



3 Punkte sammeln auf ...

## springermedizin.de/ eAkademie

### Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

### Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

### Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

### Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH  
Springer Medizin Kundenservice  
Tel. 0800 77 80 777  
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

# CME Zertifizierte Fortbildung

H. Göbel · A. Heinze · K. Heinze-Kuhn · A. Göbel · C. Göbel

Schmerzklinik Kiel, Kiel, Deutschland

## Oleum menthae piperitae (Pfefferminzöl) in der Akuttherapie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp

### Zusammenfassung

Kopfschmerzen vom Spannungstyp sind die am häufigsten auftretenden Kopfschmerzen. Die lokale topische Behandlung mit Pfefferminzöl (*Oleum menthae piperitae*) hat sich in kontrollierten Studien gegenüber Placebo als signifikant wirksam erwiesen. Pfefferminzöl greift über zahlreiche Wirkmechanismen in die Pathophysiologie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp ein. Die Wirksamkeit ist vergleichbar mit der von Acetylsalicylsäure oder Paracetamol. Pfefferminzöl 10% in ethanolischer Lösung ist für die Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp zur äußerlichen Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab dem sechsten Lebensjahr zugelassen. Es ist in Leitlinien von Fachgesellschaften aufgenommen und wird als ein Standardmedikament zur Akuttherapie bei Kopfschmerzen vom Spannungstyp angesehen.

### Schlüsselwörter

Kopfschmerz vom Spannungstyp · Wirkmechanismus, Pfefferminzöl · Wirksamkeit, Pfefferminzöl · Paracetamol · Acetylsalicylsäure

## Lernziele

### Nach Lektüre dieses Beitrags ...

- kennen Sie die diagnostischen Kriterien des Kopfschmerzes vom Spannungstyp nach der Kopfschmerzklassifikation der International Headache Society (ICHD-IIIβ) und können die wesentlichen Unterformen unterscheiden.
- haben Sie Kenntnisse über das Ausmaß des Gesundheitsproblems Kopfschmerz vom Spannungstyp gewonnen.
- verstehen sie die pathophysiologischen Mechanismen, die bei der Entstehung von Kopfschmerzen vom Spannungstyp eine Rolle spielen.
- kennen Sie die wesentlichen Wirkmechanismen von Pfefferminzöl (Oleum menthae piperitae) in der Schmerztherapie.
- haben Sie einen Überblick über kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit von Pfefferminzöl in der Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp gewonnen und können diese Behandlungsmöglichkeit im Vergleich zu anderen Therapieoptionen einordnen.

## Verbreitung und Bedeutung von Kopfschmerzen

Gemäß der Kopfschmerzklassifikation der International Headache Society (ICHD-IIIβ) werden aktuell über 367 Kopfschmerzformen unterschieden [1]. Über 92 % aller Kopfschmerzleiden sind dabei durch zwei Hauptkopfschmerztypen bedingt, den Kopfschmerz vom Spannungstyp mit 54 % und die Migräne mit 38 % [2, 3]. Beide zählen zu den **primären Kopfschmerzformen**, da sie eigenständige Erkrankungen sind und nicht sekundäres Symptom einer anderweitigen Ursache. Die Behandlung schließt die Information des Patienten, eine Verhaltensanpassung, eine vorbeugende medikamentöse Therapie und die akute Therapie von Kopfschmerzattacken ein [2, 4].

Kopfschmerzen sind epidemiologisch die häufigste und volkswirtschaftlich nach Demenz und Schlaganfall die drittteuerste Erkrankung des Nervensystems [2, 5, 6, 7]. In der allgemeinmedizinischen Praxis zählen sie zu den häufigsten Gründen für Arztbesuche, sie haben bei Therapieresistenz häufige stationäre Notfallaufnahmen zur Folge und bedingen bei chronischen Verläufen schwerwiegende Behinderungen und Komplikationen. Weltweite epidemiologische Studien zeigen, dass im Erwachsenenalter mehr als 11 % der Bevölkerung an Migräne, 42 % an Kopfschmerzen vom Spannungstyp und 3 % an täglich auftretenden Kopfschmerzen leiden. Aufgrund der starken weltweiten Verbreitung bewirken Kopfschmerzen vom Spannungstyp eine noch gravierendere gesellschaftliche Behinderung als Migräne [2, 8, 9]. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO)

Kopfschmerzen sind volkswirtschaftlich nach Demenz und Schlaganfall die drittteuerste Erkrankung des Nervensystems

Laut weltweiten Studien leiden 42 % der erwachsenen Bevölkerung an Kopfschmerzen vom Spannungstyp

## Peppermint oil in the acute treatment of tension-type headache

### Abstract

Tension-type headache is the most frequent form of headache. The local topical treatment with peppermint oil (oleum menthae piperitae) has proven to be significantly more effective than placebo in controlled studies. Peppermint oil targets headache pathophysiology in multiple ways. The efficacy is comparable to that of acetylsalicylic acid or paracetamol. Solutions of 10 % peppermint oil in ethanol are licensed for the treatment of tension-type headache in adults and children above 6 years. It is included in treatment recommendations and guidelines by the respective professional societies and is regarded as a standard treatment for the acute therapy of tension-type headaches.

### Keywords

Tension-type headache · Mode of action, peppermint oil · Treatment outcome, peppermint oil · Acetaminophen · Acetylsalicylic acid

listet Kopfschmerzen in der Rangliste der am meisten behindernden Erkrankungen für beide Geschlechter auf dem 10. Platz und für Frauen auf dem 5. Platz [2, 3, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

Kopfschmerzen bedingen neben ausgeprägtem individuellem Leiden eine reduzierte Lebensqualität sowie hohe indirekte und direkte Kosten [2, 5, 6, 7]. Das wiederholte Auftreten von Kopfschmerzattacken, einschließlich der Erwartung von zukünftig auftretenden Kopfschmerzanfällen, kann das familiäre, gesellschaftliche und berufliche Leben schwer beeinträchtigen und zu ausgeprägten Behinderungen sowie Komplikationen führen [2, 12, 13].

## Kopfschmerz vom Spannungstyp

Kopfschmerzen vom Spannungstyp sind die häufigsten Kopfschmerzen [2, 3, 14, 15]. Es werden drei Verlaufsformen unterschieden [1].

Der sporadische episodische Kopfschmerz vom Spannungstyp ist durch wiederkehrende Kopfschmerzepisoden mit einer Dauer von 30 min bis 7 Tagen charakterisiert. Der Kopfschmerz hat eine drückende Qualität. Er weist eine leichte bis mittlere Schmerzintensität auf, ist bilateral lokalisiert und verstärkt sich üblicherweise nicht bei körperlichen Routineaktivitäten. Es besteht keine begleitende Übelkeit oder Erbrechen. Photo- oder Phonophobie kann vorhanden sein, jedoch nicht beide gleichzeitig. Die Kopfschmerzhäufigkeit beträgt weniger als 12 Tage im Jahr. Der gehäuft auftretende episodische Kopfschmerz vom Spannungstyp tritt an über 12 Tagen und weniger als 180 Tagen pro Jahr auf. Der chronische Kopfschmerz vom Spannungstyp äußert sich durch mehr als 15 Kopfschmerztag pro Monat. Es können jeweils Formen mit erhöhter oder normaler Schmerzempfindlichkeit der perikranialen Muskulatur auftreten.

Gerade der Kopfschmerz vom Spannungstyp ist der häufigste Kopfschmerz im Alltag. Er führt zu ausgeprägter Behinderung [2, 7, 11, 12]. Während Migräne bei 1000 Arbeitnehmern zu einem jährlichen Ausfall von 270 Tagen führt, gehen durch Kopfschmerzen vom Spannungstyp bei 1000 Arbeitnehmern 820 Arbeitstage pro Jahr verloren [8]. Die individuellen und gesellschaftlichen Auswirkungen gerade von Kopfschmerzen vom Spannungstyp sind gravierend und wurden in der Vergangenheit deutlich unterschätzt.

## Pathophysiologie

Der episodische Kopfschmerz vom Spannungstyp kann bei sonst völlig gesunden Menschen auftreten. Die Pathomechanismen sind noch nicht abschließend geklärt. Die Kopfschmerzen sind Ausdruck einer zeitweisen Störung der antinozizeptiven Systeme und deren zentraler Kontrollmechanismen aufgrund vorübergehender überphysiologischer Beanspruchung [2, 16, 17].

Initial ist dafür ein erhöhter peripherer nozizeptiver Input aus übermäßig beanspruchten **perikranialen Muskeln** verantwortlich, z. B. bei übermäßiger einseitiger Belastung, perikranialer Hyperaktivität, oromandibulären Parafunktionen sowie mangelnden Ruhephasen. Auch psychische Faktoren können zu einer erhöhten Muskelanspannung beitragen und durch eine Sensitivierung peripherer und zentraler nozizeptiver Mechanismen die Schmerzempfindlichkeit erhöhen [18].

