

De potentiële rol van CGRP-receptorantagonisten in de behandeling van migraine; een blik in de nabije toekomst

W.P.J. van Oosterhout, A. Maassen van den Brink, G.M. Terwindt, M.D. Ferrari

‘Calcitonin gene-related peptide’ (CGRP) is een potent neuropeptide dat tot expressie komt in het trigeminovasculaire systeem en dat een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van migraine. Blokkade van de CGRP-afgifte is een van de aangrijpingspunten van antimigrainetherapie. Op basis van proefdieronderzoek lijkt het dat het als enig aangrijpingspunt ook veelbelovend is. Van blokkade van de CGRP-receptor is inmiddels in klinische fase II- en III-studies aangetoond dat dit een effectieve behandeling van migraineaanvallen is zonder een direct vasoconstrictief werkingsmechanisme. Het vooruitzicht van een non-vasoconstrictieve therapie voor de acute behandeling van migraine biedt een nieuwe behandelmogelijkheid voor migrainepatiënten. Juist voor patiënten die geen gebruik kunnen of willen maken van triptanen (vanwege een verhoogd cardiovasculair risico-profiel), die veel bijwerkingen hebben, of die geen goede respons hebben bij triptan-gebruik, kunnen CGRP-receptorantagonisten een behandeloptie vormen.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2010;111:53-9)

Introductie

Migraine is een veelvoorkomende, invaliderende, aanvalsgewijze hoofdpijnaandoening met een 1-jaarsprevalentie van 15-20% in de Nederlandse populatie.¹ Eén op de 4 migrainepatiënten heeft wekelijks één of meerdere aanvallen. Migraine staat in de top 19 van de WHO van meest belastende ziektes en staat op de prioriteitenlijst van onderbehandelde, ernstig invaliderende hersenaandoeningen. De migrainehoofdpijn, die aanhoudt gedurende 4-72 uur, kan gepaard gaan met foto-, fono- en osmofobie, misselijkheid en braken.² Klinisch worden 2 typen migraine onderscheiden: migraine met aura (in 30% van de gevallen, meestal visueel of sensorisch van aard) en migraine zonder aura. Dit aurafenomeen wordt veroorzaakt door het verschijnsel corticale spreidende depressie (CSD). Dit is een tijdelijke depolarisatiegolf die zich uit-

breidt over de cortex vanuit de occipitale regio met een snelheid van 3-5 mm/min.³

In de verschillende hypothesen met betrekking tot de pathofysiologie van migraine lijkt een rol voor ‘calcitonin gene-related peptide’ (CGRP) weggelegd te zijn. In dit overzichtsartikel worden daarom de preklinische en klinische rationalen besproken rondom de rol van CGRP bij migraine, evenals de mogelijkheid van een non-vasoconstrictieve behandeling van migraine met CGRP-receptorantagonisten. Kort wordt uiteengezet hoe de ontwikkeling van de CGRP-receptorantagonisten in de behandeling van migraine teruggaat tot eerdere studies naar het trigeminovasculaire systeem (TGVS) en welke rol triptanen gespeeld hebben. Aan het eind worden klinische argumenten geformuleerd en worden de data uit klinische trials bediscussieerd, die suggereren dat CGRP-receptor-

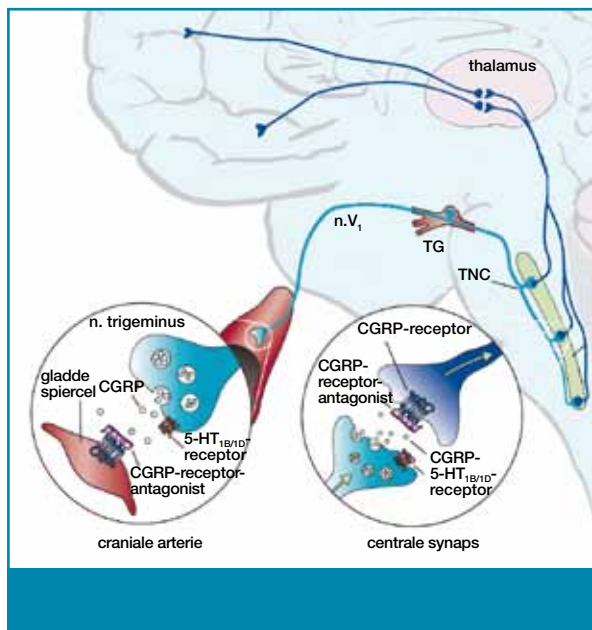
Auteurs: dhr. drs. W.P.J. van Oosterhout, mw. dr. G.M. Terwindt en dhr. prof. dr. M.D. Ferrari, afdeling Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, en mw. dr. A. Maassen van den Brink, afdeling Interne Geneeskunde, Divisie Farmacologie, Vasculaire en Metabole Ziekten, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie graag richten aan dhr. drs. W.P.J. van Oosterhout, arts-onderzoeker Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, kamer K5Q-93, Postbus 9600, 2300 WB Leiden, e-mailadres: w.p.j.van_oosterhout@lumc.nl

