wurde grundsätzlich durch die Einnahme von 2 Kapseln der oralen Medikation (Paracetamol oder Placebo) **und** durch die kutane Applikation der Öl-Präparation (Pfefferminzöl oder Placebo-Lösung) behandelt. Die Applikation des Öls erfolgte großflächig auf Stirn und Schläfen und war zweimal (nach 15 und 30 Minuten) zu wiederholen. Zur einheitlichen Auftragung erhielten die Patienten eine genaue Anleitung. Diese sah vor, daß die gesamte Stirnhaut und die Schläfenfläche (gesamte Fläche zwischen Jochbein, Tragus und Haaransatz) mit der Ölpräparation gleichmäßig eingerieben wurden. Durch den auf dem Fläschchen aufbrachten Dabomatik®-Verschluß war eine kontinuierliche semi-standardisierte Freisetzung der Pfefferminzöl-Lösung gewährleistet. Bei einmaliger Applikation wurde auf diese Weise ca. 100 mg Pfefferminzöl-Lösung aufgetragen.

8.5.4 Bisherige etablierte Anwendungsgebiete der Prüfmedikation

Anwendungsgebiete für Pfefferminzöl sind in der Monographie der Kommission E des BGA genannt (siehe Abschnitt 4.2). Anwendungsgebiete für Paracetamol sind Schmerzen, wie Kopf- und Zahnschmerzen, Monatsschmerzen, Schmerzen bei Weichteil-Rheumatismus und degenerativen Erkrankungen der Gelenke, Nervenschmerzen (Neuralgien).

8.5.5 Kennzeichnung der Prüfmedikation

Entsprechend den gesetzlichen Vorschriften wurden als Prüfmuster keine Behältnisse mit Warenzeichen verwendet. Die Arzneimittel wurden neutral verpackt und bereitgestellt. Alle Patienten, die in die Studie gingen, bekamen eine dreistellige Patientencodenummer. Diese Nummer identifizierte eindeutig jeden Patienten.

Die Umverpackungen und Etiketten der pro Kopfschmerz-Attacke vorgesehenen oralen und kutanen Medikation wurden für die einzelnen Patienten dem Randomisierungsplan entsprechend für jede Untersuchungsphase (Kopfschmerzanfall 1 - 4) nummeriert.

8.5.6 Beschriftung der Prüfmuster:

Prüfpräparat (Fläschchen):	LI 170/BMFT Phase x Pat.-Nr. xxx 5 ml Ätherisches Öl Zur äußerlichen Anwendung auf Stirn und Schläfe bei Kopfschmerz Dosierung: nach ärztlicher Anweisung Zur klinischen Prüfung bestimmt Code-Nr. 950101-06 Lichtwer Pharma GmbH, 1000 Berlin 28
Vergleichspräparat (Arzneigläser):	LI 170/BMFT Phase x Pat.-Nr. xxx 2 Kapseln Paracetamol a 500 mg Zur Behandlung von Kopfschmerzen Dosierung: Einmal 2 Kapseln mit Wasser einnehmen Zur klinischen Prüfung bestimmt Code-Nr. 950101-06 Lichtwer Pharma GmbH, 1000 Berlin 28

8.6 WIRKSAMKEITSPARAMETER

Das **Hauptzielkriterium** der Untersuchung stellte die klinische Schmerzintensität in Abhängigkeit vom Zeitverlauf nach Behandlungsbeginn der Kopfschmerzanfälle dar. Die Schmerzintensität wurde mit einem ordinal skalierten Selfrating-Verfahren standardisiert erfaßt. Zur Dokumentation der Ratings wurde den Patienten ein Kopfschmerztagebuch ausgehändigt.

Für die statistische Auswertung wurde die Hauptzielvariable „bedeutsame klinische Besserung“ eingeführt. Diese war als Reduktion der Kopfschmerzintensität von schwer (Grad 4), mittel (Grad 3) oder leicht (Grad 2) auf sehr leicht (Grad 1) oder kein Kopfschmerz (Grad 0) definiert (s. Abb. 1). Die Konstruktion dieser Variable wurde in enger Anlehnung an die Definition der Therapieresponder (sog. Glaxo-Kriterium) in weltweit im Rahmen der Entwicklung der „Triptane“ (Sumatriptan, Zolmitriptan etc.) durchgeführten Migränestudien vorgenommen. Die in Abweichung davon zusätzliche Einführung des Grades 2 wurde deshalb gewählt, da der Kopfschmerz vom Spannungstyp im Kontrast zur Migräne definitionsgemäß eine mittlere bzw. leichte Schmerzintensität im Spontanverlauf besitzt und daher zur Erhöhung der Trennschärfe eine von „kein Schmerz“ verschiedene Kategorie zwischen leichter und mittelstarker Kopfschmerzintensität erforderlich ist.

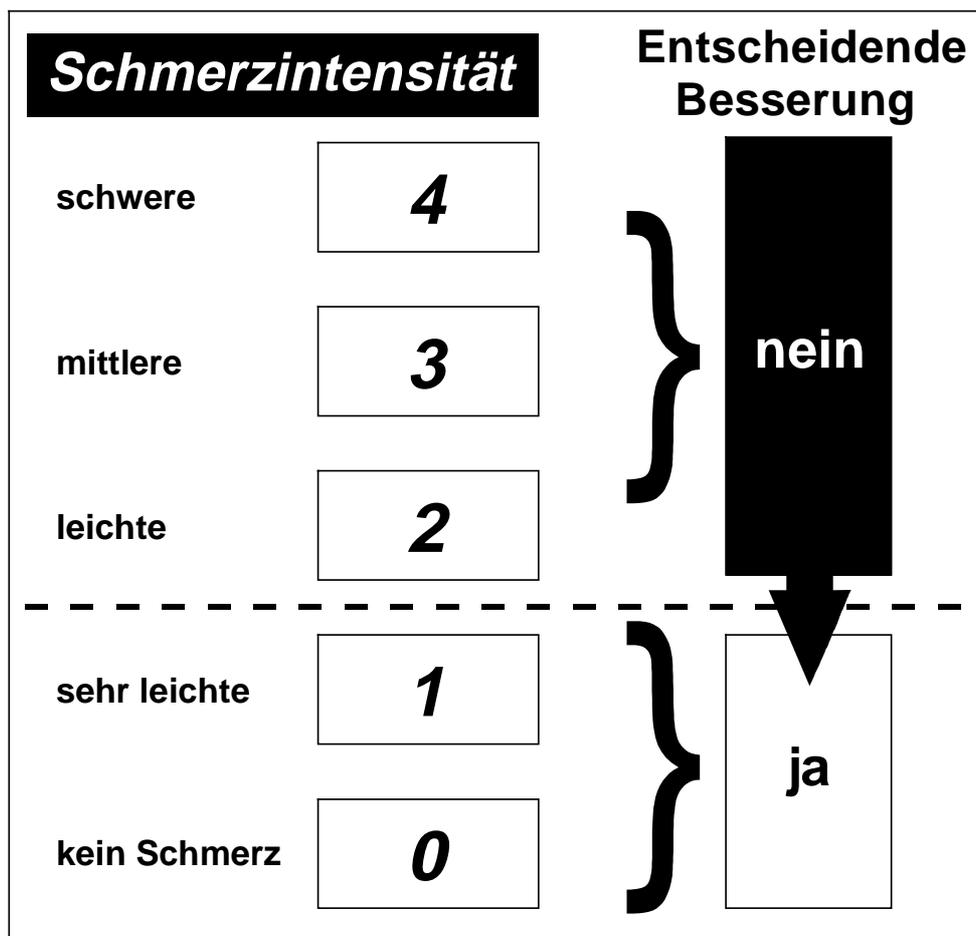


Abb. 1: Definition der Hauptzielvariable „bedeutsame klinische Besserung“.

Nebenzielkriterien waren:

1. Verträglichkeit von Prüf- und Vergleichspräparat (Erfassung unerwünschter Ereignisse)
2. Kopfschmerzbedingte Behinderung (Erfassung durch eine analog der Schmerzintensität ordinal skalierte Selfrating-Skala mit den fünf Ausprägungen 0 = keine, 1 = sehr leichte, 2 = leichte, 3 = mittlere und 4 = schwere kopfschmerzbedingte Behinderung)
3. Häufigkeit der Einnahme einer Ersatzmedikation nach Ende eines Behandlungszyklus bei fortbestehendem Kopfschmerz

8.7 ERFASSUNG UNERWÜNSCHTER EREIGNISSE

Alle im Verlauf der klinischen Studie festgestellten und unerwünschten Ereignissen waren in den Patientenerhebungsbögen zu vermerken und vom Prüfarzt zu unterschreiben. Spontan angegebene und gezielt erfragte subjektive Beschwerden waren nach Schwere, Dauer, Häufigkeit und Zusammenhang mit der Prüfmedikation zu klassifizieren und zu dokumentieren. Schwere oder unerwartete unerwünschte Ereignisse waren auf den Dokumentationsbögen (Bericht über unerwünschte Ereignisse) zu notieren und binnen 24 Stunden nach Bekanntwerden dem Leiter der Prüfung mitzuteilen.

8.8 DATENAUFBEREITUNG, BIOMETRIE UND STATISTIK

Nach Beendigung der Untersuchung wurden die Erhebungsbögen an den verantwortlichen Biometriker und die verschlossenen Notfall-Kuverts an den Hersteller weitergeleitet. Nachdem sich dieser von der Unversehrtheit der Notfall-Kuverts überzeugt hatte, wurde der Behandlungsschlüssel geöffnet und dem Biometriker zur statistischen Auswertung aller in diesem Prüfplan beschriebenen Meßdaten übergeben. Die Datenbankerstellung und Datenauswertung wurde an der Klinik für Neurologie der Universität Kiel durchgeführt. Eine Betreuung durch das Institut für medizinische Information und Statistik der Universität war gewährleistet. Die Datenprotokolle wurden mittels elektronischer Datenverarbeitung erfaßt.

8.8.1 Fallzahlschätzung

Aus der Literatur und der klinischen Erfahrung ist bekannt, daß die Placebo-Response bei Kopfschmerz vom Spannungstyp ca. zwischen 20 % bis 30 % liegt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß es sich bei dieser Kopfschmerzerkrankung um ein episodisches Phänomen handelt, das definitionsgemäß 30 Minuten bis 7 Tage andauert. Insofern ist die „Placebo-Response“ mit dem Spontanverlauf konfundiert und spiegelt auch den Anteil der Patienten mit Spontanremission der Kopfschmerzepisode während der Beobachtungsphase wieder. Dies gilt insbesondere bei mehrstündiger Kopfschmerzdokumentation. Die Responserate auf eine Intervention mit Analgetika sollte deshalb mindestens 50% betragen.

Um den Unterschied zwischen der Responserate unter Placebo (angenommen mit durchschnittlich 25%) einerseits und der unter Verumbehandlung (angenommen mit 50%) andererseits mit $\alpha = 0,017$ und $\beta = 20$ abzusichern, wäre eine Patientenzahl von $n = 77$ erforderlich gewesen (Chi²-Test). Unter Berücksichtigung möglicher Drop-outs und einer evtl. höheren Placebo-Responserate wurde daher der Einschluß von ca. 125 Patienten angestrebt, die im cross-over within-subject Design vier Attacken mit den Studienmedikamenten behandeln sollten, um eine aussagefähige konfirmatorische Analyse zu ermöglichen.

8.8.2 Haupthypothesen

- H₀: Zwischen jeweils den drei Therapiegruppen mit Verum (Pfefferminzöl, Paracetamol bzw. Pfefferminzöl und Paracetamol) und der Placebogruppe gibt es, vergleichbares Ausgangsniveau vorausgesetzt, keinen Unterschied in der relativen Häufigkeit des Hauptzielparameters „bedeutsame klinische Besserung“ (sog. Responderrate).
- H₁: Die Behandlung mit Pfefferminzöl, Paracetamol oder Pfefferminzöl und Paracetamol zeigt im Vergleich zu Placebo eine signifikant höhere Responderrate.

8.8.3 Verwendete statistische Tests

Die confirmatorische Überprüfung auf signifikante Unterschiede bzgl. der Responderrate erfolgte mit dem Chi²-Test.

Die zusätzliche interferenzstatistische Überprüfung des Verlaufes der Schmerzintensität bei den vier Behandlungsbedingungen erfolgte mittels 2-faktorieller Varianzanalyse mit Meßwiederholung auf einem Faktor, wobei eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Behandlungsmethode zur Erfassung von Verlaufsunterschieden herangezogen wurde. Deskriptiv zu interpretierende Posteriori-Vergleiche (T-Tests) dienten zum Aufdecken von Medikamenteneffekten zwischen den Behandlungsverfahren. Zum Schutze des Signifikanzniveaus wurde bei mehrfachem Testen eine Alpha-Adjustierung vorgenommen.

8.8.4 Explorative Analysen

Die restlichen Variablen wurden zu explorativen Zwecken nur deskriptiv ausgewertet. Die gefundenen Signifikanzen sind deskriptiv zu interpretieren.

Für alle biographischen, anamnestischen Daten und klinischen Zielgrößen wurden deskriptive Statistiken (arithm. Mittel, Standardabweichung, Standardfehler des Mittelwertes) berechnet. Die Daten wurden tabellarisch erfaßt und graphisch dargestellt. Variablen, die meßtheoretisch nur Nominal- bzw. Ordinalskalenniveau aufweisen, wurden mit nonparametrischen Verfahren ausgewertet (Chi²-Test, Test von McNemar).

8.9 AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes entsprechend wurde der Patient vor Aufnahme in die Studie über Zweck, Tragweite und mögliche Risiken aufgeklärt und mußte sein Einverständnis erteilt haben. Weiterhin wurden die Patienten darüber aufgeklärt, daß sie die Teilnahme an der Prüfung auch ohne Angabe von Gründen jederzeit beenden können.

8.10 VERSICHERUNG

Die Patientenversicherung, entsprechend den gesetzlichen Vorschriften, erfolgte bei der Viktoria Versicherungs AG Berlin (Versicherungsnummer H6359 817.8 – 846).

8.11 MELDUNG AN DIE LANDESBEHÖRDE

Vor Beginn der Studie wurde diese entsprechend dem AMG den zuständigen Behörden gemeldet.

8.12 ETHIK-KOMMISSION

Der Prüfplan wurde zur Bewertung der Ethik- Kommission der Universität Kiel vorgelegt und die Studie wurde erst begonnen, als ein zustimmendes Votum der Ethik-Kommission vorlag.

8.13 ZWEIJÄHRIGE ERFAHRUNG DES LEITERS DER PRÜFUNG

Der Prüfungsleiter besitzt eine mehr als zweijährige Erfahrung mit selbstständigen klinischen Arzneimittelprüfungen entsprechend dem AMG.

8.14 DOKUMENTATION DES DATENMATERIALS

Der Leiter der Prüfung dokumentierte die Prüfdaten in Ordnern mit folgendem Inhalt:

1. Prüfplan, Votum der Ethik-Kommission, Versicherungsbestätigung
2. Jeweils Schrägregister mit den fortlaufenden Nummern der Patienten, wobei jedes Schrägregister eine Einwilligungserklärung und Patienteninformation in doppelter Ausfertigung sowie die Erhebungsbögen enthält.

Alle erhobenen Befunde wurden in die entsprechenden Datenbögen sorgfältig eingetragen und mit der Unterschrift des Prüfers versehen. Besonderheiten wurden ggf. auf den Rückseiten der Bögen vermerkt. Zusätzliche Blätter wurden nicht verwendet. Nach Beendigung der Prüfung wurden von allen eingeschlossenen Patienten die Schrägregister mit den Protokollblättern dem für die Biometrie verantwortlichen Mitarbeiter übergeben, Das vor Beginn der Studie dem Leiter der Prüfung verschlossen und versiegelt übergebene Notfall-Kuvert wurde dem Hersteller der Prüfpräparate übersandt, der die Unversehrtheit des Kuverts überprüfte, den Studiencode öffnete und den Randomisierungsplan dem Biometriker zur statistischen Auswertung übersandte.

8.15 AUFBEWAHRUNG DER UNTERLAGEN

Die Datenträger werden nach der Untersuchung für eventuelle Reanalysen mind. 15 Jahre aufbewahrt. Belange des Datenschutzes und der ärztlichen Schweigepflicht werden dabei berücksichtigt.

8.16 DATENSCHUTZ

Es wurden Vorkehrungen getroffen, daß die zur Einsicht vorgelegten Protokollbögen den allgemeinen Vorschriften des Datenschutzes entsprechen. Zur Sicherung des Datenschutzes wurden die Datensätze nicht mit Variablen gespeichert, die einen Rückschluß auf die untersuchte Person zulassen würden.

8.17 PUBLIKATION

Die Bekanntmachung von Daten der medizinischen Prüfung in Form von Publikationen in angesehenen wissenschaftlichen Zeitschriften sowie deren Präsentation auf Kongressen und Symposien ist geplant.

9 ERGEBNISSE

9.1 PATIENTEN

Insgesamt wurden 129 Patienten in die Studie eingeschlossen. 105 Patienten beendeten den Behandlungszyklus gemäß Studienplan und kamen zur statistischen Auswertung. Die demographischen Daten dieser Stichprobe werden in Tab. 2 aufgelistet.

Patienten (n)	105
Frauen	72
Männer	33
Alter (Jahre)	43,06 ± 16,07
Mittlere Anzahl der Kopfschmerztage pro Monat	9,25 ± 9,13
Mittlere Dauer der Kopfschmerzgeschichte (Jahre)	17,06 ± 13,93

Tab. 2: Patientencharakteristika (Arith. Mittel ± Standardabweichung).

Die Protokolle von 24 Patienten wurden aus folgenden Gründen nicht in die Auswertung mit einbezogen (drop-out, missing cases):

- Nichterscheinen zur Nachuntersuchung nach Studienabschluß (n = 12)
- Nicht ausgefülltes Schmerztagebuch am Termin der Nachuntersuchung (n = 8)
- Abbruch der Untersuchung bei Erreichen der Zahl von 105 abgeschlossenen auswertbaren Protokollen (n = 4)

9.2 KLINISCHE AUSGANGSWERTE

Zum Vergleich der Ausgangsbedingungen vor der Behandlung mit den vier verschiedenen Prüfungsbedingungen wurden die klinischen Kopfschmerzdaten auf signifikante Unterschiede geprüft (Tab. 3).

Es wird deutlich, daß die klinischen Ausgangswerte hinsichtlich Kopfschmerzintensität, kopfschmerzbedingter Behinderung, Kopfschmerzbegleitsymptomen, Aufwachsituation mit Kopfschmerzen und Latenzzeit zwischen Kopfschmerzbeginn und Behandlungsstart sich nicht signifikant unterscheiden.

<i>Oleum menthae piperitae</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Signifikanz</i>
<i>Paracetamol</i>	<i>Placebo</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Verum</i>	
Kopfschmerzintensität [Skaleneinheiten]	2,96 ± 0,07	3,09 ± 0,05	3,01 ± 0,06	3,02 ± 0,08	n.s.
Kopfschmerzbedingte Behinderung [Skaleneinheiten]	2,74 ± 0,08	2,73 ± 0,07	2,69 ± 0,09	2,71 ± 0,09	n.s.
Mit Kopfschmerzen aufgewacht [%]	45,8	41,9	39,0	36,2	n.s.
Begleitsymptome [%]					
Lichtempfindlichkeit	31,4	33,3	26,7	33,3	n.s.
Lärmempfindlichkeit	29,5	29,5	25,7	29,5	n.s.
Zeit zwischen Kopfschmerz- und Behandlungsbeginn [min.]	96,8±15,72	84,1±12,6	87,1 ± 13,7	105,9±16,2	n.s.

Tab. 3: Klinische Ausgangswerte zu Beginn der Behandlung (Arith. Mittel ± Standardfehler) bei 105 Patienten. Skaleneinheiten: 0 = keine, 1 = sehr leichte, 2 = leichte, 3 = mittlere und 4 = schwere Kopfschmerzen bzw. kopfschmerzbedingte Behinderung

9.3 HAUPTZIELPARAMETER (RESPONDERRATE)

Die relativen Häufigkeiten der Patienten, die zu den unterschiedlichen Zeitpunkten bei den vier Behandlungsverfahren eine bedeutsame klinische Besserung erzielten (Responder-raten), werden in Tabelle 4 aufgelistet. In der Placebogruppe erreichen vier Stunden nach Behandlungsbeginn nur 30,5% der Patienten eine bedeutsame klinische Besserung, bei Behandlung mit Pfefferminzöl 56,2%, bei Behandlung mit Paracetamol 54,3 % und bei kombinierter Behandlung 66,7 %. Alle drei Verum-Therapieverfahren erzielen dabei signifikant bessere Responderraten als Placebo.

In Abbildung 2 wird die Zunahme der klinisch bedeutsamen Besserung graphisch dargestellt. Die Ergebnisse der Mehrfach-Signifikanzprüfung sind in Tabelle 4 aufgelistet.

<i>Oleum menthae piperitae</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>
<i>Paracetamol</i>	<i>Placebo</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Verum</i>
	(A)	(B)	(C)	(D)
Vor Behandlungsbeginn	-	-	-	-
15 Minuten nach Behandlungsbeginn	1,9	2,9	2,9	3,8
30 Minuten nach Behandlungsbeginn	5,7	11,4	6,7	14,3
45 Minuten nach Behandlungsbeginn	10,5	24,8 <u>A</u>	16,2	30,5 <u>A</u>
60 Minuten nach Behandlungsbeginn	18,1	31,4 a	25,7	46,7 <u>A</u>
90 Minuten nach Behandlungsbeginn	22,9	37,1 a	42,9 A	60,0 <u>A</u>
120 Minuten nach Behandlungsbeginn	26,7	52,4 <u>A</u>	46,7 <u>A</u>	61,9 <u>A</u>
240 Minuten nach Behandlungsbeginn	30,5	56,2 <u>A</u>	54,3 <u>A</u>	66,7 <u>A</u>

Tab. 4: Relative Häufigkeiten (%) der Patienten, die jeweils zu den Untersuchungszeitpunkten 15, 30, 45, 60, 90, 120 und 240 Minuten nach Behandlungsbeginn eine „bedeutsame klinische Besserung“ der Kopfschmerzintensität aufweisen (Reduktion der Kopfschmerzintensität von Schmerzintensitätsgrad 4, 3 oder 2 auf Schmerzintensitätsgrad 1 oder 0). Signifikanzen im Chi²-Test: a: p<0,05; A: p<0,01; A: p<0,001.

„Bedeutsame klinische Besserung“ der Kopfschmerzintensität

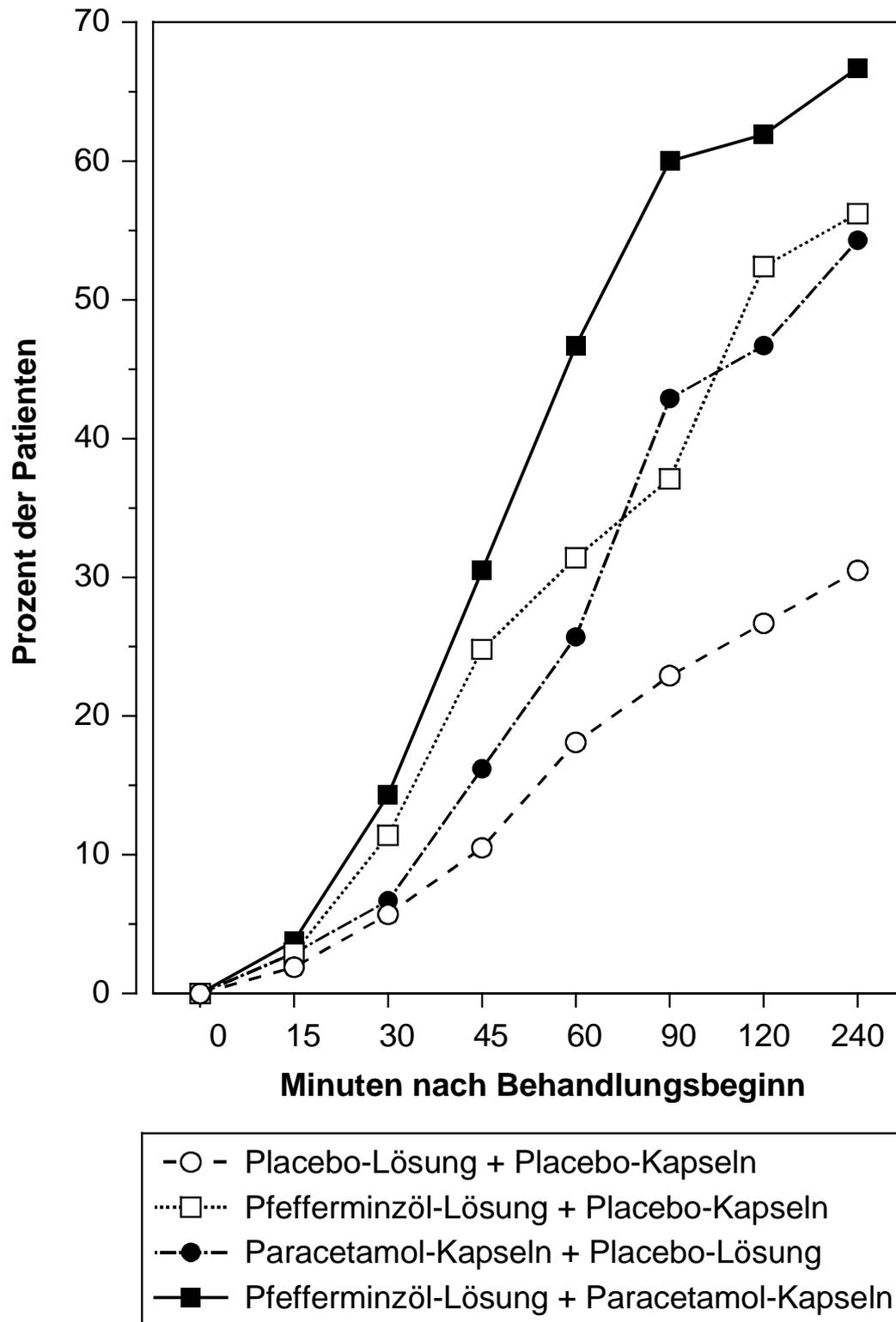


Abb. 2. Relative Häufigkeiten (%) der Patienten, die jeweils zu den Untersuchungszeitpunkten 15, 30, 45, 60, 90, 120 und 240 Minuten nach Behandlungsbeginn eine „bedeutsame klinische Besserung“ der Kopfschmerzintensität (= Reduktion der Kopfschmerzintensität von Schmerzintensitätsgrad 4, 3 oder 2 auf Schmerzintensitätsgrad 1 oder 0) aufweisen.

