

Neue Therapieoptionen bei Migräne

CGRP-blockierende Substanzen im Blickpunkt

K. Meßlinger¹; M. Dux²

¹Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg;

²Department of Physiology, University of Szeged, Hungary

Schlüsselwörter

Chronische Migräne, Calcitonin gene-related peptide, CGRP-Antagonisten, monoklonale Antikörper

Zusammenfassung

Calcitonin gene-related peptide (CGRP), ein von primären Afferenzen freigesetztes vasoaktives Neuropeptid, steht im Fokus der pharmakologischen Migränetherapie. CGRP hat Wirkungen auf viele zentrale und periphere Funktionen, aber der migränekfördernde Wirkungsmechanismus ist unklar. Derzeitige klinische und experimentelle Therapieprinzipien beruhen auf der Hemmung der CGRP-Freisetzung durch 5-HT_{1B/D}-Agonisten (Triptane) oder der CGRP-Rezeptoren durch nicht peptidische Antagonisten (Gepante). Triptane sind bei einer Reihe von Patienten nicht ausreichend wirksam und können bei zu häufiger Anwendung einen Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch verursachen, während die Weiterentwicklung der Gepante wegen lebertoxischer Nebenwirkungen unterbrochen worden ist. Neue hoffnungsvolle Entwicklungen in der Migränetherapie sind CGRP oder CGRP-rezeptorenblockierende monoklonale Antikörper, die in ersten klinischen Studien bei chronischer und häufiger Migräne geprüft worden sind. In diesem Übersichtsartikel werden die bekannten Wirkungen von CGRP in und außerhalb des trigeminalen Systems beleuchtet und auf dem Hintergrund der therapeutischen Effektivität sowie möglicher Nebenwirkungen bei der Blockierung des CGRP-Systems kritisch diskutiert.

Keywords

Chronic migraine, calcitonin gene-related peptide, CGRP antagonists, monoclonal antibodies

Summary

Pharmacotherapy of migraine pain has largely been focused on calcitonin gene-related peptide (CGRP), a vasoactive neuropeptide mainly released from activated primary afferents. CGRP has multiple effects in different central and peripheral systems but its migraine promoting actions are largely unclear. Current clinical and experimental principles are based on reducing stimulated CGRP release by 5-HT_{1B/D} agonists (triptans) or inhibiting CGRP receptors by non-peptide antagonists (gepants). Triptans are ineffective in a variety of patients and their frequent use may cause medication overuse headache, while further development of gepants has been interrupted due to liver toxic effects. Development and clinical trials of humanized monoclonal antibodies targeting CGRP or its receptors appear promising as a new strategy in the therapy of the growing problem of chronic migraine. This review discusses critically the sites and effects of CGRP receptor activation and inhibition within and outside of the trigeminal system relevant for the efficacy and safety of preventive therapeutic strategies targeting CGRP signaling.

Calcitonin gene-related peptide (CGRP), ein Neuropeptid aus 37 Aminosäuren, entsteht durch alternatives Spleißen bei der Transkription des Calcitoningens (1). Weitere Vertreter der Calcitoninfamilie sind Adrenomedullin (AM) und Amylin (AMY) (2). Die beiden Isoformen von CGRP, alpha-CGRP und beta-CGRP, unterscheiden sich in drei Aminosäuren und werden durch unterschiedliche Gene (CALCA bzw. CALCB) kodiert (3). Auch zwischen verschiedenen Säugetierspezies bestehen nur geringe Unterschiede in der Struktur von CGRP (4). CGRP wird im Nervensystem, dort vor allem in primären Afferenzen, im Gehirn und im kardiovaskulären System exprimiert (5). Im peripheren Nervensystem wird alpha-CGRP von einem großen Teil der primären Afferenzen gebildet, beta-CGRP vorwiegend von Neuronen des enterischen Nervensystems (6). Die höchsten Konzentrationen von CGRP werden im Ganglion trigeminale gefunden (7). CGRP wird Ca²⁺-abhängig bei Aktivierung der Neurone freigesetzt (8) und kann im Blutplasma und im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen werden (9). Die Plasmaspiegel von CGRP zeigen einen deutlichen Tagesrhythmus und steigen mit dem Alter an (6).

CGRP-Rezeptoren sind Heteromere aus drei Proteinen, dem großen Calcitonin receptor-like receptor protein (CLR), dem kleinen Receptor activity modifying protein 1 (RAMP1) und einem intrazellulären Receptor component protein (RCP), welches die Verbindung zur intrazellulären Signaltransduktionskaskade herstellt; durch Aktivierung einer Adenylylzyklase kommt es zum Anstieg der cAMP-Konzentration (10). RAMP-Proteine sind für das Trafficking von CLR zwischen Zytoplasma und Zellmembran notwendig und bestimmen die Ligandenspezifität der Calcitoninrezeptorfamilie (11). CLR zusammen mit

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Karl Meßlinger
Institut für Physiologie und Pathophysiologie
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen
Tel. 09131/8522483, Fax 09131/8522497
karl.messlinger@fau.de

New treatment options for migraine: focus on CGRP blocking substances

Nervenheilkunde 2016; 35: 492–500
eingegangen am: 10. April 2016
angenommen am: 21. April 2016

RAMP1 bildet CGRP-Rezeptoren, zusammen mit RAMP2 oder RAMP3 entstehen Rezeptoren mit hoher Affinität für Adrenomedullin (AM), während die Kombination aus dem Calcitoninrezeptor (CTR) und einem der RAMPs verschiedene Rezeptoren für Amylin (AMY) bildet. CGRP aktiviert dabei den CTR-RAMP1-Komplex ähnlich effizient wie Amylin und hat auch Affinität zum CTR-RAMP3-Komplex (12), kann also auch über diese Amylinrezeptoren wirken (13, 14).

Bindungsstellen für CGRP wurden in vielen Hirnregionen wie dem Nucleus accumbens, der Amygdala und den Basalganglien gefunden, weniger im Thalamus und im Hypothalamus, obwohl diese Areale intensiv von CGRP-immunreaktiven Fasern innerviert werden (15). Umgekehrt weist das Zerebellum kaum CGRP-Immunreaktivität auf, hat aber eine besonders hohe Dichte an CGRP-Bindungsstellen (6) und immunhistochemisch identifizierten CGRP-Rezeptorproteinen (16). RAMP1- und RAMP3-mRNA wurden im Mäusehirn auch in den zirkumventrikulären Organen wie der Area postrema gefunden, die keine intakte Blut-Hirnschranke aufweisen (17). Es ist allerdings eher unwahrscheinlich, dass die niedrigen Plasmaspiegel von zirkulierendem CGRP diese mutmaßlichen Rezeptoren aktivieren können.

Vorkommen und Funktionen von CGRP

Das intrakranielle „trigeminovaskuläre“ System der Hirnhäute, die funktionelle Einheit aus trigeminalen Afferenzen und meningealen Blutgefäßen, gilt als das morphologische Substrat der Kopfschmerzentscheidung. Ein Großteil der trigeminalen Neurone (bis zu 48% beim Menschen) zeigt CGRP-Immunreaktivität (18); eine weitere Anreicherung des Neuropeptids findet sich unter den Neuronen, welche die intrakraniellen Blutgefäße innervieren (19). Meningeale und große intrazerebrale Arterien sind von CGRP-immunreaktiven Nervenfasern dicht innerviert (20, 21). In der Dura mater wird die Mehrzahl der CGRP-immunreaktiven Fasern in der Nähe von meningealen Arterien und den Sinus ge-

funden (22, 23). Die bekannteste Wirkung von CGRP, Relaxation von glatten Gefäßmuskulzellen gefolgt von arterieller Vasodilatation und verstärkter Durchblutung, wurde anhand mehrerer Methoden gemessen, um Aspekte der Kopfschmerzentscheidung zu untersuchen (24–27). CGRP wurde als extrem potenter Vasodilatator humaner zerebraler Arterien beschrieben (28). Vasodilatation intrakranieller Arterien durch CGRP bewirkt allerdings nicht direkt eine Aktivierung des trigeminalen Systems (29).