Belangenconflict en financiële ondersteuning: mw. dr. G.M. Terwindt heeft grants en consultancy- en industrysupport (algemeen) ontvangen van Merck en Janssen-Cilag; dhr. prof. dr. M.D. Ferrari heeft in de afgelopen 3 jaar grants en consultancy- en industrysupport (algemeen) ontvangen van Almirall, Cohere, Colucid, Eisai, GlaxoSmithKline, Linde, MAP, Medtronic, Menarini, Merck, Minster, Pfizer en St Jude.

Trefwoorden: CGRP, CGRP-receptorantagonist, medicatie, migraine.

Ontvangen 9 juli 2009, geaccepteerd 16 november 2009.



Figuur 1. Schematische weergave van hersengebieden en vasculaire structuren die betrokken zijn bij de pathofysiologie van migraine. TG=trigeminaal ganglion; TNC=trigeminale nucleus caudalis. De figuur is getekend naar Edvinsson et al.⁵

antagonisten een nieuwe, effectieve ontwikkeling zijn in de acute behandeling van migraine.

Hypothesen over de pathofysiologie van migraine

In vroeger tijden werd migraine beschouwd als een puur vasculaire hoofdpijn. Volgens de theorieën van Willis (1664) en Wolff (1948) werd migraine gezien als een vasospastische aandoening die geïnitieerd werd door vasoconstrictie van de craniale vasculatuur. Deze relatieve ischemie werd geassocieerd met de migraine-aura, waarna vasodilatatie zou plaatsvinden die de zenuwuiteinden van de nervus (n.) trigeminus in de meningeale bloedvaten activeerde en op deze wijze tot hoofdpijn leidde. Momenteel wordt migraine beschouwd als een neurovasculaire aandoening met een disfunctie van neuronen en bloedvaten. De huidige hypothese is dat de hersenstam daarbij een belangrijke rol speelt en dat migrainespecifieke ‘triggers’ primair een disfunctie in de hersenstam geven met daaruit voortvloeiend een verwijding van craniale bloedvaten die geïnnerveerd worden door de sensorische tak van de n. trigeminus (n.V₁; zie *Figuur 1*).⁴

Tijdens spontane migraineaanvallen is met beeldvormende technieken activering van de hersenstam gevonden.^{6,7} In dierexperimenteel onderzoek is aange-

toond dat stimulatie van de hersenstam het TGVS kan activeren, wat resulteert in CGRP-geïnduceerde vasodilatatie.⁸ Daarnaast worden ook andere gebieden met een grote dichtheid van CGRP-receptoren, zoals de hypothalamus, geactiveerd tijdens spontane migraineaanvallen.⁹ Mogelijk bestaat er een wisselwerking tussen de hypothalamische disfunctie en het ontstaan van een CSD.¹⁰ CSD kan hierbij als het onderliggende mechanisme worden beschouwd bij de initiatie van een migraineaanval. De depolarisatiegolf breidt zich vanuit de occipitale regio over de cortex uit en verstoort het metabolisme en de perfusie op regionaal niveau zodanig dat klinisch visuele, sensorische en/of motorische auraverschijnselen worden ervaren.¹¹ Hoewel de CSD alleen is aangetoond in diermodellen, zijn er wel degelijk aanwijzingen voor het bestaan van dit fenomeen bij migrainepatiënten.^{11,12} Mogelijk is CSD ook gerelateerd aan subarachnoïdale bloedingen, infarcten en traumata.^{13,14} Ter discussie staat of naast migraine met aura een ‘klinisch stille’ CSD ook optreedt tijdens aanvallen van migraine zonder aura.¹⁵ De CSD is een potentiële aanleiding voor CGRP-afgifte tijdens een migraineaanval. Dit verloopt deels via activering van het TGVS, waaronder via stikstofmonoxide (NO)- en CGRP-gemedieerde vasodilatatie.^{16,17}