9.4 SCHMERZINTENSITÄT

In der zweifaktoriellen Varianzanalyse der Variable „Schmerzintensität“ mit den Faktoren „Zeitverlauf während der Behandlung“ und „Prüfpräparation“ finden sich für beide Faktoren einschließlich der Wechselwirkung signifikante Effekte.

Varianzquelle	SS	DF	MS	F	p
Zeitverlauf während der Behandlung	48.75	7	6.96	2.78	0.007
Prüfpräparation	9.75	3	3,25	7,35	<0.0001
Zeitverlauf während der Behandlung x Prüfpräparation	224.25	21	10.68	41.04	<0.0001

Tab. 5: Zweifaktorielle Varianzanalyse der Variable „Schmerzintensität“ (n = 105) mit den Faktoren „Zeitverlauf während der Behandlung“ und „Prüfpräparation“. SS = „sum of squares“ (Summe der quadrierten Gesamtabweichungen), DF = „degrees of freedom“ (Freiheitsgrade), MS = „mean sum of squares“ (mittlere quadratische Abweichung = Varianz), F = F-Wert (Prüfgröße), p = „probability“ (Signifikanz).

Die Mittelwerte der Variable „Schmerzintensität“ an den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten werden in Tabelle 6 und Abbildung 3 wiedergegeben. Die Ergebnisse der Mehrfachsignifikanzprüfung sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Die drei Verumbehandlungen erzielen bereits nach 15 Minuten eine signifikante Verminderung der Schmerzintensität. Dagegen wird unter Placebo erst nach 45 Minuten eine signifikante Reduktion erzielt.

Im Gruppenvergleich zeigen sich bei Behandlung mit den beiden Einzelvera bereits nach 45 Minuten signifikant niedrigere Schmerzintensitäten. Die kombinierte Behandlung mit Pfefferminzöl und Paracetamol ist bereits nach 30 Minuten allen anderen untersuchten Behandlungsverfahren signifikant überlegen.

<i>Oleum menthae piperitae</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>
<i>Paracetamol</i>	<i>Placebo</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Verum</i>
	(A)	(B)	(C)	(D)
Vor Behandlungsbeginn	2,96±0,07	3,09±0,05	3,01±0,06	3,02±0,08
15 Minuten nach Behandlungsbeginn	3,02±0,06	2,90±0,07	2,87±0,07	2,82±0,08 a
30 Minuten nach Behandlungsbeginn	2,83±0,07	2,64±0,09	2,59±0,08 A	2,32±0,08 <u>A</u> , B, C
45 Minuten nach Behandlungsbeginn	2,63±0,09	2,31±0,10 a	2,30±0,09 A	1,98±0,10 <u>A</u> , B, C
60 Minuten nach Behandlungsbeginn	2,44±0,11	2,06±0,12 a	2,10±0,10 A	1,64±0,12 <u>A</u> , B, C
90 Minuten nach Behandlungsbeginn	2,30±0,12	1,87±0,12 A	1,80±0,12 <u>A</u>	1,30±0,13 <u>A</u> , <u>B</u> , <u>C</u>
120 Minuten nach Behandlungsbeginn	2,26±0,13	1,60±0,13 <u>A</u>	1,65±0,13 <u>A</u>	1,20±0,13 <u>A</u> , <u>B</u> , <u>C</u>
240 Minuten nach Behandlungsbeginn	2,12±0,14	1,34±0,13 A	1,45±0,14 A	1,03±0,13 <u>A</u> , b, C

Tab. 6: Skalenwerte der „Schmerzintensität“ zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in den vier Therapiegruppen (Arith. Mittel ± Standardfehler) bei 105 Patienten. Signifikanzen im a posteriori T-Test: a/b/c: p<0,05; A/B/C: p<0,01; A/B/C: p<0,001.

Schmerzintensität im Behandlungsverlauf

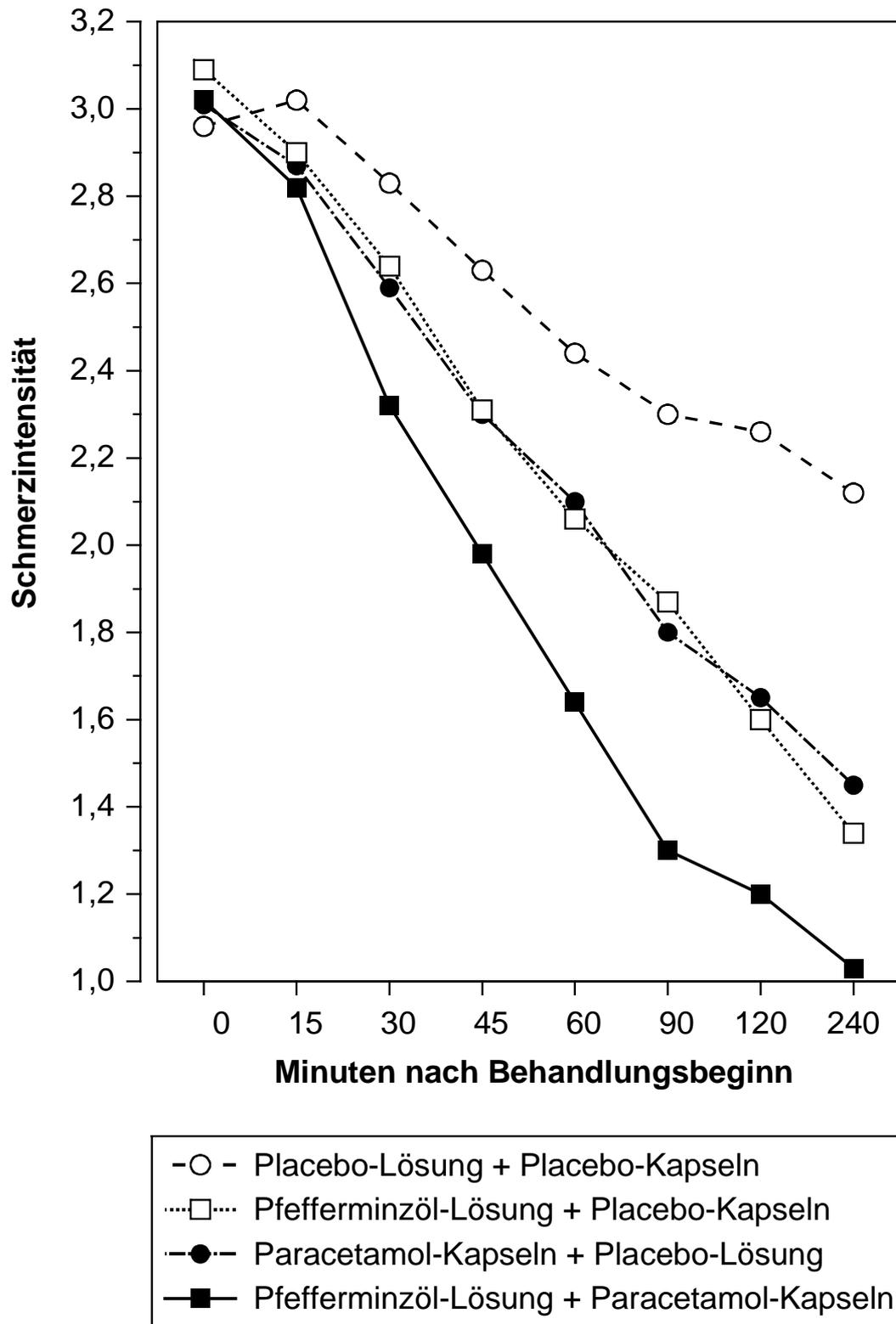


Abb. 3: Arithmetische Mittel der Skalenwerte der „Schmerzintensität“ zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in den vier Therapiegruppen bei 105 Patienten.

		<i>Placebo</i>	<i>Pfefferminzöl</i>	<i>Paracetamol</i>	<i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>
Vor Behandlungsbeginn	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>				
Nach 15 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>				P<0.05
Nach 30 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>			P<0.01 P<0.01 P<0.01 P<0.01	P<0.001 P<0.01 P<0.01
Nach 45 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>		P<0.05	P<0.01 P<0.01 P<0.01	P<0.001 P<0.01 P<0.01
Nach 60 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>		P<0.05	P<0.01 P<0.01 P<0.001	P<0.001 P<0.01 P<0.001
Nach 90 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>		P<0.01	P<0.001 P<0.001 P<0.001	P<0.001 P<0.001 P<0.001
Nach 120 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>		P<0.001	P<0.001 P<0.001 P<0.001	P<0.001 P<0.01 P<0.001
Nach 240 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>		P<0.001	P<0.001 P<0.001 P<0.01	P<0.001 P<0.05 P<0.01

Tab. 7: Schmerzintensität im Behandlungsverlauf. Darstellung signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zur deskriptiven Interpretation.

9.5 VERÄNDERUNG DER SCHMERZINTENSITÄT

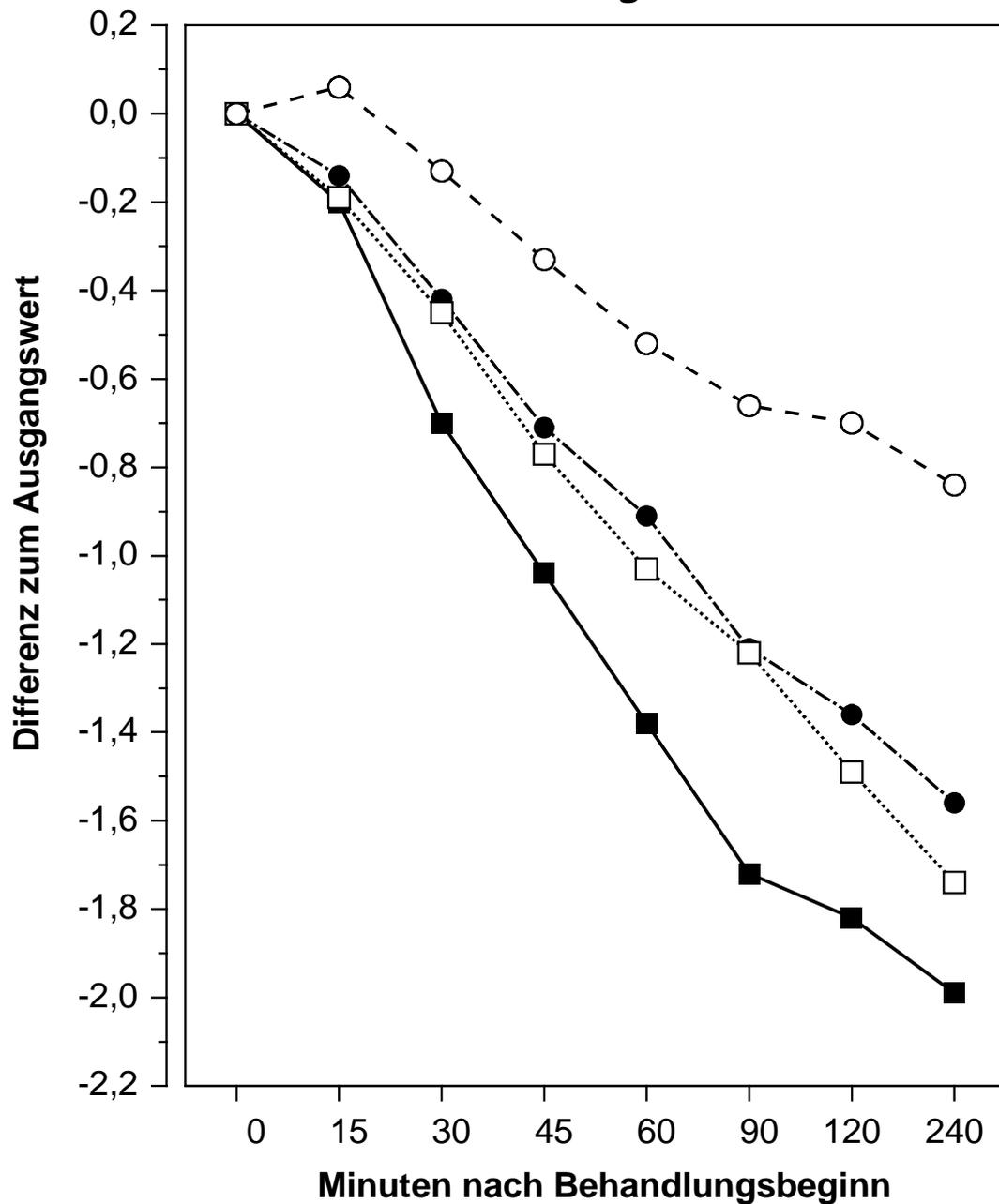
Die Veränderungen der skalierten Schmerzintensitäten werden in Tab. 8 und Abb. 4 jeweils als Differenz zum Ausgangswert vor Behandlungsbeginn wiedergegeben. Die Ergebnisse der Mehrfachsignifikanzprüfung sind in Tabelle 9 aufgelistet. Alle Behandlungsmethoden zeigen hier bereits nach 15 Minuten eine signifikante Abnahme der Schmerzintensität.

Im Gruppenvergleich zeigen sich bei Behandlung mit den drei Vera bereits nach 15 Minuten ein signifikant stärkerer Rückgang der Schmerzintensität im Vergleich zu Placebo-behandlung. Die kombinierte Behandlung mit Pfefferminzöl und Paracetamol ist bereits nach 30 Minuten allen anderen untersuchten Behandlungsverfahren signifikant überlegen.

<i>Oleum menthae piperitae</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>
<i>Paracetamol</i>	<i>Placebo</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Verum</i>
	(A)	(B)	(C)	(D)
Vor Behandlungsbeginn	0	0	0	0
15 Minuten nach Behandlungsbeginn	0,06±0,06	-0,19±0,05 A	-0,14±0,06 a	-0,20±0,07 A
30 Minuten nach Behandlungsbeginn	-0,13±0,08	-0,45±0,08 A	-0,42±0,07 A	-0,70±0,10 <u>A</u> , b, c
45 Minuten nach Behandlungsbeginn	-0,33±0,10	-0,77±0,10 <u>A</u>	-0,71±0,09 <u>A</u>	-1,04±0,12 <u>A</u> , b, C
60 Minuten nach Behandlungsbeginn	-0,52±0,11	-1,03±0,12 <u>A</u>	-0,91±0,11 <u>A</u>	-1,38±0,14 <u>A</u> , b, C
90 Minuten nach Behandlungsbeginn	-0,66±0,13	-1,22±0,12 <u>A</u>	-1,21±0,13 <u>A</u>	-1,72±0,16 <u>A</u> , B, <u>C</u>
120 Minuten nach Behandlungsbeginn	-0,70±0,14	-1,49±0,13 <u>A</u>	-1,36±0,14 <u>A</u>	-1,82±0,16 <u>A</u> , b, <u>C</u>
240 Minuten nach Behandlungsbeginn	-0,84±0,15	-1,74±0,14 <u>A</u>	-1,56±0,15 <u>A</u>	-1,99±0,16 <u>A</u> , C

Tab. 8: Veränderung der Schmerzintensität (Differenz zum Ausgangswert vor Behandlungsbeginn) zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten in den vier Therapiearmen (Arith. Mittel ± Standardfehler) bei 105 Patienten. Signifikanzen im T-Test: a/b/c: $p < 0,05$; A/B/C: $p < 0,01$; A/B/C: $p < 0,001$.

Veränderung der Schmerzintensität im Behandlungsverlauf



- Placebo-Lösung + Placebo-Kapseln
- Pfefferminzöl-Lösung + Placebo-Kapseln
- Paracetamol-Kapseln + Placebo-Lösung
- Pfefferminzöl-Lösung + Paracetamol-Kapseln

Abb. 4: Veränderung der Schmerzintensität (Differenz zum Ausgangswert vor Behandlungsbeginn) zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten in den vier Therapiearmen (Arith. Mittel \pm Standardfehler) bei 105 Patienten.

		<i>Placebo</i>	<i>Pfefferminzöl</i>	<i>Paracetamol</i>	<i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>
Vor Behandlungsbeginn	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>				
Nach 15 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>		P<0.01	P<0.05	P<0.01
Nach 30 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>		P<0.01	P<0.01	P<0.001 P<0.05 P<0.05
Nach 45 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>		P<0.01	P<0.001	P<0.001 P<0.05 P<0.01
Nach 60 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>		P<0.001	P<0.001	P<0.001 P<0.05 P<0.01
Nach 90 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>		P<0.001	P<0.001	P<0.001 P<0.01 P<0.001
Nach 120 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>		P<0.001	P<0.001	P<0.001 P<0.05 P<0.001
Nach 240 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>		P<0.001	P<0.001	P<0.001 P<0.01

Tab. 9: Veränderung der Schmerzintensität im Behandlungsverlauf. Darstellung signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zur deskriptiven Interpretation.

9.6 KOPFSCHMERZBEDINGTE BEHINDERUNG

Die Mittelwerte der skalierten kopfschmerzbedingten Behinderung werden in Tab. 10 und Abb. 5 wiedergegeben. Die Ergebnisse der Mehrfachsignifikanzprüfung sind in Tabelle 11 aufgelistet. Alle Behandlungsmethoden zeigen nach 30 Minuten eine signifikante Reduktion der kopfschmerzbedingten allgemeinen Behinderung im Behandlungsverlauf.

Im Gruppenvergleich zeigen sich bei Behandlung mit den drei Vera nach 120 Minuten signifikant niedrigere kopfschmerzbedingte allgemeine Behinderungsgrade im Behandlungsverlauf im Vergleich zu Placebobehandlung. Paracetamol und die kombinierte Behandlung mit Pfefferminzöl und Paracetamol führen bereits nach 15 Minuten gegenüber Placebo zu einer signifikanten Reduktion der kopfschmerzbedingten allgemeinen Behinderung. Die Kombinationsbehandlung führt nach 240 Minuten zu signifikant besseren Ergebnissen als die Einzelbehandlung mit Paracetamol. Gegenüber Pfefferminzöl als Monopräparation ist die Kombinationspräparation dagegen nicht signifikant überlegen.

<i>Oleum menthae piperitae</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>
<i>Paracetamol</i>	<i>Placebo</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Verum</i>
	(A)	(B)	(C)	(D)
Vor Behandlungsbeginn	2,74±0,08	2,73±0,07	2,69±0,09	2,71±0,09
15 Minuten nach Behandlungsbeginn	2,75±0,09	2,69±0,08	2,47±0,10	2,50±0,09
30 Minuten nach Behandlungsbeginn	2,55±0,09	2,53±0,09	2,22±0,11	2,21±0,09
45 Minuten nach Behandlungsbeginn	2,40±0,10	2,37±0,11	1,94±0,12	1,81±0,12
60 Minuten nach Behandlungsbeginn	2,17±0,12	1,98±0,13	1,84±0,13	1,40±0,13
90 Minuten nach Behandlungsbeginn	1,97±0,13	1,78±0,13	1,58±0,14	1,12±0,14
120 Minuten nach Behandlungsbeginn	1,82±0,14	1,44±0,15	1,33±0,15	1,04±0,14
240 Minuten nach Behandlungsbeginn	1,64±0,15	1,31±0,15	1,10±0,15	0,92±0,14

Tab. 10: Skalenwerte der „kopfschmerzbedingten Behinderung“ (Arith. Mittel ± Standardfehler) zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in den vier Therapiearmen bei 105 Patienten. Signifikanzen s. Tabelle 11

Kopfschmerzbedingte Behinderung

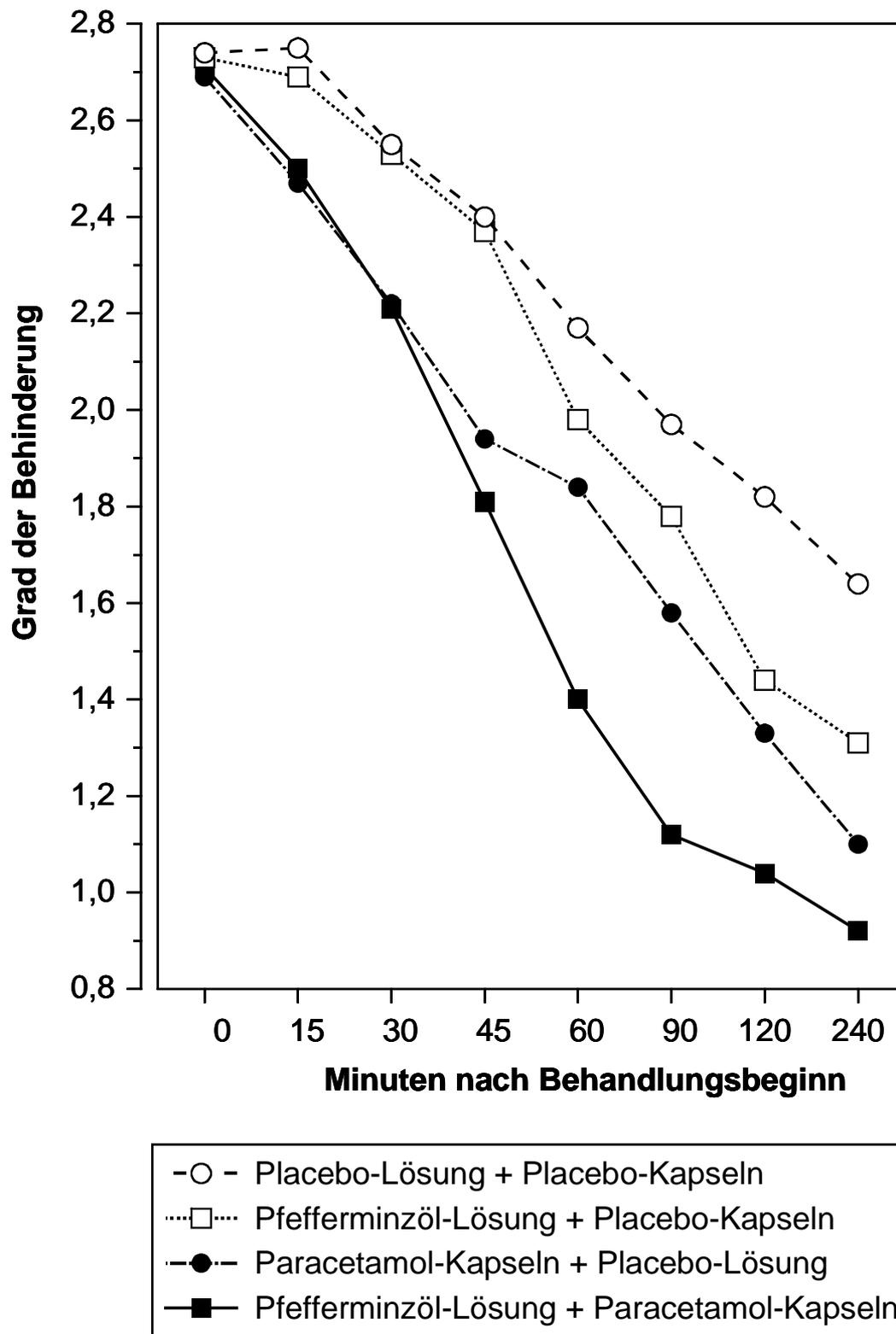


Abb. 5: Arithmetische Mittel der Skalenwerte der „kopfschmerzbedingten Behinderung“ zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in den vier Therapiearmen bei 105 Patienten.