Im Ganglion trigeminale von Ratte und Mensch ist Immunreaktivität für CGRP und die CGRP-Rezeptorkomponenten CLR und RAMP1 bei einem erheblichen Anteil von Neuronen zu finden, wobei Kolokalisation mit CGRP nur sehr selten vorkommt (18, 30). Außerdem wurde CLR- und RAMP1-Immunreaktivität in Schwannzellen und Satellitenzellen gefunden. Untersuchungen an trigeminalen Zellkulturen wiesen darauf hin, dass CGRP aus Ganglienzellen die umliegenden Satellitenzellen zu Genexpression und Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) anregt (31, 32). Umgekehrt kann der NO-Metabolismus die CGRP-Expression in trigeminalen Ganglienzellen stimulieren (33), CGRP-Rezeptorproteine hochregulieren (34) und so möglicherweise einen Feed-Forward-Prozess induzieren. Auch Transduktionskanäle wie P2X3 (35) und TRPV1 konnten durch Applikation von CGRP hochreguliert werden (36).

Die zentralen Fortsätze der CGRP-immunreaktiven Neurone projizieren hauptsächlich in die äußeren Laminae des spinalen Trigeminuskerns und des Hinterhorns der ersten zervikalen Segmente, die zusammen als trigemino-zervikaler Komplex (TCC) bezeichnet werden (37). Ultrastrukturelle Daten aus dem TCC der Katze zeigen Kontakte zwischen CGRP-immunreaktiven Axonterminalen und dendritischen Faserprofilen (38). Die Projektionsgebiete von CGRP- und CGRP-Rezeptor-immunpositiven Fasern sind weitgehend identisch, aber Zellkörper im TCC zeigen immunhistochemisch weder CGRP- noch CGRP-Rezeptorexpression (30). Wir vermuten deshalb, dass die CGRP-freisetzenden Endigungen auf CGRP-Rezeptor exprimierende Endigungen wirken (39). Mikroiontoporetische Injektionen von

CGRP in den TCC verstärken die Antwort sekundärer Neurone auf Stimulation der Dura mater und auf Glutamininjektion (40), legen also eine Rolle von CGRP bei der synaptischen Transmission im Sinne einer zentralen Sensibilisierung nahe, die auf einer gesteigerten Glutamatausschüttung beruhen könnte.

Bedeutung von CGRP bei Migräne

Migräne ist durch meist schwere, typischerweise einseitige Kopfschmerzattacken charakterisiert, die mit Zeichen sensorischer Übererregbarkeit wie Foto- und Fonophobie und mit vegetativen Störungen wie Übelkeit und Erbrechen einhergehen (41). Die Aura bei Migräne mit Aura wird als der neurologische Ausdruck einer Cortical spreading depression angesehen (42, 43). Inwieweit CGRP mit diesen neurologischen Veränderungen zu tun hat, ist unklar. Es wird in erster Linie als Schlüsselmediator beim Migräneschmerz betrachtet, und dies aus guten Gründen. Erstens wird CGRP bei der Aktivierung intrakranieller Afferenzen freigesetzt, wofür es viele experimentelle Belege gibt (39). Beim Menschen wurde man auf dieses Phänomen aufmerksam, als man höhere Konzentrationen von CGRP im Jugularvenenblut von Patienten nachwies, bei denen das Ganglion trigeminale als Behandlungsversuch einer Trigeminusneuralgie thermokoaguliert wurde (44). Wenige Jahre später wurden auch bei Migräneanfällen erhöhte CGRP-Konzentrationen im Jugularvenenblut beobachtet (45), und neuerdings wird angenommen, dass bei chronischer Migräne (per definitionem mindestens 8 Migränetage bei mindestens 15 Kopfschmerztagen pro Monat) der CGRP-Plasmaspiegel auch interiktal erhöht bleibt (46). Andererseits scheinen Migräne-Patienten besonders empfindlich für CGRP zu sein, denn sie reagieren auf CGRP-Infusionen mit verzögert eintretenden, häufig migräneartigen Kopfschmerzen, während gesunde Vergleichspersonen lediglich vorübergehend leichte Kopfschmerzen bekommen (47, 48). Berechnungen aufgrund von Messungen des regionalen zerebralen Blutflusses und der Blutflussgeschwindig-

keit in der A. cerebri media ergaben jedoch keinen Hinweis auf eine signifikante Vasodilatation bei dieser Behandlung, was gegen die Dilatation von zerebralen Arterien als Ursache des migräneartigen Schmerzes spricht (49).

Die Schlüsselrolle von CGRP bei Migräne wird vor allem dadurch belegt, dass sowohl die Hemmung der CGRP-Freisetzung als auch die Blockade von CGRP-Rezeptoren therapeutisch wirken (50). Die Entwicklung nicht peptidischer CGRP-Rezeptorantagonisten zur Migränetherapie war die logische Konsequenz aus den Erfahrungen mit den 5-HT_{1B/D}-Agonisten Dihydroergotamin und Sumatriptan, deren hemmende Effekte auf die Neuropeptidfreisetzung und die neurogene Entzündung gut untersucht sind (51, 52). Obwohl die Hypothese der neurogenen Entzündung als der entscheidende Mechanismus der Migräneschmerzentsstehung in seiner ursprünglichen Form nicht aufrecht erhalten werden konnte, wird ihr Beitrag zu den pathophysiologischen Vorgängen an meningealen Blutgefäßen heute noch diskutiert (53). CGRP-Rezeptorantagonisten wurden für die klinische Anwendung weiterentwickelt und erreichten klinische Prüfungen bis zur Phase III (54). Der erste klinisch angewandte CGRP-Rezeptorantagonist, BIBN4096BS (55), später als Olcegepant bezeichnet, bestätigte die therapeutische Wirkung der CGRP-Rezeptorhemmung bei Migräne. Die am weitesten fortgeschrittene Entwicklung, das oral verabreichte Telcagepant, wurde in Phase III an einer großen Zahl von Migräne-Patienten getestet und als ähnlich wirksam befunden wie der 5-HT_{1B/D}-Rezeptoragonist Zolmitriptan (56). Die weitere Entwicklung und klinische Anwendung der „Gepante“ wurde aber unterbrochen, weil bei einigen Patienten bei wiederholter Gabe von Telcagepant (zweimal täglich über mehrere Wochen) eine Lebertransaminasenerhöhung auftrat (57). Im Juli 2015 erwarb die Firma Allergan von der Firma Merck die Rechte, die Entwicklung weiterer oral verfügbarer CGRP-Rezeptorantagonisten fortzusetzen, und zwar zur akuten Behandlung der Migräne (MK-1602, klinische Phase II Prüfung abgeschlossen, Phase III für 2016 geplant) und zur Migräneprevention (MK-8031, Phase II geplant).