Craniale bloedvaten

Momenteel bestaat ook weer een opleving van de discussie of en in hoeverre vaatverwijding een rol speelt in de pathofysiologie van migraine. Onderzoek van Schytz et al. toont dat bij met neuropeptide (‘pituitary adenylate cyclase-activating peptide’; PACAP-38) getriggerte migraineaanvallen in de toedieningsfase vasodilatatie in de arteria temporalis superficialis ontstaat.¹⁸ De toediening van een ander peptide (‘vasoactive intestinal peptide’; VIP) veroorzaakte echter in hetzelfde bloedvat vaatverwijding, maar lokte geen migraineaanval uit.¹⁹ Recent onderzoek van Schoonman et al. liet zien dat tijdens uitgelokte migraineaanvallen geen vaatverwijding van extracraniale meningeale of grote cerebrale vaten optreedt.²⁰ Hoewel deze studie geen bewijs leverde voor verwijding van grote meningeale en cerebrale vaten, is een rol van kleinere vaten niet uitgesloten.²¹ Daarnaast wordt de rol voor vaatverwijding in migraine ook gesuggereerd door het feit dat specifieke antimigrainemedicatie, zoals triptanen en ergot alkaloiden, het TGVS deactiveert, de afgifte van vasoactieve neuropeptiden door perivasculaire zenuw-

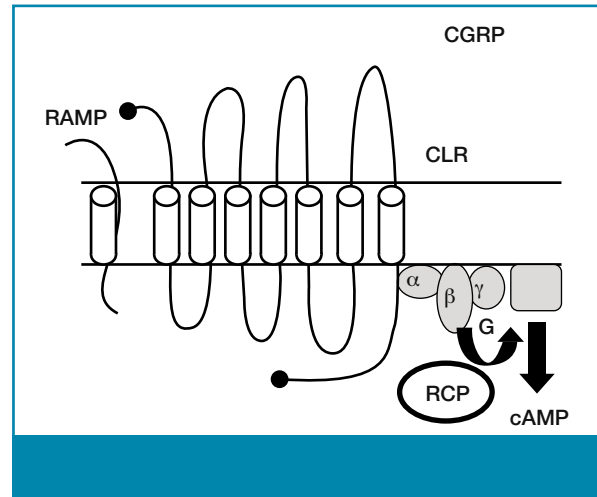
uiteinden remt en een vasoconstrictief effect heeft. Samenvattend lijkt het voor de hand te liggen dat migraine centraal begint en een combinatie van neurogene en vasculaire factoren tot de klinische verschijnselen leidt. De eventuele vaatverwijding van meningeale en cerebrale vaten wordt dan beschouwd als een secundair fenomeen dat optreedt na activering van het TGVS. Activering van trigeminovasculaire efferenten leidt tot de afgifte van diverse neuropeptiden (onder andere CGRP, substantie P en NO), die vervolgens neurogene inflammatie, transmissie van centrale pijn en hoofdpijn veroorzaken.

CGRP en migraine

In al de bovengenoemde hypothesen over de pathofysiologie van migraine lijkt een rol voor CGRP te zijn weggelegd. Het neuropeptide CGRP bestaat uit 37 aminozuren en vervult diverse functies in het perifere en centrale zenuwstelsel, met name in het TGVS. CGRP is een potente vasodilatator en is betrokken bij de transmissie van pijngewaarwording. Verschillende studies wijzen op de rol van CGRP bij migraine. Tijdens zowel spontane als geprovoceerde migraineaanvallen werden verhoogde CGRP-plasmaconcentraties gevonden.²²⁻²⁴ Tegelijkertijd waren de concentraties van andere neuropeptiden (neuropeptide Y [NPY], als marker voor activering van het sympathisch zenuwstelsel; VIP, als marker voor activering van het parasympathische zenuwstelsel; en substantie P, als marker voor activering van het TGVS) niet verhoogd.²² Na toediening van sumatriptan bleken de verhoogde CGRP-concentraties te normaliseren en de hoofdpijn klinisch te verbeteren.²⁵ Ook buiten aanvallen zijn CGRP-plasmaconcentraties verhoogd bij migrainepatiënten.²⁶ Daarnaast leidt intraveneuze toediening van CGRP tot migraineachtige hoofdpijn bij migraineurs, maar niet bij gezonde personen.^{27,28} Tenslotte blijken CGRP-receptorantagonisten effectief in de behandeling van de hoofdpijn en begeleidende verschijnselen (zie ook verder).²⁹ Deze bevindingen suggereren dat het directe effect van CGRP op zijn receptor van cruciaal belang is bij de initiatie en het in stand houden van een migraineaanval. Modulatie van CGRP en/of de CGRP-receptor zal dan ook een effectieve therapie kunnen zijn.