Kommen aufgrund eines zeitlich ausgedehnten Wirkens Reparaturmechanismen nicht ausreichend zum Tragen, wird eine zunehmende Dauersensibilisierung im myofaszialen Gewebe induziert. Die erhöhte Aktivierung kann zu einer konstanten Langzeitaktivierung nozizeptiver Neurone, zur anhaltenden Sensitivierung sowie zu einer permanenten Blockierung inhibitorischer antinozizeptiver Mechanismen führen. Diese Daueraktivierung zentraler nozizeptiver Neurone kann schließlich eine Frequenzsteigerung der Kopfschmerzen und Progression zu einem chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp begründen, mit Kopfschmerzepisoden an mehr als 15 Tagen pro Monat. Periphere und zentrale sensorische, affektive und auch motorische Mechanismen können somit im Einzelfall mit völlig unterschiedlicher Gewichtung das chronische Kopfschmerzgeschehen bedingen und unterhalten.

Die hochfrequente Einnahme von Akutanalgetika kann zwar kurzfristig zu einer Reduzierung der Sensitivierung führen, bei einer Einnahmehäufigkeit von mehr als 10 Tagen im Monat jedoch zu einer weiteren Störung antinozizeptiver Systeme beitragen [1]. Folge ist die Entstehung eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch mit stetiger Sensitivierung der peripheren und zentralen Schmerzverarbeitung [19, 20].

**Kopfschmerzen bedingen ausgeprägtes individuelles Leiden, schwere Behinderung und reduzierte Lebensqualität**

**Beim sporadischen episodischen Kopfschmerz vom Spannungstyp treten 30-minütige bis 7-tägige wiederkehrende Kopfschmerzepisoden auf**

**Durch Kopfschmerzen vom Spannungstyp fallen pro 1000 Arbeitnehmer jährlich 820 Arbeitstage aus**

**Die Kopfschmerzen sind Ausdruck einer zeitweisen Störung der antinozizeptiven Systeme und deren zentraler Kontrollmechanismen**

Gerade beim häufigen episodischen und beim chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp braucht es Alternativen zur systemischen Medikation

Die analgetische Wirkung von Pfefferminzöl wird seit Jahrhunderten zur Behandlung unterschiedlicher Schmerzzustände genutzt

Pharmakologisch wichtige Inhaltsstoffe von *Menthae piperitae aetheroleum* sind Menthol, Menthon und Menthylacetat

Pfefferminzöl löst bei lokaler Anwendung ein lang anhaltendes Kältegefühl im Applikationsbereich aus

Mit der Stimulation der Kälterezeptoren lassen sich auch analgetische Effekte von Pfefferminzöl erklären

## Pfefferminzöl in der Kopfschmerztherapie

Treten Kopfschmerzen sehr häufig auf, muss die kontinuierliche hochfrequente Einnahme von Schmerzmitteln vermieden werden [1, 2]. Es kommt sonst mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Frequenzzunahme der Kopfschmerzepisoden mit häufigeren Attacken und stärkeren Kopfschmerzintensitäten. Deshalb sind gerade beim häufigen episodischen und beim chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp neben der ggf. zusätzlich erforderlichen vorbeugenden medikamentösen Therapie Alternativen zur hochfrequenten systemischen medikamentösen Akuttherapie zu suchen [4].

Für die Behandlung von akuten Episoden des Kopfschmerzes vom Spannungstyp stehen eine Reihe von Non-Opioideanalgetika zur Verfügung [4]. Eine eigenständige Option ist die lokale topische Behandlung von Kopfschmerzen mit Pfefferminzöl [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30]. Die Anwendung hat verschiedene Vorzüge: Durch Umgehung des Magen-Darm-Trakts kommt es nicht zu systemischen Nebenwirkungen. Zudem hat Pfefferminzöl einen schnellen Wirkungseintritt, bedingt im Falle der häufigen Anwendung keinen Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch, ist durch Selbstmedikation verfügbar und verursacht nur geringe Kosten. Die analgetische Wirkung von Pfefferminzöl wird seit Jahrhunderten zur Behandlung unterschiedlicher Schmerzzustände genutzt. Pfefferminzöl wird durch Wasserdampfdestillation aus den frisch geernteten, blühenden Zweigspitzen von *Mentha piperita* Linné extrahiert. Die Ausgangsdroge stammt aus Kulturen des Arzneipflanzenanbaus [24, 25, 27, 30].

Die charakteristischen und pharmakologisch wichtigen Inhaltsstoffe von *Menthae piperitae aetheroleum* sind Terpene der p-Menthan-Reihe, Menthol (30,0–55,0 %), Menthon (14,0–32,0 %) und Menthylacetat (2,8–10,0 %). Neben weiteren Terpenen wie Cineol, Isomenthon, Isomenthol oder Neomenthol, einigen Sesquiterpenkohlenwasserstoffen und nichtterpenoiden Verbindungen sind mehr als 90 Spurenkomponenten im Pfefferminzöl identifiziert. Die Unterscheidung von Minzöl erfolgt in erster Linie über den Isopulegolgehalt. Zur Prüfung der Identität wird neben verschiedenen gaschromatographischen Kriterien das 1,8-Cineol/Limonen-Verhältnis bestimmt. So lassen sich insbesondere Verwechslungen oder Verschnitte von *Menthae piperitae aetheroleum* (Pfefferminzöl), einem ätherischen Öl höherer Preislage, mit dem niedrigpreisigen *Menthae arvensis aetheroleum* (Minzöl) erkennen. Die besonders hohe sensorische Qualität des echten Pfefferminzöls beruht auf mengenmäßig zurücktretenden Bestandteilen wie Menthofuran, cis-Jasmon und Viridoflorol [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32].

### Wirkmechanismen

Die Wirkmechanismen von Pfefferminzöl bei lokaler Anwendung sind dank vielfältiger Untersuchungen näher bekannt [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33]. Eine Übersicht über die komplexe multimodale Wirkung in der Schmerztherapie gibt [Abb. 1](#).

### Aktivierung von Kältesensoren

Die lokale Anwendung von Pfefferminzöl auf der Haut bewirkt selbst in geringen Mengen eine Sensibilisierung und Stimulation von Kälte- und Druckrezeptoren mit konsekutiver Auslösung eines lang anhaltenden Kältegefühls im Applikationsbereich. Wärmerezeptoren bleiben dagegen unbeeinflusst, bei höheren Konzentrationen kann jedoch ein brennendes Gefühl (*Pfefferminze*) hervorgerufen werden. Die Wirkung an den Kälterezeptoren beruht vermutlich auf enzymatischen Veränderungen oder aber auf sterischen Veränderungen der Kalziumkanäle dieser Nervenzellen [23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 34, 35, 36, 37, 38, 39].

In Studien bewirkte Menthol eine Veränderung der Zellmembran der Kälterezeptoren mit darauffolgender Verminderung des Ausstroms von Kalziumionen. Dies führte zu einer vermehrten elektrischen Aktivität der Kälterezeptoren [34]. Mit der Stimulation der Kälterezeptoren lassen sich möglicherweise auch analgetische Effekte von Pfefferminzöl erklären (s. unten). Denn die Kältereize, die über langsam leitende A $\delta$ -Fasern fortgeleitet werden, können durch segmentale Hemmung zu einer Blockierung der durch die C-Fasern fortgeleiteten Schmerzreize im Bereich der Substantia gelatinosa des Rückenmarks führen. Darüber hinaus ist bekannt, dass geringe Konzentrationen von Menthol lediglich ein Kältegefühl vermitteln, während hohe Konzentrationen (2–5 %) sogar eine lokalanästhetische Wirkung entfalten [40].