Wirkungsorte von CGRP und CGRP-Rezeptorhemmung

Es wird angenommen, dass vor allem Blutgefäße der Dura mater und große intrazerebrale Arterien die peripheren Strukturen sind, an denen Kopfschmerzen entstehen, weil die noxische Stimulation dieser Strukturen schmerzhaft ist, während vom Gehirn selbst keine Empfindungen ausgelöst werden können (58). Dies schließt aber nicht aus, dass Vorgänge der Schmerzverarbeitung im Gehirn auch durch CGRP beeinflusst werden. Spezifische Aktivitätsänderungen bei Migräne wurden mit funktioneller Bildgebung nicht nur im spinalen Trigeminuskern, wo CGRP an der synaptischen Transmission beteiligt ist (40), sondern auch in der dorsalen Pons gesehen (59). CGRP-Rezeptorkomponenten und CGRP-Bindungsstellen wurden bei Primaten in den pontinen und anderen Kerngebieten einschließlich der Raphé-Kerne und des Locus coeruleus gefunden, also in Strukturen der absteigenden Hemmung (16, 60). Neurone der thalamischen A11-Kerngruppe, die inhibitorisch auf den trigemino-zervikalen Kernkomplex wirken, sind teilweise CGRP-immunpositiv (61). Vor kurzem wurde gezeigt, dass durch iontophoretische Injektion von CGRP-Rezeptorantagonisten in das periaquäduktale Grau der Ratte die Antworten von Neuronen im TCC auf meningeale Stimulation gehemmt werden (62). Es gibt also zentrale Wirkungen von CGRP, die bei der Schmerzverarbeitung eine Rolle spielen können, aber sie liegen alle innerhalb der Blut-Hirnschranke und können durch CGRP-Rezeptorantagonisten kaum erreicht werden. In einer eleganten PET-Studie mit einem hirngängigen radioaktiven Tracer, [¹¹C]MK-4232, der an CGRP-Rezeptoren bindet, wurde beim Rhesusaffen und beim Menschen der Rezeptorbesatz mit und ohne vorherige Gabe des CGRP-Rezeptorantagonisten Telcagepant berechnet (63). Aus diesen Berechnungen ging hervor, dass die zentralen CGRP-Rezeptoren zu 4% bis 10% von Telcagepant besetzt sind, wenn dieses in klinischer Dosierung verabreicht wurde. Dieser Anteil wurde von den Autoren als zu wenig erachtet, als dass man damit zentrale Effekte einer CGRP-Rezeptorhemmung erklären könne.

Andererseits sprechen viele experimentelle Daten gegen einen akuten antinozeptiven Effekt von CGRP-Rezeptorantagonisten in peripheren Geweben. Die peripheren Axone meningealer Afferenzen sind nicht immunreaktiv für CGRP-Rezeptoren, wohl aber die in den spinalen Trigeminuskern projizierenden zentralen Fortsätze (30, 60, 64). Die lokale Gabe von CGRP auf die Dura mater führte weder zur Aktivierung noch Sensibilisierung von meningealen Afferenzen oder spinalen Neuronen mit afferentem Zustrom aus der Dura mater (29, 65). Die durch noxische Stimulation ausgelöste Fos-Expression im spinalen Trigeminuskern der Ratte konnte durch den CGRP-Rezeptorantagonisten Olcegepant gehemmt werden, nicht jedoch die Phosphorylierung der extrazellulär regulierten Rezeptorkinase (ERK) im Ganglion trigeminale, was ebenfalls eher für eine zentrale denn für eine periphere Wirkung der CGRP-Rezeptorhemmung spricht (66). Kürzlich wurde vermutet, dass das Ganglion trigeminale, das außerhalb der Blut-Hirnschranke liegt, ein Ort der CGRP-Rezeptorhemmung sein könnte (67), aber weder die Injektion von CGRP noch von Olcegepant direkt in das Ganglion bewirkte signifikante Aktivitätsänderungen von spinalen trigeminalen Neuronen mit afferentem Zustrom aus den Meningen (68).

Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist der Zeitverlauf der Effekte. Die CGRP-Wirkung kultivierter trigeminaler Ganglienzellen auf Satellitenzellen (Förderung der NO-Produktion) und die positive Rückwirkung auf die CGRP-Expression haben Latenzen von Stunden und beinhalten Genexpressionsvorgänge (31–33). Diese langsamen Wirkungen erinnern an die verzögert einsetzenden Kopfschmerzen von Migräne-Patienten nach Infusion von CGRP (47, 48).

Eine weitere Möglichkeit für periphere CGRP-Wirkungen betrifft nicht neuronale Strukturen. Neben den Blutgefäßen, die für die nozizeptiven Wirkungen kaum in Frage kommen, wurden CGRP-Rezeptoren bei der Ratte auch auf mononukleären Zellen und Mastzellen der Dura mater gefunden (30, 69). CGRP bewirkt in hohen Konzentrationen Histaminfreisetzung aus der Dura mater, was für die Degranulation von Mastzellen spricht (70), und dieser Vor-

gang kann meningeale Nozizeptoren verzögert aktivieren (71). Es wäre zu untersuchen, ob und wie effektiv Mastzelldegranulation als Element der neurogenen Entzündung (72, 73) oder weitere daraus hervorgehende Wirkungen wie die Aktivierung des Reninangiotensinsystems (74) zur Kopfschmerzentsstehung beitragen.

Wirkungen außerhalb des trigeminalen Systems

Fast alle arteriellen Blutgefäße einschließlich der Koronararterien sind von CGRP sezernierenden Nervenfasern umgeben, was auf eine bedeutende Rolle bei der kardiovaskulären Regulation hinweist (75–77). Deshalb wurden bei den klinischen Sicherheitsprüfungen von Substanzen, die das CGRP-Signalsystem tangieren, in erster Linie kardiovaskuläre Tests vorgenommen. Obwohl die systemische Gabe von CGRP unter experimentellen Bedingungen bei der Ratte den Blutdruck senkt (78), scheint es keinen entscheidenden Einfluss auf die physiologische Blutdruckregulation zu haben, denn weder Herzfrequenz noch systemischer Blutdruck zeigten signifikante Veränderungen bei Gabe von CGRP-Rezeptorantagonisten (79, 80).

CGRP-immunreaktive Afferenzen wurden im Knochenmark und anderen immunmodulierenden Organen wie Thymus, Milz, Lymphknoten und Gastrointestinaltrakt gefunden (81, 82). CGRP kann aber neben Immunzellen mutmaßlich auch von anderen Zellen wie Endothelzellen, Adipozyten und Keratinozyten produziert werden (83–87). Auch CGRP-Rezeptorproteine werden, abgesehen von der glatten Gefäßmuskulatur, in vielen peripheren Geweben gebildet. So sind das Gastrointestinalsystem, der juxtaglomeruläre Apparat der Niere und die Langerhans-Inseln des Pankreas mögliche Ziele von CGRP-Wirkungen (88, 89). CGRP-Rezeptorkomponenten werden außerdem auch von vielen hämatopoetischen Zelltypen wie Lymphozyten, dendritischen Zellen, Mastzellen und Makrophagen exprimiert (90). CGRP übt deshalb komplexe immunmodulatorische Effekte aus, beeinflusst die Zytokinproduktion in Lymphozyten, die Antigenpräsentation von dendritischen Zellen (90), Adhäsion und

Beweglichkeit verschiedener Leukozyten (91) und Degranulation von Mastzellen (92). CGRP scheint damit auch ein Schlüsselmediator bei der Kommunikation zwischen Neuronen und Immunzellen zu sein.

Mögliche protektive Effekte

In den letzten Jahren verdichten sich die Befunde, dass CGRP außerhalb des trigeminalen Systems unter pathophysiologischen Umständen protektive Funktionen hat. CGRP könnte ein endogener Schutzfaktor bei ischämischen Herzattacken sein (93). Kardioprotektion durch ischämische Präkonditionierung ist bei diabetischen Mäusen mit defizientem CGRP-System vermindert (94). CGRP ist auch protektiv bei einer Reihe anderer Organe wie Gastrointestinalsystem, Niere und Gehirn (95, 96). CGRP fördert die Sekretion von Substanzen, welche die Magensäuresekretion hemmen und Reparaturvorgänge unterstützen (97). Bei einer experimentellen Hepatitis an der Maus nahm die intrahepatische Expression von CGRP-Rezeptoren zu und die Konzentration von CGRP ab. Die Vorbehandlung mit CGRP schützte die Mäuse vor dem LPS-induzierten Leberschaden durch Suppression proinflammatorischer Zytokine (98).