		<i>Placebo</i>	<i>Pfefferminzöl</i>	<i>Paracetamol</i>	<i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>
Vor Behandlungsbeginn	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>				
Nach 15 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>			P<0.01 P<0.01	P<0.01 P<0.01
Nach 30 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>			P<0.01 P<0.001	P<0.001 P<0.001
Nach 45 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>			P<0.001 P<0.001	P<0.001 P<0.001
Nach 60 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>			P<0.001 P<0.001	P<0.001 P<0.001
Nach 90 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>			P<0.05 P<0.001 P<0.001	P<0.001 P<0.001 P<0.01
Nach 120 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>		P<0.05	P<0.01 P<0.01 P<0.05	P<0.001 P<0.01 P<0.05
Nach 240 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>		P<0.001	P<0.001 P<0.001 P<0.001	P<0.001 P<0.001 P<0.001

Tab. 11: Kopfschmerzbedingte Behinderung im Behandlungsverlauf. Darstellung signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zur deskriptiven Interpretation.

9.7 VERÄNDERUNG DER KOPFSCHMERZBEDINGTEN BEHINDERUNG

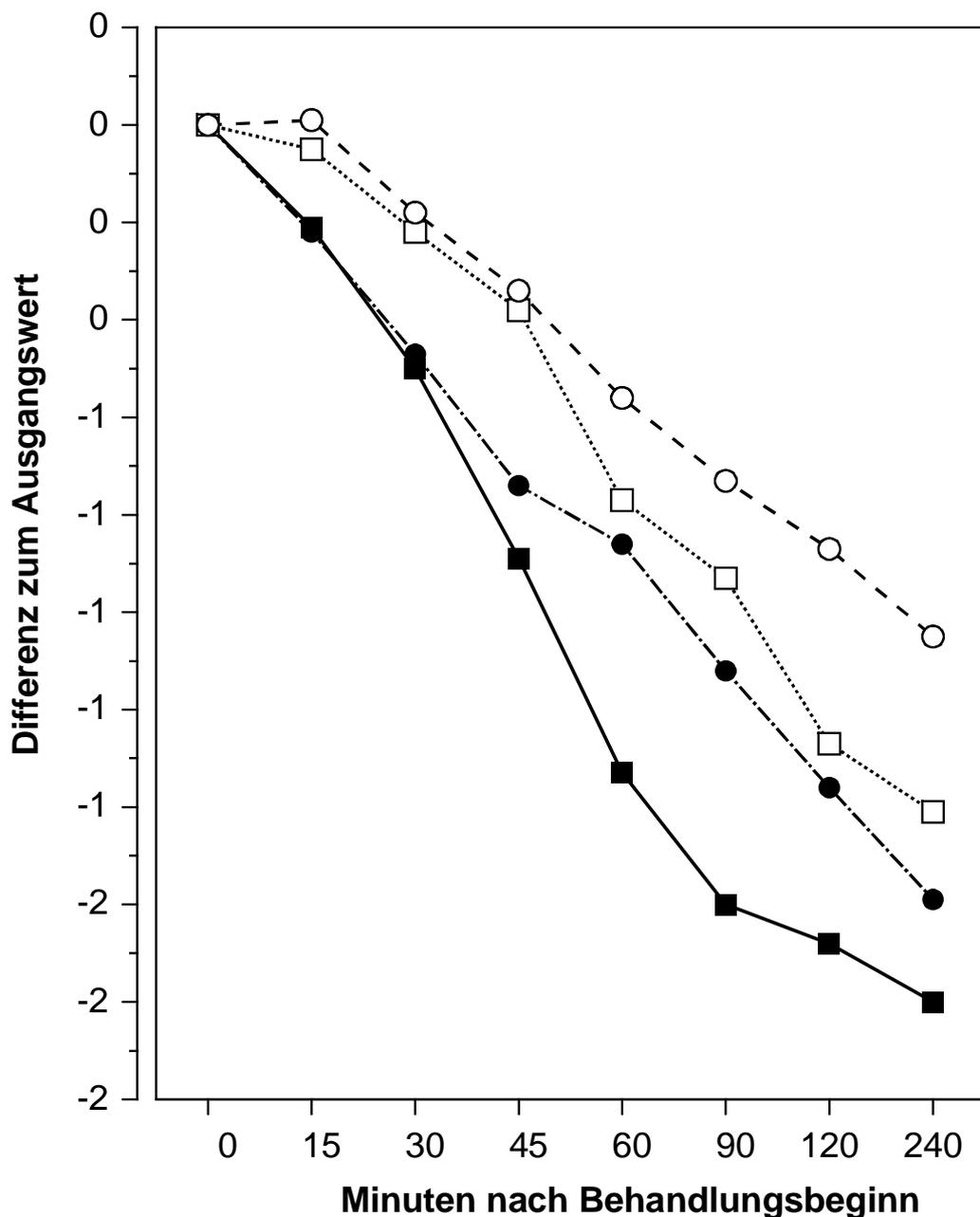
Die Veränderungen der skalierten kopfschmerzbedingten Behinderung werden in Tab. 12 und Abb. 6 wiedergegeben. Die Ergebnisse der Mehrfachsignifikanzprüfung sind in Tab. 13 aufgelistet. Alle Behandlungsmethoden zeigen bereits nach 15 Minuten eine signifikante Reduktion der kopfschmerzbedingten allgemeinen Behinderung im Behandlungsverlauf.

Im Gruppenvergleich zeigen sich bei Behandlung mit den drei Vera nach 120 Minuten signifikant niedrigere kopfschmerzbedingte allgemeine Behinderungsgrade im Behandlungsverlauf im Vergleich zu Placebobehandlung. Paracetamol und die kombinierte Behandlung mit Pfefferminzöl und Paracetamol führen bereits nach 15 Minuten gegenüber Placebo zu einer signifikanten Reduktion der kopfschmerzbedingten allgemeinen Behinderung. Die Kombinationsbehandlung führt nach 240 Minuten zu signifikant besseren Ergebnissen als die Einzelbehandlung mit Pfefferminzöl oder Paracetamol. Die Einzelvera unterscheiden sich nicht signifikant.

<i>Oleum menthae piperitae</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>
<i>Paracetamol</i>	<i>Placebo</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Verum</i>
	(A)	(B)	(C)	(D)
Vor Behandlungsbeginn	0	0	0	0
15 Minuten nach Behandlungsbeginn	0,01±0,05	-0,05±0,06	-0,22±0,07	-0,21±0,08
30 Minuten nach Behandlungsbeginn	-0,18±0,06	-0,22±0,07	-0,47±0,08	-0,50±0,10
45 Minuten nach Behandlungsbeginn	-0,34±0,08	-0,38±0,10	-0,74±0,10	-0,89±0,13
60 Minuten nach Behandlungsbeginn	-0,56±0,11	-0,77±0,13	-0,86±0,12	-1,33±0,14
90 Minuten nach Behandlungsbeginn	-0,73±0,13	-0,93±0,14	-1,12±0,14	-1,60±0,16
120 Minuten nach Behandlungsbeginn	-0,87±0,13	-1,27±0,17	-1,36±0,16	-1,68±0,16
240 Minuten nach Behandlungsbeginn	-1,05±0,15	-1,41±0,18	-1,59±0,16	-1,80±0,16

Tab. 12: Veränderung der Skalenwerte der „kopfschmerzbedingten Behinderung“ (als Differenz zum Ausgangswert vor Behandlungsbeginn) zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in den vier Therapiearmen (Arith. Mittel ± Standardfehler) bei 105 Patienten. Signifikanzen s. Tab. 13

Veränderung der kopfschmerzbedingten Behinderung im Behandlungsverlauf



- Placebo-Lösung + Placebo-Kapseln
-□..... Pfefferminzöl-Lösung + Placebo-Kapseln
- Paracetamol-Kapseln + Placebo-Lösung
- Pfefferminzöl-Lösung + Paracetamol-Kapseln

Abb. 6: Veränderung der Skalenwerte der „kopfschmerzbedingten Behinderung“ (als Differenz zum Ausgangswert vor Behandlungsbeginn) zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in den vier Therapiearmen (Arith. Mittel \pm Standardfehler) bei 105 Patienten.

		<i>Placebo</i>	<i>Pfefferminzöl</i>	<i>Paracetamol</i>	<i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>
Vor Behandlungsbeginn	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>				
Nach 15 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>		P<0.05	P<0.05	P<0.05
Nach 30 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>			P<0.01	P<0.01
Nach 45 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>			P<0.001	P<0.001
Nach 60 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>			P<0.05	P<0.001
Nach 90 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>			P<0.05	P<0.001
Nach 120 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>		P<0.05	P<0.01	P<0.001
Nach 240 Minuten	<i>Placebo</i> <i>Pfefferminzöl</i> <i>Paracetamol</i> <i>Pfefferminzöl + Paracetamol</i>		P<0.05	P<0.01	P<0.001

Tab. 13: Veränderung der kopfschmerzbedingten Behinderung im Behandlungsverlauf. Darstellung signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu verschiedenen Zeitpunkten zur deskriptiven Interpretation.

9.8 ERSATZMEDIKAMENTE

Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Einnahme einer Ersatzmedikation nach Ende der Beobachtungsdauer eines Behandlungszyklus (240 Min.) fanden sich nicht. Bei Placebobehandlung nahmen 25%, bei Pfefferminzölbehandlung 27%, bei Paracetamolbehandlung 17% und bei kombinierter Behandlung von Paracetamol/ Pfefferminzöl 15% der Patienten ein Ersatzmedikament ein (Abb. 7).

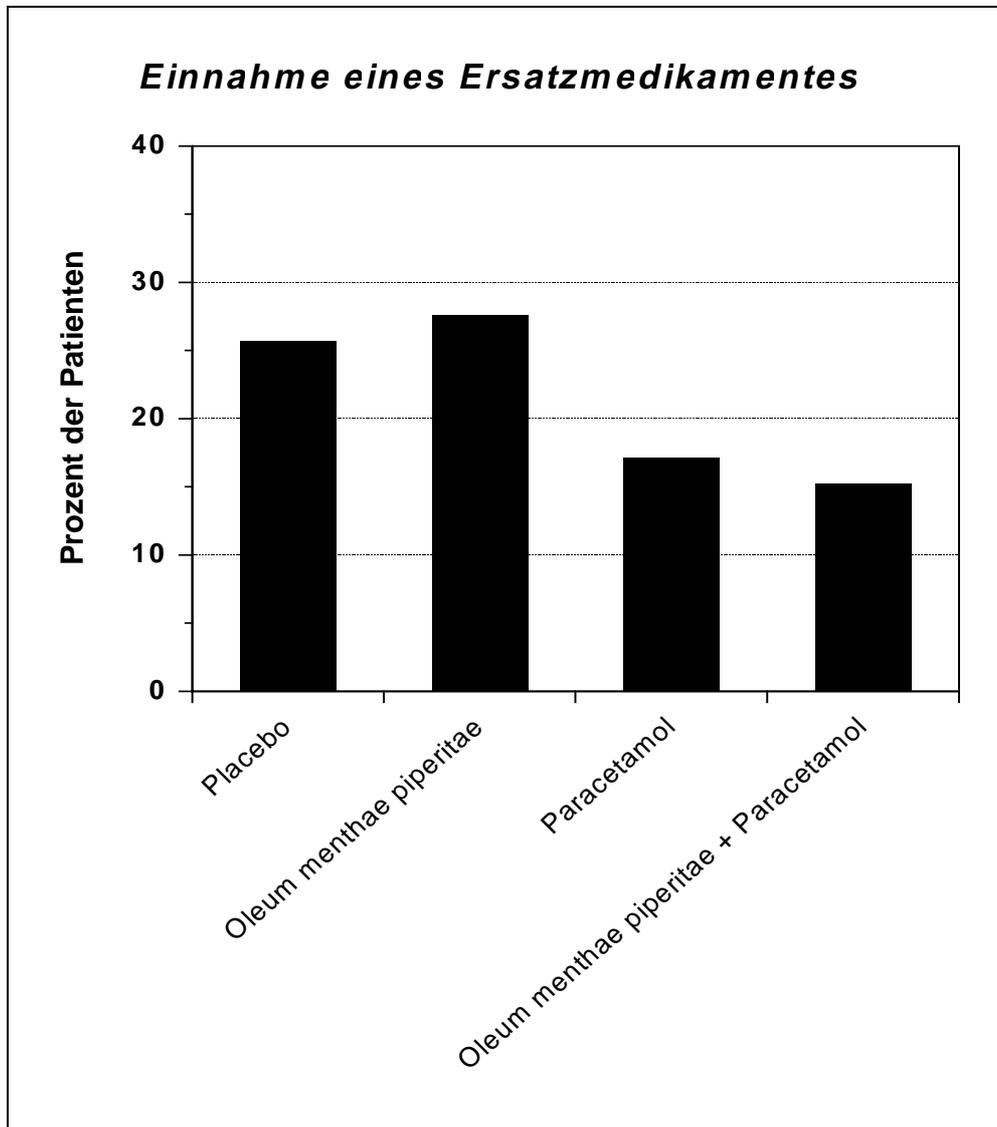


Abb. 7. Relative Häufigkeit (%) der Einnahme eines Ersatzmedikamentes nach Abschluß der 4stündigen Beobachtungsdauer eines Behandlungszyklus

9.9 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Die Verträglichkeit der Prüfpräparate war sehr gut, nur wenige insgesamt und keine schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse wurden beobachtet. Hierbei bestanden auch keine Unterschiede in den verschiedenen Therapiearmen (s. Tab. 14).

<i>Oleum menthae piperitae</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>
<i>Paracetamol</i>	<i>Placebo</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Verum</i>
	(n)	(n)	(n)	(n)
Leichte Übelkeit	2	1	3	2
Leichtes Hautbrennen	3	4	3	3
Verstärktes Schwitzen	0	0	2	2
Prickeln auf der Haut	3	2	1	2
Unangenehmes Kältegefühl	3	2	3	3
Leichtes Augentränen	2	4	3	4
Summe (n)	13	13	15	16

Tab. 14: Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen in den verschiedenen Therapiearmen bei 105 Patienten.

10 DISKUSSION

In der vorliegenden Studie sollte die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung in der Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp mit der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Placebo, Paracetamol und der Kombination von Pfefferminzöl und Paracetamol untersucht werden. Die Patientenrekrutierung erfolgte auf der Basis der Kopfschmerzklassifikation der International Headache Society. Zur Kontrolle von konfundierenden Variablen berücksichtigte das Studiendesign aufwendige Kontrollmechanismen (Double-Dummy-Technik, Placebokontrolle, Vergleichssubstanz, Kombinationsbehandlung, doppelblindeg Design, Randomisierung, Meßwiederholungsplan etc.). Insgesamt wurden die Behandlungseffekte bei 420 Kopfschmerzepisoden analysiert.

Als Ergebnis fand sich, daß Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung bei lokaler Applikation auf die schmerzhaften Stellen der Stirn und der Schläfen zu einer im Vergleich zu Placebobehandlung hochsignifikanten Reduktion der Kopfschmerzen führt. Die Therapieeffekte haben ein klinisch bedeutsames Ausmaß. Bei 56% der mit Pfefferminzöl behandelten Patienten stellt sich innerhalb von 4 Stunden eine klinisch bedeutsame Reduktion der Kopfschmerzen ein. Die entsprechenden Ergebnisse für Placebo betragen 30%, für Paracetamol 54% und für die Kombination von Paracetamol und Pfefferminzöl 67%. Die Kombinationsbehandlung aus Paracetamol und Pfefferminzöl ist der alleinigen Behandlung mit den Monopräparationen überlegen. Entsprechende Ergebnisse zeigen sich sowohl für die Reduktion der Schmerzintensität als auch für die kopfschmerzbedingte allgemeine Behinderung. Hinsichtlich der Notwendigkeit der Einnahme eines Ersatzmedikaments nach Ende der Beobachtungsdauer eines Behandlungszyklus (4 Std.) schnitt die Kombination der Vera am besten ab. Bei Placebo-Behandlung nahmen 25%, bei Pfefferminzöl-Behandlung 27%, bei Paracetamol-Behandlung 17% und bei kombinierter Behandlung von Paracetamol und Pfefferminzöl 15% der Patienten ein Ersatzmedikament ein (n.s.). In der Studie wurde das Pfefferminzöl nur in der ersten Stunde der Beobachtungsphase aufgetragen. Es ist anzunehmen, daß nach mehreren Stunden die Wirkung nachläßt und dann ein Wiederkehrkopfschmerz eintritt. Eine Limitierung dieser Studie ist daher, daß keine Aussagen über den weiteren Verlauf der Kopfschmerzattacke gemacht werden können. Für die Standardmedikation liegen allerdings auch keine entsprechenden Daten in der Literatur vor. Aus diesem Grunde sollte bei länger bestehenden Kopfschmerzen eine wiederholte Applikation der Pfefferminzöllösung erfolgen. Die Prüfpräparationen wurden durchweg sehr gut vertragen. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse (insgesamt 57) waren durchweg von geringer Intensität (keine schwerwiegenden oder unerwarteten Ereignisse) und unterschieden sich nicht in den verschiedenen Therapiearmen.

Die Monographie zu aus *Menthae piperitae* gewonnenen Pfefferminzöl (1) führt als Indikationen Muskel- und Nervenschmerzen an. Wie oben ausgeführt, entsteht der Kopfschmerz vom Spannungstyp aus Störungen der Muskel- und Nervenfunktion im Bereich des Kopfes. Die Monographie schließt somit insbesondere den Kopfschmerz vom Spannungstyp als Anwendungsgebiet mit ein. In dieser kontrollierten Studie konnte die Wirksamkeit von aus *Menthae piperitae* gewonnenem Pfefferminzöl nachgewiesen werden. Damit bestätigt sich die von der Kommission E des BfArM dargelegte Klassifizierung von Pfefferminzöl als pflanzliches Schmerzmittel, für das bei äußerer Anwendung keine Nebenwirkungen bekannt sind.

In Anbetracht der Tatsache, daß 85 % der ca. 3,4 Milliarden Analgetika-Einzeldosierungen, die in der Bundesrepublik allein im Zuge der *Selbstmedikation* gekauft werden, gegen Kopfschmerzen eingenommen werden, ist die Suche nach *erweiterten Therapiemöglichkeiten* für dieses Alltagsleiden dringend notwendig. Die sehr häufige oder gar tägliche Einnahme von Analgetika zur Kopfschmerzkupierung verbietet sich, da eine *Potenzierung und Chronifizierung* der Kopfschmerzen die Regel ist.

11 SCHLUSSFOLGERUNG

Als Schlussfolgerung kann festgestellt werden, daß bei nachgewiesener klinischer Wirksamkeit unter kontrollierten klinisch-experimentellen Bedingungen der Einsatz von 10 %-igem Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung in der Kupierung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp *eine wirksame, verträgliche und kostengünstige Alternative* zu den bisherigen therapeutischen Möglichkeiten darstellt.

Pfefferminzöl ist der Standardmedikation Paracetamol *hinsichtlich Wirksamkeit und Schnelligkeit des Wirkeintritts* in der Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp als alleinige Therapieform *ebenbürtig* und damit eine mögliche Ergänzung bzw. Erweiterung der bislang für die Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp zur Verfügung stehenden Möglichkeiten. Nach den Studienergebnissen lassen sich bei kombiniertem Einsatz von Paracetamol mit Pfefferminzöl zusätzliche statistisch signifikante Therapieeffekte mit besonders ausgeprägter Reduzierung der *kopfschmerzbedingten Behinderung* erzielen. Damit eröffnet sich analog zur kombinierten Therapie der Migräne mit einem Antiemetikum und einem Analgetikum eine analoge Therapiestrategie bei Kopfschmerz vom Spannungstyp mit Applikation von Pfefferminzöl auf die schmerzhaften pericranialen Muskeln und Einnahme eines Analgetikums zur besonders effektiven Therapie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp.

In Anbetracht der Tatsache, daß der Kopfschmerz vom Spannungstyp ein Prägnanztyp einer pathologischen Situation mit Myalgien und "neuralgiformen" Beschwerden gemäß der Monographie Pfefferminzöl ist, diese Begriffe aber nicht moderner Terminologie entsprechen, sollte die Indikation "Kopfschmerz vom Spannungstyp" nach zeitgemäßer internationaler Klassifikation zur eindeutigen Eingrenzung des Einsatzgebietes mit belegter Wirksamkeit spezifiziert werden.

12 LITERATURVERZEICHNIS

1. BAnz Nr. 50 vom 13.03.1986 Monographie: *Menthae piperitae aetheroleum* (Pfefferminzöl), ergänzt im BAnz Nr. 50 vom 13.03.1990, BAnz Nr. 164 vom 01.09.1990, BAnz Nr. 128 vom 14.07.1993.
2. Bowen IH, Cubbin IJ (1992) *Mentha piperita* and *Mentha spicata*. In: De Smet PAGM, Keller K, Hänsel R, Chandler RF (Eds): *Adverse Effects of Herbal Drugs*. Band 1. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 171 - 178.
3. DAB 10 (1991) Pfefferminzöl. In: *Deutsches Arzneibuch, DAB 10, 3. Nachtrag 1994*. Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Govi Frankfurt, Eschborn. Doroshenko PA, Kostyuk PG, Lukyanets EA (1989) Blockade of calcium channels by menthol. *Biol Memb* 6: 42 - 50.
4. Eccles R (1994) Menthol and related cooling compounds. *J Pharm Pharmacol* 46: 618 - 630.
5. Fumihiko S, Shinichiro E, Minoru A, Muneyuki H (1995) Pericranial muscle hardness in tension-type headache. A non-invasive measurement method and its clinical application. *Brain* 118: 523 - 531.
6. Göbel H (1996) Kopfschmerz in der Praxis: Was bringt die ICD-10NA für die Kopfschmerzsprechstunde? *Münch Med Wschr* 138: 13 - 18.
7. Göbel H (Ed) (1992) *Schmerzmessung: Theorie, Methodik, Anwendungen bei Kopfschmerz*. Fischer Stuttgart, Jena, New York: 1 - 304.
8. Göbel H (1994) *Kopfschmerzen – Leiden die man nicht hinnehmen muß*. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 1 - 342.
9. Göbel H (1997) *Die Kopfschmerzen. Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie in der Praxis*. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 1 - 901
10. Göbel H, Dworschak M, Ardabili S, Stolze H, Soyka D (1995) Effect of volatile oils on the flow of skin capillaries of the head in healthy people and migraine patients. *Cephalalgia* 15 (Suppl 14): 93.
11. Göbel H, Heinze A, Dworschak M, Stolze H, Fresenius J (1996) *Oleum menthae piperitae* significantly reduces the symptoms of tension-type headache and its efficacy does not differ from that of acetaminophen. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P (Eds): *Headache treatment, trial methodology and new drugs*. Raven Press, New York
12. Göbel H, Schmidt G (1995) Effekt von Pfefferminz- und Eukalyptusölpräparationen in experimentellen Kopfschmerzmodellen. *Z Phytotherapie* 16: 23 - 33.
13. Göbel H, Schmidt G, Dworschak M, Stolze H, Heuss D (1995) Essential plant oils and headache mechanisms. *Phytomedicine* 2: 93 - 102.
14. Göbel H, Schmidt G, Soyka D (1994) Effect of peppermint and eukalyptus oil preparations on neurophysiological and experimental algosimetric headache parameters. *Cephalalgia* 14: 228 - 234.
15. Göbel H, Schmidt G, Soyka D (1995) Effects of peppermint and eukalyptus oil preparations on neurophysiological and experimental algosimetric headache parameters. In: Olesen J, Moskowitz MA (Eds): *Experimental Headache Models in Animal and Man*. Raven Press New York: 331 - 336.
16. Göbel H, Soyka D, Ziegler A, Diener HC (1995) Selbstmedikation bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp. *Dtsch Apoth Z* 135: 763 – 778

17. Göbel H, Stolze H, Dworschak M, Heinze A (1995) Oleum menthae piperitae: Wirkmechanismen und klinische Effektivität bei Kopfschmerz vom Spannungstyp. In: Loew D, Rietbrock N (Eds): *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*. Steinkopff Darmstadt: 177 - 184.
18. Hänsel R, Hölzl J (Eds) (1996) Ätherische Öle. Pfefferminze und Pfefferminzöl. In: *Lehrbuch der pharmazeutischen Biologie*. Springer Berlin, Heidelberg: 128 - 132.
19. Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (Eds) (1993) Menthae piperitae aetheroleum (Pfefferminzöl). In: *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Band 5*. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 830 - 835.
20. Headache Classification Committee of the International Headache Society (1988) Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 8 (Suppl 7).
21. Hills JM, Aaronson P (1991) The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. *Gastroenterology* 101: 55 - 65.
22. Hof-Mussler S (1990) Ätherische Öle. Pharmakologische Untersuchungen zur spasmolytischen Wirkung ätherischer Öle. *Dtsch Apoth Z* 130: 2407 - 2410.
23. International Headache Society Committee in Clinical Trials (1995) Guidelines for trials of drug treatments in tension-type headache. *Cephalalgia* 15: 169 - 179.
24. Jänig W (1993) Biologie und Pathobiologie der Schmerzmechanismen. In: Zenz M, Jurna I (Eds): *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart: 15 - 33.
25. Jensen R, Paiva T (1993) Episodic Tension-Type Headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (Eds): *The Headaches*. Raven Press New York: 497 - 502.
26. Jensen R, Sandrini G (1993) Chronic Tension-Type Headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (Eds): *The Headaches*. Raven Press New York: 503 - 508.
27. Kölbel CB, Layer P (1992) Pfefferminzöl und die glatte Muskulatur des Gastrointestinaltrakts. *Z Gastroenterol* 30: 885 - 886.
28. Melzack R, Wall PD (1965) Pain Mechanisms: A new theory. *Science* 150: 971 - 979.
29. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ (1994) Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 331: 1675 - 1679.
30. Ronco PM, Flahault A (1994) Drug-induced end-stage renal disease. *N Engl J Med* 331: 1711 - 1712.
31. Schnider P, Aull S, Feucht M, Mraz M, Travniczek A, Zeiler K, Wessely P (1994) Use and abuse of analgesics in tension-type headache. *Cephalalgia* 14: 162 - 167.
32. Sillanpää ML (1994) Headache in children. In: Olesen J (Ed): *Headache Classification and Epidemiology*. Raven Press New York: 273 - 281.