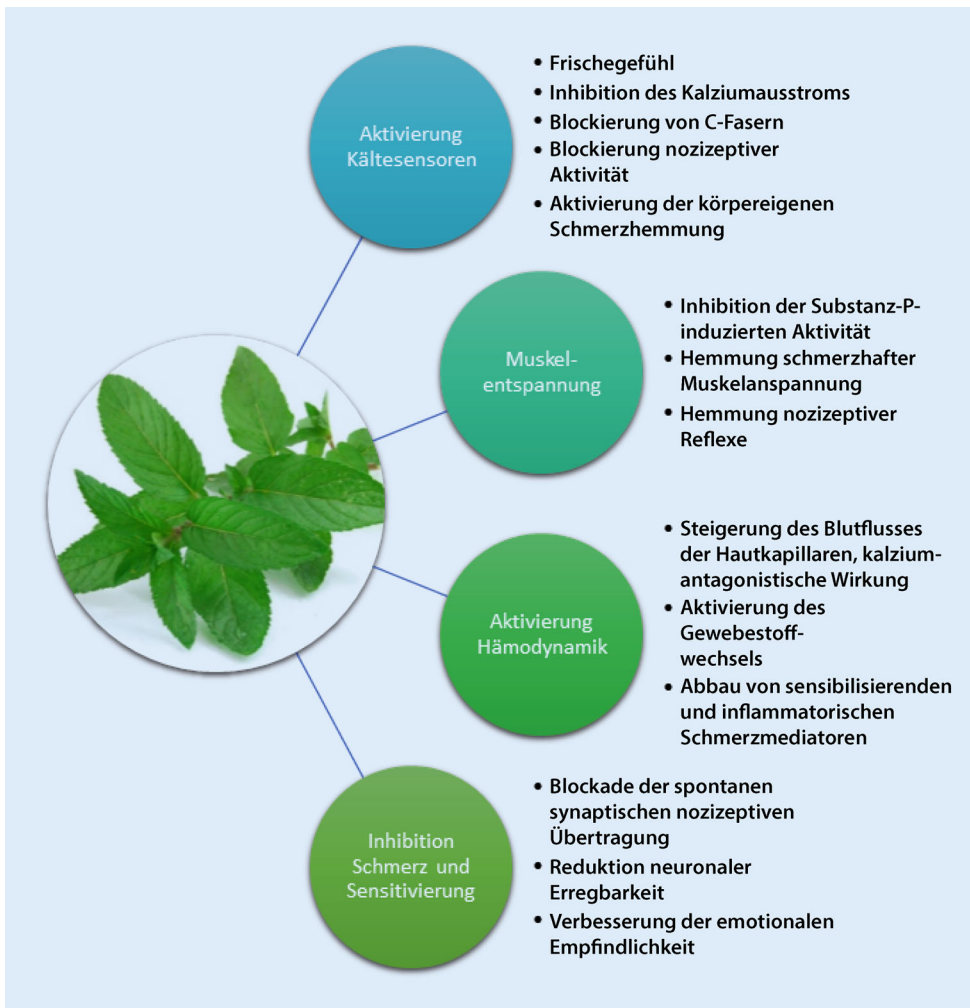


Abb. 1 ▲ Die verschiedenen Wirkmechanismen von Pfefferminzöl in der Schmerztherapie

### Muskelentspannung

In einer tierexperimentellen Arbeit über die Wirkung von Pfefferminzöl an der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltrakts konnte gezeigt werden, dass Pfefferminzöl die durch Serotonin und Substanz P induzierten Kontraktionsantworten der Muskulatur nichtkompetitiv hemmt [41]. Beide Substanzen spielen bei nozizeptiven Regulationsmechanismen des trigeminovaskulären Systems, das für die Generierung von Kopfschmerzen verantwortlich ist, eine wesentliche Rolle [2, 16, 27, 31, 38, 41].

Zentral stimulierende Effekte von Pfefferminze, additiv zu den o. g. Mechanismen, könnten zudem endogene antinozizeptive Systeme aktivieren. Pfefferminzöl übt einen relaxierenden Einfluss auf die glatte Muskulatur aus, wahrscheinlich bedingt durch eine reversible sterische Änderung des spannungsabhängigen Kalziumionenkanals [27, 32, 34, 36, 42, 43]. 10 %iges Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung führt zu einer signifikanten Reduktion der Oberflächenaktivität des M. temporalis in der Elektromyographie (EMG; [29]). Die erhöhte Anspannung der perikranialen Muskulatur mit erhöhten Oberflächen-EMG-Aktivitäten wird als eine Begleiterscheinung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp beschrieben.

### Aktivierung der Hämodynamik

Die lokale Applikation von Pfefferminzöl auf die intakte Haut im Bereich des Gesichts führt beim Gesunden zu einer erheblichen Steigerung des Blutflusses in den Hautkapillaren [23]. Eine physiologische Erklärung für dieses Phänomen ist die Vasodilatation durch den kalziumantagonistischen Effekt von Pfefferminzöl. Denkbar ist weiterhin eine Vasodilatation bedingt

**Pfefferminzöl hemmt die Serotonin- und Substanz-P-induzierten Kontraktionsantworten der gastrointestinalen Muskulatur nichtkompetitiv**

**Pfefferminzöl übt einen relaxierenden Einfluss auf die glatte Muskulatur aus**

durch die Aktivierung neuronaler nozizeptiver Afferenzen und Auslösung eines Axonreflexes mit nachfolgender Gefäßerweiterung.

### Inhibition von Schmerz und Sensitivierung

Die Dauer der späten exterozeptiven Suppression (ES2) wird beim Menschen durch 10 %iges Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung signifikant reduziert [26]. Die ES2 entsteht durch serotoninerge vermittelte muskuläre Inhibition der Kaumuskelaktivität bei plötzlicher schmerzhafter Reizung des N. trigeminus. Sie 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.

Die experimentelle Schmerzempfindlichkeit für **Hitzereize** wird durch 10 %iges Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung signifikant reduziert [26]. Auch die Schmerzempfindlichkeit bei **experimenteller Ischämie** der perikranialen Muskulatur wird durch 10 %iges Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung signifikant vermindert [26]. Damit weist Pfefferminzöl einen direkten Effekt auf nozizeptive Mechanismen auf.

Die Erfassung der Befindlichkeitsdimensionen mit quantitativen, standardisierten psychometrischen Verfahren zeigt, dass die Ausprägung der Dimension emotionale Gereiztheit, gebildet aus den Eigenschaften Erregtheit, Empfindlichkeit und Ärgerlichkeit, von 10 %igem Pfefferminzöl als Monosubstanz signifikant reduziert wird [26]. Die Störung der aktuellen psychischen Befindlichkeit ist ein wesentliches Begleitsymptom von Kopfschmerzen und die Normalisierung ein wesentliches Therapieziel.

### Periphere und zentrale analgetische Effekte

Die wirksamen Bestandteile von Pfefferminzöl bedingen zahlreiche periphere und zentrale analgetische Effekte. Bei systemischer Gabe kann Menthol spannungsabhängige Kalzium- und Natriumkanäle in Hinterhornneuronen blockieren. Dies bewirkt eine reduzierte neuronale Erregbarkeit und Blockade der spontanen synaptischen Übertragung [42].

Bei topischer lokaler Anwendung kann Menthol spannungsabhängige Natriumkanäle in Hinterhornganglien hemmen und nozizeptive C-Fasern in ihrer Erregbarkeit reduzieren. Dies führt zu einer Reduktion der sensitivierungsassoziierten Allodynie und Hyperpathie. Die durch Menthol ausgelöste Kälteempfindung wurde mit einer Aktivierung des Transient-receptor-potential-melastatin-8-Ionenkanals in Verbindung gebracht [44, 45, 46, 47].

### Studien zur Wirksamkeit von Pfefferminzöl

Die Tradition, Pfefferminzöl in der Behandlung von Kopfschmerzen einzusetzen, ist jahrhundertalt. Daher wurde in einer Reihe von kontrollierten Studien die analgetische Wirksamkeit und Verträglichkeit der lokal applizierten Pfefferminzölpräparation LI 170 an Patientengruppen mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp und Migräne geprüft [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30].

In den vorliegenden kontrollierten Studien wurden bei Erwachsenen sowohl die Vergleichssubstanzen Paracetamol und Acetylsalicylsäure als auch die jeweils entsprechenden Placebozubereitungen eingesetzt [21, 22, 24, 25]. In einer offenen Studie wurde zudem die Wirksamkeit und Verträglichkeit der lokal applizierten Pfefferminzölpräparation LI 170 bei Kindern mit Kopfschmerz vom Spannungstyp untersucht [21]. Nachfolgend werden die Methoden und Ergebnisse dieser Studien zusammengefasst und weitere aktuelle Studien zum Einsatz von Menthol als ein Bestandteil von Pfefferminzöl in der Behandlung von Kopfschmerzen erörtert.

### Studiendesign

#### Allgemeines

Kontrollierte Vergleichsstudien gegen eine Standardmedikation wurden randomisiert und placebokontrolliert durchgeführt. Als Vergleichssubstanz diente Paracetamol oder Acetylsalicylsäure [21, 24]. Eingeschlossen wurden Patienten, die gemäß den diagnostischen Kriterien der Interna-

**Pfefferminzöl hat einen direkten Effekt auf nozizeptive Mechanismen**

**Pfefferminzöl reduziert signifikant die emotionale Gereiztheit**

**Bei topischer lokaler Anwendung kann Menthol spannungsabhängige Natriumkanäle in Hinterhornganglien hemmen**

**In mehreren kontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit von topischem LI 170 bei Kopfschmerzen vom Spannungstyp und Migräne geprüft**

tional Headache Society unter episodischen oder chronischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder unter Migräne litten.