Die Inaktivierung von CGRP-gesteuerten Regulationsvorgängen könnte zur verminderten Produktion hämatopoetischer Zellen und zu defizienter Abwehrfunktion führen (99), und eine langdauernde Unterdrückung des CGRP-Signalsystems könnte vitale Funktionen der Immunabwehr beeinträchtigen, wenn diese besonders gefordert sind. Eine permanente Hemmung des CGRP-Signalsystems könnte auch Mechanismen der Gewebereparatur und Wundheilung betreffen. Die Neuropeptide sensorischer Nervenfasern einschließlich CGRP fördern nämlich die Proliferation von Fibroblasten und Keratinozyten und verstärken die Aktivierung von Matrixmetalloproteasen in menschlicher Haut (100). Die Angiogenese und Wundheilung ist bei CGRP-defizienten Mäusen erheblich reduziert, was mit einer verminderten Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors einhergeht (101).

Zukünftige Entwicklungen der Migränetherapie

Triptane und unspezifische Schmerztherapeutika wie nicht steroidale antiinflammatorische Wirkstoffe oder Kombinationen aus beiden sind nach Metaanalysen bei einem Drittel der Migräne-Patienten nicht oder nicht ausreichend wirksam (102–104), dennoch werden sie nach wie vor als Mittel der ersten Wahl empfohlen (105). Ein zunehmendes Problem stellt die chronische Migräne dar, häufig als Ergebnis von Medikamentenübergebrauch (106). Da prophylaktisch wirkende Medikamente bei diesen Patienten kaum wirksam sind (107), werden neue Optionen dringend benötigt. Im Hinblick auf die Schlüsselfunktion von CGRP und die Erfahrungen mit CGRP-Rezeptorantagonisten bei der Migränetherapie wurden neue präventive Strategien vorgeschlagen, die in das CGRP-Signalsystem eingreifen. Diese werden derzeit experimentell und klinisch getestet.

Spiegelbildliche RNA-Oligonukleotide (Spiegelmere)

Spiegelmere sind einsträngige RNA-Oligonukleotide, die aus L-RNA-Molekülen bestehen, deshalb resistent gegenüber RNasen sind und im Körper praktisch nicht abgebaut, sondern nur renal eliminiert werden. Zunächst werden durch einen mehrstufigen Selektionsprozess aus einer großen Bibliothek von D-RNA-Oligonukleotiden einzelne Moleküle selektiert, die aufgrund ihrer Molekülstruktur eine besonders große Affinität für das CGRP-Molekül in seiner nicht natürlich vorkommenden D-Form zeigen. Diese Oligonukleotide werden dann sequenziert und ihre Spiegelform aus L-RNA-Molekülen synthetisiert, sodass sie schließlich CGRP in seiner natürlichen L-RNA-Form binden (108). Das spezifisch CGRP-bindende Spiegelmer NOX-C89 (Molekulargewicht etwa 14 kDa) wurde an Tiermodellen zur Untersuchung von CGRP-Wirkungen auf intrakranielle Gefäße verwendet. Topisch und systemisch appliziertes NOX-C89 hemmte den neurogenen (elektrisch evozierten) meningealen Blutfluss (109) und in Myografieexperimenten den relaxierenden Effekt von alpha-CGRP auf intrazerebrale Arterien,

wenn es von außen appliziert wurde (110). Luminale Gabe von NOX-C89 hatte keinen signifikanten Effekt, was die intakte Blut-Hirnschranke der zerebralen Arterien für derart große Moleküle bestätigt. Ein neues CGRP-bindendes Spiegelmer, NOX-L41, mit einer Plasmahalbwertszeit von 8 Stunden hemmte die neurogene Plasmaextravasation für mindestens 18 Stunden (111).

CGRP- oder CGRP-rezeptor-bindende Antikörper

Die Wirkungen CGRP-bindender Antikörper wurden zunächst in präklinischen Experimenten an Ratten geprüft. Ein humanisierter CGRP-bindender monoklonaler Antikörper von Rinat® Neuroscience hemmte den muskelrelaxierenden Effekt von alpha-CGRP auf isolierte zerebrale Arterien (110). Zwei Antikörper von Rinat® aus der Maus (MuMab 4901, MuMab 7E9) hemmten den durch elektrische Stimulation ausgelösten Blutflussanstieg und die neurogene Entzündung von meningealen Arterien etwa so stark wie der CGRP-Antagonist Olcegepant (300 µg/kg), zwar mit langsam einsetzender Wirkung, aber langer Wirkdauer von mindestens einer Woche (112). MuMab 4901 (30 mg/kg) hatte keinen signifikanten Effekt auf Herzfrequenz oder Blutdruck bei wachen Tieren.

Vier biotechnologisch humanisierte monoklonale Antikörper sind unter klinischer Prüfung bei Patienten mit episodischer und chronischer Migräne, drei unter ihnen (ALD403 von Alder Biopharmaceuticals; LY2951742 von Eli Lilly; TEV-48125 von Teva, vormals LBR-101 von Labrys) sind gegen humanes CGRP gerichtet, einer (AMG 334 von Amgen) gegen CGRP-Rezeptoren (113–116). ALD403 ist ein selektiver anti-CGRP IgG-Antikörper mit einer Größe von etwa 150 kDa, der in B-Zellen von Kaninchen gezogen wurde. Er bindet mit hoher Potenz ($K_d < 20$ pM) an alpha- und beta-CGRP und hat eine Plasmahalbwertszeit von 31 Tagen. In einer explorativen randomisierten multizentrischen Phase-II-Doppelblindstudie wurden 163 Patienten beiderlei Geschlechts (18–55 Jahre) rekrutiert, die seit mindestens einem Jahr an Migräne litten und 5 bis 14 Migränetage im Vormonat hatten (113). Die Hälfte von ihnen erhielt eine Einzeldosis von 1000 mg

ALD403 i.v., die andere Hälfte Placebo. Die Anzahl der Kopfschmerzstage in den folgenden 5 bis 8 Wochen verminderte sich in der Verum-Gruppe um $5,6 \pm 3,0$ im Vergleich zu $4,6 \pm 3,6$ in der Placebo-Gruppe, was mit $p = 0,03$ signifikant unterschiedlich war. Die Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen in den beiden Gruppen war in etwa gleich.

LY2951742 bindet selektiv und mit hoher Potenz ($K_d = 30$ pM) an CGRP und besitzt eine Plasmahalbwertszeit von etwa 28 Tagen. Dieser Wert passt gut zu Messungen an nicht humanen Primaten und Versuchspersonen, bei denen durch eine einzige intravenöse Gabe von LY2951742 die neurogene (durch Capsaicin gesteigerte) Hautdurchblutung bis zu 29 Tagen verringert war (117). Nach einer klinischen Phase-I-Studie, in der subkutane Injektionen von bis zu 600 mg gut vertragen wurden, wurde eine randomisierte doppelblinde Phase-II-Studie an Migräne-Patienten mit 5 bis 14 Migränetagen pro Monat durchgeführt (114). 107 Patienten erhielten eine subkutane Dosis von 150 mg LY2951742 jede zweite Woche für 3 Monate, 110 Patienten Vehikel mit dem gleichen Schema. Die Zahl der Migränetage verminderte sich nach 12 Wochen um 4,2 in der Verum-Gruppe im Vergleich zu 3,0 in der Vehikel-Gruppe, der Unterschied war signifikant ($p = 0,003$). Nebenwirkungen an der Injektionsstelle wie Schmerzen und Rötung, Infektionen der Luftwege und Leibscherzen waren etwas häufiger als in der Vehikel-Gruppe.