**FÖRDERUNG VON FORSCHUNGS- UND ENTWICKLUNGSVORHABEN IM BEREICH DER
UNKONVENTIONELLEN MEDIZINISCHEN RICHTUNGEN NACH DER BEKANNTMACHUNG DES
BUNDESMINISTERIUMS FÜR FORSCHUNG UND TECHNOLOGIE VOM 1.12.1992**

PROJEKT:

*WIRKSAMKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT VON ÄTHERISCHEN PFLANZENÖL-
PRÄPARATIONEN BEI PRIMÄREN KOPFSCHMERZERKRANKUNGEN*

SEKTION B:

**WIRKSAMKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT VON OLEUM MENTHAE PIPERITAE IM VERGLEICH MIT
PLACEBO, PARACETAMOL UND DER KOMBINATION VON PLACEBO UND PARACETAMOL BEI
MIGRÄNE**

**MONOZENTRISCHE, RANDOMISIERTE, PLACEBOKONTROLLIERTE DOPPELBLINDSTUDIE IM
CROSSOVER-WITHIN-SUBJECT-DESIGN**

Schlußbericht Sektion B

Projektleiter

Prof. Dr. med. Dipl.Psych. Hartmut Göbel

Klinik für Neurologie der Universität Kiel

Niemannsweg 147

24105 Kiel

Förderkennzeichen 01KT940/6

Projekträger

Deutsche Forschungsanstalt für Luft- und Raumfahrt

„Forschung im Dienste der Gesundheit“ des

Bundesministeriums für Forschung und Technologie

Südstraße 125

53175 Bonn

INHALTSVERZEICHNIS

1	ZUSAMMENFASSUNG	65
2	WISSENSCHAFTLICHER STAND.....	66
2.1	MIGRÄNE	66
2.2	ABLAUF.....	66
2.3	KLASSIFIKATION DER MIGRÄNEFORMEN.....	67
2.3.1	<i>Migräne ohne Aura.....</i>	<i>67</i>
2.3.2	<i>Migräne mit Aura.....</i>	<i>68</i>
2.3.3	<i>Migräne mit typischer Aura.....</i>	<i>68</i>
2.3.4	<i>Migräne mit prolongierter Aura.....</i>	<i>68</i>
2.3.5	<i>Familiäre hemiplegische Migräne.....</i>	<i>68</i>
2.3.6	<i>Basilarismigräne.....</i>	<i>69</i>
2.3.7	<i>Migräneaura ohne Kopfschmerz</i>	<i>69</i>
2.3.8	<i>Migräne mit akutem Aurabeginn</i>	<i>69</i>
2.3.9	<i>Ophthalmoplegische Migräne.....</i>	<i>70</i>
2.3.10	<i>Retinale Migräne</i>	<i>70</i>
2.3.11	<i>Periodische Syndrome in der Kindheit</i>	<i>70</i>
2.3.12	<i>Migränekomplikationen</i>	<i>70</i>
2.3.13	<i>Migräneartige Störungen, welche die Kriterien nicht komplett erfüllen</i>	<i>71</i>
3	DIE ATTACKENTHERAPIE DER MIGRÄNE.....	72
3.1	ALLGEMEINES	72
3.2	ANTIEMETIKA UND ANALGETIKA.....	72
3.3	SPEZIFISCHE MIGRÄNEMITTEL	72
3.4	MUTTERKORNALKALOIDE	73
3.5	SELEKTIVE SEROTONINREZEPTORAGONISTEN	73
3.6	BEHANDLUNG SCHWERER MIGRÄNEATTACKEN DURCH DEN ARZT	73
4	DIE MIGRÄNEPROPHYLAXE.....	76
4.1	INDIKATION	76
4.2	SUBSTANZEN ZUR MIGRÄNEPROPHYLAXE.....	76
4.3	PRAKTISCHES VORGEHEN	77
5	NICHT-MEDIKAMENTÖSE THERAPIE.....	78
5.1	VERHALTENSTHERAPIE	78
5.2	AKUPUNKTUR.....	78
5.3	HOMÖOPATHIE	78
5.4	UNWIRKSAME THERAPIEN.....	78
6	PLANUNG UNF ABLAUF DES VORHABENS	79
6.1	RATIONALE DER STUDIE	79
6.2	ZIEL DER STUDIE.....	79
6.3	STUDIENDESIGN.....	79
6.3.1	<i>Therapieschema der einzelnen Behandlungsphasen</i>	<i>80</i>
6.3.2	<i>Studienablauf und Meßzeitpunkte</i>	<i>80</i>
6.3.3	<i>Zeitplan.....</i>	<i>81</i>
6.3.4	<i>Untersuchungszeitraum pro Patient.....</i>	<i>81</i>

6.4	PATIENTEN.....	81
6.4.1	<i>Einschlußkriterien</i>	81
6.4.2	<i>Ausschlußkriterien</i>	81
6.4.3	<i>Abbruchkriterien (Dropout)</i>	82
6.5	BEGLEITMEDIKATION	82
6.6	PRÜFPRÄPARATE	82
6.6.1	<i>Herstellung</i>	83
6.6.2	<i>Dosierung</i>	84
6.6.3	<i>Bisherige etablierte Anwendungsgebiete der Prüfmedikation</i>	84
6.6.4	<i>Kennzeichnung der Prüfmedikation</i>	84
6.7	WIRKSAMKEITSPARAMETER	86
6.8	ERFASSUNG UNERWÜNSCHTER EREIGNISSE.....	87
6.9	DATENAUFBEREITUNG, BIOMETRIE UND STATISTIK	87
6.9.1	<i>Fallzahlschätzung</i>	87
6.9.2	<i>Hauptthesen</i>	88
6.9.3	<i>Verwendete statistische Tests</i>	88
6.9.4	<i>Explorative Analysen</i>	88
6.10	AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG	88
6.11	VERSICHERUNG	89
6.12	MELDUNG AN DIE LANDESBEHÖRDE	89
6.13	ETHIK-KOMMISSION.....	89
6.14	ZWEIJÄHRIGE ERFAHRUNG DES LEITERS DER PRÜFUNG	89
6.15	DOKUMENTATION DES DATENMATERIALS.....	89
6.16	AUFBEWAHRUNG DER UNTERLAGEN.....	90
6.17	DATENSCHUTZ	90
6.18	PUBLIKATION.....	90
7	ERGEBNISSE.....	91
7.1	PATIENTEN.....	91
7.2	KLINISCHE AUSGANGSWERTE	92
7.3	HAUPTZIELPARAMETER (RESPONDERRATE).....	93
7.4	SCHMERZINTENSITÄT.....	95
7.5	VERÄNDERUNG DER SCHMERZINTENSITÄT	98
7.6	KOPFSCHMERZBEDINGTE BEHINDERUNG	100
7.7	VERÄNDERUNG DER KOPFSCHMERZBEDINGTEN BEHINDERUNG	102
7.8	ERSATZMEDIKAMENTE	104
7.9	UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE.....	105
8	DISKUSSION	106
9	SCHLUSSFOLGERUNG	108
10	LITERATURVERZEICHNIS.....	109

1 ZUSAMMENFASSUNG

Der Einsatz von ätherischen Pflanzenölen, wie Pfefferminzöl, ist zur Linderung von Kopfschmerzen weit verbreitet; die Wirksamkeit ist aus der Erfahrungsmedizin überliefert. Eine wissenschaftlich begründete Evaluation der Wirksamkeit und der Verträglichkeit der Anwendung zur Behandlung von Migräneattacken existiert jedoch bisher nicht. In dieser Studie sollte deshalb die klinische Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Pfefferminzöl (LI170) mit der konventionellen Analgetikatherapie (Paracetamol 1g) bei Migräne verglichen werden. Die Patientenrekrutierung erfolgte auf der Basis der Kopfschmerzklassifikation der International Headache Society und der Weltgesundheitsorganisation (20). Zur Kontrolle von konfundierenden Variablen berücksichtigte das Studiendesign aufwendige Kontrollmechanismen (Double-Dummy-Technik, Placebokontrolle, Vergleichssubstanz, Kombinationsbehandlung, doppelblindes Design, Randomisierung, Meßwiederholungsplan etc.).

Insgesamt wurden die Effekte bei 408 Migräneattacken bei 102 Patienten analysiert. Die Migräneattacken waren von starker bis sehr starker Intensität und bei über einem Drittel der behandelnden Attacken von Erbrechen begleitet.

Als Ergebnis fand sich, daß Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung bei lokaler Applikation auf die schmerzhaften Areale der Stirn und der Schläfen im Vergleich zur Placebobehandlung keine signifikante Reduktion der Migränekopfschmerzen oder der migränebedingten Behinderung erzielt. Weder die Therapieeffekte von Placebo noch von Pfefferminzöl haben ein klinisch bedeutsames Ausmaß. Unter Behandlung mit Pfefferminzöl stellt sich bei 24,5 % der Patienten innerhalb von 4 Stunden eine klinisch bedeutsame Reduktion der Kopfschmerzen ein. Die entsprechenden Ergebnisse für Placebo betragen 23,5 %, für Paracetamol 29,4 % und für die Kombination von Paracetamol und Pfefferminzöl 30,4 %.

Als Schlußfolgerung kann festgestellt werden, daß weder der Einsatz von 10 %-igem Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung noch von Paracetamol in der Behandlung schwerer Migräneattacken eine ausreichende Reduktion von Schmerzen und migränebedingter Behinderung bedingen.

2 WISSENSCHAFTLICHER STAND

2.1 MIGRÄNE

Obwohl die Migräne nur eine von vielen verschiedenen Kopfschmerzerkrankungen ist, wird zuweilen der Begriff »Migräne« mit Kopfschmerzen schlechthin gleichgesetzt. Migräne ist tatsächlich die prominenteste Kopfschmerzerkrankung mit prägnanten Merkmalen. Von „der Migräne“ und der „Migränetherapie“ *ganz allgemein* zu sprechen, ist nicht möglich. Es gibt eine sehr große Vielfalt von Migräneformen, sowohl bei einer einzelnen Person im Krankheitsverlauf als auch zwischen verschiedenen Betroffenen. Auch die einzelnen Migräneformen dürfen nicht eindimensional gesehen werden.

Erst durch die Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft im Jahre 1988 wurde eine *präzise und eindeutige Definition* der prägnantesten klinischen Merkmale gegeben. Damit eine präzise Differentialtherapie ermöglicht worden.

2.2 ABLAUF

Die vielfältigen Erscheinungsweisen der Migräne können in fünf *zeitlich abgesetzte Phasen* abgegrenzt werden:

In der ersten Phase treten *Vorbotensymptome* auf,
als zweite Phase folgt die *Auraphase*,
anschließend die *Kopfschmerzphase* und
schließlich die *Rückbildungsphase* als Übergang
in das *Migräneintervall*, als Phase zwischen den Attacken.

Das entscheidende, namensgebende Charakteristikum in allen diesen Phasen ist die *Migration*, die allmähliche Zunahme und das allmähliche Abklingen der Symptome mit der Zeit.

Das typische Charakteristikum, das in dieser Form nur bei der Migräne beobachtet werden kann, ist die anfallsweise auftretende neurologische Symptomatik mit dem *spezifischen zeitlichen Ausbreitungsverhalten*, bestehend aus allmählicher Zunahme und allmählichem Abklingen von neurologischen fokalen Symptomen. Diese Ausbreitung der Symptome in Raum und Zeit, die »*Migration*«, wird mit der Bezeichnung *Migräne* charakterisiert und treffend beschrieben.

Die Migräneformen werden entweder durch

- die zeitliche Zu- und Abnahme der Symptome oder
- durch die qualitative Ausgestaltung der Migräneattacken

definiert. Die verschiedenen Formen sind in den Klassifikationen der International Headache Society 1988 bzw. der Weltgesundheitsorganisation 1987 aufgelistet.

2.3 KLASSIFIKATION DER MIGRÄNEFORMEN

2.3.1 Migräne ohne Aura

Diagnostische Kriterien:

- A. Wenigstens fünf Attacken entsprechend den unter B-D angeführten Bedingungen.
- B. Kopfschmerzattacken mit einem unbehandelten oder erfolglos behandelten Verlauf von 4-72 Stunden Dauer (Anmerkung: Bei Kindern unter 15 Jahren können die Attacken 2-48 Stunden dauern. Falls der Patient einschläft und ohne Migräne wieder aufwacht, gilt als Dauer der Attacke die Zeit bis zum Aufwachen).
- C. Wenigstens zwei der nachfolgend angeführten Kopfschmerzcharakteristika:
 1. Einseitiger Kopfschmerz
 2. Pulsierender Schmerzcharakter
 3. Mäßige bis starke Schmerzintensität, die übliche Tagesaktivitäten erschwert oder unmöglich macht
 4. Verstärkung beim Treppensteigen oder bei üblicher körperlicher Aktivität
- D. Während des Kopfschmerzes wenigstens eine der nachfolgend aufgeführten Begleiterscheinungen:
 1. Übelkeit und/oder Erbrechen
 2. Photophobie und Phonophobie
- E. Wenigstens eine der nachfolgend aufgeführten Bedingungen:
 1. Vorgeschichte, körperliche und neurologische Untersuchung geben keinen Hinweis auf eine der Erkrankungen, die in den Gruppen 5-11¹ aufgelistet sind.
 2. Vorgeschichte und/oder körperliche und/oder neurologische Untersuchung lassen an eine derartige Erkrankung denken, die aber durch ergänzende weiterführende Untersuchungen ausgeschlossen wird.
 3. Eine Erkrankung aus den Gruppen 5-11 liegt vor, aber die Migräneattacken sind nicht erstmalig in einer engen zeitlichen Verbindung mit dieser Erkrankung aufgetreten.

¹ In den Gruppen 5-11 der Kopfschmerzklassifikation der International Headache Society sind Erkrankungen aufgeführt, die zu symptomatischen Kopfschmerzen führen können.

2.3.2 Migräne mit Aura

Diagnostische Kriterien:

- A. Wenigstens zwei Attacken entsprechend den unter B angeführten Bedingungen.
- B. Wenigstens drei der nachfolgend angeführten Charakteristika:
 - 1. Ein oder mehrere voll reversible Aurasymptome als Ausdruck einer fokalen Funktionsstörung im zerebralen Cortex und/oder im Hirnstamm.
 - 2. Wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über mehr als vier Minuten hinweg, zwei oder mehrere Symptome treten in Folge auf.
 - 3. Kein Aurasymptom dauert länger als 60 Minuten. Diese Zeitgrenze kann proportional überschritten werden, wenn mehrere Aurasymptome auftreten.
 - 4. Die Kopfschmerzphase folgt der Aura mit einem freien Intervall von weniger als 60 Minuten, kann aber gelegentlich vor oder gleichzeitig mit der Aura beginnen.
- C. Wenigstens eine der nachfolgend angeführten Bedingungen:
 - 1. Vorgeschichte, körperliche und neurologische Untersuchung geben keinen Hinweis auf eine der Erkrankungen, die in den Gruppen 5-11 aufgelistet sind.
 - 2. Vorgeschichte und/oder körperliche und/oder neurologische Untersuchung lassen an eine derartige Erkrankung denken, die aber durch ergänzende weiterführende Untersuchungen ausgeschlossen wird.
 - 3. Eine Erkrankung aus den Gruppen 5-11 liegt vor, aber die Migräneattacken sind nicht erstmalig in einer engen zeitlichen Verbindung mit dieser Erkrankung aufgetreten.

2.3.3 Migräne mit typischer Aura

Diagnostische Kriterien:

- A. Kriterien der Migräne mit Aura einschließlich aller unter B angeführten Bedingungen
- B. Ein oder mehrere der nachfolgend aufgelisteten Aurasymptome:
 - 1. Homonyme Sehstörung
 - 2. Einseitig Parästhesien und/oder sensibles Defizit
 - 3. Einseitige Parese
 - 4. Aphasie oder nicht klassifizierbare Sprachstörung

2.3.4 Migräne mit prolongierter Aura

Diagnostische Kriterien:

- A. Kriterien entsprechend Migräne mit Aura, aber wenigstens ein Symptom dauert länger als 60 Minuten bis maximal 7 Tage

2.3.5 Familiäre hemiplegische Migräne

Diagnostische Kriterien:

- A. Entsprechend Migräne mit Aura
- B. Die Aura schließt eine Hemiparese unterschiedlichen Grades ein und kann prolongiert ablaufen.
- C. Wenigstens ein Verwandter ersten Grades hat übereinstimmende Attacken.

2.3.6 Basilarismigräne

Diagnostische Kriterien:

- A. Kriterien entsprechend Migräne mit Aura
- B. Zwei oder mehr der nachfolgend angeführten Aurasymptome:
 - 1. Visuelle Symptome sowohl im temporalen als auch im nasalen Gesichtsfeld beider Augen
 - 2. Dysarthrie
 - 3. Vertigo
 - 4. Tinnitus
 - 5. Hörminderung
 - 6. Doppeltsehen
 - 7. Ataxie
 - 8. Bilaterale Parästhesien
 - 9. Bilaterale Parese
 - 10. Bewußtseinsstörung

2.3.7 Migräneaura ohne Kopfschmerz

Diagnostische Kriterien:

- A. Kriterien entsprechend Migräne mit Aura
- B. Kein Kopfschmerz

2.3.8 Migräne mit akutem Aurabeginn

Beschreibung: Migräne mit Aurasymptomen, die sich in weniger als fünf Minuten voll entwickeln.

Diagnostische Kriterien:

- A. Kriterien entsprechend Migräne mit Aura
- B. Die neurologischen Symptome entwickeln sich innerhalb von 4 Minuten
- C. Die unbehandelte oder erfolglos behandelte Kopfschmerzphase dauert 4-72 Stunden
- D. Der Kopfschmerz hat wenigstens zwei der nachfolgend angeführten Charakteristika:
 - 1. Einseitige Lokalisation
 - 2. Pulsierender Schmerzcharakter
 - 3. Mäßige bis schwere Schmerzintensität, die übliche Tagesaktivitäten erschwert oder unmöglich macht.
 - 4. Verstärkung durch Treppensteigen oder durch andere übliche körperliche Aktivitäten
- E. Während des Kopfschmerzes wenigstens eine der nachfolgend aufgeführten Begleiterscheinungen:
 - 1. Übelkeit und/oder Erbrechen
 - 2. Photophobie und Phonophobie
- F. Thromboembolische TIA und andere intrakranielle Läsionen müssen durch geeignete Untersuchungen ausgeschlossen sein.

2.3.9 Ophthalmoplegische Migräne

Diagnostische Kriterien:

- A. Wenigstens 2 Attacken entsprechend den unter B angeführten Bedingungen.
- B. Kopfschmerz in Verbindung mit einer Parese eines oder mehrerer Hirnnerven III, IV und VI.
- C. Ein parasellärer Prozeß ist durch geeignete Untersuchungen ausgeschlossen.

2.3.10 Retinale Migräne

Diagnostische Kriterien:

- A. Wenigstens 2 Attacken entsprechend den unter B-C angeführten Bedingungen.
- B. Voll reversibles monokulares Skotom oder monokulare Erblindung von weniger als 60 Minuten Dauer. Der Befund sollte entweder durch eine ärztliche Untersuchung während der Attacke bestätigt werden oder dadurch, daß der Patient den monokularen Gesichtsfelddefekt während der Attacke nach genauer Instruktion aufzeichnet.
- C. Kopfschmerz folgt den visuellen Symptomen mit einem freien Intervall von weniger als 60 Minuten, kann diesen auch vorangehen.
- D. Ophthalmologischer Normalbefund außerhalb der Attacke. Embolie muß durch geeignete Untersuchungen ausgeschlossen sein.

2.3.11 Periodische Syndrome in der Kindheit

2.3.11.1 Gutartiger paroxysmaler Schwindel in der Kindheit

Diagnostische Kriterien:

- A. Multiple, kurze, sporadische Attacken mit Schwindel, Angstgefühl, oft auch Nystagmus oder Erbrechen
- B. Normaler neurologischer Befund
- C. Normales Elektroenzephalogramm

2.3.11.2 Alternierende Hemiplegie in der Kindheit

Diagnostische Kriterien:

- A. Beginn vor dem 18. Lebensmonat
- B. Wiederholte Attacken mit wechselseitig auftretender Hemiplegie
- C. Andere paroxysmale Phänomene wie tonische Spasmen, dystonische oder choreoathetotische Bewegungen, Nystagmus oder andere Bewegungsstörungen der Augen, vegetative Störungen in Verbindung mit den Anfällen von Hemiplegie oder unabhängig davon.
- D. Nachweis eines mentalen oder neurologischen Defizits

2.3.12 Migränekomplikationen

2.3.12.1 Status migraenosus

Diagnostische Kriterien:

- A. Kriterien entsprechend Migräne mit oder ohne Aura
- B. Die aktuelle Attacke erfüllt die Kriterien eines der aufgeführten Migränetypen mit der Ausnahme, daß der Kopfschmerz behandelt oder unbehandelt länger als 72 Stunden anhält.
- C. Der Kopfschmerz hält während der Attacke kontinuierlich an oder wird durch kopfschmerzfremde Intervalle von weniger als 4 Stunden Dauer unterbrochen. Nicht eingerechnet ist dabei eine schlafabhängige Unterbrechung.

2.3.12.2 Migränöser Infarkt

Diagnostische Kriterien:

- A. Patient hat früher alle Kriterien gemäß Migräne mit Aura erfüllt.
- B. Die gegenwärtige Attacke entspricht den früheren Attacken, aber das neurologische Defizit ist nicht innerhalb von 7 Tagen vollständig reversibel und/oder bildgebende Verfahren belegen einen ischämischen Infarkt innerhalb des korrespondierenden Hirngebietes.
- C. Andere Gründe eines Hirninfarkts sind durch geeignete Untersuchungsmethoden ausgeschlossen.

2.3.13 Migräneartige Störungen, welche die Kriterien nicht komplett erfüllen

Diagnostische Kriterien:

- A. Alle Kriterien mit einer Ausnahme für eine oder mehrere Formen der Migräne (Typ codieren)
- B. Keine Kriterien des Kopfschmerzes vom Spannungstyp

3 DIE ATTACKENTHERAPIE DER MIGRÄNE

3.1 ALLGEMEINES

Migräne ist eine multifaktorielle Erkrankung. Ein vernünftiges Konzept, das eine wirksame Akuttherapie, eine sinnvolle Prophylaxe und nicht-medikamentöse Therapieverfahren kombiniert, hat daher die höchste Aussicht auf Erfolg.