CGRP-receptoren

CGRP oefent zijn werking uit via CGRP-receptoren, in onder andere de cerebrale bloedvaten, het



Figuur 2. Schematische weergave van de CGRP-receptor. CLR='calcitonin-like receptor'; G=G-proteïne; RAMP='receptor activity-modifying protein'; RCP='receptor component protein' (reguleert de intracellulaire signaaltransmissie), cAMP=cyclisch adenosinemonofosfaat. De figuur is getekend naar Arulmani et al.³³

trigeminocervicale complex in de hersenstam en het trigeminale ganglion (zie *Figuur 2*).³⁰⁻³² Een functionele CGRP-receptor bestaat uit een G-proteïne-gekoppelde receptor, ook wel 'calcitonin-like receptor' (CLR) genoemd, en een transmembraandomein ('receptor activity-modifying protein type 1'; RAMP1) dat de receptoractiviteit reguleert.³⁴ Activering van de receptor leidt in humane bloedvaten via een endothelonafhankelijk mechanisme tot een stijging van cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP) in gladde spiercellen, waardoor vaatverwijding optreedt.³⁵ In andere soorten is tevens een endotheel-afhankelijk mechanisme beschreven.³⁶

Behoefte aan CGRP-receptorantagonisten als nieuwe therapie?

Ondanks het voortschrijdende inzicht op farmacologisch en biologisch gebied blijft natuurlijk de vraag in hoeverre er vanuit de klinische praktijk behoefte bestaat aan een nieuw therapeuticum. In de laatste decennia van de twintigste eeuw is de aanvalbehandeling van migraine aanzienlijk verbeterd door de introductie van de zogenoemde triptanen, serotonine-5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten.³⁷ Het werkingsmechanisme van de triptanen omvat: 1) constrictie van gedilateerde craniale bloedvaten, inclusief arterioveneuze anastomosen, via stimulatie van de 5-HT_{1B}-receptor; 2) inhibitie van de afgifte van neuropeptiden

(CGRP, substantie P, neurokinine A) en nociceptieve transmissie in perifere en centrale trigeminale zenuwvezels via 5-HT_{1D}-receptoren; 3) directe remming van neuronale activiteit.³⁷⁻³⁹

Hoewel de triptanen in het algemeen veilig en effectief zijn in de behandeling van migraine, hebben ze wel enige tekortkomingen.⁴⁰⁻⁴² Bij een deel van de patiënten is de werking incompleet, inconsistent of is sprake van een te korte werkingsduur, waardoor de hoofdpijn na enkele uren weer terugkeert. Vanwege vasoconstrictieve effecten wordt het gebruik van triptanen bovendien beperkt tot de groep patiënten zonder cardiovasculair risicoprofiel, hoewel een Nederlandse studie – in overeenstemming met een internationale consensus – suggereert dat gebruik van triptanen het risico op ischemische complicaties niet verhoogt.^{40,43} Daarnaast ervaart een deel van de patiënten veel bijwerkingen van triptaangebruik. Een nieuwe generatie niet-vasoconstrictieve antimigrainemedicatie zou deze tekortkomingen kunnen oplossen.

