

Preparaty magnezu w leczeniu migreny – przegląd wybranego piśmiennictwa

Magnesium preparations in the treatment of migraine – review of selected literature

Marta Zawadzka, Ewa Pilarska

Klinika Neurologii Rozwojowej Katedry Neurologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Do jednych z najczęstszych bólów głowy u dzieci, poza bólami głowy typu napięciowego, należą migrenowe bóle głowy. W piśmiennictwie oprócz konwencjonalnego leczenia farmakologicznego można znaleźć doniesienia o próbach stosowania w leczeniu migreny suplementów diety, takich jak koenzym Q, witaminy B₂ i B₁₂ czy preparatów magnezu. W pracy autorzy omówili teoretyczne przesłanki zastosowania magnezu w profilaktyce migreny oraz przeanalizowali dostępne piśmiennictwo oceniające skuteczność zastosowania magnezu w migrenie. Większość prac oceniających skuteczność profilaktyki migrenowych bólów głowy została przeprowadzona na populacji dorosłych, niewiele jest prac dotyczących dzieci. Preparaty magnezu ze względu na korzystny profil farmakologiczny oraz mechanizm działania mogłyby zostać wzięte pod uwagę w profilaktyce migrenowych bólów głowy u dzieci. Konieczne jest jednak przeprowadzenie dalszych badań oceniających skuteczność takiego leczenia, albowiem żadne z prezentowanych wyników badań nie dostarczają dostatecznie mocnych dowodów opartych na kryteriach EBM.

Słowa kluczowe: migrena, patomechanizm, magnez, dzieci

ABSTRACT

One of the most frequent headache in children, except for tension type, is a migraine headache. In the literature, in addition to conventional medical treatment, are reports of the use in the treatment of migraine such supplements as: coenzyme Q, vitamins B₂ and B₁₂ and magnesium preparations. Authors discuss the theoretical conditions for the application of magnesium in the prevention of migraine and analyzed the available literature evaluating the efficacy of magnesium in migraine. Most of the work evaluating the effectiveness of the prophylaxis of migraine headaches has been carried out on the adult population, there are not enough studies in children on this issue. Preparation of magnesium, due to the favorable pharmacological profile and mechanism of action, may be taken into account in the prophylaxis of migraine headaches in children. But it is necessary to conduct further studies to evaluate the effectiveness of such treatment because none of the presented results provide sufficiently strong evidence based on the criteria of EBM.

Key words: migraine, pathogenesis, magnesium, children

WSTĘP

Do jednych z najczęstszych bólów głowy u dzieci, poza bólami głowy typu napięciowego, należą migrenowe bóle głowy [1]. Występują one u 2,7–10,6% dzieci i młodzieży, w 1,5–6,8% u dzieci poniżej 10. roku życia, głównie u chłopców, oraz w 3–17,6% u dzieci powyżej tego wieku – częściej u dziewczynek [2].

Pomimo tak wysokiej częstotliwości występowania migreny leczenie tej choroby u dzieci często nie jest satysfakcjonujące. Oprócz konwencjonalnego leczenia farmakologicznego w piśmiennictwie można znaleźć doniesienia o próbach stosowania w leczeniu profilaktycznym migreny suplementów diety, takich jak koenzym Q, witaminy B₂ i B₁₂ czy preparatów magnezu [3–7]. Celem tego artykułu jest przeanalizowanie teoretycznych przesłanek zastosowania magnezu w profilaktyce migreny oraz przegląd piśmiennictwa oceniającego skuteczność takiego leczenia u dorosłych oraz u dzieci.

WŁAŚCIWOŚCI MAGNEZU

Jony magnezowe to bardzo ważny składnik w organizmie ludzkim, to czwarty co do zawartości w ustroju kation [8, 9].

Niemal 99% magnezu znajduje się wewnątrzkomórkowo, bierze on udział w wielu procesach fizjologicznych [8, 10–12]. W kościach występuje 60% magnezu, 20% znajduje się w mięśniach szkieletowych, a 19% w innych tkankach miękkich. Około 1% magnezu jest obecny zewnątrzkomórkowo. W surowicy magnez występuje w dwóch postaciach: tzw. wolnej, czyli zjonizowanej oraz związanej najczęściej z białkami.