Bei der Migräne handelt es sich um eine rezidivierend auftretende passagere Funktionsstörung des Gehirns. Eine kausale Therapie der Migräne ist nicht bekannt. Es gibt aber effektive Maßnahmen zur Akuttherapie und zur Vorbeugung. Sogenannte alternative bzw. unkonventionelle Therapieverfahren gehen in ihrer Wirkung nicht über den ausgeprägten Placeboeffekt von in der Regel 30% hinaus. Effektive Therapien zeigen eine langfristige zuverlässige Wirksamkeit. Die Patienten sollten angeleitet werden, ein Kopfschmerz-Tagebuch zu führen, um Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken sowie die eingenommene Medikation zu dokumentieren.

Wenn möglich, sollte eine Reizabschirmung in einem abgedunkelten, geräuscharmen Raum erfolgen. Bei vielen Patienten ist Schlaf hilfreich. Lokale Eisbehandlung kann analgetisch wirksam sein.

3.2 ANTIEMETIKA UND ANALGETIKA

Die meisten Patienten leiden während der Migräneattacke unter gastrointestinalen Beschwerden, insb. Übelkeit. Die Gabe von Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon (Tab. 1) bessert nicht nur die vegetativen Begleitsymptome, sondern kann über eine Wiederanregung der zu Beginn der Migräneattacke zum Erliegen gekommenen Magen- und Darmperistaltik zu einer besseren Resorption und Wirkung von Analgetika beitragen. Antidopaminerge Antiemetika haben bei der Migräne darüberhinaus auch Wirkung auf den Kopfschmerz.

Acetylsalicylsäure (ASS), Ibuprofen und Paracetamol sind die Analgetika erster Wahl bei leicht- und mittelgradigen Migränekopfschmerzen (Tab.2). Acetylsalicylsäure sollte bevorzugt nach der Gabe eines Antiemetikums in Form einer Brausetablette oder einer Kautablette eingenommen werden (schnellere Resorption). Paracetamol wird bei Migränepatienten besser nach rektaler als nach oraler Gabe resorbiert. Metamizol (1000 mg) kann in Tropfenform gegeben werden. Nichtsteroidale Antirheumatika wie Naproxen oder Diclofenac sind ebenfalls wirksam, der Wirksamkeitseintritt ist allerdings verzögert.

3.3 SPEZIFISCHE MIGRÄNEMITTEL

Die Reihung der im folgenden genannten Substanzen weicht vom üblichen Schema der Therapieempfehlungen nach Mitteln erster bis dritter Wahl ab. Sumatriptan ist das am besten untersuchte und wirksamste Medikament zur Behandlung schwerer Migräneattacken.

Generell sollten in der Akuttherapie Mischpräparate, die neben einem Analgetikum oder Mutterkornalkaloid Koffein oder andere Substanzen enthalten, vermieden werden. Die einzige sinnvolle Ausnahme sind Medikamente, die ein Antiemetikum mit einem Analgetikum kombinieren.

3.4 MUTTERKORNALKALOIDE

Die Behandlung mit Mutterkornalkaloiden sollte schweren und den oben genannten Analgetika nicht zugänglichen Migräneattacken vorbehalten bleiben. Da die orale Resorption von Ergotamintartrat im Anfall sehr schlecht ist, sollte es als Suppositorium in einer Dosis von 2 mg (Tab. 3) appliziert werden. Dihydroergotamin wird nach oraler Gabe noch weitaus schlechter resorbiert als Ergotamintartrat und eignet sich daher nur zur parenteralen Behandlung akuter Migräneattacken.

Eine charakteristische Nebenwirkung der Mutterkornalkaloide ist das Erbrechen. Die gehäufte Einnahme kann zu ergotamininduzierten Dauerkopfschmerzen und seltener zum Ergotismus mit Coronarspasmen, Claudicatio intermittens, Polyneuropathie, Darmulcera sowie Darmnekrosen führen.

3.5 SELEKTIVE SEROTONINREZEPTORAGONISTEN

Der Serotonin-5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonist Sumatriptan kann oral (25-100 mg), subkutan (6 mg), als Suppositorium (25 mg) und als Nasenspray (10-20 mg) eingesetzt werden. Der praktische Einsatz von selektiven Serotoninrezeptoragonisten der 2. Generation (Naratriptan, Zolmitriptan, Rizatriptan und Eletriptan) wird noch nicht abgehandelt, da zwar die Ergebnisse der klinischen Studien bekannt sind, bisher aber nicht genügend praktische Erfahrung mit diesen Substanzen vorliegen.

Alle "Triptane" wirken im Gegensatz zu Mutterkornalkaloiden zu jedem Zeitpunkt innerhalb der Attacke. Sie wirken auch auf die typischen Begleiterscheinungen der Migräne nämlich Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu und Lärmempfindlichkeit. Dosierung, Nebenwirkungen und Kontraindikationen des Sumatriptans können der Tabelle 3 entnommen werden.

Bei 30-50% der Patienten kommt es nach primär erfolgreicher Gabe von Sumatriptan zu einem Wiederauftreten der Kopfschmerzen, wobei dann eine zweite Gabe der Substanz wieder wirksam ist. Ist die erste Gabe von Sumatriptan unwirksam, ist es sinnlos, eine zweite Dosis innerhalb derselben Migräneattacke zu applizieren. Es sollten maximal zwei Applikationen eines spezifischen Migränemittels in 24 Stunden erfolgen.

Die erste parenterale Applikation von Sumatriptan sollte in Anwesenheit eines Arztes erfolgen. Sumatriptan kann wie die Mutterkornalkaloide ebenfalls zu medikamenteninduzierten Kopfschmerzen führen. Dies gilt wahrscheinlich auch für die anderen "Triptane". Sumatriptan und Ergotamine sollten innerhalb eines 24-Stunden Intervalls nicht zusammen oder nacheinander eingenommen werden.

3.6 BEHANDLUNG SCHWERER MIGRÄNEATTACKEN DURCH DEN ARZT

Schwere Attacken werden primär durch die intravenöse Gabe von 10 mg Metoclopramid gefolgt von 500 bis 1000 mg Lysinsalicylat (Aspisol[®]) behandelt. Als Alternative kommen Dihydroergotamin 1 - 2 mg s.c., i.m. oder i.v. bzw. Sumatriptan 6 mg s.c. in Frage. Metamizol (1000 mg i.v.) wird häufig gegeben, wobei prospektive klinische Studien für diese Indikation nicht vorliegen. Opiode sind nicht wirksam.

Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Metoclopramid (z.B. Paspertin®) A	10-20 mg p.o. 20 mg rektal 10 mg i.m., i.v.	Extrapyramidal- dyskinetisches Syndrom (EPS), Unruhezustände	Kinder unter 14 Jahren, Hyperkinesien, Epilepsien
Domperidon (z.B. Motilium®) B	20-30 mg p.o.	EPS seltener als bei Metoclopramid	Kinder unter 10 Jahren, sonst wie Metoclopramid
A Therapieempfehlung gestützt auf mehrere placebokontrollierte Studien oder Meta-Analysen			
B Mindestens eine randomisierte placebo-kontrollierte Studie mit ausreichender Patientenzahl			

Tabelle 1. Antiemetika in der Behandlung der Migräneattacke

Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin®) A	500-1000 mg	Magenschmerzen, Tinnitus, Gerinnungsstörungen	Ulcus, Asthma, Hypakusis, Blutungsneigung, Schwangerschaftsmonate 1-3 und 6-9
Naproxen (z.B. Proxen®) A	500-1000 mg	wie ASS	wie ASS
Paracetamol (z.B. ben-u-ron®) B	500-1000 mg rektal	Leberschäden	Leberschäden, Niereninsuffizienz
Ibuprofen (z.B. Aktren®) B	400 mg	wie ASS	wie ASS, keine Blutungskomplikationen
Metamizol (z.B. Novalgin®) C	1000 mg	sehr selten Kreislaufstörungen	Überempfindlichkeit
A Therapieempfehlung gestützt auf mehrere placebokontrollierte Studien oder Meta-Analysen			
B Mindestens eine randomisierte placebo-kontrollierte Studie mit ausreichender Patientenzahl			
C Empirische Therapieempfehlung ohne sicheren wissenschaftlichen Beweis			

Tabelle 2. Analgetika zur der Behandlung der Migräneattacke

Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Sumatriptan (Imigran [®]) A	6 mg s.c. 25 mg rektal 25-100 mg p.o. 10-20 mg nasal	Kribbeln, Druck-, Schwere-, Hitzegefühle, Brustschmerzen, Kälte- gefühl, Lokalreaktionen an der Injektionsstelle, Atemnot, allgemeines Schwächegefühl	Hypertonie, KHK, An- gina pectoris, Myo- kardinfarkt, M. Raynaud, AVK, Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder, >65 Jahre, Prophyla- xe mit DHE oder Me- thysergid, Ergota- minmißbrauch, in der Migräneaura
Ergotamintartrat (z.B. Ergo sanol [®] , Migrex [®]) B	2-4 mg p.o. 2 mg rektal	Erbrechen, Übelkeit, Kältegefühl, Muskel- krämpfe, Dauerkopf- schmerz, Ergotismus, plus NW wie bei Su- matriptan	KHK, AVK, Hyperto- nie, Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder unter 12 Jahren, plus siehe Sumatriptan
Dihydroergotamin (z.B. Dihyergot [®]) B	1 mg i.m. oder s.c.	siehe Ergotamintartrat, aber weniger ausge- prägt	
A Therapieempfehlung gestützt auf mehrere placebokontrollierte Studien oder Meta- Analysen			
B Mindestens eine randomisierte placebo-kontrollierte Studie mit ausreichender Pati- entenzahl			

Tabelle 3. Mutterkornalkaloide und Sumatriptan zur der Behandlung der Migräneat-
tacke

4 DIE MIGRÄNEPROPHYLAXE

4.1 INDIKATION

Die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne ergibt sich bei

- mindestens drei Migräneattacken pro Monat, die auf eine Akutmedikation nicht ausreichend angesprochen haben
- Migräneattacken, die vom Patienten subjektiv als unerträglich empfunden werden
- nichttolerablen Nebenwirkungen der Akuttherapie

Ziel der medikamentösen Prophylaxe ist eine Reduzierung von Häufigkeit und Schwere der Migräneattacken und die Prophylaxe des analgetikainduzierten Dauerkopfschmerzes sowie anderer Nebenwirkungen bei zu hoher Einnahmefrequenz von Medikamenten zur Akuttherapie. Eine optimale Migräneprophylaxe erreicht eine Reduktion von Anfallshäufigkeit, -intensität und -dauer von 50% oder mehr. Zunächst soll der Patient über vier Wochen einen Kopfschmerzkalender führen.

4.2 SUBSTANZEN ZUR MIGRÄNEPROPHYLAXE

Wirksam für die Prophylaxe der Migräne sind der nicht-selektive Beta-Rezeptorenblocker Propranolol und der Beta-1-selektive Beta-Rezeptorenblocker Metoprolol. Der Wirkungsmechanismus der Beta-Rezeptorenblocker ist nicht bekannt.

Aus der Gruppe der "Kalzium-Antagonisten" ist - soweit derzeit beurteilbar - nur Flunarizin sicher wirksam. Cyclandelat zeigte in 2 Studien eine Wirksamkeit, die der von Propranolol vergleichbar war. Es hat wenig Nebenwirkungen. Verapamil, Nimodipin und Nifedipin sind nicht wirksam.

In letzter Zeit wurde das Antikonvulsivum Valproinsäure in die Migräneprophylaxe eingeführt. Angesichts der erforderlichen Kontrolluntersuchungen und der möglichen Nebenwirkungen sollte diese Behandlung Neurologen und Nervenärzten vorbehalten bleiben, die Erfahrung mit dieser Substanz in der Behandlung in der Epilepsie haben.

Nichtsteroidale Antirheumatika wie Naproxen (2x500 mg) sind wahrscheinlich ebenfalls prophylaktisch wirksam. Prospektive Studien zur prophylaktischen Wirkung der Acetylsalicylsäure belegen eine geringere Wirkung als von Propranolol bei geringeren Nebenwirkungen.

Die Serotonin-Antagonisten Pizotifen und Methysergid sind ebenfalls prophylaktisch wirksam. Pizotifen wird wegen der deutlich häufigeren Nebenwirkungen aber weniger gut toleriert als Beta-Rezeptorenblocker und Flunarizin. Methysergid darf wegen der Gefahr einer Retroperitonealfibrose oder von Lungenfibrosen nicht länger als drei bis fünf Monate gegeben werden. Lisurid, ein Dopamin-Agonist mit geringer Affinität zu Serotoninrezeptoren, ist ebenfalls prophylaktisch wirksam.

Die Wirksamkeit von Magnesium ist fraglich. Wenn überhaupt wirksam, ist die Reduktion der Attackenfrequenz nicht sehr ausgeprägt.

Amitriptylin und Amitriptylinoxid sind trizyklische Antidepressiva. Allein gegeben ist

Amitriptylin bei der Migräne begrenzt wirksam. Sie können aber zur Prophylaxe gegeben werden, wenn eine Kombination mit einem Spannungskopfschmerz vorliegt oder wenn, wie häufig bei chronischen Schmerzen, eine zusätzliche Depression besteht.

Dihydroergotamin ist zwar migräneprophylaktisch wirksam, kann aber nach längerer Einnahme zu einer Verschlechterung der Migräne und zur Induktion von Dauerkopfschmerzen führen.

Bei der zyklusgebundenen Migräne kann eine Prophylaxe mit 2x500 mg Naproxen vier Tage vor bis drei Tage nach Beginn der Periode versucht werden. Hormonpräparate sind unwirksam.

Bei der kindlichen Migräne werden Beta-Rezeptorenblocker eingesetzt. Die Dosis orientiert sich am Körpergewicht (z.B. 1,5 mg/kg/KG Metoprolol). Alle anderen Migräneprophylaktika sind bei Kindern kontraindiziert. Im Vordergrund sollte bei Kindern die Verhaltenstherapie stehen (siehe unten).

4.3 PRAKTISCHES VORGEHEN

Häufige Fehler in der Behandlung beinhalten zu niedrige Dosierungen aus Angst vor Nebenwirkungen, zu rascher Dosisanstieg und zu kurze Behandlungszeit. Das Eintreten der Wirkung einer Migräneprophylaxe kann frühestens nach zwei Monaten beurteilt werden. Mit einem völligen Sistieren der Migräne ist nicht zu rechnen. Sollte eine Migräneprophylaktikum nach zwei bis drei Monaten keine befriedigende Wirkung zeigen, kann eine andere Substanz versucht werden.

Eine erfolgreiche Migräneprophylaxe sollte mindestens 6 Monate durchgeführt werden und die Indikation spätestens nach 12 Monaten durch Absetzen des Medikaments überprüft werden.

5 NICHT-MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

5.1 VERHALTENSTHERAPIE

Eine medikamentöse Behandlung der Migräne sollte - wenn möglich - durch einen verhaltenstherapeutischen Ansatz ergänzt werden. Wissenschaftlich unbewiesen, in der Praxis aber erfolgreich, ist eine regelmäßige sportliche Betätigung mit Ausdauersportarten wie Jogging, Radfahren, Schwimmen oder Rudern. Wissenschaftlich nachgewiesen ist die Wirkung des Streßbewältigungstraining, des Muskel- und Gefäßbiofeedbacks, der progressiven Muskelrelaxation, kognitiver Therapieansätze und körperorientierter Behandlungsansätze (Konkordanztherapie). Intrapsychische Streß- bzw. Belastungsempfindungen, wie überzogene Einstellungs- und Verhaltensmuster, sollten identifiziert und bearbeitet werden. Hauptnachteil der wirksamen Verhaltenstherapie ist allerdings, daß nicht genügend qualifizierte Therapeuten zur Verfügung stehen und die Therapie sehr zeitaufwendig ist.

5.2 AKUPUNKTUR

Es gibt eine Vielzahl von offenen und nicht kontrollierten Studien zum Einsatz der Akupunktur bei der Migräne. Die relativ guten kontrollierten Studien konnten einen therapeutischen Effekt nicht nachweisen. Eine Studie fand eine Tendenz zur etwas besseren Wirksamkeit einer an sog. klassischen Akupunkturpunkten durchgeführten Akupunktur im Vergleich zu einer nicht an diesen Punkten angewendeten Akupunktur. Allerdings wurden Versuchsleitereffekte aufgrund mangelnder Verblindung in dieser Studie nicht kontrolliert.

5.3 HOMÖOPATHIE

Mit Ausnahme einer methodisch angreifbaren Studie erbrachten die bisher durchgeführten Placebo-kontrollierten Studien zum Einsatz der Homöopathie bei Migräne keinen therapeutischen Effekt, der über den Placebo-Effekt hinausgeht.

5.4 UNWIRKSAME THERAPIEN

Unwirksam in der medikamentösen Therapie sind Dopaminagonisten (Bromocriptin), die Antiepileptika Carbamazepin, Diphenylhydantoin und Primidon, Diuretika, Clonidin, Östrogene und Gestagene, Lithium, Neuroleptika und Proxibarbal.

Von den nichtmedikamentösen Verfahren sind ohne Wirkung oder ohne wissenschaftlichen Beleg das autogene Training, die chiropraktische Therapie, Manualtherapie, Zahnextraktionen, Entfernung von Amalgamfüllungen, Aufbißschienen, Frischzell-Therapie, lokale Injektionen in den Nacken oder die Kopfhaut, Reizströme, Magnetströme, Psychophonie, Neuraltherapie, Ozontherapie, Tonsillektomie, Fußreflexzonenmassage und die klassische Psychoanalyse.

6 PLANUNG UNF ABLAUF DES VORHABENS

6.1 RATIONALE DER STUDIE

Die Behandlung der Migräne ist nach wie vor nicht befriedigend möglich. Die häufige Einnahme von Analgetika zur Kopfschmerzkupierung ist wegen der Gefahr der Gewöhnung und der Entwicklung medikamentöser Dauerkopfschmerzen nicht möglich. Außerdem bedingen Migränemedikamente häufig unakzeptable Nebenwirkungen (29, 30). Darüber hinaus ist aus aktuellen Therapiestudien ersichtlich, daß selbst neueste Therapieentwicklungen zur Kupierung der Migräne mit Serotoninrezeptorantagonisten bei einem großen Teil der betroffenen Menschen keine ausreichende Wirksamkeit entfalten. Berücksichtigt man weiterhin, daß 85 % der rund 3,4 Milliarden Analgetika-Einzeldosierungen im Zuge einer Selbstmedikation gekauft werden und daß Migräne und andere Kopfschmerzen in der Rangreihe der Anwendungsgebiete bei den Selbstmedikations-Patienten mit deutlichem Abstand an erster Stelle stehen, gilt es nach möglichen Therapiealternativen zur Attackenkupierung zu suchen, die auch für eine Dauertherapie geeignet sind (16).

Eine mögliche Ergänzung der bislang für diese Indikation zur Verfügung stehenden, jedoch im Hinblick auf eine Dauertherapie nur eingeschränkt empfehlenswerten Analgetika, könnte aus dem Bereich der Phytotherapie kommen (2). Erfahrungs- wie auch Schulmedizin nutzen seit vielen Jahren die analgetische Wirkung ätherischer Öle, wie z. B. Pfefferminz- und Eukalyptusöl, zur Behandlung verschiedener Schmerzzustände. Kontrollierte klinische Studien zum Nachweis der analgetischen Wirksamkeit von Ölen bei Migräne liegen trotz der breiten Anwendung ätherischer Pflanzenöle durch die Bevölkerung bislang nicht vor.

6.2 ZIEL DER STUDIE

Ziel dieser Studie war, unter kontrollierten Bedingungen die analgetische Wirksamkeit und Verträglichkeit einer lokal applizierten Pfefferminz-Öl-Präparation an einer Patientengruppe mit Migräne gemäß Kriterien der International Headache Society zu prüfen und zwar sowohl gegen die Vergleichssubstanz Paracetamol als auch die jeweils entsprechenden Placebozubereitungen (Lösung bzw. Kapseln).

6.3 STUDIENDESIGN

Es handelt sich um eine unizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie gegen Vergleichssubstanz im Cross-over-Design (23).

Rekrutiert wurden Patienten der Kopfschmerzambulanz der Neurologischen Universitätsklinik Kiel, die unter Migräne leiden.

In der Reihenfolge ihres Vorsprechens wurden die Patienten in die Studie aufgenommen. Jeder Patient behandelte insgesamt 4 Attacken mit den Prüfmedikamenten. Die Zuordnung der Attacken zur Behandlungssequenz erfolgte ausbalanciert. Abhängig vom Randomisierungsplan (lateinische Quadrate) durchliefen die Patienten

ten die Untersuchungsphasen 1, 2, 3 und 4 in unterschiedlicher Reihenfolge.

Zwischen den Kopfschmerz-Episoden mußte ein mindestens 24stündiges Zeitintervall liegen.

6.3.1 Therapieschema der einzelnen Behandlungsphasen

Nachfolgend wird das Randomisierungsschema wiedergegeben:

	Paracetamol	Pfefferminzöl-Lösung
Migräneattacke 1	Substanz	Substanz
Migräneattacke 2	Placebo	Substanz
Migräneattacke 3	Substanz	Placebo
Migräneattacke 4	Placebo	Placebo

Jede Attacke wurde somit durch eine orale Medikation (Paracetamol oder Placebo) und eine kutane Applikation (Pfefferminzöl oder Placebo) behandelt (s. oben).

Allen Patienten wurde das für die jeweilige Phase vorgesehene flüssige Prüf- und orale Vergleichspräparat zusammen mit den Patientendokumentationsunterlagen (Kopfschmerz-Tagebuch) ausgehändigt.

Nach den einzelnen Therapiephasen suchten die Patienten den Prüfarzt innerhalb von einem bis fünf Tagen nach der Behandlung auf. Der Prüfarzt sichtete und kontrollierte die Patienten-Unterlagen sowie die Prüfmuster der abgeschlossenen Phase.

6.3.2 Studienablauf und Meßzeitpunkte

Meßzeitpunkte der Studie waren neben der Voruntersuchung die jeweilige Migräneattacke pro Untersuchungsphase.

Bei Auftreten einer subjektiv behandlungsbedürftigen, von der Symptomatik her typischen Migräneattacke, nahm der Patient die im Kopfschmerz-Tagebuch vorgesehenen Eintragungen bzw. Beurteilungen vor.

Im Anschluß daran erfolgte die großflächige Auftragung des Prüfpräparates auf Stirn- und Schläfenhaut sowie die zusätzliche Einnahme von 2 Kapseln des Vergleichspräparates. Die Prüfpräparation war 15 und 30 Minuten nach Erstauftragung in gleicher Weise erneut aufzutragen.

Die Beurteilung der Kopfschmerzintensität erfolgte durch die Patienten, wie im Kopfschmerz-Tagebuch vorgesehen, vor Behandlungsbeginn sowie 15, 30, 45, 60, 90, 120 und 240 Minuten nach der ersten Behandlung mittels einer ordinal skalierten Selfrating-Skala mit den Ausprägungen 0= kein, 1= sehr leichter, 2= leichter, 3= mittelschwerer und 4= schwerer Kopfschmerz.

Sollte sich keine entscheidende Besserung der Migräne einstellen, durfte der Patient nach einem Zeitintervall von 240 Minuten nach Behandlungsbeginn auf ein mit dem Prüfarzt in der Voruntersuchung vereinbartes Ersatzmedikament ausweichen. Der

Zeitpunkt und die Dosierung der Ersatzmedikamenteinnahme war ebenfalls im Kopfschmerz-Tagebuch zu vermerken.

6.3.3 Zeitplan

Der Beginn der Prüfung erfolgte im Januar 1995. Die Prüfung wurde im Dezember 1997 abgeschlossen.

6.3.4 Untersuchungszeitraum pro Patient

Individueller Zeitraum von ca. 1 bis 6 Monaten nach Einschluß in die Studie (abhängig von der Häufigkeit der Migräne-Attacken).