TEV-48125 ist der dritte voll humanisierte monoklonale IgG-Antikörper. Der Antikörper bindet selektiv an beide Isoformen von CGRP und hat eine Plasmahalbwertszeit von 45 Tagen. Vorklinische Experimente umfassten Blutflussmessungen an der Dura mater der Ratte und Sicherheitsprüfungen bei Ratten und Affen von über drei Monaten (118). Die Sicherheit und Verträglichkeit von TEV-48125 bei i.v.-Dosen von 0,2 bis 2000 mg wurde an 94 gesunden Personen versus 45 Personen mit Placebo verglichen (119). Leichte Nebenwirkungen traten bei etwa 20% der Personen in beiden Gruppen auf. In einer weiteren Studie an 31 Frauen waren keine wesentlichen Änderungen des Blutdrucks, der Herzfrequenz oder anderer Parameter im

Elektrokardiogramm nach TEV-48125 in einer Dosis bis zu 2000 mg feststellbar (120). Mittlerweile gibt es zwei publizierte randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien der Phase IIb an Patienten beiderlei Geschlechts (18–65 Jahre) mit häufiger Migräne (8–14 Migränetage pro Monat) bzw. mit chronischer Migräne, die dreimal im Abstand von 28 Tagen subkutane Injektionen von TEV-48125 in unterschiedlichen Dosierungen bzw. Placebo erhielten (116, 121). Bei der erstgenannten Studie an 297 Teilnehmern war nach 9 bis 12 Wochen die Zahl der Migränetage in der Placebo-Gruppe um $3,5 \pm 5,4$, nach 225 mg TEV-48125 um $6,3 \pm 5,4$ und nach 675 mg TEV-48125 um $6,3 \pm 5,4$ vermindert, was einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,0001$) gegenüber Placebo ergab. Bei der Anzahl der Kopfschmerzstage verhielten sich die Zahlen ähnlich. Unerwünschte Nebenwirkungen wurden dabei in allen Gruppen von etwa der Hälfte der Patienten berichtet. In der zweiten Studie an 264 chronischen Migräne-Patienten war 9 bis 12 Wochen nach Behandlung mit 675 mg und zweimal 225 mg TEV-48125 die Anzahl der Kopfschmerz-Stunden um etwa 60 ± 80 pro Woche und nach dreimal 900 mg TEV-48125 um etwa 68 ± 79 gegenüber Placebo mit 37 ± 79 Stunden verringert, ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). Nebenwirkungen (z. B. Schmerzen und Jucken der Injektionsstelle) traten etwas weniger häufig auf als in der ersten Studie, ernsthafte Nebenwirkungen gab es nicht.

AMG 334 ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität ($K_d = 25$ pM) an CGRP-Rezeptoren bindet, ohne dass er agonistische Aktivität aufweist. Es gibt noch keine Vollpublikation über seine Wirkung gegen Migräne, aber Informationen dazu wurden am Kongress der International Headache Society 2015 in Valencia mitgeteilt (115). In einer Phase-II-Doppelblindstudie an 483 Patienten mit episodischer Migräne wurde eine von drei Dosierungen von AMG 334 oder Placebo verabreicht. Die Anzahl der monatlichen Migränetage verminderte sich nach der Gabe von AMG 334 in der höchsten Dosis von 70 mg für 12 Wochen um 3,4 und nach Placebo um 2,3 (statistisch unterschiedlich mit $p = 0,02$). Die 50% Responderrate war höher in der

AMG-334-Gruppe, und die Patienten gebrauchten signifikant weniger Schmerzmittel ($p = 0,004$). Das Verträglichkeitsprofil war ähnlich wie bei Placebo.

Schlussfolgerungen und Fragen

Die besprochenen Antikörper waren alle hinsichtlich der Abnahme der Migränetage bei chronischer bzw. episodischer Migräne besser als Placebo. Dies zeigt, dass die Blockade des CGRP-Signalsystems Migräneanfälle verhindern kann. Aufgrund der biologischen Variabilität ist der Erfolg dieser Behandlungsstrategie bei den Patienten sehr unterschiedlich (Standardabweichungen). Eine Herausforderung in der Zukunft wäre herauszufinden, welche der Patienten auf die Behandlung am ehesten ansprechen, was vielleicht von einem bestimmten genetischen Profil abhängt.

Sowohl der Mechanismus als auch der Wirkungsort der CGRP-/CGRP-Rezeptorhemmung sind ungeklärt. Eine direkte antinozizeptive Wirkung bei CGRP-Rezeptorhemmung ist im spinalen Trigeminuskern nachgewiesen. Lokale CGRP-Gabe verstärkt dort die synaptische Übertragung und Hemmung von CGRP-Rezeptoren schwächt diese ab. Es ist aber unwahrscheinlich, dass die großen Antikörper oder Spiegelmerer ohne Weiteres durch die Blut-Hirnschranke treten können, wobei diese Annahme allerdings nur für die akute Wirkung gilt und bei Langzeitgabe durchaus ungünstig sein könnte. Die Transzytose von IgG-Antikörpern durch die Blut-Hirnschranke ist nämlich prinzipiell möglich (122), und manchmal funktioniert dieser Transport unidirektional in Richtung Gehirn (123). So scheint es sogar möglich, dass sich Antikörper im ZNS anhäufen und dort das CGRP-Signalsystem beeinflussen. Eine sorgfältige Analyse der Vorgänge Wochen und Monate nach der Gabe von monoklonalen Antikörpern wäre somit sehr sinnvoll, um diese Frage zu beantworten.

Wenn es aber sicher ist, dass die Antikörper keine Veränderungen im ZNS bewirken, sollte man die peripheren Mechanismen genauer untersuchen, weil die Funktionen vieler Organe unter der Kontrolle von CGRP stehen. Obwohl zirkulie-

Fazit für die Praxis

Triptane und unspezifische Schmerzmittel sind bei einem Teil der Migräne-Patienten nicht ausreichend wirksam. Ein zunehmendes Problem stellt die chronische Migräne dar. Aus diesen Gründen werden neue Therapieoptionen dringend benötigt. Präventive Strategien, die in das CGRP-Signalsystem eingreifen, nämlich Antikörper gegen CGRP oder CGRP-Rezeptoren, werden experimentell und klinisch getestet. Sie sind bei häufiger und chronischer Migräne hinsichtlich der Reduktion der Migränetage eindeutig wirksam, wobei es große individuelle Unterschiede gibt. Ein kardiovaskuläres Risiko scheint nicht zu bestehen. Die Ergebnisse bestätigen die früher gewonnene Vorstellung, dass CGRP ein Schlüsselmediator bei Migräne ist. Die Auswirkungen einer andauernden Blockade des CGRP-Systems auf andere Körperfunktionen müssen allerdings noch untersucht werden.

rendes CGRP offensichtlich keine kardiovaskulären Wirkungen hat, sollte man Wirkungen in den Geweben erwarten, wo wesentlich höhere Konzentrationen von CGRP auftreten. Weiterhin stellt sich die Frage nach dem Wirkungsmechanismus, ob etwa CGRP-Antikörper verhindern, dass CGRP an den Rezeptor bindet, oder ob die CGRP-Bindung z. B. bewirkt, dass CGRP-Rezeptoren abgebaut werden oder das Trafficking von CGRP-Rezeptoren blockiert wird, sodass Rezeptormoleküle nicht mehr in die Membran eingebaut werden können und funktionelle CGRP-Rezeptoren bilden.

Danksagung

Die wissenschaftlichen Arbeiten der Autoren wurden durch die Humboldt-Stiftung (Reisestipendium an M.D.) und durch das FP7-Programm der EU (Nr. 602633, EUROHEADPAIN) unterstützt. Die vorliegende Übersichtsarbeit ist eine modifizierte deutsche Fassung unseres Artikels in *Drugs of the Future* 2015; 40(9): 589–599 Copyright© 2015–2016 Prous Science, S.A.U. or its licensors. All rights reserved. DOI:10.1358/dof2015.040.09.2383047.

Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur

1. Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 1982; 298: 240–244.
2. Wimalawansa SJ. Amylin, calcitonin gene-related peptide, calcitonin, and adrenomedullin: a peptide superfamily. *Crit Rev Neurobiol* 1997; 11: 167–239.
3. Amara SG, Arriza JL, Leff SE, Swanson LW, Evans RM, Rosenfeld MG. Expression in brain of a messenger RNA encoding a novel neuropeptide homologous to calcitonin gene-related peptide. *Science* 1985; 229: 1094–1097.
4. Zaidi M, Moonga BS, Bevis PJ, Bascal ZA, Breimer LH. The calcitonin gene peptides: biology and clinical relevance. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1990; 28: 109–174.
5. Wimalawansa SJ, Emson PC, MacIntyre I. Regional distribution of calcitonin gene-related peptide and its specific binding sites in rats with particular reference to the nervous system. *Neuroendocrinology* 1987; 46: 131–136.
6. Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology, and therapeutic potentials. *Endocr Rev* 1996; 17: 533–585.
7. Zaidi M, Breimer LH, MacIntyre I. Biology of peptides from the calcitonin genes. *Q J Exp Physiol Camb Engl* 1987; 72: 371–408.
8. Lundberg JM, Franco-Cereceda A, Alving K, Delay-Goyet P, Lou YP. Release of calcitonin gene-related peptide from sensory neurons. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 657: 187–193.
9. Wimalawansa SJ, Macintyre I. The presence of calcitonin gene-related peptide in human cerebrospinal fluid. *Brain* 1987; 110: 1647–1655.
10. Evans BN, Rosenblatt MI, Mnayer LO, Oliver KR, Dickerson IM. CGRP-RCP, a novel protein required for signal transduction at calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin receptors. *J Biol Chem* 2000; 275: 31438–31343.
11. McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, Wise A, Brown J, Thompson N et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature* 1998; 393: 333–339.
12. Hay DL, Poyner DR, Sexton PM. GPCR modulation by RAMPs. *Pharmacol Ther* 2006; 109: 173–197.
13. Hay DL. What makes a CGRP2 receptor? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 963–971.
14. Walker CS, Eftekhari S, Bower RL, Wilderman A, Insel PA, Edvinsson L et al. A second trigeminal CGRP receptor: function and expression of the AMY1 receptor. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2: 595–608.
15. van Rossum D, Hanisch UK, Quirion R. Neuroanatomical localization, pharmacological characterization and functions of CGRP, related peptides and their receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 1997; 21: 649–678.

16. Ma W, Chabot J-G, Powell KJ, Jhamandas K, Dickerson IM, Quirion R. Localization and modulation of calcitonin gene-related peptide-receptor component protein-immunoreactive cells in the rat central and peripheral nervous systems. *Neuroscience* 2003; 120: 677–694.
17. Ueda T, Ugawa S, Saishin Y, Shimada S. Expression of receptor-activity modifying protein (RAMP) mRNAs in the mouse brain. *Brain Res Mol Brain Res* 2001; 93: 36–45.
18. Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, Kane SA, Tajti J, Edvinsson L. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience* 2010; 169: 683–696.
19. O'Connor TP, van der Kooy D. Pattern of intracranial and extracranial projections of trigeminal ganglion cells. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1986; 6: 2200–2207.
20. Edvinsson L, Ekman R, Jansen I, McCulloch J, Uddman R. Calcitonin gene-related peptide and cerebral blood vessels: distribution and vasomotor effects. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7: 720–728.
21. Messlinger K, Hanesch U, Baumgärtel M, Trost B, Schmidt RF. Innervation of the dura mater encephali of cat and rat: ultrastructure and calcitonin gene-related peptide-like and substance P-like immunoreactivity. *Anat Embryol (Berl)* 1993; 188: 219–237.
22. Keller JT, Marfurt CF. Peptidergic and serotonergic innervation of the rat dura mater. *J Comp Neurol* 1991; 309: 515–534.
23. Strassman AM, Weissner W, Williams M, Ali S, Levy D. Axon diameters and intradural trajectories of the dural innervation in the rat. *J Comp Neurol* 2004; 473: 364–376.
24. Dux M, Rosta J, Sántha P, Jancsó G. Involvement of capsaicin-sensitive afferent nerves in the proteinase-activated receptor 2-mediated vasodilatation in the rat dura mater. *Neuroscience* 2009; 161: 887–894.
25. Gupta S, Akerman S, van den Maagdenberg AMJM, Saxena PR, Goadsby PJ, van den Brink AM. Intravital microscopy on a closed cranial window in mice: a model to study trigeminovascular mechanisms involved in migraine. *Cephalalgia* 2006; 26: 1294–1303.
26. Kurosawa M, Messlinger K, Pawlak M, Schmidt RF. Increase of meningeal blood flow after electrical stimulation of rat dura mater encephali: mediation by calcitonin gene-related peptide. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 1397–1402.
27. Williamson DJ, Hargreaves RJ, Hill RG, Shephard SL. Intravital microscope studies on the effects of neurokinin agonists and calcitonin gene-related peptide on dural vessel diameter in the anaesthetized rat. *Cephalalgia* 1997; 17: 518–524.
28. Jansen-Olesen I, Mortensen A, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide is released from capsaicin-sensitive nerve fibres and induces vasodilatation of human cerebral arteries concomitant with activation of adenylyl cyclase. *Cephalalgia* 1996; 16: 310–316.
29. Levy D, Burstein R, Strassman AM. Calcitonin gene-related peptide does not excite or sensitize meningeal nociceptors: implications for the pathophysiology of migraine. *Ann Neurol* 2005; 58: 698–705.
30. Lennerz JK, Rühle V, Ceppa EP, Neuhuber WL, Bunnett NW, Grady EF et al. Calcitonin receptor-like receptor (CLR), receptor activity-modifying protein 1 (RAMPI), 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: 1277–1299.
31. Vause CV, Durham PL. Calcitonin gene-related peptide differentially regulates gene and protein expression in trigeminal glia cells: findings from array analysis. *Neurosci Lett* 2010; 473: 163–167.
32. Li J, Vause CV, Durham PL. Calcitonin gene-related peptide stimulation of nitric oxide synthesis and release from trigeminal ganglion glial cells. *Brain Res* 2008; 1196: 22–32.
33. Bellamy J, Bowen EJ, Russo AF, Durham PL. Nitric oxide regulation of calcitonin gene-related peptide gene expression in rat trigeminal ganglia neurons. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 2057–2066.
34. Seiler K, Nusser JI, Lennerz JK, Neuhuber WL, Messlinger K. Changes in calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor component and nitric oxide receptor (sGC) immunoreactivity in rat trigeminal ganglion following glyceroltrinitrate pretreatment. *J Headache Pain* 2013; 14: 74.
35. Simonetti M, Giniatullin R, Fabbretti E. Mechanisms mediating the enhanced gene transcription of P2X3 receptor by calcitonin gene-related peptide in trigeminal sensory neurons. *J Biol Chem* 2008; 283: 18743–18752.
36. Chatchaisak D, Srikiatkachorn A, Maneesri-Grand S, Govitrapong P, Chetsawang B. The role of calcitonin gene-related peptide on the increase in transient receptor potential vanilloid-1 levels in trigeminal ganglion and trigeminal nucleus caudalis activation of rat. *J Chem Neuroanat* 2013; 47: 50–56.
37. Tashiro T, Takahashi O, Satoda T, Matsushima R, Uemura-Sumi M, Mizuno N. Distribution of axons showing calcitonin gene-related peptide and/or substance P-like immunoreactivity in the sensory trigeminal nuclei of the cat. *Neurosci Res* 1991; 11: 119–133.
38. Henry MA, Nousek-Goebl NA, Westrum LE. Light and electron microscopic localization of calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in lamina II of the feline trigeminal pars caudalis/medullary dorsal horn: a qualitative study. *Synapse* 1993; 13: 99–107.
39. Messlinger K, Fischer MJM, Lennerz JK. Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. *Keio J Med* 2011; 60: 82–89.
40. Storer RJ, Akerman S, Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) modulates nociceptive trigeminovascular transmission in the cat. *Br J Pharmacol* 2004; 142: 1171–1181.
41. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2015; 35: 6619–6629.
42. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002; 8: 136–142.
43. Eikermann-Haerter K, Negro A, Ayata C. Spreading depression and the clinical correlates of migraine. *Rev Neurosci* 2013; 24: 353–363.
44. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988; 23: 193–196.
45. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33: 48–56.
46. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 2013; 81: 1191–1196.
47. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002; 22: 54–61.
48. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia* 2010; 30: 1179–1186.
49. Lassen LH, Jacobsen VB, Haderslev PA, Sperling B, Iversen HK, Olesen J et al. Involvement of calcitonin gene-related peptide in migraine: regional cerebral blood flow and blood flow velocity in migraine patients. *J Headache Pain* 2008; 9: 151–157.
50. Edvinsson L, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacol Ther* 2012; 136: 319–333.
51. Buzzi MG, Carter WB, Shimizu T, Heath H, Moskowitz MA. Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigeminal ganglion. *Neuropharmacology* 1991; 30: 1193–1200.
52. Buzzi MG, Moskowitz MA. Evidence for 5-HT_{1B/1D} receptors mediating the antimigraine effect of sumatriptan and dihydroergotamine. *Cephalalgia* 1991; 11: 165–168.
53. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol* 2009; 8: 679–690.
54. Bigal ME, Walter S, Rapoport AM. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine current understanding and state of development. *Headache* 2013; 53: 1230–1244.
55. Doods H, Hallermayer G, Wu D, Entzeroth M, Rudolf K, Engel W et al. Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 420–423.
56. 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: 2115–2123.
57. Moore EL, Salvatore CA. Targeting a family B GPCR/RAMP receptor complex: CGRP receptor antagonists and migraine. *Br J Pharmacol* 2012; 166: 66–78.
58. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache: pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg* 1940; 1: 813–856.
59. Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs

- predicts migraine attacks. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2011; 31: 1937–1943.
60. Eftekhari S, Gaspar RC, Roberts R, Chen T-B, Zeng Z, Villarreal S et al. Localization of CGRP receptor components and receptor binding sites in rhesus monkey brainstem: A detailed study using in situ hybridization, immunofluorescence and autoradiography. *J Comp Neurol* 2016; 524: 90–118.
 61. Charbit AR, Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Neurons of the dopaminergic/calculonin gene-related peptide A11 cell group modulate neuronal firing in the trigeminocervical complex: an electrophysiological and immunohistochemical study. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2009; 29: 12532–12541.
 62. Pozo-Rosich P, Storer RJ, Charbit AR, Goadsby PJ. Periaqueductal gray calcitonin gene-related peptide modulates trigeminovascular neurons. *Cephalalgia* 2015; 35: 1298–1307.
 63. Hostetler ED, Joshi AD, Sanabria-Bohórquez S, Fan H, Zeng Z, Purcell M et al. In vivo quantification of calcitonin gene-related peptide receptor occupancy by telcagepant in rhesus monkey and human brain using the positron emission tomography tracer [¹¹C]MK-4232. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 347: 478–486.
 64. Eftekhari S, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its receptor components in human and rat spinal trigeminal nucleus and spinal cord at C1-level. *BMC Neurosci* 2011; 12: 112.
 65. Fischer MJM, Koulchitsky S, Messlinger K. The nonpeptide calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096BS lowers the activity of neurons with meningeal input in the rat spinal trigeminal nucleus. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2005; 25: 5877–5883.
 66. Sixt M-L, Messlinger K, Fischer MJM. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist olcegepant acts in the spinal trigeminal nucleus. *Brain J Neurol* 2009; 132: 3134–3141.
 67. Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 193–199.
 68. Covasala O, Stirn SL, Albrecht S, De Col R, Messlinger K. Calcitonin gene-related peptide receptors in rat trigeminal ganglion do not control spinal trigeminal activity. *J Neurophysiol* 2012; 108: 431–440.
 69. Eftekhari S, Warfvinge K, Blixt FW, Edvinsson L. Differentiation of nerve fibers storing CGRP and CGRP receptors in the peripheral trigeminovascular system. *J Pain Off J Am Pain Soc* 2013; 14: 1289–1303.
 70. Schwenger N, Dux M, de Col R, Carr R, Messlinger K. Interaction of calcitonin gene-related peptide, nitric oxide and histamine release in neurogenic blood flow and afferent activation in the rat cranial dura mater. *Cephalalgia* 2007; 27: 481–491.
 71. Levy D, Burstein R, Kainz V, Jakubowski M, Strassman AM. Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache. *Pain* 2007; 130: 166–176.
 72. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993; 43 (Suppl 3): S16–20.
 73. Theoharides TC, Donelan J, Kandere-Grzybowska K, Konstantinidou A. The role of mast cells in migraine pathophysiology. *Brain Res Brain Res Rev* 2005; 49: 65–76.
 74. Ba'albaki H, Rapoport A. Mast cells activate the renin angiotensin system and contribute to migraine: a hypothesis. *Headache* 2008; 48: 1499–1505.
 75. Bell D, McDermott BJ. Calcitonin gene-related peptide in the cardiovascular system: characterization of receptor populations and their (patho)physiological significance. *Pharmacol Rev* 1996; 48: 253–288.
 76. Brain SD, Grant AD. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiol Rev* 2004; 84: 903–934.
 77. Holzer P. Peptidergic sensory neurons in the control of vascular functions: mechanisms and significance in the cutaneous and splanchnic vascular beds. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1992; 121: 49–146.
 78. Itabashi A, Kashiwabara H, Shibuya M, Tanaka K, Masaoka H, Katayama S et al. The interaction of calcitonin gene-related peptide with angiotensin II on blood pressure and renin release. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens* 1988; 6: S418–420.
 79. Arulmani U, Schuijt MP, Heiligers JPC, Willems EW, Villalón CM, Saxena PR. Effects of the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist BIBN4096BS on alpha-CGRP-induced regional haemodynamic changes in anaesthetised rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004; 94: 291–297.
 80. Depré M, Macleod C, Palcza J, Behm M, de Lepeleire I, Han T et al. Lack of hemodynamic interaction between CGRP-receptor antagonist telcagepant (MK-0974) and sumatriptan: results from a randomized study in patients with migraine. *Cephalalgia* 2013; 33: 1292–1301.
 81. Xu G, Jiang D. The role and mechanism of exogenous calcitonin gene-related peptide on mesenchymal stem cell proliferation and osteogenic formation. *Cell Biochem Biophys* 2014; 69: 369–378.
 82. Kendall MD, al-Shawaf AA. Innervation of the rat thymus gland. *Brain Behav Immun* 1991; 5: 9–28.
 83. Bracci-Laudiero L, Aloe L, Buanne P, Finn A, Stenfor C, Vigneti E, et al. NGF modulates CGRP synthesis in human B-lymphocytes: a possible anti-inflammatory action of NGF? *J Neuroimmunol* 2002; 123: 58–65.
 84. Wang H, Xing L, Li W, Hou L, Guo J, Wang X. Production and secretion of calcitonin gene-related peptide from human lymphocytes. *J Neuroimmunol* 2002; 130: 155–162.
 85. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med* 2004; 32: 1715–1721.
 86. Hou Q, Barr T, Gee L, Vickers J, Wymer J, Borsani E et al. Keratinocyte expression of calcitonin gene-related peptide β : implications for neuropathic and inflammatory pain mechanisms. *Pain* 2011; 152: 2036–2051.
 87. Gupta S, Mehrotra S, Villalón C, De Vries R, Garrelds I, Saxena P et al. Effects of female sex hormones on responses to CGRP, acetylcholine, and 5-HT in rat isolated arteries. *Headache* 2007; 47: 564–575.
 88. Cottrell GS, Alemi F, Kirkland JG, Grady EF, Corvera CU, Bhargava A. Localization of calcitonin receptor-like receptor (CLR) and receptor activity-modifying protein 1 (RAMPI) in human gastrointestinal tract. *Peptides* 2012; 35: 202–211.
 89. Hagner S, Stahl U, Knoblauch B, McGregor GP, Lang RE. Calcitonin receptor-like receptor: identification and distribution in human peripheral tissues. *Cell Tissue Res* 2002; 310: 41–50.
 90. Mikami N, Matsushita H, Kato T, Kawasaki R, Sawazaki T, Kishimoto T et al. Calcitonin gene-related peptide is an important regulator of cutaneous immunity: effect on dendritic cell and T cell functions. *J Immunol Baltim* 2011; 186: 6886–6893.
 91. Levite M. Nerve-driven immunity. The direct effects of neurotransmitters on T-cell function. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 307–321.
 92. Kulka M, Sheen CH, Tancowny BP, Grammer LC, Schleimer RP. Neuropeptides activate human mast cell degranulation and chemokine production. *Immunology* 2008; 123: 398–410.
 93. Li YJ, Song QJ, Xiao J. Calcitonin gene-related peptide: an endogenous mediator of preconditioning. *Acta Pharmacol Sin* 2000; 21: 865–869.
 94. Zheng L, Han J, Yao L, Sun Y-L, Jiang D, Hu S et al. Up-regulation of calcitonin gene-related peptide protects streptozotocin-induced diabetic hearts from ischemia/reperfusion injury. *Int J Cardiol* 2012; 156: 192–198.
 95. Tache Y. Brainstem neuropeptides and vagal protection of the gastric mucosal against injury: role of prostaglandins, nitric oxide and calcitonin-gene related peptide in capsaicin afferents. *Curr Med Chem* 2012; 19: 35–42.
 96. Zhang J, Yan G, Liao J, Deng Z, Xue H, Wang L et al. Leptin attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury partially by CGRP expression. *Eur J Pharmacol* 2011; 671: 61–69.
 97. Aihara E, Sasaki Y, Ise F, Kita K, Nomura Y, Takeuchi K. Distinct mechanisms of acid-induced HCO₃-secretion in normal and slightly permeable stomachs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G464–471.
 98. Kroeger J, Erhardt A, Abt D, Fischer M, Biburger M, Rau T et al. The neuropeptide calcitonin gene-related peptide (CGRP) prevents inflammatory liver injury in mice. *J Hepatol* 2009; 51: 342–353.
 99. Broome CS, Miyan JA. Neuropeptide control of bone marrow neutrophil production. A key axis for neuroimmunomodulation. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 424–34.
 100. Chéret J, Lebonvallet N, Buhé V, Carre JL, Misery L, Le Gall-Ianotto C. Influence of sensory neuropeptides on human cutaneous wound healing process. *J Dermatol Sci* 2014; 74: 193–203.
 101. Toda M, Suzuki T, Hosono K, Kurihara Y, Kurihara H, Hayashi I et al. Roles of calcitonin gene-related peptide in facilitation of wound healing and angiogenesis. *Biomed Pharmacother Biomed Pharmacotherapie* 2008; 62: 352–359.
 102. Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD008041.
 103. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD008541.
 104. Cameron C, Kelly S, Hsieh S-C, Murphy M, Chen L, Kotb A et al. Triptans in the Acute Treatment of