Jede Attacke wurde gemäß der Double-Dummy-Applikation mit einer oralen Medikation (Paracetamol oder Placebo) und mit einer kutanen Applikation (Pfefferminzöl oder Placebo) behandelt. Allen Patienten wurden das für die jeweilige Phase vorgesehene flüssige Prüfpräparat und die orale Prüfmedikation zusammen mit einem standardisierten Kopfschmerztagebuch ausgehändigt. Bei Auftreten von Spannungskopfschmerz oder Migräneattacken nahm der Patient die im Kopfschmerztagebuch vorgesehenen Eintragungen bzw. Beurteilungen vor. Im Anschluss daran erfolgten die standardisierte und großflächige Auftragung der Prüfsubstanz auf Stirn und Schläfenhaut sowie gleichzeitig die zusätzliche Einnahme des oralen Vergleichspräparats. Die topisch aufgetragene Prüfsubstanz wurde 15 und 30 min nach Erstauftragung in gleicher Weise erneut angewendet. Die orale Prüfmedikation wurde nur zu Beginn eingenommen.

### Beurteilung der Schmerzintensität

Die Beurteilung der Kopfschmerzintensität erfolgte durch die Patienten mit Hilfe des Kopfschmerztagebuches vor Behandlungsbeginn sowie 15, 30, 45, 60, 90, 120 und 240 Minuten nach der ersten Behandlung. Verwendet wurde eine Kategorien-Rating-Skala mit den Ausprägungen 0 = kein Schmerz, 1 = sehr leichter, 2 = leichter, 3 = mittelschwerer und 4 = schwerer Kopfschmerz.

### Vorbereitung der Prüfmedikation

Für die Durchführung der Prüfung wurden je Patient 2 Fläschchen der Verum-Ölpräparation und je 2 Fläschchen der Placebo-Ölpräparation hergestellt, die je 5 ml enthielten und mit einem Dabomatik-Applikator versehen waren. Weiterhin wurden je Patient 2 Arzneigläser mit 2 Kapseln Paracetamol in der Paracetamolvergleichsstudie bzw. 2 Kapseln Acetylsalicylsäure in der Acetylsalicylsäurevergleichsstudie bzw. je 2 Arzneigläser mit 2 Kapseln Placebo vorbereitet. Für jeden Patienten wurde insgesamt ein Set mit 4 Packungen Prüfmedikation bereitgestellt, die aus jeweils einem Fläschchen und einem Arzneiglas pro Kopfschmerzepisode bestanden und die für die Kopfschmerzanfälle 1–4 gekennzeichnet waren.

Der ethanolischen Placebolösung wurden Spuren von Pfefferminzöl beigemischt, um eine Unterscheidbarkeit der Placebolösung von der Verumlösung aufgrund eines unterschiedlichen Geruchs bzw. Kältegefühls nach Applikation auszuschließen. Auch die Verdunstungskälte des Alkohols gewährleistete, dass eine Unterscheidung anhand des Kälteeffekts nicht möglich war. In Vorversuchen wurde sichergestellt, dass Probanden weder durch das Kältegefühl noch durch den Geruch Verum bzw. Placebo differenzieren konnten. Die Verum- und Placebokapseln waren so zubereitet, dass sie hinsichtlich Aussehen und Größe identisch waren. Die Grundlage der Pfefferminzölpräparation war der Wirkstoff LI 170 bestehend aus echtem Pfefferminzöl (*Oleum menthae piperitae*).

### Applikation

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 Ölpräparation (Pfefferminzöl- oder Placebolösung) behandelt. Die Applikation des Öls erfolgte großflächig auf Stirn und Schläfen und war 2-mal zu wiederholen (nach 15 und 30 min). Zur einheitlichen Auftragung erhielten die Patienten eine genaue Anleitung. Diese sah vor, dass die gesamte Stirnhaut und die Schläfenfläche, d. h. die gesamte Fläche zwischen Jochbein, Tragus und Haaransatz, mit der Ölpräparation gleichmäßig eingestrichen wurden. Der auf dem Fläschchen aufgebrachte Dabomatik-Verschluss gewährleistete eine kontinuierliche standardisierte Freisetzung der Pfefferminzöllösung. Bei einmaliger Applikation wurden auf diese Weise etwa 100 mg Pfefferminzöllösung aufgetragen.

### Hauptzielkriterium

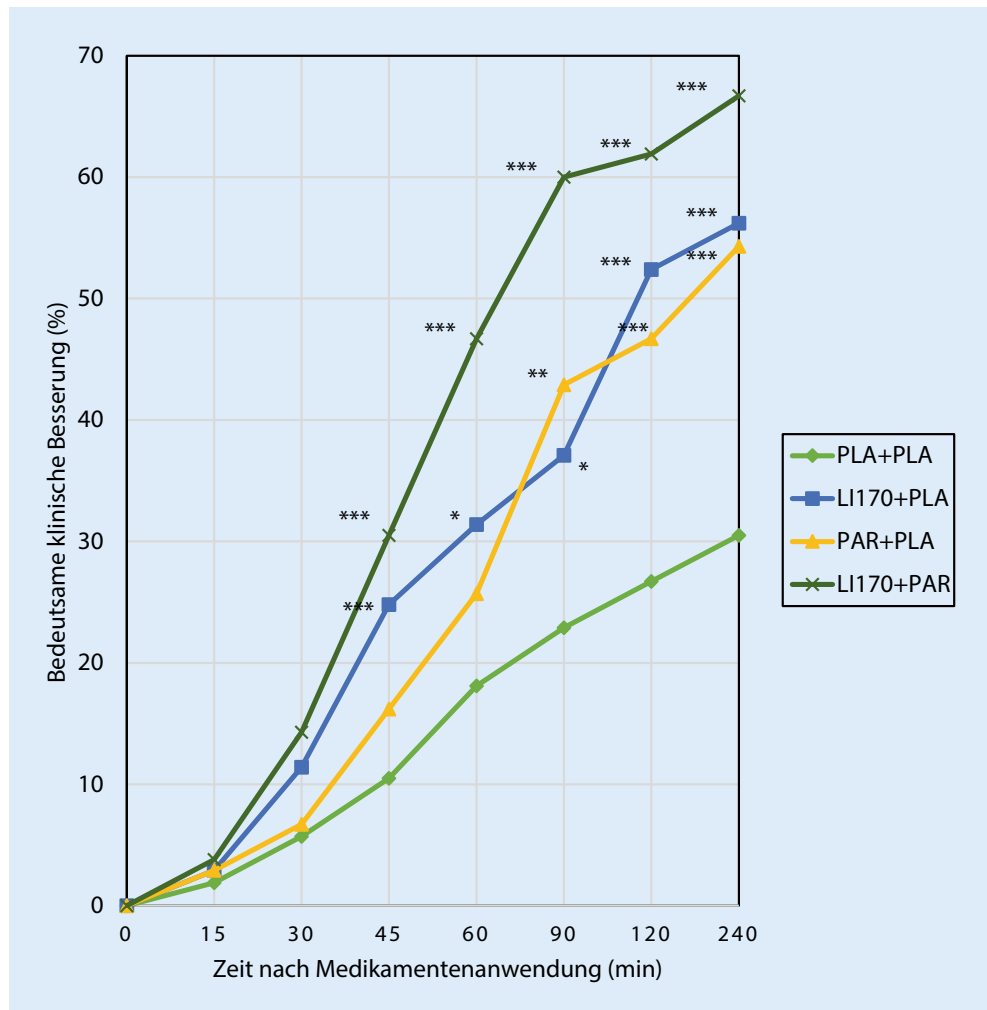
Das Hauptzielkriterium der Untersuchungen war die klinische Schmerzintensität in Abhängigkeit vom Zeitverlauf nach Beginn der Behandlung des Kopfschmerzanfalls. Für die statistische Auswertung wurde die Hauptzielvariable „bedeutsame klinische Besserung“ errechnet. Diese war als

**Jede Attacke wurde gemäß der Double-Dummy-Applikation mit einer oralen Medikation und einer kutanen Applikation behandelt**

**Die Prüfsubstanz wurde standardisiert auf Stirn und Schläfenhaut aufgetragen**

**Der ethanolischen Placebolösung wurden zum Ausschluss der Unterscheidbarkeit Spuren von Pfefferminzöl beigemischt**

**Die Studienteilnehmer strichen die gesamte Stirnhaut und die Schläfenfläche gleichmäßig mit der Ölpräparation ein**



**Abb. 2** ▲ Relative Häufigkeit der Patienten, die 15, 30, 45, 60, 90, 120 und 240 min nach Behandlungsbeginn eine „bedeutsame klinische Besserung“ der Kopfschmerzintensität (Reduktion der Kopfschmerzintensität von Schmerzintensitätsgrad 4, 3 oder 2 auf Schmerzintensitätsgrad 1 oder 0) aufwiesen. Signifikanzen im  $\chi^2$ -Test im Vergleich zu Placebobehandlungen: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ . LI 170 10 %ige ethanolische Pfefferminzöllösung; PAR Paracetamol 1000 mg; PLA Placebo

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.