6.4 PATIENTEN

Ziel der Rekrutierung war der Einschluß von 100 Patienten (s. Abschnitt Fallzahl-schätzung) mit der Diagnose „Migräne“. Die Einhaltung von Ein- und Ausschlusskriterien wurde vor Einschluß in die Studie anhand folgender Untersuchungen überprüft:

1. Ausführliche ärztliche Erhebung der Anamnese des Kopfschmerzleidens und standardisierte computergestützte Diagnostik gemäß IHS- bzw. WHO-Kriterien (7,9)
2. Allgemeine klinische Untersuchung
3. Neurologische Untersuchung
4. Blutdruck- und Pulsmessung
5. Klinisch-chemische und hämatologische Routinelaborparameter
6. Elektroencephalographie

6.4.1 Einschlusskriterien

Voraussetzungen für den Einschluß in die Studie waren:

1. die Diagnose Migräne gemäß der Kopfschmerzklassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (20)
2. Alter von 18-65 Jahren, Patienten beiderlei Geschlechts
3. Bereitschaft des Patienten zur regelmäßigen Führung eines Kopfschmerz-Tagebuches
4. Mindestens eine Migräneattacke pro Monat
5. Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung
6. Bereitschaft des Patienten zur Einhaltung der Studienanforderungen

6.4.2 Ausschlusskriterien

Nicht in die Prüfung aufgenommen wurden Patienten und Patientinnen(,)

1. die Analgetika, Benzodiazepine, Alkaloide, Opioide, Neuroleptika, Antidepressiva oder Arzneimittel, die in negativer wie positiver Weise mit der Kopfschmerzsymptomatik in Beziehung stehen könnten, als Mono- oder Kombinationspräparate einnahmen oder in den zurückliegenden 4 Wochen eingenommen hatten
2. bei denen der Verdacht auf einen medikamenteninduzierten Kopfschmerz bestand

3. mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Pfefferminzöl
4. mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Paracetamol bzw. Phenazetin
5. mit genetisch bedingtem Glukose-6-Phosphat- Dehydrogenase- Mangel
6. mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen (z. B. durch chronischen Alkoholmißbrauch, Leberentzündungen)
7. mit Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
8. die Arzneimittel einnahmen, für die Wechselwirkungen mit Paracetamol bekannt sind
9. mit schweren Begleiterkrankungen, die manifest waren oder weniger als 3 Monate zurücklagen (z. B. Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz NYHA III und IV, Hypertonie, zerebraler Insult, Diabetes mellitus, Neuropathien, Hautveränderungen bzw. Tumore im Kopfbereich)
10. mit anderen primären oder sekundären Kopfschmerzformen
11. die unfähig zu adäquater Kooperation waren
12. mit bekannter Alkohol-, Drogen- oder Medikamenten-Abhängigkeit
13. im gebärfähigen Alter mit nicht ausreichender Kontrazeption
14. während Schwangerschaft und Stillzeit
15. die in den letzten drei Monaten an einer anderen klinischen Arzneimittelprüfung teilgenommen hatten

6.4.3 Abbruchkriterien (Dropout)

Die Prüfung sollte bei Patienten abgebrochen werden, wenn

1. schwerwiegende oder unerwartete unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet werden (z. B. allergische Reaktionen),
2. eines der aufgeführten Ausschlußkriterien nach Einschluß in die Studie noch bekannt wurde,
3. während der Prüfung eine die Anwendung oder Beurteilung des Prüfpräparates beeinflussende Erkrankung auftrat,
4. der Patient sein Einverständnis widerrief.

6.5 BEGLEITMEDIKATION

Alle nicht in den Ausschlußkriterien genannten medikamentösen und sonstigen therapeutischen Maßnahmen, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie bestanden, waren hinsichtlich der Anwendungsdauer sowie der Dosierung zu dokumentieren.

6.6 PRÜFPRÄPARATE

Für die Durchführung der Prüfung wurden je Patient zwei Fläschchen der Verum-Öl-Präparation und je zwei Fläschchen der Placebo-Öl-Präparation, die je 5 ml enthielten und mit einem Dabomatik®-Applikator versehen waren, hergestellt. Weiterhin wurden jeweils je Patient zwei Arzneigläser mit 2 Kapseln Paracetamol bzw. 2 Kapseln Placebo vorbereitet.

Für jeden Patienten wurde insgesamt ein Set mit vier Packungen Prüfmedikation (bestehend aus jeweils 1 Fläschchen und 1 Arzneiglas pro Kopfschmerzepisode) mit der Kennzeichnung für Kopfschmerzanfall 1- 4 bereitgestellt.

Die unverbrauchten Reste der Prüfmedikation wurden nach Abschluß der Untersuchung vom Prüfarzt wieder eingesammelt und vom Hersteller ordnungsgemäß entsorgt. Die Prüfmuster durften unter den Patienten auf keinen Fall ausgetauscht oder nach Abschluß der Studie weiterverwendet werden. Zusammensetzung

Das flüssige Prüfpräparat enthielt:

Pfefferminzöl-Verum:	Pfefferminzöl (10 g) Ethanol 90 %ig ad 100
Pfefferminzöl-Placebo:	Pfefferminzöl in Spuren (0,08 g) Ethanol 90 %ig ad 100

Eine Kapsel des Vergleichspräparates enthielt:

Paracetamol-Verum:	Paracetamol- 500 mg
Paracetamol-Placebo:	Wirkstofffreie Placebozubereitung

Die Beimischung von Spuren von Pfefferminzöl in der ethanolischen Placebolösung erfolgte zum Ausschluß der Unterscheidbarkeit der Placebolösung von der Verumlösung aufgrund von unterschiedlichem Geruch bzw. Kältegefühl nach Applikation.

Die Verum- bzw. Placebo-Kapseln waren so zubereitet, daß sie hinsichtlich Aussehen und Größe identisch waren.

6.6.1 Herstellung

Die Prüfpräparate wurden von einer pharmazeutischen Firma mit Tätigkeit auf dem Gebiet der Phytomedizin hergestellt (Lichtwer-Pharma, Berlin). Dies war erforderlich, um eine reproduzierbare Qualität der verwendeten Zubereitungen und eine Aufrechterhaltung eines doppelblinden, randomisierten Studiendesigns zu gewährleisten. Die Grundlage der Pfefferminzölpräparation war der Wirkstoff LI170, bestehend aus echtem Pfefferminzöl (Oleum menthae piperitae).

6.6.2 Dosierung

Die Kopfschmerzepisoden wurden doppelblind nach einer im Randomisierungsplan festgelegten Behandlungssequenz therapiert. Jede Migräneattacke wurde grundsätzlich durch die Einnahme von 2 Kapseln der oralen Medikation (Paracetamol oder Placebo) **und** durch die kutane Applikation der Öl-Präparation (Pfefferminzöl oder Placebo-Lösung) behandelt. Die Applikation des Öls erfolgte großflächig auf Stirn und Schläfen und war zweimal (nach 15 und 30 Minuten) zu wiederholen. Zur einheitlichen Auftragung erhielten die Patienten eine genaue Anleitung. Diese sah vor, daß die gesamte Stirnhaut und die Schläfenfläche (gesamte Fläche zwischen Jochbein, Tragus und Haaransatz) mit der Ölpräparation gleichmäßig eingerieben wurden. Durch den auf dem Fläschchen aufgebrauchten Dabomatik®-Verschluß war eine kontinuierliche semi-standardisierte Freisetzung der Pfefferminzöl-Lösung gewährleistet. Bei einmaliger Applikation wurde auf diese Weise ca. 100 mg Pfefferminzöl-Lösung aufgetragen.

6.6.3 Bisherige etablierte Anwendungsgebiete der Prüfmedikation

Anwendungsgebiete für Pfefferminzöl sind in der Monographie der Kommission E des BGA genannt (siehe Ergebnisbericht A – Kopfschmerz vom Spannungstyp). Anwendungsgebiete für Paracetamol sind Schmerzen, wie Kopf- und Zahnschmerzen, Monatsschmerzen, Schmerzen bei Weichteil-Rheumatismus und degenerativen Erkrankungen der Gelenke, Nervenschmerzen (Neuralgien).

6.6.4 Kennzeichnung der Prüfmedikation

Entsprechend den gesetzlichen Vorschriften wurden als Prüfmuster keine Behältnisse mit Warenzeichen verwendet. Die Arzneimittel wurden neutral verpackt und bereitgestellt. Alle Patienten, die in die Studie gingen, bekamen eine dreistellige Patientencodenummer. Diese Nummer identifizierte eindeutig jeden Patienten.

Die Umverpackungen und Etiketten der pro Kopfschmerz-Attacke vorgesehenen oralen und kutanen Medikation wurden für die einzelnen Patienten dem Randomisierungsplan entsprechend für jede Untersuchungsphase (Kopfschmerzanfall 1 - 4) numeriert.

Beschriftung der Prüfmuster:

Prüfpräparat (Fläschchen):	LI 170/BMFT Phase x Pat.-Nr. xxx 5 ml Ätherisches Öl Zur äußerlichen Anwendung auf Stirn und Schläfe bei Kopfschmerz Dosierung: nach ärztlicher Anweisung Zur klinischen Prüfung bestimmt Code-Nr. 950101-06 Lichtwer Pharma GmbH, 1000 Berlin 28
Vergleichspräparat (Arzneigläser):	LI 170/BMFT Phase x Pat.-Nr. xxx 2 Kapseln Paracetamol a 500 mg Zur Behandlung von Kopfschmerzen Dosierung: Einmal 2 Kapseln mit Wasser einnehmen Zur klinischen Prüfung bestimmt Code-Nr. 950101-06 Lichtwer Pharma GmbH, 1000 Berlin 28

6.7 WIRKSAMKEITSPARAMETER

Das **Hauptzielkriterium** der Untersuchung stellte die klinische Schmerzintensität in Abhängigkeit vom Zeitverlauf nach Behandlungsbeginn der Migräneattacken dar. Die Schmerzintensität wurde mit einem ordinal skalierten Selfrating-Verfahren standardisiert erfaßt. Zur Dokumentation der Ratings wurde den Patienten ein Kopfschmerztagebuch ausgehändigt.

Für die statistische Auswertung wurde die Hauptzielvariable „bedeutsame klinische Besserung“ eingeführt. Diese war als Reduktion der Kopfschmerzintensität von schwer (Grad 4), mittel (Grad 3) oder leicht (Grad 2) auf sehr leicht (Grad 1) oder kein Kopfschmerz (Grad 0) definiert (s. Abb. 1). Die Konstruktion dieser Variable wurde in enger Anlehnung an die Definition der Therapieresponder (sog. Glaxo-Kriterium) in weltweit im Rahmen der Entwicklung der „Triptane“ (Sumatriptan, Zolmitriptan etc.) durchgeführten Migränestudien vorgenommen. Die in Abweichung davon zusätzliche Einführung des Grades 2 wurde deshalb gewählt, da auch Migräneattacken mit mittlerer bzw. leichter Schmerzintensität im Spontanverlauf eingeschlossen werden sollten und daher zur Erhöhung der Trennschärfe eine von „kein Schmerz“ verschiedene Kategorie zwischen leichter und mittelstarker Kopfschmerzintensität erforderlich ist.

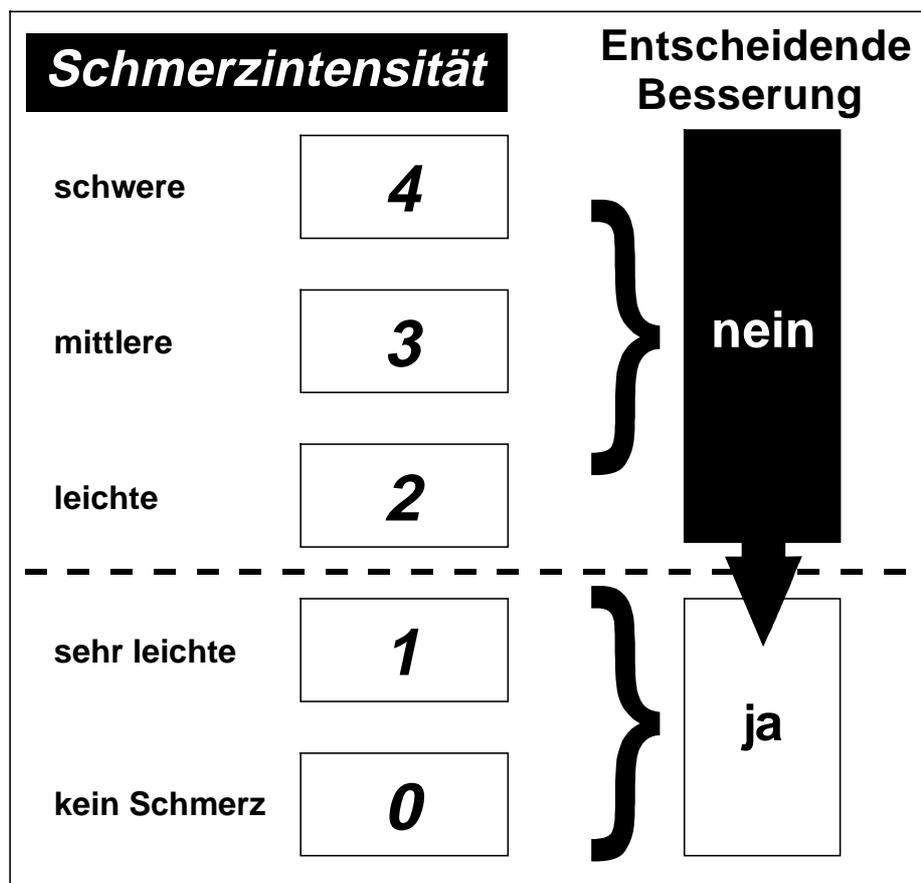


Abb. 1: Definition der Hauptzielvariable „bedeutsame klinische Besserung“.

Nebenzielkriterien waren:

1. Kopfschmerzbedingte Behinderung (Erfassung durch eine analog der Schmerzintensität ordinal skalierte Selfrating-Skala mit den fünf Ausprägungen 0 = keine, 1 = sehr leichte, 2 = leichte, 3 = mittlere und 4 = schwere kopfschmerzbedingte Behinderung)
2. Verträglichkeit von Prüf- und Vergleichspräparat (Erfassung unerwünschter Ereignisse)
3. Häufigkeit der Einnahme einer Ersatzmedikation nach Ende eines Behandlungszyklus bei fortbestehendem Kopfschmerz

6.8 ERFASSUNG UNERWÜNSCHTER EREIGNISSE

Alle im Verlauf der klinischen Studie festgestellten und unerwünschten Ereignissen waren in den Patientenerhebungsbögen zu vermerken und vom Prüfarzt zu unterschreiben. Spontan angegebene und gezielt erfragte subjektive Beschwerden waren nach Schwere, Dauer, Häufigkeit und Zusammenhang mit der Prüfmedikation zu klassifizieren und zu dokumentieren. Schwere oder unerwartete unerwünschte Ereignisse waren auf den Dokumentationsbögen (Bericht über unerwünschte Ereignisse) zu notieren und binnen 24 Stunden nach Bekanntwerden dem Leiter der Prüfung mitzuteilen.

6.9 DATENAUFBEREITUNG, BIOMETRIE UND STATISTIK

Nach Beendigung der Untersuchung wurden die Erhebungsbögen an den verantwortlichen Biometriker und die verschlossenen Notfall-Kuverts an den Hersteller weitergeleitet. Nachdem sich dieser von der Unversehrtheit der Notfall-Kuverts überzeugt hatte, wurde der Behandlungsschlüssel geöffnet und dem Biometriker zur statistischen Auswertung aller in diesem Prüfplan beschriebenen Meßdaten übergeben. Die Datenbankerstellung und Datenauswertung wurde an der Klinik für Neurologie der Universität Kiel durchgeführt. Eine Betreuung durch das Institut für medizinische Information und Statistik der Universität war gewährleistet. Die Datenprotokolle wurden mittels elektronischer Datenverarbeitung erfaßt.

6.9.1 Fallzahlschätzung

Aus der Literatur und der klinischen Erfahrung ist bekannt, daß die Placebo-Response bei Migräne ca. zwischen 20 % bis 30 % liegt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß es sich bei dieser Kopfschmerzerkrankung um ein episodisches Phänomen handelt, das definitionsgemäß 4 bis 72 Stunden andauert. Insofern ist die „Placebo-Response“ mit dem Spontanverlauf konfundiert und spiegelt auch den Anteil der Patienten mit Spontanremission der Migräneattacke während der Beobachtungsphase wieder. Dies gilt insbesondere bei mehrstündiger Kopfschmerzdokumentation. Die klinisch relevante Responserate auf eine Intervention mit Analgetika sollte deshalb mindestens 50% betragen.

Um den Unterschied zwischen der Responserate unter Placebo (angenommen mit durchschnittlich 25%) einerseits und der unter Verumbehandlung (angenommen mit

50%) andererseits mit $\alpha = 0,017$ und $\beta = 20$ abzusichern, wäre eine Patientenanzahl von $n = 77$ erforderlich gewesen (χ^2 -Test). Unter Berücksichtigung möglicher Drop-outs und einer evtl. höheren Placebo-Responderate wurde daher der Einschluß von ca. 125 Patienten angestrebt, die im cross-over within-subject Design vier Attacken mit den Studienmedikamenten behandeln sollten, um eine aussagefähige konfirmatorische Analyse zu ermöglichen.

6.9.2 Haupthypothesen

H_0 : Zwischen jeweils den drei Therapiegruppen mit Verum (Pfefferminzöl, Paracetamol bzw. Pfefferminzöl und Paracetamol) und der Placebogruppe gibt es, vergleichbares Ausgangsniveau vorausgesetzt, keinen Unterschied in der relativen Häufigkeit des Hauptzielparameters „bedeutsame klinische Besserung“ (sog. Responderrate) im Behandlungsverlauf.

H_1 : Die Behandlung mit Pfefferminzöl, Paracetamol oder Pfefferminzöl und Paracetamol zeigt im Vergleich zu Placebo eine signifikant höhere Responderrate im Behandlungsverlauf.

6.9.3 Verwendete statistische Tests

Die konfirmatorische Überprüfung auf signifikante Unterschiede bzgl. der Responderrate erfolgte mit dem χ^2 -Test.

Die zusätzliche interferenzstatistische Überprüfung des Verlaufes der Schmerzintensität bei den vier Behandlungsbedingungen erfolgte mittels 2-faktorieller Varianzanalyse mit Meßwiederholung auf einem Faktor, wobei eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Behandlungsmethode zur Erfassung von Verlaufsunterschieden herangezogen wurde. Deskriptiv zu interpretierende Posteriori-Vergleiche (T-Tests) dienen zum Aufdecken von Medikamenteneffekten zwischen den Behandlungsverfahren. Zum Schutze des Signifikanzniveaus wurde bei mehrfachem Testen eine Alpha-Adjustierung vorgenommen.

6.9.4 Explorative Analysen

Die restlichen Variablen wurden zu explorativen Zwecken nur deskriptiv ausgewertet. Die gefundenen Signifikanzen sind deskriptiv zu interpretieren.

Für alle biographischen, anamnestischen Daten und klinischen Zielgrößen wurden deskriptive Statistiken (arithm. Mittel, Standardabweichung, Standardfehler des Mittelwertes) berechnet. Die Daten wurden tabellarisch erfaßt und graphisch dargestellt. Variablen, die meßtheoretisch nur Nominal- bzw. Ordinalskalenniveau aufweisen, wurden mit nonparametrischen Verfahren ausgewertet (χ^2 -Test, Test von McNemar).

6.10 AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes entsprechend wurde der Patient vor Aufnahme in die Studie über Zweck, Tragweite und mögliche Risiken aufgeklärt und mußte sein Einverständnis erteilt haben. Weiterhin wurden die Patienten darüber aufgeklärt, daß sie die Teilnahme an der Prüfung auch ohne Angabe von Gründen

jederzeit beenden können.

6.11 VERSICHERUNG

Die Patientenversicherung, entsprechend den gesetzlichen Vorschriften, erfolgte bei der Viktoria Versicherungs AG Berlin (Versicherungsnummer H6359 817.8 – 846).

6.12 MELDUNG AN DIE LANDESBEHÖRDE

Vor Beginn der Studie wurde diese entsprechend dem AMG den zuständigen Behörden gemeldet.

6.13 ETHIK-KOMMISSION

Der Prüfplan wurde zur Bewertung der Ethik-Kommission der Universität Kiel vorgelegt und die Studie wurde erst begonnen, als ein zustimmendes Votum der Ethik-Kommission vorlag.

6.14 ZWEIJÄHRIGE ERFAHRUNG DES LEITERS DER PRÜFUNG

Der Prüfungsleiter besitzt eine mehr als zweijährige Erfahrung mit selbstständigen klinischen Arzneimittelprüfungen entsprechend dem AMG.

6.15 DOKUMENTATION DES DATENMATERIALS

Der Leiter der Prüfung dokumentierte die Prüfdaten in Ordnern mit folgendem Inhalt:

1. Prüfplan, Votum der Ethik-Kommission, Versicherungsbestätigung
2. Jeweils Schrägregister mit den fortlaufenden Nummern der Patienten, wobei jedes Schrägregister eine Einwilligungserklärung und Patienteninformation in doppelter Ausfertigung sowie die Erhebungsbögen enthält.

Alle erhobenen Befunde wurden in die entsprechenden Datenbögen sorgfältig eingetragen und mit der Unterschrift des Prüfers versehen. Besonderheiten wurden ggf. auf den Rückseiten der Bögen vermerkt. Zusätzliche Blätter wurden nicht verwendet. Nach Beendigung der Prüfung wurden von allen eingeschlossenen Patienten die Schrägregister mit den Protokollblättern dem für die Biometrie verantwortlichen Mitarbeiter übergeben, Das vor Beginn der Studie dem Leiter der Prüfung verschlossen und versiegelt übergebene Notfall-Kuvert wurde dem Hersteller der Prüfpräparate übersandt, der die Unversehrtheit des Kuverts überprüfte, den Studiencode öffnete und den Randomisierungsplan dem Biometriker zur statistischen Auswertung übersandte.

6.16 AUFBEWAHRUNG DER UNTERLAGEN

Die Datenträger werden nach der Untersuchung für eventuelle Reanalysen mind. 15 Jahre aufbewahrt. Belange des Datenschutzes und der ärztlichen Schweigepflicht werden dabei berücksichtigt.

6.17 DATENSCHUTZ

Es wurden Vorkehrungen getroffen, daß die zur Einsicht vorgelegten Protokollbögen den allgemeinen Vorschriften des Datenschutzes entsprechen. Zur Sicherung des Datenschutzes wurden die Datensätze nicht mit Variablen gespeichert, die einen Rückschluß auf die untersuchte Person zulassen würden.

6.18 PUBLIKATION

Die Bekanntmachung von Daten der medizinischen Prüfung in Form von Publikationen in angesehenen wissenschaftlichen Zeitschriften sowie deren Präsentation auf Kongressen und Symposien ist geplant.

7 ERGEBNISSE

7.1 PATIENTEN

Insgesamt wurden 129 Patienten in die Studie eingeschlossen. 102 Patienten beendeten den Behandlungszyklus gemäß Studienplan und kamen zur statistischen Auswertung. Die demographischen Daten dieser Stichprobe werden in Tab. 4 aufgelistet.

Patienten (n)	102
Frauen	74
Männer	28
Alter (Jahre)	36,34 ± 10,38
Mittlere Anzahl der Kopfschmerztage pro Monat	4,82 ± 2,12
Mittlere Dauer der Kopfschmerzgeschichte (Jahre)	15,40 ± 6,38

Tab. 4: Patientencharakteristika (Arith. Mittel ± Standardabweichung).

Die Protokolle von 27 Patienten wurden aus folgenden Gründen nicht in die Auswertung mit einbezogen (drop-out, missing cases):

- Nichterscheinen zur Nachuntersuchung nach Studienabschluß (n = 12)
- Nicht ausgefülltes Schmerztagebuch am Termin der Nachuntersuchung (n = 11)
- Abbruch der Untersuchung bei Erreichen der Zahl von 102 abgeschlossenen auswertbaren Protokollen (n = 4)

7.2 KLINISCHE AUSGANGSWERTE

Zum Vergleich der Ausgangsbedingungen vor der Migräneattackenbehandlung mit den vier verschiedenen Prüfungsbedingungen wurden die klinischen Migränedaten auf signifikante Unterschiede geprüft (Tab. 5).

<i>Oleum menthae piperitae</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Signifi- kanz</i>
<i>Paracetamol</i>	<i>Placebo</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Verum</i>	
	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>D</i>	
Kopfschmerzintensität [Skaleneinheiten]	3,84 ± 0,04	3,87 ± 0,03	3,85 ± 0,04	3,85 ± 0,04	n.s.
Kopfschmerzbedingte Behinderung [Skaleneinheiten]	3,84 ± 0,04	3,87 ± 0,03	3,85 ± 0,04	3,85 ± 0,04	n.s.
Mit Kopfschmerzen aufgewacht [%]	82,4	82,4	82,4	82,4	n.s.
Begleitsymptome [%]					
Appetitlosigkeit	100	100	100	100	n.s.
Übelkeit	100	99	99	99	n.s.
Erbrechen	38,2	39,2	38,2	39,2	n.s.
Lichtempfindlichkeit	97,1	96,1	97,1	97,1	n.s.
Lärmempfindlichkeit	92,2	90,2	90,2	90,2	n.s.
Zeit zwischen Kopfschmerz- und Behandlungsbeginn [min.]	84,01 ± 58,27	83,60 ± 57,67 <i>A</i>	83,24 ± 57,45 <i>a</i>	83,81 ± 57,59	n.s.