K. Meßlinger: Neue Therapieoptionen bei Migräne

- Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache* 2015; 55 Suppl 4: 221–235.
105. Rapoport AM. Acute treatment of migraine: established and emerging therapies. *Headache* 2012; 52 Suppl 2: 60–64.
 106. Saper JR, Da Silva AN. Medication overuse headache: history, features, prevention and management strategies. *CNS Drugs* 2013; 27: 867–877.
 107. Ferrari A, Baraldi C, Sternieri E. Medication overuse and chronic migraine: a critical review according to clinical pharmacology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11: 1127–1144.
 108. Vater A, Jarosch F, Buchner K, Klusmann S. Short bioactive Spiegelmers to migraine-associated calcitonin gene-related peptide rapidly identified by a novel approach: tailored-SELEX. *Nucleic Acids Res* 2003; 31: e130.
 109. Denekas T, Tröltzsch M, Vater A, Klusmann S, Messlinger K. Inhibition of stimulated meningeal blood flow by a calcitonin gene-related peptide binding mirror-image RNA oligonucleotide. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 536–543.
 110. Edvinsson L, Nilsson E, Jansen-Olesen I. Inhibitory effect of BIBN4096BS, CGRP(8–37), a CGRP antibody and an RNA-Spiegelmer on CGRP induced vasodilatation in the perfused and non-perfused rat middle cerebral artery. *Br J Pharmacol* 2007; 150: 633–640.
 111. Hoehlig K, Johnson KW, Pryazhnikov E, Maasch C, Clemens-Smith A, Purschke WG et al. A novel CGRP-neutralizing Spiegelmer attenuates neurogenic plasma protein extravasation. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 3086–3098.
 112. Zeller J, Poulsen KT, Sutton JE, Abdiche YN, Collier S, Chopra R et al. CGRP function-blocking antibodies inhibit neurogenic vasodilatation without affecting heart rate or arterial blood pressure in the rat. *Br J Pharmacol* 2008; 155: 1093–1103.
 113. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 1100–1107.
 114. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings ELH, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 885–892.
 115. Lenz R, Silberstein S, Dodick D, Reuter U, Ashina M, Saper J et al. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of AMG 334 for the prevention of episodic migraine. *Abstr 17th Congr Int Headache Soc* 2015: OR01.
 116. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1081–1090.
 117. Vermeersch S, Benschop RJ, Van Hecken A, Monteith D, Wroblewski VJ, Grayzel D et al. Translational pharmacodynamics of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody LY2951742 in a capsaicin-induced dermal blood flow model. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 354: 350–357.
 118. Walter S, Alibhoy A, Escandon R, Bigal ME. Evaluation of cardiovascular parameters in cynomolgus monkeys following IV administration of LBR-101, a monoclonal antibody against calcitonin gene-related peptide. *mAbs* 2014; 6: 871–878.
 119. Bigal ME, Escandon R, Bronson M, Walter S, Sudworth M, Huggins JP et al. Safety and tolerability of LBR-101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor: Results of the Phase 1 program. *Cephalalgia* 2013; 34: 483–492.
 120. Bigal ME, Walter S, Bronson M, Alibhoy A, Escandon R. Cardiovascular and hemodynamic parameters in women following prolonged CGRP inhibition using LBR-101, a monoclonal antibody against CGRP. *Cephalalgia* 2014; 34: 968–976.
 121. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings ELH, Diener H-C et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1091–1100.
 122. Pardridge WM, Kang YS, Buciac JL, Yang J. Human insulin receptor monoclonal antibody undergoes high affinity binding to human brain capillaries in vitro and rapid transcytosis through the blood-brain barrier in vivo in the primate. *Pharm Res* 1995; 12: 807–816.
 123. Zlokovic BV, Skundric DS, Segal MB, Lipovac MN, Mackic JB, Davson H. A saturable mechanism for transport of immunoglobulin G across the blood-brain barrier of the guinea pig. *Exp Neurol* 1990; 107: 263–270.