Onderzoek met CGRP-receptor-antagonisten

Twee soorten CGRP-receptorantagonisten zijn ontwikkeld en in studies onderzocht. Zowel olcegepant (BIBN4096) als telcagepant (MK-0974) werd klinisch getest. Olcegepant werd goed verdragen zonder significante bijwerkingen (slechts paresthesieën) en was effectief in de behandeling van migraineaanvallen.^{44,45} Zoals gewoon is in dergelijke studies, werd de effectiviteit gemeten aan de hand van primaire uitkomstmaten: 'verbetering van de hoofdpijn', 'pijnvrij na 2 uur' en 'consistent pijnvrij na 24 uur'. Olcegepant was beter dan placebo met betrekking tot 'pijnvrij na 2 uur', 'pijnvrij na 24 uur' en de verbetering van misselijkheid, fotofobie en fonofobie. Het grote nadeel van olcegepant is echter het feit dat er - vanwege slechte orale biologische beschikbaarheid - slechts een intraveneuze toedieningsvorm beschikbaar is. Hierdoor lijkt er geen prominente plaats te zijn voor dit middel in de behandeling van migraine.

Telcagepant heeft wel een goede biologische beschikbaarheid wanneer het oraal wordt toegediend. In 3 fase II- en fase III-studies is de effectiviteit van telcagepant in de acute behandeling van migraine onderzocht.^{29,46,47} In een gerandomiseerde, dubbelblinde placebo- en actieve medicatiegecontroleerde studie werden bij 330 poliklinische patiënten de veiligheid en effectiviteit van verschillende doseringen

telcagepant bestudeerd.²⁹ Doses hoger dan 300 mg toonden een significant beter effect dan placebo op de primaire uitkomstmaat 'verlichting van de pijn na 2 uur'. Telcagepant was eveneens effectiever dan placebo op de secundaire uitkomstmaten ('pijnvrij na 2 uur', 'consistente verlichting van de pijn na 24 uur' en 'consistent pijnvrij na 24 uur') en was hierop even effectief als rizatriptan 10 mg. Het percentage patiënten dat pijnvrij was na 2 uur bedroeg maximaal 67,5% in de telcagepantgroep versus 69,5% in de rizatriptan-10 mg-groep.²⁹ Daarnaast werden ook minder begeleidende verschijnselen zoals misselijkheid, fotofobie en fonofobie, gerapporteerd. Verder toonde telcagepant geringe bijwerkingen (misselijkheid, duizeligheid en somnolentie) en waren deze klachten niet dosisafhankelijk.²⁹ In een recentere, eveneens gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde multicentrische fase III-studie, die werd uitgevoerd onder 1.380 patiënten in 81 Europese en Amerikaanse centra, werd bevestigd dat een dosis van 300 mg telcagepant effectiever is dan placebo op de primaire eindpunten 'pijnvrij', 'verlichting van de pijn' en 'afwezigheid van fotofobie, fonofobie en misselijkheid' (allen 2 uur na inname).⁴⁷ De effectiviteit bleek gelijk aan die van 5 mg zolmitriptan, dat werd toegediend in de actieve controlegroep op de uitkomstmaten 'pijnvrij na 2 uur' en '2-24 uur pijnvrij'.⁴⁷ Alle gebruikte doses van telcagepant (50 mg, 150 mg en 300 mg) werden goed verdragen en de mate van bijwerkingen was vergelijkbaar met die in de placebogroep en zelfs iets geringer dan die in de zolmitriptangroep.⁴⁷

CGRP-receptorantagonisten lijken dus vergelijkbaar met triptanen wat betreft de meest gebruikte klinische uitkomstmaten, waarbij telcagepant even effectief is als triptanen, mogelijk minder bijwerkingen heeft en geen bekend vasoconstrictief effect heeft.

Centraal of perifeer aangrijpingspunt?

Hoewel CGRP-receptorantagonisten preklinisch en klinisch intensief zijn bestudeerd, blijft het een belangrijke vraag waar deze antagonisten precies werkzaam zijn. CGRP-receptoren bevinden zich namelijk zowel op tweedeordeneuronen in de hersenstam als op de perifere uiteinden van het TGVS en op de gladde spiercellen die arteriën omgeven.⁴⁸ Zowel centraal als perifeer heeft CGRP-receptorantagonisme de potentie de signaaltransmissie in het trigeminale systeem te verminderen en dus effectief

te zijn. Tot op heden zijn er aanwijzingen voor zowel een vasculair als een centraal werkingsmechanisme, en kan geen van beide worden uitgesloten.