Nachfolgend werden die Hauptergebnisse der Studien dargestellt.

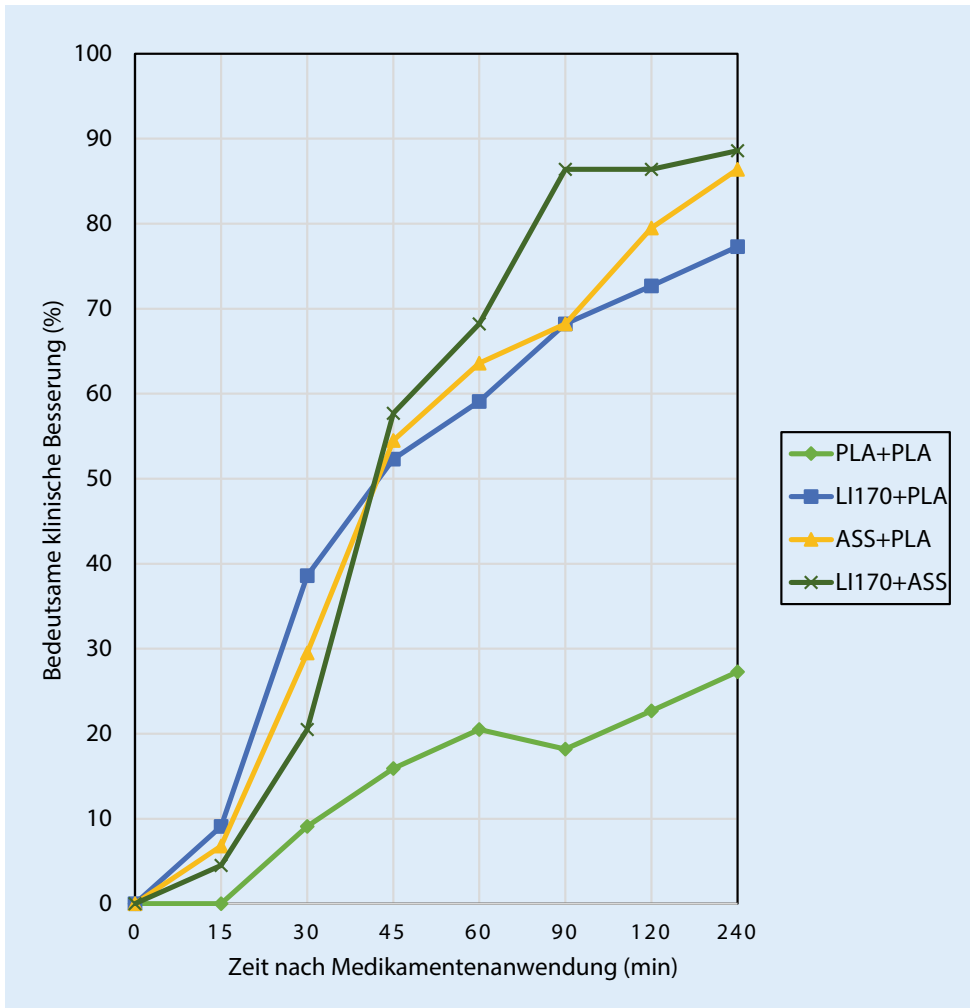
## Therapie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp

### Pfefferminzöl, Paracetamol und Placebo

In diese Teilstudie wurden insgesamt 120 Patienten eingeschlossen [24]. Insgesamt 105 Patienten beendeten den Behandlungszyklus gemäß Studienplan. In **Abb. 2** sind die relativen Häufigkeiten der Patienten dargestellt, die mit den Behandlungsverfahren zu den unterschiedlichen Zeitpunkten eine bedeutsame klinische Besserung erzielten (Responderraten). In der Placebogruppe erreichten 4 h nach Behandlungsbeginn 30,5 % der Patienten eine bedeutsame klinische Besserung, bei Behandlung mit Pfefferminzöl 56,2 %, bei Behandlung mit Paracetamol 54,3 %, bei kombinierter Behandlung 66,7 %. Alle drei Verumtherapieverfahren erzielten dabei signifikant bessere Responderraten als Placebo. Pfefferminzöl bewirkte schon nach 15 min eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzintensität im Vergleich zu Placebo. Die Verträglichkeit der Prüfpräparate war sehr gut.

**Pfefferminzöl bewirkte schon nach 15 min eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzintensität im Vergleich zu Placebo**





**Abb. 3** ▲ Relative Häufigkeit der Patienten, die 15, 30, 45, 60, 90, 120 und 240 min nach Behandlungsbeginn eine „bedeutsame klinische Besserung“ der Kopfschmerzintensität (Reduktion der Kopfschmerzintensität von Schmerzintensitätsgrad 4, 3 oder 2 auf Schmerzintensitätsgrad 1 oder 0) aufwiesen. Signifikanzen gegenüber Placebo im  $\chi^2$ -Test im Vergleich zu allen Verap  $p < 0,05$ ; ab 45 min Signifikanzen gegenüber Placebo im  $\chi^2$ -Test im Vergleich zu allen Verap  $p < 0,01$ ; zwischen den Verumgruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede. ASS Acetylsalicylsäure 1000 mg; LI 170 10%ige ethanolische Pfefferminzölösung; PLA Placebo

### Pfefferminzöl, Acetylsalicylsäure und Placebo

Acetylsalicylsäure gilt neben Paracetamol ebenfalls als Standardmedikament zur Kupierung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp. Daher wurde in einer weiteren Studie [21] unter analogen kontrollierten Bedingungen die analgetische Wirksamkeit und Verträglichkeit der lokal applizierten 10%igen ethanolischen Pfefferminzölösung LI 170 an einer Patientengruppe mit Kopfschmerz vom Spannungstyp geprüft. Die Prüfung erfolgte sowohl gegen die Vergleichssubstanz Acetylsalicylsäure als auch gegen die entsprechenden Placebozubereitungen. Das kontrollierte Design wurde bereits oben beschrieben. Jede Kopfschmerzattacke wurde mit der Einnahme von 2 Tabletten der oralen Medikation (1000 mg Acetylsalicylsäure oder Placebo) und mit der kutanen Applikation der Prüflösung (Pfefferminzöl oder Placebo) behandelt. Insgesamt wurden 44 Patienten in die Studie eingeschlossen. Eine Analyse der Behandlungseffekte erfolgte bei 176 Kopfschmerzepisoden (je 4 Episoden pro Patient).

Als Ergebnis fand sich, dass Pfefferminzöl in 10%iger ethanolischer Lösung (LI 170) bei lokaler Applikation auf die schmerzhaften Stellen der Stirn und der Schläfen die Kopfschmerzen im Vergleich zur Placebobehandlung hochsignifikant reduziert. Die Therapieeffekte haben ein klinisch bedeutsames Ausmaß. Bei 77,3 % der mit Pfefferminzöl behandelten Patienten stellte sich innerhalb von 4 h eine klinisch bedeutsame Reduktion der Kopfschmerzen ein. Die entsprechenden

Acetylsalicylsäure gilt neben Paracetamol ebenfalls als Standardmedikament zur Kupierung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp

LI 170 erwies sich hinsichtlich der Wirksamkeit und Schnelligkeit des Wirkeintritts als ebenso effektiv wie Acetylsalicylsäure

Der Einsatz von Schmerzmitteln sollte im Kindesalter wegen der Gefahr von Gewöhnung und Nebenwirkungen zurückhaltend erfolgen

Die Kinder bzw. deren Eltern stufen die Therapieeffektivität bei 78 % der Kopfschmerzanfälle als gut oder sogar sehr gut ein

In einer offenen Studie reduzierte 6 %iges Mentholgel bei episodischer Migräne innerhalb von 2 h signifikant die Kopfschmerzintensität

Bei Migräne ohne Aura war 10%ige Menthollösung Placebo in allen Messparametern statistisch überlegen

Ergebnisse für Placebo betragen 27,3 %, für Acetylsalicylsäure 86,4 % und für die Kombination von Acetylsalicylsäure und Pfefferminzöl 88,6 % (■ Abb. 3). Die Prüfpräparationen wurden sehr gut vertragen und unterschieden sich nicht in der Verträglichkeit. Die 10 %ige ethanolische Pfefferminzöllösung LI 170 erwies sich somit hinsichtlich der Wirksamkeit und Schnelligkeit des Wirkeintritts bei Kopfschmerzen vom Spannungstyp als ebenso effektiv wie Acetylsalicylsäure.