Tab. 5: Klinische Ausgangswerte zu Beginn der Behandlung (Arith. Mittel ± Standardfehler) bei 102 Patienten. Skaleneinheiten: 0 = keine, 1 = sehr leichte, 2 = leichte, 3 = mittlere und 4 = schwere Kopfschmerzen bzw. kopfschmerzbedingte Behinderung

Es wird deutlich, daß die klinischen Ausgangswerte hinsichtlich Kopfschmerzintensität, kopfschmerzbedingter Behinderung, Kopfschmerzbegleitsymptomen, Aufwachsituation mit Kopfschmerzen und Latenzzeit zwischen Kopfschmerzbeginn und Behandlungsstart sich nicht signifikant unterscheiden. Die Migräneattacken hatten zu den vier unterschiedlichen Behandlungssituationen konstant schwere Ausmaße mit schwerer Schmerzintensität. Über ein Drittel der Patienten gab auch Erbrechen als Begleitsymptom der Migräne an.

7.3 HAUPTZIELPARAMETER (RESPONDERRATE)

Die relativen Häufigkeiten der Patienten, die zu den unterschiedlichen Zeitpunkten bei den vier Behandlungsverfahren eine bedeutsame klinische Besserung erzielten (Responderraten), werden in Tabelle 6 aufgelistet. In der Placebogruppe erreichen vier Stunden nach Behandlungsbeginn nur 23,5 % der Patienten eine bedeutsame klinische Besserung, bei Behandlung mit Pfefferminzöl 24,5 %, bei Behandlung mit Paracetamol 29,4 % und bei kombinierter Behandlung 30,4 %. Nur mit der kombinierten Behandlung von Pfefferminzöl und Paracetamol konnten 240 Minuten nach Therapiebeginn signifikante Unterschiede zur Placebobehandlung erzielt werden ($p < 0,05$). Allerdings erbringt auch dieser Unterschied keine klinisch bedeutsame Besserung. In Abbildung 2 wird die Zunahme der klinisch bedeutsamen Besserung graphisch dargestellt.

<i>Oleum menthae piperitae</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>
<i>Paracetamol</i>	<i>Placebo</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Verum</i>
	(A)	(B)	(C)	(D)
Vor Behandlungsbeginn	-	-	-	-
15 Minuten nach Behandlungsbeginn	0	0	0	1
30 Minuten nach Behandlungsbeginn	0	0	0	1
45 Minuten nach Behandlungsbeginn	0	0	0	2
60 Minuten nach Behandlungsbeginn	0	2	2	3,9
90 Minuten nach Behandlungsbeginn	19,6	19,6 a	21,6	21,6
120 Minuten nach Behandlungsbeginn	21,6	20,6	22,5	26,5
240 Minuten nach Behandlungsbeginn	23,5	24,5	29,4	30,4 a

Tab. 6: Relative Häufigkeiten (%) der Patienten, die jeweils zu den Untersuchungszeitpunkten 15, 30, 45, 60, 90, 120 und 240 Minuten nach Behandlungsbeginn eine „bedeutsame klinische Besserung“ der Kopfschmerzintensität aufweisen (Reduktion der Kopfschmerzintensität von Schmerzintensitätsgrad 4, 3 oder 2 auf Schmerzintensitätsgrad 1 oder 0). Signifikanz im χ^2 -Test: a: $p < 0,05$

**„Bedeutsame klinische Besserung“
der Kopfschmerzintensität**

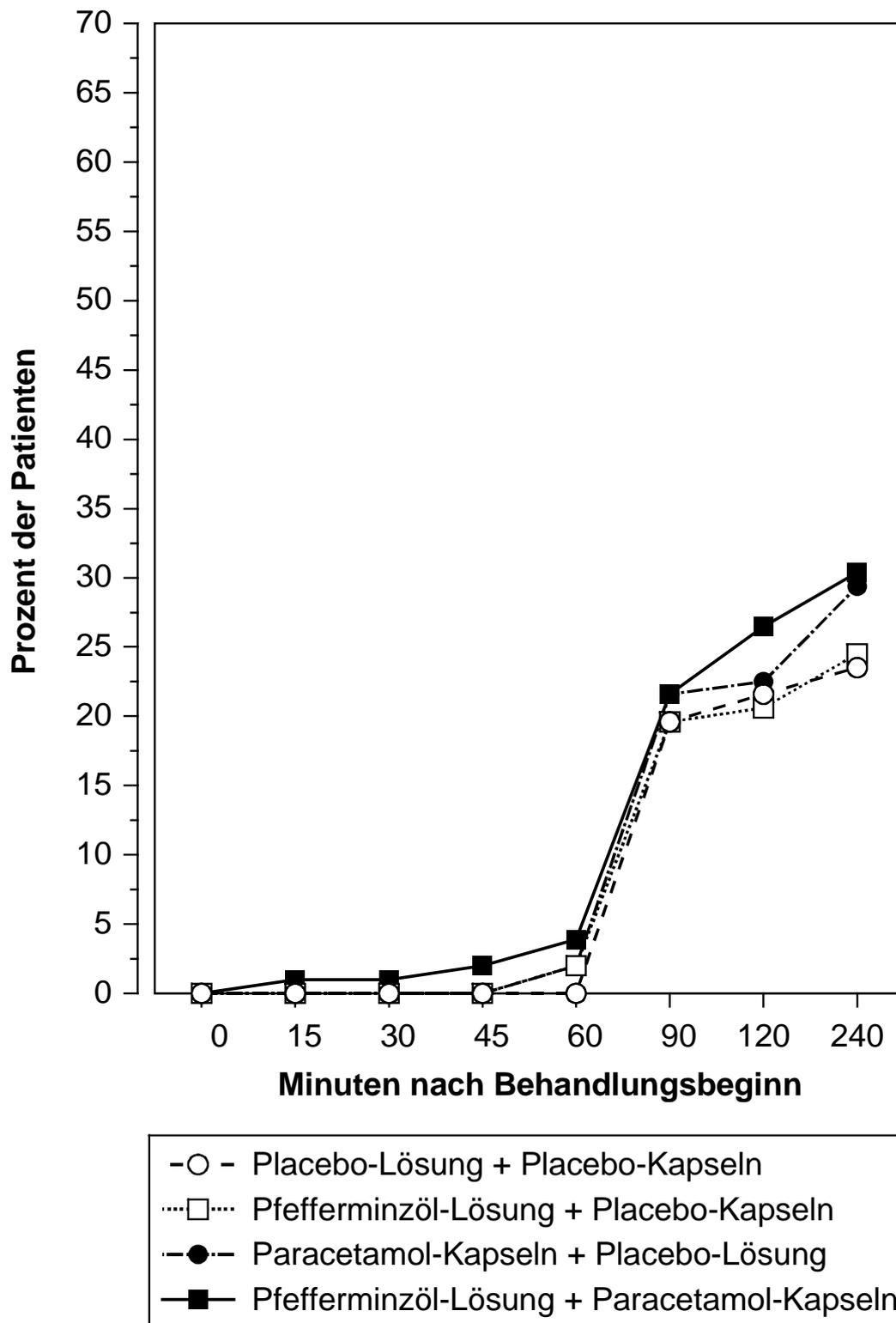


Abb. 2. Relative Häufigkeiten (%) der Patienten, die jeweils zu den Untersuchungszeitpunkten 15, 30, 45, 60, 90, 120 und 240 Minuten nach Behandlungsbeginn eine „bedeutsame klinische Besserung“ der Kopfschmerzintensität (= Reduktion der Kopfschmerzintensität von Schmerzintensitätsgrad 4, 3 oder 2 auf Schmerzintensitätsgrad 1 oder 0) aufweisen.

7.4 SCHMERZINTENSITÄT

In der zweifaktoriellen Varianzanalyse der Variable „Schmerzintensität“ mit den Faktoren „Zeitverlauf während der Behandlung“ und „Prüfpräparation“ finden sich für beide Faktoren einschließlich der Wechselwirkung signifikante Effekte.

Varianzquelle	SS	DF	MS	F	p
Zeitverlauf während der Behandlung	3899,71	7	779,94	2311,11	<0.0001
Prüfpräparation	243,11	3	81,00	487,01	<0.0001
Zeitverlauf während der Behandlung x Prüfpräparation	1132,94	21	75,53	278,25	<0.0001

Tab. 7: Zweifaktorielle Varianzanalyse der Variable „Schmerzintensität“ (n = 105) mit den Faktoren „Zeitverlauf während der Behandlung“ und „Prüfpräparation“. SS = „sum of squares“ (Summe der quadrierten Gesamtabweichungen), DF = „degrees of freedom“ (Freiheitsgrade), MS = „mean sum of squares“ (mittlere quadratische Abweichung = Varianz), F = F-Wert (Prüfgröße), p = „probability“ (Signifikanz).

Die Mittelwerte der Variable „Schmerzintensität“ an den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten werden in Tabelle 8 und Abbildung 3 wiedergegeben.

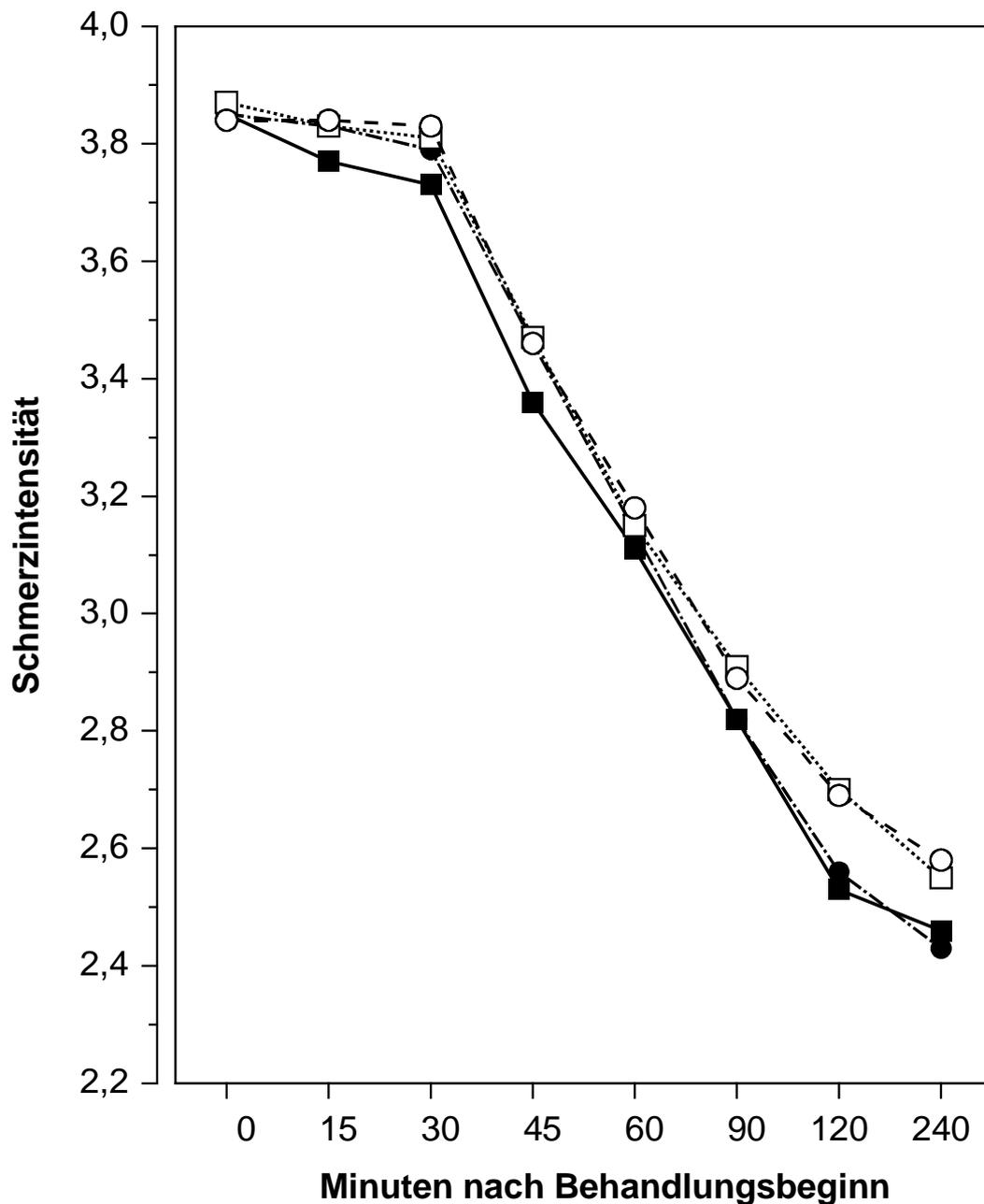
Alle vier Behandlungsformen erzielen nach 45 Minuten eine signifikante Verminderung der Schmerzintensität im intraindividuellem Verlauf.

Im Gruppenvergleich zeigen sich bei Behandlung mit Paracetamol als Monopräparation bzw. in Kombination mit Pfefferminzöl nach 120 Stunden signifikante Unterschiede zur Placebobehandlung bzw. zur Monotherapie mit Pfefferminzöl.

<i>Oleum menthae piperitae</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>
<i>Paracetamol</i>	<i>Placebo</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Verum</i>
	(A)	(B)	(C)	(D)
Vor Behandlungsbeginn	3,84±0,04	3,87±0,03	3,85±0,04	3,85±0,04
15 Minuten nach Behandlungsbeginn	3,84±0,04	3,83±0,04	3,83±0,04	3,77±0,05
30 Minuten nach Behandlungsbeginn	3,83±0,04	3,81±0,05	3,79±0,04	3,73±0,06 A
45 Minuten nach Behandlungsbeginn	3,46±0,07	3,47±0,07	3,46±0,07	3,36±0,08 A, b, C
60 Minuten nach Behandlungsbeginn	3,18±0,09	3,15±0,10	3,14±0,09	3,11±0,10
90 Minuten nach Behandlungsbeginn	2,89±0,12	2,91±0,12	2,82±0,12 b	2,82±0,13 b
120 Minuten nach Behandlungsbeginn	2,69±0,14	2,70±0,14	2,56±0,15 a, B	2,53±0,15 A, B
240 Minuten nach Behandlungsbeginn	2,58±0,15	2,55±0,16	2,43±0,16 A, b	2,46±0,16 a

Tab. 8: Skalenwerte der „Schmerzintensität“ zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in den vier Therapiegruppen (Arith. Mittel ± Standardfehler) bei 102 Patienten. Signifikanzen im a posteriori T-Test: a/b/c: $p < 0,05$; A/B/C: $p < 0,01$; A/B/C: $p < 0,001$.

Schmerzintensität im Behandlungsverlauf



- Placebo-Lösung + Placebo-Kapseln
-□..... Pfefferminzöl-Lösung + Placebo-Kapseln
- Paracetamol-Kapseln + Placebo-Lösung
- Pfefferminzöl-Lösung + Paracetamol-Kapseln

Abb. 3: Arithmetische Mittel der Skalenwerte der „Schmerzintensität“ zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in den vier Therapiegruppen bei 102 Patienten.

7.5 VERÄNDERUNG DER SCHMERZINTENSITÄT

Die Veränderungen der skalierten Schmerzintensitäten werden in Tab. 9 und Abb. 4 jeweils als Differenz zum Ausgangswert vor Behandlungsbeginn wiedergegeben. Alle Behandlungsmethoden zeigen hier nach 45 Minuten eine signifikante Abnahme der Schmerzintensität ($p < 0,001$).

Im Gruppenvergleich zeigen sich bei Behandlung mit Paracetamol als Monopräparation bzw. in Kombination mit Pfefferminzöl nach 120 Stunden signifikante Unterschiede zur Placebobehandlung bzw. zur Monotherapie mit Pfefferminzöl ($p < 0,05$) mit größerer Abnahme der Schmerzintensität bei Paracetamol. Allerdings sind die Unterschiede nicht von bedeutsamen klinischen Ausmaß.

<i>Oleum menthae piperitae</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>
<i>Paracetamol</i>	<i>Placebo</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Verum</i>
	(A)	(B)	(C)	(D)
Vor Behandlungsbeginn	0	0	0	0
15 Minuten nach Behandlungsbeginn	-0,0±0,0	-0,04±0,02	-0,02±0,01	-0,08±0,04
30 Minuten nach Behandlungsbeginn	-0,01±0,01	-0,06±0,02	-0,06±0,02	-0,13±0,04 A, b, c
45 Minuten nach Behandlungsbeginn	-0,38±0,05	-0,40±0,05	-0,39±0,05	-0,49±0,07 a, b, C
60 Minuten nach Behandlungsbeginn	-0,67±0,08	-0,73±0,09	-0,72±0,09	-0,75±0,09
90 Minuten nach Behandlungsbeginn	-0,95±0,11	-0,96±0,12	-1,03±0,12 b	-1,03±0,12 b
120 Minuten nach Behandlungsbeginn	-1,16±0,14	-1,18±0,14	-1,29±0,15 a, b	-1,32±0,15 a, b
240 Minuten nach Behandlungsbeginn	-1,26±0,15	-1,32±0,15	-1,42±0,16 a, b	-1,39±0,16 a, b

Tab. 9: Veränderung der Schmerzintensität (Differenz zum Ausgangswert vor Behandlungsbeginn) zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten in den vier Therapiearmen (Arith. Mittel ± Standardfehler) bei 102 Patienten. Signifikanzen im T-Test: a/b/c: $p < 0,05$; A/B/C: $p < 0,01$; A/B/C: $p < 0,001$.

Veränderung der Schmerzintensität im Behandlungsverlauf

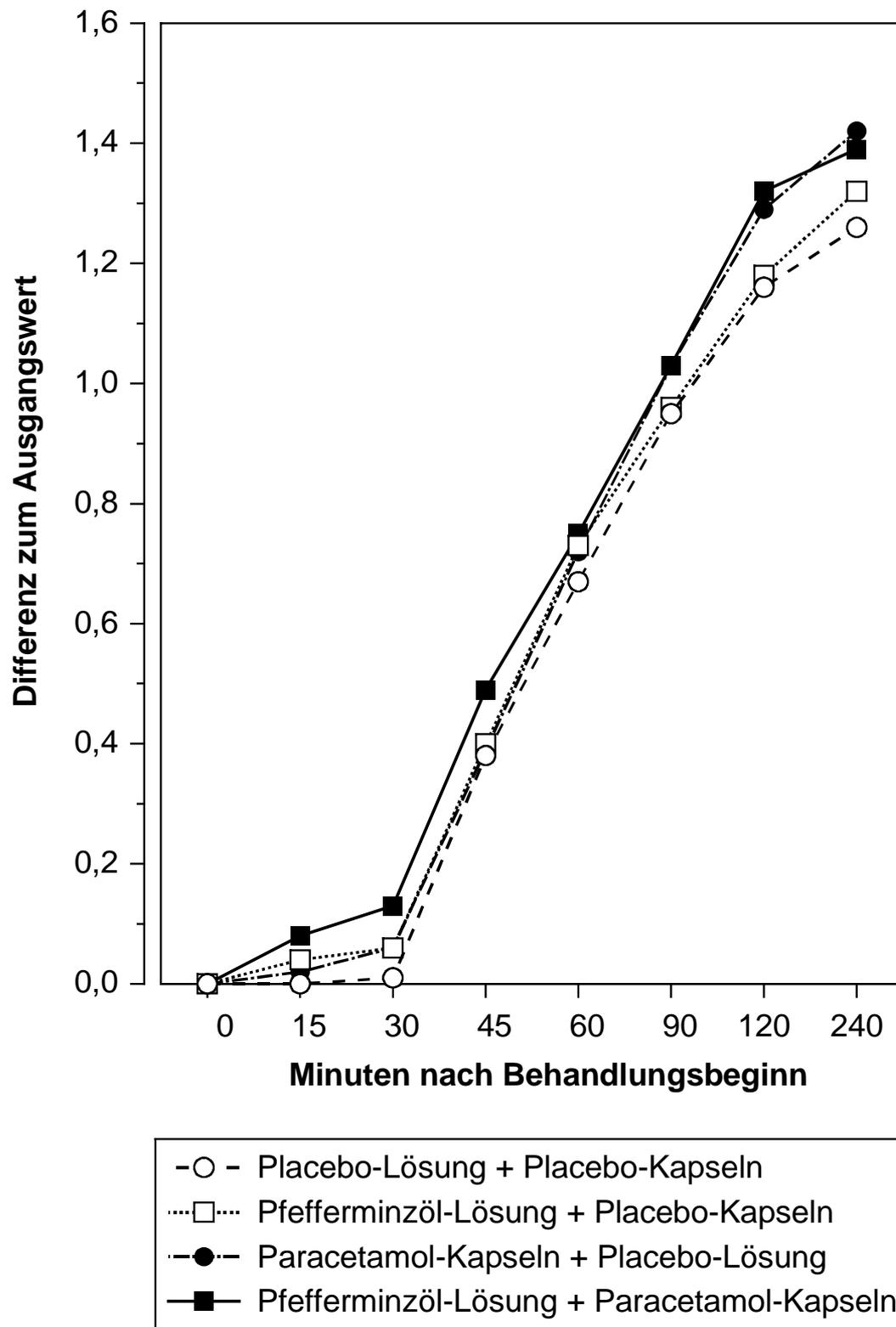


Abb. 4: Veränderung der Schmerzintensität (Differenz zum Ausgangswert vor Behandlungsbeginn) zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten in den vier Therapiearmen (Arith. Mittel \pm Standardfehler) bei 102 Patienten.

7.6 KOPFSCHMERZBEDINGTE BEHINDERUNG

Die Mittelwerte der skalierten kopfschmerzbedingten Behinderung werden in Tab. 10 und Abb. 5 wiedergegeben. Alle Behandlungsmethoden zeigen nach 45 Minuten eine signifikante Reduktion der kopfschmerzbedingten allgemeinen Behinderung im intraindividuellem Behandlungsverlauf ($p < 0,001$).

Im Gruppenvergleich zeigen sich bei Behandlung mit Paracetamol als Monopräparation bzw. in Kombination mit Pfefferminzöl nach 120 Stunden signifikante Unterschiede zur Placebobehandlung bzw. zur Monotherapie mit Pfefferminzöl ($p < 0,01$) mit größerer Abnahme der migränebedingten Behinderung bei Einnahme von Paracetamol.

<i>Oleum menthae piperitae</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>
<i>Paracetamol</i>	<i>Placebo</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Verum</i>
	(A)	(B)	(C)	(D)
Vor Behandlungsbeginn	3,84±0,04	3,87±0,03	3,84±0,03	3,85±0,03
15 Minuten nach Behandlungsbeginn	3,84±0,04	3,85±0,04	3,83±0,04	3,81±0,04
30 Minuten nach Behandlungsbeginn	3,84±0,04	3,83±0,04	3,78±0,05	3,74±0,06
45 Minuten nach Behandlungsbeginn	3,60±0,05	3,61±0,06	3,54±0,06	3,48±0,07
60 Minuten nach Behandlungsbeginn	3,19±0,09	3,16±0,10	3,12±0,10	3,10±0,10
90 Minuten nach Behandlungsbeginn	2,91±0,12	2,90±0,12	2,82±0,12	2,83±0,13
120 Minuten nach Behandlungsbeginn	2,71±0,15	2,72±0,14	2,56±0,15 A, B	2,56±0,15 A, B
240 Minuten nach Behandlungsbeginn	2,62±0,15	2,59±0,16	2,48±0,16 A, b	2,48±0,16 A, b

Tab. 10: Skalenwerte der „kopfschmerzbedingten Behinderung“ (Arith. Mittel ± Standardfehler) zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in den vier Therapiearmen bei 102 Patienten.