Implicaties voor gebruik in de klinische praktijk

Doelgroep

Met de tot nu toe bekende farmacodynamiek en farmacokinetiek zouden CGRP-receptorantagonisten kunnen worden gebruikt als aanvalsbehandeling in verschillende groepen migraineurs. Ten eerste zouden deze antagonisten een optie vormen bij de groep patiënten die vanwege cardiovasculaire comorbiditeit geen triptanen kunnen gebruiken. In het licht van de potentieel cardioprotectieve rol van CGRP dient de veiligheid van CGRP-receptorantagonisten uiteraard nog wel binnen deze specifieke patiëntengroep gemonstreed te worden.⁴⁹ Ten tweede komt, gezien het geringe bijwerkingenprofiel van CGRP-receptorantagonisten, de groep patiënten die veel last hebben van bijwerkingen bij gebruik van triptanen in aanmerking. Ten derde vormt deze groep nieuwe geneesmiddelen wellicht een optie voor patiënten die geen respons hebben op triptanen. Het blijft onduidelijk of bij de groep patiënten die slecht of niet reageert op triptanen een hogere respons wordt bereikt met CGRP-receptorantagonisten. Aangezien bij één patiënt de effectiviteit van 2 soorten triptanen al zeer kan variëren, is het voorstelbaar dat een CGRP-receptorantagonist, zijnde een geneesmiddel uit een geheel andere klasse, een goede respons geeft bij een non-responder op een triptaan. In een van de huidige klinische studies wordt naar een antwoord op deze vraag gezocht.

Andere klinische toepassingen voor CGRP-receptorantagonisten

Bij clusterhoofdpijn zijn CGRP-concentraties verhoogd tijdens spontane en tijdens door nitrotriglycerine geïnduceerde aanvallen.^{50,51} Na het gebruik van sumatriptan normaliseren de CGRP-concentraties.⁵⁰ Ook paroxismale hemicrania wordt geassocieerd met CGRP-stijgingen die normaliseren na gebruik van indometacine.⁵² CGRP-receptorantagonisten hebben wellicht dus ook bij bovengenoemde aandoeningen therapeutische potentie. Verder lijkt overmatige afgifte van CGRP te zijn betrokken bij diverse andere ziektebeelden, zoals meningitis, cardiogene shock geassocieerd met sepsis, thermische schade en perime-nopausale 'opvliegers'.⁵³ Verder onderzoek zal moeten

uitwijzen of er voor bovenstaande toepassingen een rol voor CGRP-receptorantagonisten is weggelegd.

Contra-indicaties en zwangerschap

CGRP speelt een belangrijke rol in de compensatoire vasodilatatoire veranderingen die optreden tijdens de zwangerschap als gevolg van tijdelijke hypertensie en lijkt dus een endogeen beschermingsmechanisme tegen pre-eclampsie te vormen.⁵³ Het effect van CGRP-receptorantagonisten op deze fysiologische processen is nog onbekend. Vooralnog moet het gebruik hiervan tijdens de zwangerschap worden ontraden.

Conclusie

CGRP-receptorantagonisten lijken effectief in de acute behandeling van migraine. De rationale voor de ontwikkeling van CGRP-receptorantagonisten wordt gestaafd door de interactie tussen 'basic science' en ervaringen uit de klinische praktijk, en is in feite een mooi voorbeeld van translationeel medisch onderzoek.

CGRP is betrokken bij de pathogenese van migraine en bevindt zich in alle voor migraine relevante anatomische gebieden, inclusief de meningen, het TGVS en de hersenstamkernen. Uit diermodellen is bekend dat CGRP vrijkomt wanneer het centrale zenuwstelsel wordt gestimuleerd op een manier die waarschijnlijk ook bij migraine bestaat, en dat triptanen deze afgifte remmen. Injecties van CGRP bij migrainepatiënten leiden tot hoofdpijn die klinisch veel weg heeft van migraine. Tijdens een migraineaanval treedt een verhoging van CGRP op, die reversibel is bij gebruik van specifieke antimigrainemedicatie. De effectiviteit van CGRP-receptorantagonisten in de behandeling van migraineaanvallen lijkt vergelijkbaar met die van triptanen. Zowel olcegepant als telcagepant lijkt effectief en veilig in gebruik, maar is nog niet beschikbaar en geregistreerd.