## Pfefferminzöl bei Kindern

Der KiGGS-Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts analysierte die Epidemiologie von Kopfschmerzen bei Kindern [48]: 78 % der befragten 11- bis 17-Jährigen gaben Kopfschmerzen in den vergangenen 3 Monaten an, 34 % bezeichneten Kopfschmerzen als Hauptschmerz in diesem Zeitraum. Die Anzahl derer, die über häufig wiederkehrende Schmerzen klagten, nahm mit dem Alter der Befragten zu. Ein Anteil von 46,7 % der 11- bis 17-Jährigen berichtete, wegen Kopf- oder anderen Schmerzen Medikamente eingenommen zu haben.

Die Suche nach wirksamen und gut verträglichen Optionen für die Kopfschmerzbehandlung von Kindern ist daher eine zentrale Aufgabe in der Entwicklung neuer Therapieverfahren. Der Einsatz von Schmerzmitteln sollte im Kindesalter zurückhaltend erfolgen, da Gewöhnung und Nebenwirkung gerade hier sehr häufig auftreten. Daher wurde in einer weiteren Studie untersucht, ob die extern auf die Stirn und Schläfen aufgetragene Pfefferminzöllösung LI 170 auch bei Schulkindern zu einer bedeutsamen Schmerzlinderung führt [21].

In einer systematischen Untersuchung, die Kinder im Alter von 4 bis 14 Jahren einbezog, wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit systematisch getestet. Bei 62 Kindern mit der Diagnose Kopfschmerz vom Spannungstyp wurde die Prüflösung LI 170 (Pfefferminzöl in einer alkoholischen Lösung) auf Stirn und Schläfe aufgetragen, wenn eine Kopfschmerzepisode eintrat. Im Rahmen einer offenen Anwendungsbeobachtung wurden die Wirksamkeit und die Verträglichkeit bei 210 Kopfschmerzepisoden, durchschnittlich 3,3 pro Kind, geprüft. Zur prospektiven Prüfung des Kopfschmerzverlaufs diente ein kindgerechter standardisierter Kopfschmerzkalender.

Die Kinder bzw. deren Eltern stufen die Therapieeffektivität bei 78 % der Kopfschmerzanfälle als gut oder sogar sehr gut ein. Die Behandlung wurde sehr gut vertragen. Nebenwirkungen wie leichtes Brennen oder Jucken der Stirnhaut traten nur bei 4 Kindern auf und waren von kurzer Dauer.

## Wirksamkeit von Menthol bei Kopfschmerzen

Die Wirksamkeit von 6 %igem Mentholgel bei topischer Applikation wurde in einer offenen, unkontrollierten Pilotstudie untersucht [44]. Eingeschlossen waren 25 Patienten mit episodischer Migräne. Kopfschmerzattacken wurden innerhalb von 2 h nach deren Beginn behandelt. Die Studie zeigte eine signifikante Verbesserung der Kopfschmerzintensität 2 h nach der Gelapplikation. Da es sich um eine offene, unkontrollierte Studie handelte, muss der mögliche Effekt jedoch durch weitere kontrollierte Studien bestätigt werden.

Die Wirkung einer kutanen Applikation von 10%iger Menthollösung bei Migräne ohne Aura wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie analysiert [49]. Die Patienten wurden in 2 Gruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt 10 %ige ethanolische Lösung von Menthol als Verum, die zweite Gruppe 0,5 %ige ethanolische Lösung von Menthol als Placebo. Die Lösungen wurden im Cross-over-Design auf die Stirn und auf die Schläfenbereiche aufgetragen. Insgesamt wurden 35 Migränepatienten mit 118 Migräneattacken analysiert. Die Verumlösung zeigte sich der Placebobehandlung in allen Messparametern statistisch überlegen. Diese Pilotstudie beinhaltet kein Standardmedikament als Vergleichssubstanz, sodass die Wirkung nicht mit einer Standardbehandlung verglichen werden kann.

## Diskussion

### Pfefferminzöl bei Kopfschmerzen vom Spannungstyp

Die Übersicht zeigt, dass 10%iges Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung bei lokaler Anwendung an den schmerzhaften Stellen der Stirn und der Schläfen Kopfschmerzen vom Spannungstyp be-

deutsam lindert. Sorgfältig kontrollierte Untersuchungen fanden eine hochsignifikante Reduktion im Vergleich zur Placebobehandlung. Die Therapieeffekte haben ein klinisch relevantes Ausmaß. Die Verträglichkeit ist sehr gut.

Die analgetischen Wirkmechanismen von Pfefferminzöl sind sehr komplex. Sie schließen sowohl zentrale als auch periphere Effekte ein. Studien der letzten Jahre konnten die ausgeprägten analgetischen Wirkungen von Pfefferminzöl auf klinischer, neurophysiologischer und auch molekularer Ebene nachweisen. Auf Basis der Studiendaten ist 10%iges Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung (LI 170) für die Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp zur äußerlichen Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab dem sechsten Lebensjahr zugelassen. Es handelt sich dabei um das derzeit einzige Arzneimittel, das für die spezifische Indikation Kopfschmerzen vom Spannungstyp eine Zulassung aufgrund der belegten Wirksamkeit hat.

## Pfefferminzöl bei Migräne

Die Wirkung von Pfefferminzöl bzw. Menthol bei Migräne ist bisher nicht durch kontrollierte Studien ausreichend belegt. Aufgrund der Osmophobie während eines Migräneanfalls reagieren die meisten Patienten aversiv auf die Anwendung von ätherischen Ölen bei akuter Migräne. Die Osmophobie kann sogar als trennscharfes diagnostisches Kriterium für die Unterscheidung zwischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp und Migräne angesehen werden [23, 26, 27, 28].

## Vorteile von Pfefferminzöl

Ein entscheidender Vorteil der topischen Anwendung von Pfefferminzöl bei Kopfschmerzen ist das Ausbleiben systemischer Effekte. Insbesondere gibt es bisher keine Hinweise, dass ein Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch entstehen kann. Entsprechend listet auch die Kopfschmerzklassifikation der International Headache Society Pfefferminzöl nicht als mögliche Ursache eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch auf [1].

## Leitlinien

Pfefferminzöl wurde mittlerweile auch in Therapieempfehlungen bzw. Leitlinien von Fachgesellschaften aufgenommen [50]. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie weist auf die Wirksamkeit der lokalen großflächigen Applikation von Pfefferminzöl hin [51]. Die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft empfiehlt, Pfefferminzöl während der Schwangerschaft den Vorzug zu geben und bei Kindern einzusetzen [52]. Die Praxisleitlinie „Primäre Kopfschmerzen“ der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin führt Pfefferminzöl als Mittel der ersten Wahl zur Akuttherapie bei Kopfschmerzen vom Spannungstyp auf [4].

## Paracetamol und Pfefferminzöl

Die Wirksamkeit von Paracetamol als Erstlinienanalgetikum wird in neuen Übersichtsarbeiten infrage gestellt, da die Evidenz der Wirksamkeit bei vielen Schmerzerkrankungen mangelhaft ist. Auch der Einsatz von Paracetamol in der Schwangerschaft steht aufgrund komplexer Langzeitnebenwirkungen für das ungeborene Kind in der Kritik [53, 54, 55].

Nach klinischer Erfahrung ist keines der heute verfügbaren Medikamente bei allen Schmerzformen und bei allen Patienten jederzeit wirksam. Daher sind verschiedene Optionen erforderlich. Die analgetische Behandlung mit Pfefferminzöl ist eine in vielen Fällen zu präferierende Therapieoption, da die Wirksamkeit belegt und die Verträglichkeit gut ist. Systemische Nebenwirkungen und eine Sensitivierung des Schmerzabwehrsystems mit dem Risiko der Entstehung von Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch treten nicht auf. Als lokale Nebenwirkungen können bei empfindlichen Personen Brennen und Rötungen der Haut auftreten, die nach gründlichem Abspülen mit Wasser abklingen. In seltenen Fällen ruft Pfefferminzöl allergische Hautreaktionen hervor.

**LI 170 ist für die topische Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp ab dem sechsten Lebensjahr zugelassen**

**Aufgrund der Osmophobie während eines Migräneanfalls reagieren die meisten Patienten aversiv auf ätherische Öle**

**Ein entscheidender Vorteil der topischen Anwendung von Pfefferminzöl bei Kopfschmerzen ist das Ausbleiben systemischer Effekte**

**Die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft empfiehlt Pfefferminzöl in der Schwangerschaft und bei Kindern**

**Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch treten unter topischer Gabe von Pfefferminzöl nicht auf**

Die Studienergebnisse sind nicht auf jegliche arzneiliche Zubereitungsform von Pfefferminzöl übertragbar

## Beschränkung des Wirksamkeitsnachweises auf LI 170

Die Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo bzw. Standardanalgetika ist bisher nur für die Pfefferminzöllösung LI 170 nachgewiesen, die in den oben beschriebenen Studien speziell verwendet wurde. Es gibt sehr unterschiedliche arzneiliche Zubereitungsformen von ätherischen Ölen. Die vorgenannten Aussagen beziehen sich daher nur auf 10%iges Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung (LI 170).