Kopfschmerzbedingte Behinderung

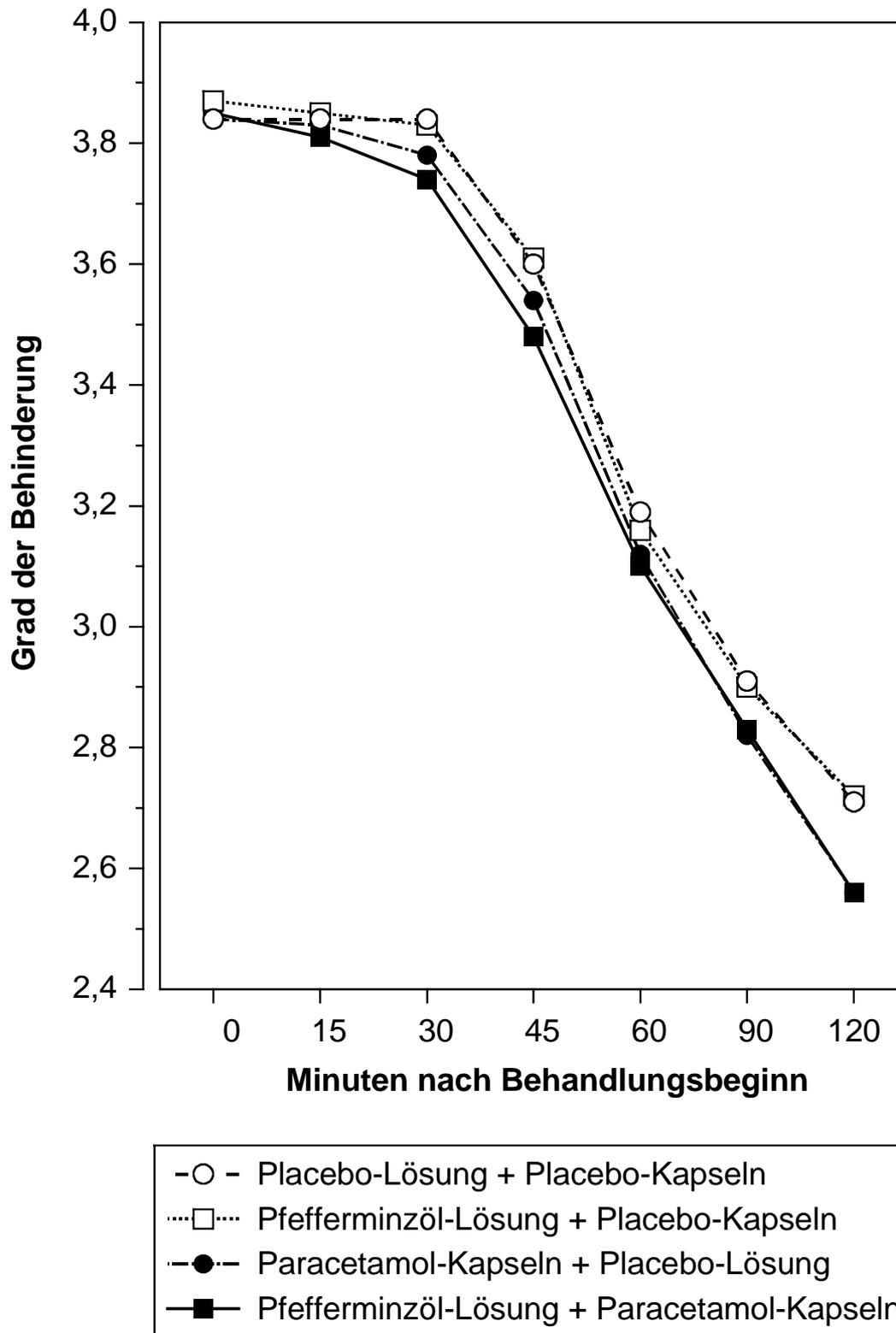


Abb. 5: Arithmetische Mittel der Skalenwerte der „kopfschmerzbedingten Behinderung“ zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in den vier Therapiearmen bei 102 Patienten.

7.7 VERÄNDERUNG DER KOPFSCHMERZBEDINGTEN BEHINDERUNG

Die Veränderungen der skalierten kopfschmerzbedingten Behinderung werden in Tab. 11 und Abb. 6 wiedergegeben. Alle Behandlungsmethoden zeigen nach 45 Minuten eine statistisch signifikante Reduktion der kopfschmerzbedingten allgemeinen Behinderung im Behandlungsverlauf.

Im Gruppenvergleich zeigen sich bei Behandlung mit Paracetamol als Monopräparation bzw. in Kombination mit Pfefferminzöl nach 120 Minuten signifikante Unterschiede zur Placebobehandlung bzw. zur Monotherapie mit Pfefferminzöl ($p < 0.05$) mit größerer Abnahme der migränebedingten Behinderung bei Einnahme von Paracetamol.

<i>Oleum menthae piperitae</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>
<i>Paracetamol</i>	<i>Placebo</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Verum</i>
	(A)	(B)	(C)	(D)
Vor Behandlungsbeginn	0	0	0	0
15 Minuten nach Behandlungsbeginn	0,00±0,00	-0,02±0,01	-0,01±0,01	-0,04±0,03
30 Minuten nach Behandlungsbeginn	0,00±0,00	-0,04±0,02	-0,06±0,03	-0,12±0,05 A
45 Minuten nach Behandlungsbeginn	-0,25±0,05	-0,26±0,05	-0,30±0,05	-0,37±0,07 A, B
60 Minuten nach Behandlungsbeginn	-0,66±0,08	-0,72±0,09	-0,73±0,09 a	-0,75±0,09 a
90 Minuten nach Behandlungsbeginn	-0,93±0,11	-0,97±0,11	-1,02±0,12 -a	-1,02±0,13
120 Minuten nach Behandlungsbeginn	-1,14±0,14	-1,16±0,14	-1,28±0,15 A, B	-1,29±0,15 A, B
240 Minuten nach Behandlungsbeginn	-1,23±0,15	-1,28±0,15	-1,36±0,16 A, b	-1,37±0,16 A, b

Tab. 11: Veränderung der Skalenwerte der „kopfschmerzbedingten Behinderung“ (als Differenz zum Ausgangswert vor Behandlungsbeginn) zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in den vier Therapiearmen (Arith. Mittel ± Standardfehler) bei 102 Patienten.

Veränderung der kopfschmerzbedingten Behinderung im Behandlungsverlauf

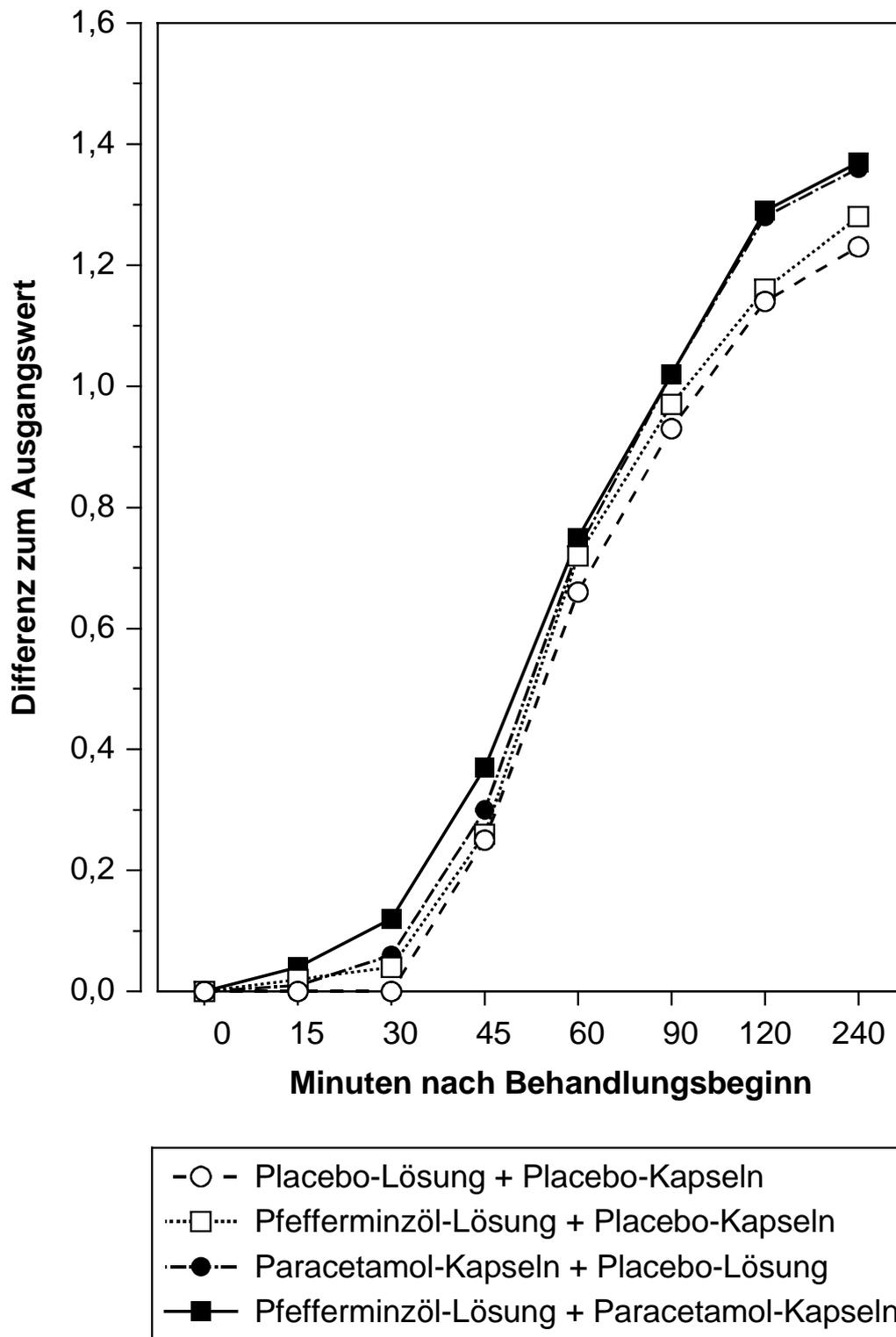


Abb. 6: Veränderung der Skalenwerte der „kopfschmerzbedingten Behinderung“ (als Differenz zum Ausgangswert vor Behandlungsbeginn) zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in den vier Therapiearmen (Arith. Mittel \pm Standardfehler) bei 102 Patienten.

7.8 ERSATZMEDIKAMENTE

Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Einnahme einer Ersatzmedikation nach Ende der Beobachtungsdauer eines Behandlungszyklus (240 Min.) fanden sich nicht. Bei Placebobehandlung nahmen 52,9%, bei Pfefferminzölbehandlung 50%, bei Paracetamolbehandlung 44,1% und bei kombinierter Behandlung von Paracetamol/ Pfefferminzöl 46,1% der Patienten ein Ersatzmedikament ein (Abb. 7).

Einnahme eines Ersatzmedikamentes

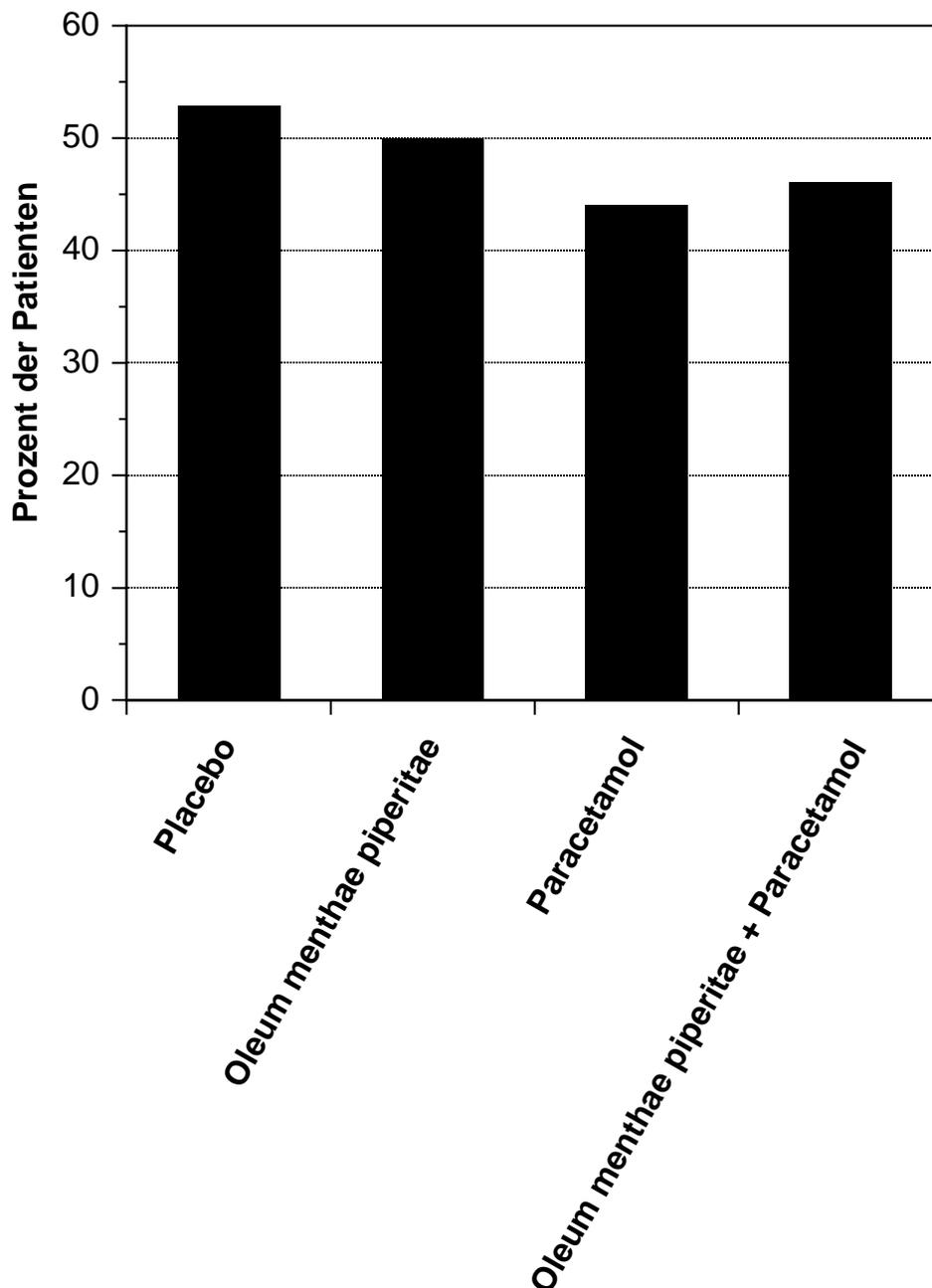


Abb. 7. Relative Häufigkeit (%) der Einnahme eines Ersatzmedikamentes nach Abschluß der 4stündigen Beobachtungsdauer eines Behandlungszyklus

7.9 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Die Verträglichkeit der Prüfpräparate war sehr gut, nur wenige insgesamt und keine schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse wurden beobachtet. Hierbei bestanden auch keine Unterschiede in den verschiedenen Therapiearmen (s. Tab. 12)

<i>Oleum menthae piperitae</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>
<i>Paracetamol</i>	<i>Placebo</i>	<i>Placebo</i>	<i>Verum</i>	<i>Verum</i>
	(n)	(n)	(n)	(n)
Leichte Übelkeit	8	9	11	14
Leichtes Hautbrennen	7	8	6	8
Verstärktes Schwitzen	1	0	8	4
Prickeln auf der Haut	2	4	5	1
Leichtes Augentränen	2	5	5	9
Summe (n)	20	26	35	36

Tab. 12: Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen in den verschiedenen Therapiearmen bei 102 Patienten.

8 DISKUSSION

In der vorliegenden Studie sollte die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung in der Behandlung der Migräne mit der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Placebo, Paracetamol und der Kombination von Pfefferminzöl und Paracetamol untersucht werden. Die Patientenrekrutierung erfolgte auf der Basis der Kopfschmerzklassifikation der International Headache Society. Zur Kontrolle von konfundierenden Variablen berücksichtigte das Studiendesign aufwendige Kontrollmechanismen (Double-Dummy-Technik, Placebokontrolle, Vergleichssubstanz, Kombinationsbehandlung, doppelblinded Design, Randomisierung, Meßwiederholungsplan etc.). Insgesamt wurden die Behandlungseffekte bei 408 Kopfschmerzepisoden bei 102 Patienten analysiert.

Als Ergebnis findet sich, daß Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung bei lokaler Applikation auf die schmerzhaften Stellen der Stirn und der Schläfen nicht zu einer im Vergleich zu Placebobehandlung signifikanten Reduktion der Migränekopfschmerzen führt. Die intraindividuellen bzw. die interindividuellen Therapieeffekte haben kein klinisch bedeutsames Ausmaß.

Nur bei 24,55 % der mit Pfefferminzöl behandelten Patienten stellt sich innerhalb von 4 Stunden eine klinisch bedeutsame Reduktion der Migränekopfschmerzen ein. Dies liegt im Rahmen üblicher Placeboeffekte bei vergleichbaren Migränestudien. Die Ergebnisse für das in der Studie eingesetzte Placebobehandlungsverfahren beträgt 23,5 %, für Paracetamol als Monopräparation 29,4 % und für die Kombination von Paracetamol und Pfefferminzöl 30,4 %. Entsprechende negative Ergebnisse zeigen sich sowohl für die Reduktion der Schmerzintensität als auch für die kopfschmerzbedingte allgemeine Behinderung.

Hinsichtlich der Notwendigkeit der Einnahme eines Ersatzmedikaments nach Ende der Beobachtungsdauer eines Behandlungszyklus (4 Std.) bestehen keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsverfahren.

Die Verträglichkeit war gut. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse waren durchweg von geringer Intensität (keine schwerwiegenden oder unerwarteten Ereignisse) und unterschieden sich nicht in den verschiedenen Therapiearmen.

Bei der Bewertung der Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß durchweg schwere Migräneattacken behandelt worden sind. Typischerweise reicht Paracetamol zur Kupierung schwerer Migräneattacken nicht aus. Dies zeigt sich auch bei den Ergebnissen dieser Studie. Ob die Wirksamkeit bei leichten Migräneattacken klinisch bedeutsam ist und bei leichten Migräneattacken auch Pfefferminzöl klinisch relevante Therapieergebnisse erzielen kann, muß zum jetzigen Zeitpunkt offen bleiben.

Die Pathophysiologie der Migräneschmerzen läuft im Bereich der duralen und meningealen Gefäße ab. Extern aufgetragenes Pfefferminzöl kann diese Areale nicht erreichen. Dies mag für den ausbleibenden Therapieerfolg von Relevanz sein.

Für eine Reihe von Patienten war die olfaktorische Komponente der Therapie mit Pfefferminzöl unangenehm, da sie bereits unter Geruchsüberempfindlichkeit im Rahmen ihrer Migräneattacke litten. Für diese Patienten ist der Einsatz von Pfefferminzöl apriori limitiert.

Die Monographie zu aus *Menthae piperitae* gewonnenen Pfefferminzöl (1) führt als Indikationen Muskel- und Nervenschmerzen an. Migräne ist jedoch als neurovaskuläres Kopfschmerzleiden aufzufassen. Damit zeigt Pfefferminzöl tatsächlich eine sehr spezifische Wirkung bei Muskel und Nervenschmerzen, nicht jedoch bei vaskulären Schmerzmechanismen im Sinne der Migräne.

9 SCHLUSSFOLGERUNG

Als Schlussfolgerung kann festgestellt werden, der Einsatz von 10 %-igem Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung in der Kupierung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp *eine wirksame, verträgliche und kostengünstige Alternative* zu den bisherigen therapeutischen Möglichkeiten darstellt. Bei der Migräne erzielt Pfefferminzöl dagegen keine klinisch relevanten therapeutischen Effekte.

10 LITERATURVERZEICHNIS

1. BAnz Nr. 50 vom 13.03.1986 Monographie: *Menthae piperitae aetheroleum* (Pfefferminzöl), ergänzt im BAnz Nr. 50 vom 13.03.1990, BAnz Nr. 164 vom 01.09.1990, BAnz Nr. 128 vom 14.07.1993.
2. Bowen IH, Cubbin IJ (1992) *Mentha piperita* and *Mentha spicata*. In: De Smet PAGM, Keller K, Hänsel R, Chandler RF (Eds): *Adverse Effects of Herbal Drugs*. Band 1. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 171 - 178.
3. DAB 10 (1991) Pfefferminzöl. In: *Deutsches Arzneibuch, DAB 10, 3. Nachtrag 1994*. Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Govi Frankfurt, Eschborn. Doroshenko PA, Kostyuk PG, Lukyanets EA (1989) Blockade of calcium channels by menthol. *Biol Memb* 6: 42 - 50.
4. Eccles R (1994) Menthol and related cooling compounds. *J Pharm Pharmacol* 46: 618 - 630.
5. Fumihiko S, Shinichiro E, Minoru A, Muneyuki H (1995) Pericranial muscle hardness in tension-type headache. A non-invasive measurement method and its clinical application. *Brain* 118: 523 - 531.
6. Göbel H (1996) Kopfschmerz in der Praxis: Was bringt die ICD-10NA für die Kopfschmerzsprechstunde? *Münch Med Wschr* 138: 13 - 18.
7. Göbel H (Ed) (1992) *Schmerzmessung: Theorie, Methodik, Anwendungen bei Kopfschmerz*. Fischer Stuttgart, Jena, New York: 1 - 304.
8. Göbel H (1994) *Kopfschmerzen – Leiden die man nicht hinnehmen muß*. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 1 - 342.
9. Göbel H (1997) *Die Kopfschmerzen. Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie in der Praxis*. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 1 - 901
10. Göbel H, Dworschak M, Ardabili S, Stolze H, Soyka D (1995) Effect of volatile oils on the flow of skin capillaries of the head in healthy people and migraine patients. *Cephalalgia* 15 (Suppl 14): 93.
11. Göbel H, Heinze A, Dworschak M, Stolze H, Fresenius J (1996) *Oleum menthae piperitae* significantly reduces the symptoms of tension-type headache and its efficacy does not differ from that of acetaminophen. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P (Eds): *Headache treatment, trial methodology and new drugs*. Raven Press, New York
12. Göbel H, Schmidt G (1995) Effekt von Pfefferminz- und Eukalyptusölpräparationen in experimentellen Kopfschmerzmodellen. *Z Phytotherapie* 16: 23 - 33.
13. Göbel H, Schmidt G, Dworschak M, Stolze H, Heuss D (1995) Essential plant oils and headache mechanisms. *Phytomedicine* 2: 93 - 102 .
14. Göbel H, Schmidt G, Soyka D (1994) Effect of peppermint and eukalyptus oil preparations on neurophysiological and experimental algosimetric headache parameters. *Cephalalgia* 14: 228 - 234.

15. Göbel H, Schmidt G, Soyka D (1995) Effects of peppermint and eukalyptus oil preparations of neurophysiological and experimental algometric headache parameters. In: Olesen J, Moskowitz MA (Eds): *Experimental Headache Models in Animal and Man*. Raven Press New York: 331 - 336.
16. Göbel H, Soyka D, Ziegler A, Diener HC (1995) Selbstmedikation bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp. *Dtsch Apoth Z* 135: 763 - 778
17. Göbel H, Stolze H, Dworschak M, Heinze A (1995) *Oleum menthae piperitae: Wirkmechanismen und klinische Effektivität bei Kopfschmerz vom Spannungstyp*. In: Loew D, Rietbrock N (Eds): *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*. Steinkopff Darmstadt: 177 - 184.
18. Hänsel R, Hölzl J (Eds) (1996) *Ätherische Öle. Pfefferminze und Pfefferminzöl*. In: *Lehrbuch der pharmazeutischen Biologie*. Springer Berlin, Heidelberg: 128 - 132.
19. Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (Eds) (1993) *Menthae piperitae aetheroleum (Pfefferminzöl)*. In: *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, Band 5. Springer Berlin, Heidelberg, New York: 830 - 835.
20. Headache Classification Committee of the International Headache Society (1988) Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 8 (Suppl 7).
21. Hills JM, Aaronson P (1991) The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. *Gastroenterology* 101: 55 - 65.
22. Hof-Mussler S (1990) *Ätherische Öle. Pharmakologische Untersuchungen zur spasmolytischen Wirkung ätherischer Öle*. *Dtsch Apoth Z* 130: 2407 - 2410.
23. International Headache Society Committee in Clinical Trials (1995) Guidelines for trials of drug treatments in tension-type headache. *Cephalalgia* 15: 169 - 179.
24. Jänig W (1993) *Biologie und Pathobiologie der Schmerzmechanismen*. In: Zenz M, Jurna I (Eds): *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart: 15 - 33.
25. Jensen R, Paiva T (1993) *Episodic Tension-Type Headache*. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (Eds): *The Headaches*. Raven Press New York: 497 - 502.
26. Jensen R, Sandrini G (1993) *Chronic Tension-Type Headache*. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (Eds): *The Headaches*. Raven Press New York: 503 - 508.
27. Kölbel CB, Layer P (1992) Pfefferminzöl und die glatte Muskulatur des Gastrointestinaltrakts. *Z Gastroenterol* 30: 885 - 886.
28. Melzack R, Wall PD (1965) Pain Mechanisms: A new theory. *Science* 150: 971 - 979.
29. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ (1994) Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 331: 1675 - 1679.

30. Ronco PM, Flahault A (1994) Drug-induced end-stage renal disease. *N Engl J Med* 331: 1711 - 1712.
31. Schnider P, Aull S, Feucht M, Mraz M, Travnicek A, Zeiler K, Wessely P (1994) Use and abuse of analgesics in tension-type headache. *Cephalalgia* 14: 162 - 167.
32. Sillanpää ML (1994) Headache in children. In: Olesen J (Ed): *Headache Classification and Epidemiology*. Raven Press New York: 273 - 281.