Het is nog niet bekend of CGRP-receptorantagonisten ook effectief zijn als (kortdurende) profylaxe. Los van de vraag of het primaire werkingsmechanisme van CGRP-receptorantagonisten via een centraal neuro-naal of perifeer neurovasculair mechanisme gemedieerd wordt, lijkt de afwezigheid van vasoconstrictieve effecten grote voordelen met zich mee te brengen in de klinische praktijk, met name bij de groep patiënten bij wie triptaangebruik gecontraïndiceerd is vanwege cardiovasculaire comorbiditeit. Daarnaast is het

Een blik op de nabije toekomst

- 1. Migraine is een veelvoorkomend, primair hoofdpijnsyndroom, waarbij triptanen als huidige aanvalsmedicatie veilig en effectief zijn, maar niet altijd tot complete of consistente verlichting van de hoofdpijn leiden.**
- 2. 'Calcitonin gene-related peptide' (CGRP) is een neuropeptide dat vaatverwijding induceert en betrokken is bij de centrale pijntransmissie. Uit diermodel- en humaan onderzoek is bekend dat CGRP een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van migraine.**
- 3. CGRP-receptorantagonisten bleken in fase II- en III-studies even effectief als triptanen in de behandeling van migraine zonder vasoconstrictieve effecten en met minder bijwerkingen.**
- 4. CGRP-receptorantagonisten kunnen in de toekomst een behandeloptie zijn voor patiënten die geen gebruik kunnen maken van triptanen (vanwege een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel), die veel bijwerkingen hebben of die geen goede respons op triptanen hebben.**

mogelijk dat CGRP-receptorblokkade in de toekomst niet alleen bij migraine kan worden toegepast, maar ook bij andere ziekten en pijnsyndromen.

Referenties

1. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM Study. *Neurology* 1999;53:537-42.
2. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24 Suppl 1:9-160.
3. Richter F, Lehmenkuhler A. [Cortical spreading depression (CSD): a neurophysiological correlate of migraine aura]. *Schmerz* 2008;22:544-50.
4. Sanchez-Del-Rio M, Reuter U, Moskowitz MA. New insights into migraine pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 2006;19:294-8.
5. Edvinsson L. CGRP-receptor antagonism in migraine treatment. *Lancet* 2008;372:2089-90.
6. Weiller C, May A, Limmoth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature Med* 1995;1:658-60.
7. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Friston KJ, Ward NS, Frackowiak RS, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol* 2005;62:1270-5.
8. Just S, Arndt K, Doods H. The role of CGRP and nicotinic receptors in centrally evoked facial blood flow changes. *Neurosci Lett* 2005;381:120-4.
9. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 2007;47:1418-26.
10. Shibata M, Hori T, Kiyohara T, Nakashima T. Activity of hypothalamic thermosensitive neurons during cortical spreading depression in the rat. *Brain Res* 1984;308:255-62.
11. Lauritzen M. Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression. *Acta Neurol Scand Suppl* 1987;113:1-40.
12. Leão AA. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1994;7:359-90.
13. Dreier JP, Major S, Manning A, Woitzik J, Drenckhahn C, Steinbrink J, et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain* 2009;132:1866-81.
14. Dohmen C, Sakowitz OW, Fabricius M, Bosche B, Reithmeier T, Ernestus RI, et al. Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence. *Ann Neurol* 2008;63:720-8.
15. Geraud G, Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F. [Positron emission tomographic studies of migraine]. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161:666-70.
16. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang ZH, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Med* 2002;8:136-42.
17. Wahl M, Schilling L, Parsons AA, Kaumann A. Involvement of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and nitric oxide (NO) in the pial artery dilatation elicited by cortical spreading depression. *Brain Res* 1994;637:204-10.
18. Schytz HW, Birk S, Wienecke T, Kruse C, Olesen J, Ashina M. PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain* 2009;132:16-25.
19. Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, Fahrenkrug J, Olesen J, Ashina M. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia* 2008;28:226-36.
20. Schoonman GG, Bakker D, Schmitz N, Van der Geest RJ, Van der Grond J, Ferrari MD, et al. Magnetic resonance angiography of the human middle meningeal artery: implications for migraine. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:918-21.
21. Maassen van den Brink A, Duncker DJ, Saxena PR. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation--a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain* 2009;132:e112.
22. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990;28:183-7.
23. Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, Franceschini M, Codini M, Glioti G, et al. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and