LI 170 ist in Bezug auf die Kupierung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp eine wirksame, verträgliche und kostengünstige Alternative zu den oralen Therapieoptionen. Sie ist Paracetamol und Acetylsalicylsäure hinsichtlich der Wirksamkeit und Schnelligkeit des Wirkeintritts sowie bezüglich der Reduktion der Schmerzintensität als alleinige Therapieform ebenbürtig. Pfefferminzöl zählt damit zur Standardbehandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp.

### Fazit für die Praxis

- Pfefferminzöl zählt zur Standardbehandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp.
- Bei lokaler Anwendung an den schmerzhaften Stellen der Stirn und der Schläfen ist Pfefferminzöl Paracetamol und Acetylsalicylsäure hinsichtlich der Wirksamkeit, Schnelligkeit des Wirkeintritts und Reduktion der Schmerzintensität ebenbürtig.
- Die Therapieeffekte sind klinisch relevant, die Verträglichkeit ist sehr gut.
- Ein entscheidender Vorteil der topischen Anwendung von Pfefferminzöl bei Kopfschmerzen ist das Ausbleiben systemischer Nebenwirkungen.
- Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch treten unter Pfefferminzöl nicht auf.
- Die Aussagen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit beziehen sich nur auf 10%iges Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung (LI 170).
- Die topische Applikation von 10%igem Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung ist insbesondere auch für Kinder geeignet und ab dem sechsten Lebensjahr zugelassen.
- Die analgetischen Wirkmechanismen von Pfefferminzöl sind sehr komplex. Sie schließen sowohl zentrale als auch periphere Effekte ein.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. H. Göbel**  
Schmerzambulanz  
Heikendorfer Weg 9–27, 24149 Kiel, Deutschland  
hg@schmerzambulanz.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** K. Heinze-Kuhn, A. Göbel und C. Göbel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. H. Göbel erhielt Honorare für Beratungs- oder Vortragstätigkeiten von Allergan, Amgen, Bayer Vital, Berlin-Chemie, Bionorica, Grünenthal, Hormosan, Ipsen-Pharma, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Klosterfrau, Menarini Pharma, Mundipharma, MSD, St. Jude Medical und Teva. A. Heinze erhielt in den letzten 3 Jahren Honorare für Beratungs- oder Vortragstätigkeiten von Allergan, GlaxoSmithKline, Hormosan und St. Jude Medical.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

### Literatur

1. Committee HC (2013) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition beta. Cephalalgia 33(9):629–808. doi:10.1177/0333102413485658
2. Göbel H (2012) Die Kopfschmerzen. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest
3. Göbel H, Petersen-Braun M, Soyka D (1994) The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. Cephalalgia 14(2):97–106
4. Heinze A, Heinze-Kuhn K, Göbel H (2015) DGS-Praxisleitlinie Primäre Kopfschmerzen. Schmerzmedizin 31(5):2
5. Göbel H, Heinze A (2015) DGS-Praxisleitlinie Primäre Kopfschmerzerkrankungen. In: DGfS (Hrsg) DGS-Praxisleitlinie. Version: 2.0 für Fachkreise. Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin, Oberursel, S 192
6. Kroner-Herwig B, Heinrich M, Morris L (2007) Headache in German children and adolescents: a

- population-based epidemiological study. *Cephalalgia* 27(6):519–527. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01319.x
7. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barre J, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lanteri-Minet M, Rastenyte D, de la Ruiz TE, Tassorelli C, Andree C (2012) The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol* 19(5):703–711. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x
  8. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J (1992) Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. *J Epidemiol Community Health* 46(4):443–446
  9. Stovner LJ, Andree C (2010) Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 11(4):289–299. doi:10.1007/s10194-010-0217-0
  10. Burch RC, Loder S, Loder E, Smitherman TA (2015) The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache* 55(1):21–34. doi:10.1111/head.12482
  11. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jonsson B (2012) The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 19(1):155–162. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x
  12. Radtke A, Neuhauser H (2009) Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache* 49(1):79–89. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01263.x
  13. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart JA (2007) The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 27(3):193–210. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x
  14. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J (2006) Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol* 13(4):333–345. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01184.x
  15. Yoon MS, Katsarava Z, Obermann M, Fritsche G, Oezuyurt M, Kaesewinkel K, Katsarava A, Santowski I, Diener H, Moebus S (2012) Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain* 13(3):215–223. doi:10.1007/s10194-012-0425-x
  16. Ashina M (2007) Pathophysiology of tension-type headache: potential drug targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 6(4):238–239
  17. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M (2005) Pathophysiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 9(6):415–422
  18. Holroyd KA (2002) Behavioral and psychologic aspects of the pathophysiology and management of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 6(5):401–407
  19. Chen Y (2009) Advances in the pathophysiology of tension-type headache: from stress to central sensitization. *Curr Pain Headache Rep* 13(6):484–494
  20. Monteith TS, Oshinsky ML (2009) Tension-type headache with medication overuse: pathophysiology and clinical implications. *Curr Pain Headache Rep* 13(6):463–469
  21. Göbel H, Heinze A, Dworschak M, Heinze-Kuhn K, Stolze H (2000) Placebokontrollierte, randomisierte Studien zur Analyse der Wirksamkeit und Verträglichkeit von *Oleum menthae-piperitae*-Lösung LI170 bei Kopfschmerz vom Spannungstyp und Migräne. In: Rietbrock N (Hrsg) *Phytopharmaka VI - Forschung und klinische Anwendung*. Steinkopff, Darmstadt, S 117–132
  22. 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 (Hrsg) *Headache treatment, trial methodology and new drugs*. Raven Press, New York, S 169–174
  23. 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
  24. Göbel H, Fresenius J, Heinze A, Dworschak M, Soyka D (1996) Effectiveness of *Oleum menthae piperitae* and paracetamol in therapy of headache of the tension type. *Nervenarzt* 67(8):672–681
  25. Göbel H, Fresenius J, Heinze A, Dworschak M, Soyka D (1996) Effectiveness of *Oleum Menthae Piperitae* and chemical defined analgesics in the therapy of tension-type headache. *Phytomedicine* 1:79
  26. Göbel H, Schmidt G (1995) Effekt von Pfefferminz- und Eukalyptusölpräparationen in experimentellen Kopfschmerzmodellen. *Z Phytother* 16:10
  27. Göbel H, Schmidt G, Dworschak M, Stolze H, Heuss D (1995) Essential plant oils and headache mechanisms. *Phytomedicine* 2(2):93–102. doi:10.1016/S0944-7113(11)80053-X
  28. Göbel H, Schmidt G, Soyka D (1994) Effect of peppermint and eucalyptus oil preparations on neurophysiological and experimental algesimetric headache parameters. *Cephalalgia* 14(3):228–234 (discussion 182)
  29. Göbel H, Schmidt G, Soyka D (1995) Effects of peppermint and eucalyptus oil preparations of neurophysiological and experimental algesimetric headache parameters. In: Olesen J, Moskowitz MA (Hrsg) *Experimental headache models in animal and man*. Raven Press, New York, S 331–336
  30. 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 (Hrsg) *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*. Steinkopff, Darmstadt, S 177–184
  31. Kligler B, Chaudhary S (2007) Peppermint oil. *Am Fam Physician* 75(7):1027–1030
  32. Macpherson LJ, Hwang SW, Miyamoto T, Dubin AE, Pataoutian A, Story GM (2006) More than cool: promiscuous relationships of menthol and other sensory compounds. *Mol Cell Neurosci* 32(4):335–343. doi:10.1016/j.mcn.2006.05.005
  33. Binder A, Stengel M, Klebe O, Wasner G, Baron R (2011) Topical high-concentration (40%) menthol-somatosensory profile of a human surrogate pain model. *J Pain* 12(7):764–773. doi:10.1016/j.jpain.2010.12.013
  34. Hawthorn M, Ferrante J, Luchowski E, Rutledge A, Wei XY, Triggler DJ (1988) The actions of peppermint oil and menthol on calcium channel dependent processes in intestinal, neuronal and cardiac preparations. *Aliment Pharmacol Ther* 2(2):101–118. doi:10.1111/j.1365-2036.1988.tb00677.x
  35. Mahn F, Hullemann P, Wasner G, Baron R, Binder A (2014) Topical high-concentration menthol: reproducibility of a human surrogate pain model. *Eur J Pain* 18(9):1248–1258. doi:10.1002/j.1532-2149.2014.484.x
  36. Sidell N, Verity MA, Nord EP (1990) Menthol blocks dihydropyridine-insensitive Ca<sup>2+</sup> channels and induces neurite outgrowth in human neuroblastoma cells. *J Cell Physiol* 142(2):410–419. doi:10.1002/jcp.1041420226
  37. Voets T, Droogmans G, Wissenbach U, Janssens A, Flockerzi V, Nilius B (2004) The principle of temperature-dependent gating in cold- and heat-sensitive TRP channels. *Nature* 430(7001):748–754. doi:10.1038/nature02732
  38. Wasner G, Naleschinski D, Binder A, Schattschneider J, McLachlan EM, Baron R (2008) The effect of menthol on cold allodynia in patients with neuropathic pain. *Pain Med* 9(3):354–358. doi:10.1111/j.1526-4637.2007.00290.x
  39. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R (2004) Topical menthol: a human model for cold pain by activation and sensitization of C-nociceptors. *Brain* 127(11):1159–1171. doi:10.1093/brain/awh134
  40. Eccles R (1994) Menthol and related cooling compounds. *J Pharm Pharmacol* 46(8):618
  41. Hills M, Aaronson P (1991) The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. *Gastroenterology* 101:55–56
  42. Pan R, Tian Y, Gao R, Li H, Zhao X, Barrett JE, Hu H (2012) Central mechanisms of menthol-induced analgesia. *J Pharmacol Exp Ther* 343(3):661–672. doi:10.1124/jpet.112.196717
  43. Rohacs T, Lopes CM, Michailidis I, Logothetis DE (2005) PI(4,5)P<sub>2</sub> regulates the activation and desensitization of TRPM8 channels through the TRP domain. *Nat Neurosci* 8(5):626–634. doi:10.1038/nn1451
  44. Cyr StA, Chen A, Bradley KC, Yuan H, Silberstein SD, Young WB (2015) Efficacy and tolerability of STOPAIN for a migraine attack. *Front Neurol* 6:11 doi:10.3389/fneur.2015.00011
  45. Lolinigier S, Bonnet C, Gaudioso C, Noel J, Ruel J, Amsalem M, Ferrier J, Rodat-Despoix L, Bouvier V, Aissouni Y, Prival L, Chapuy E, Padilla F, Eschaliere A, Delmas P, Buserrolles J (2015) The Nav1.9 channel is a key determinant of cold pain sensation and cold allodynia. *Cell Rep* 11(7):1067–1078. doi:10.1016/j.celrep.2015.04.027
  46. Gaudioso C, Hao J, Martin-Eauclaire MF, Gabriac M, Delmas P (2012) Menthol pain relief through cumulative inactivation of voltage-gated sodium channels. *Pain* 153(2):473–484. doi:10.1016/j.pain.2011.11.014
  47. Gaudioso C, Carlier E, Youssef F, Clare JJ, Debanne D, Alcaraz G (2011) Calmodulin and calcium differentially regulate the neuronal Nav1.1 voltage-dependent sodium channel. *Biochem Biophys Res Commun* 411(2):329–334. doi:10.1016/j.bbrc.2011.06.142
  48. Ellert U, Neuhauser H, Roth-Isigkeit A (2007) Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Prävalenz und Inanspruchnahme medizinischer Leistungen, Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt* 50(5/6):711–717
  49. Borhani HA, Motazedian S, Rezaei R, Mohammadi F, Salarian L, Pourmokhtari M, Khodaei S, Vosoughi M, Miri R (2010) Cutaneous application of menthol 10% solution as an abortive treatment

- of migraine without aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossed-over study. *Int J Clin Pract* 64(4):451–456. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02215.x
50. Uehleke B (2013) Kopfschmerzen: Nennung der Phytotherapie in Leitlinien. *Z Phytother* 201(34):279
51. Straube A, Gaul C, Forderreuther S, Kropp P, Marziniak M, Evers S, Jost WH, Gobel H, Lampl C, Sandor PS, Gantenbein AR, Diener HC, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft, Österreichische Kopfschmerzgesellschaft, Schweizerische Kopfwehgesellschaft (2012) Therapie und Versorgung bei chronischer Migräne: Expertenempfehlung der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft/Deutsche Gesellschaft für Neurologie sowie der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft/Schweizerischen Kopfwehgesellschaft. *Nervenarzt* 83(12):1600–1608. doi:10.1007/s00115-012-3680-9
52. Bingel U, Evers S, Reister F, Ebinger F, Paulus W (2009) Behandlung der Migräne und idiopathischer Kopfschmerzsyndrome in Schwangerschaft und Stillzeit. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Nervenheilkunde* 28(12):896–906
53. Shaughnessy AF (2015) Acetaminophen (Paracetamol) minimally effective for back pain and osteoarthritis. *Am Fam Physician* 92(7):642
54. Park BK, Dear JW, Antoine DJ (2015) Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *BMJ Clin Evid*. 2015 Oct 19;2015. pii: 2101. PubMed PMID: 2647924
55. Major JM, Zhou EH, Wong HL, Trinidad JP, Pham TM, Mehta H, Ding Y, Staffa JA, Iyasu S, Wang C, Willy ME (2015) Trends in rates of acetaminophen-related adverse events in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. doi:10.1002/pds.3906

# CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: [springermedizin.de/eAkademie](http://springermedizin.de/eAkademie)
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

**?** Die Kopfschmerzklassifikation der International Headache Society (ICHD-III $\beta$ ) unterscheidet verschiedene Verlaufsformen des Kopfschmerzes vom Spannungstyp. Welche Verlaufsform zählt dazu?

- Sporadischer chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp
- Gehäuft auftretender chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp
- Gehäuft auftretender episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp
- Chronischer Spannungskopfschmerz
- Episodischer Muskelkontraktionskopfschmerz

**?** Kopfschmerzen vom Spannungstyp führten in einer Untersuchung zu einem jährlichen Ausfall von wie vielen Arbeitstagen pro 1000 Arbeitnehmern?

- 27
- 82
- 270
- 820
- 2700

**?** Wieviel Prozent der 11- bis 17-Jährigen gaben beim KiGGS-Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts Kopfschmerzen in den vergangenen 3 Monaten an?

- 58 %
- 68 %
- 78 %
- 88 %
- 98 %

**?** Wie viel Prozent der 11- bis 17-Jährigen gaben beim KiGGS-Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts an, in den vergangenen 3 Monaten Medikamente gegen Schmerzen eingenommen zu haben?

- 6,7 %
- 16,7 %
- 26,7 %
- 36,7 %
- 46,7 %

**?** Übermäßig beanspruchte perikraniale Muskeln spielen eine wichtige Rolle in der Entstehung von episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp. Welcher Mechanismus ist *kein* Beispiel für eine derartige perikraniale Beanspruchung?

- Oromandibuläre Parafunktionen
- Mangelnde Ruhephasen perikranialer Muskeln
- Übermäßige einseitige Belastung perikranialer Muskeln
- Hyperaktivität perikranialer Muskeln
- Periphere Fazialisparese

**?** Was ist *kein* Vorteil der lokalen Anwendung von *Oleum menthae piperitae* bei akuten Episoden eines Kopfschmerzes vom Spannungstyp?

- Fehlen systemischer Nebenwirkungen
- Geruchsneutrale Anwendung
- Schneller Wirkungseintritt
- In Selbstmedikation verfügbar
- Bedingt keinen Kopfschmerz bei Medikamentenübergabe

**?** Was zählt *nicht* zu den charakteristischen und pharmakologisch wichtigen Inhaltsstoffen von *Menthae piperitae aetheroleum*?

- Menthol
- Menthon
- Menthylacetat
- Mentos
- Neomenthol

**?** Gegen welche Substanzen wurde die Wirksamkeit von *Oleum menthae piperitae* bei episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp getestet?

- Acetylsalicylsäure und Paracetamol
- Sumatriptan und Zolmitriptan
- Ibuprofen und Diclofenac
- Metoclopramid und Domperidon
- Tramadol und Tilidin/Naloxon

**?** Welche Aussage zur Effektivität von *Oleum menthae piperitae* bei episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp ist *nicht* zutreffend?

- Die Responderrate ist vergleichbar mit der von Acetylsalicylsäure.
- Die Responderrate ist vergleichbar mit der von Paracetamol.
- Die Responderrate ist höher als die von Placebo.
- Die Responderrate einer Kombination von Paracetamol und *Oleum menthae piperitae* ist höher als die der Einzelsubstanzen.
- Die Wirksamkeit wurde im Kindesalter nicht untersucht.



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

- ? Für welche Indikation ist 10%iges Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung (LI 170) zugelassen?**
- Für die Behandlung der Migräne zur äußerlichen Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab dem 6. Lebensjahr.
  - Für die Behandlung der Migräne zur oralen Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab dem 6. Lebensjahr.
  - Für die Behandlung der Migräne zur oralen Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab dem 12. Lebensjahr.
  - Für die Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp zur äußerlichen Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab dem 6. Lebensjahr.
  - Für die Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp zur oralen Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab dem 12. Lebensjahr.

**Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf [springermedizin.de/eAkademie](http://springermedizin.de/eAkademie) verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmechluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.**