- without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia* 1995;15:384-90.
24. Juhasz G, Zsombok T, Modos EA, Olajos S, Jakab B, Nemeth J, et al. NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release. *Pain* 2003;106:461-70.
25. Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, Nemeth J, Szolcsanyi J, Bagdy G. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia* 2005;25:179-83.
26. Fusayasu E, Kowa H, Takeshima T, Nakaso K, Nakashima K. Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods. *Pain* 2007;128:209-14.
27. Lassen LH, Haderslev P, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002;22:54-61.
28. Petersen KA, Lassen LH, Birk S, Lesko L, Olesen J. BIBN4096BS antagonizes human alpha-calcitonin gene related peptide-induced headache and extracerebral artery dilatation. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:202-13.
29. Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008;70:1304-12.
30. Edvinsson L, Alm R, Shaw D, Rutledge RZ, Koblan KS, Longmore J, et al. Effect of the CGRP receptor antagonist BIBN4096BS in human cerebral, coronary and omental arteries and in SK-N-MC cells. *Eur J Pharmacol* 2002;434:49-53.
31. Storer RJ, Akerman S, Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) modulates nociceptive trigeminovascular transmission in the cat. *Br J Pharmacol* 2004;142:1171-81.
32. Zhang Z, Winborn CS, Marquez de Prado B, Russo AF. Sensitization of calcitonin gene-related peptide receptors by receptor activity-modifying protein-1 in the trigeminal ganglion. *J Neurosci* 2007;27:2693-703.
33. Arulmani U, Maassen van den Brink A, Villalón CM, Saxena PR. Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology. *Eur J Pharmacol* 2004;500:315-30.
34. Poyner DR, Sexton PM, Marshall I, Smith DM, Quirion R, Born W, et al. International Union of Pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and calcitonin receptors. *Pharmacol Rev* 2002;54:233-46.
35. Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology, and therapeutic potentials. *Endocr Rev* 1996;17:533-85.
36. De Hoon JN, Pickkers P, Smits P, Struijker-Boudier HA, Van Bortel LM. Calcitonin gene-related peptide: exploring its vasodilating mechanism of action in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:312-21.
37. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257-70.
38. De Vries P, Villalón CM, Saxena PR. Pharmacological aspects of experimental headache models in relation to acute antimigraine therapy. *Eur J Pharmacol* 1999;375:61-74.
39. Villalón CM, Centurion D, Valdivia LF, De Vries P, Saxena PR. An introduction to migraine: from ancient treatment to functional pharmacology and antimigraine therapy. *Proc West Pharmacol Soc* 2002;45:199-210.
40. Dodick D, Lipton RB, Martin V, Papademetriou V, Rosamond W, Maassen van den Brink A, et al. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache* 2004;44:414-25.
41. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-75.
42. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002;22:633-58.
43. Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, Tijssen CC, Egberts AC. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006;67:1128-34.
44. Iovino M, Feifel U, Yong CL, Wolters JM, Wallenstein G. Safety, tolerability and pharmacokinetics of BIBN 4096 BS, the first selective small molecule calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, following single intravenous administration in healthy volunteers. *Cephalalgia* 2004;24:645-56.
45. Olesen J, Diener H, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350:1104-10.
46. Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonists and migraine: is this a new era? *Neurology* 2008;70:1300-1.
47. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008;372:2115-23.
48. Lennerz JK, Ruhle V, Ceppa EP, Neuhuber WL, Bunnett NW, Grady EF, et al. Calcitonin receptor-like receptor (CLR), receptor activity-modifying protein 1 (RAMP1), and calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactivity in the rat trigeminovascular system: differences between peripheral and central CGRP receptor distribution. *J Comp Neurol* 2008;507:1277-99.
49. Chai W, Mehrotra S, Danser AH, Schoemaker RG. The role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in ischemic preconditioning in isolated rat hearts. *Eur J Pharmacol* 2006;531:246-53.
50. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 1994;117(Pt 3):427-34.
51. Fanciullacci M, Alessandri M, Figini M, Geppetti P, Michelacci S. Increase in plasma calcitonin gene-related peptide from the extracerebral circulation during nitroglycerin-induced cluster headache attack. *Pain* 1995;60:119-23.
52. Goadsby PJ, Edvinsson L. Neuropeptide changes in a case of chronic paroxysmal hemicrania--evidence for trigemino-parasympathetic activation. *Cephalalgia* 1996;16:448-50.
53. Yallampalli C, Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a mediator of vascular adaptations during hypertension in pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9:113-7.