Magnez wpływa na syntezę DNA i RNA w jądrze komórkowym. Ponadto jest ważnym kofaktorem dla ponad 240 reakcji biochemicznych, włączając syntezę białek czy polinukleotydów oraz metabolizm w mitochondriach [13]. Do jego funkcji należy też stabilizowanie błony komórkowej. Jest również konieczny w prawidłowym metabolizmie ATP i glukozy. Jony magnezu są także potrzebne do prawidłowego funkcjonowania niektórych ATP-az, np. Na⁺/K⁺ ATP-azy kontrolującej pompę sodową. Rolą jego jest także udział w prawidłowym funkcjonowaniu układu mięśniowego [9, 11, 14]. W ośrodkowym układzie nerwowym poza udziałem w produkcji energii jony magnezu regulują funkcję receptorów NMDA oraz mają wpływ na pobudliwość neuronów i przewodzenie nerwowe [13].

Homeostaza magnezu zależy od równowagi pomiędzy podażą oraz wydalaniem z kałem i moczem. Magnez jest wchłaniany głównie w jelicie cienkim za pomocą białka TRPM6 (*transient receptor potential melastatin*). Aktywność tego białka jest zależna od zawartości magnezu w pokarmie [15–17]. W zależności od ilości magnezu w pożywieniu, aktywność białka zmienia się i jest ono absorbowane od 11% do 65% magnezu. Ponadto takie hormony jak parathormon, kalcytonina, glukagon czy insulina wpływają na homeostazę magnezu właśnie poprzez wzrost lub spadek reabsorpcji [9]. Za utrzymanie wysokiego stężenia magnezu wewnątrzkomórkowo odpowiada z kolei białko TRPM7 [8, 12, 18].

Przyczyną nieprawidłowego stężenia magnezu może być też niewystarczająca podaż, nieprawidłowe wchłanianie lub nadmierne wydalanie, nieprawidłowa redystrybucja (np. zespół Gitelmana, zespół Barttera) [11]. Do utraty magnezu z organizmu dochodzi również podczas przyjmowania niektórych antybiotyków, chemioterapeutyków czy teofiliny i kofeiny [9]. Głównym narządem regulującym homeostazę magnezu w organizmie człowieka są nerki [19]. Dużą ilość magnezu zawierają takie produkty spożywcze jak woda mineralna, zielone liściaste warzywa, produkty zbożowe, orzechy czy rośliny strączkowe. Czekolada, warzywa, owoce, mięso i ryby zawierają jego umiarkowaną ilość. Z kolei nabiał jest ubogi w magnez. Na zawartość magnezu w żywności ma również sposób jej przetwarzania. Na przykład gotowanie produktów bogatych w magnez powoduje znaczny spadek jego stężenia [9].

Umiarkowana hipermagnezemia jest bezpieczna dla organizmu człowieka. Czasami może powodować takie objawy jak: nudności, wymioty, zaczerwienienie skóry, spadek ciśnienia tętniczego, czy spadek siły mięśniowej lub zmiany w EKG. Do poważnych zaburzeń, takich jak porażenie oddychania, może dojść dopiero przy bardzo znacznym podwyższeniu poziomu magnezu, do wartości około 5 mmol/l [19].

Hipomagnezemia nie należy do chorób rzadkich. Jak wynika z badań epidemiologicznych, choćby w populacji niemieckiej, u 14,5% ludzi poziom magnezu wynosi poniżej 0,76 mmol/l [20]. Zakres normy magnezu w surowicy waha się w zależności od źródła od 0,76 mmol/l do 1,0 mmol/l [19, 21]. Większość osób z łagodną hipomagnezemią nie odczuwa żadnych dolegliwości [9]. Spadek poniżej 0,5 mmol/l może jednak doprowadzić do poważnych zaburzeń [14]. Wynikiem hipomagnezemia mogą być drgawki, kurcze i drżenia mięśniowe, osłabienie siły, zawroty głowy, ruchy ateotyczne czy płasawicze, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, zawał serca, osteoporoza, depresja, psychozy, a także zespół przewlekłego zmęczenia [9]. Niedobór magnezu może prowadzić również do skurczu oskrzeli [19].

Jak potwierdza w swoich pracach wielu badaczy populacja osób chorujących na migrenę ma również istotnie obniżony poziom magnezu zjonizowanego i całkowitego w surowicy [22–25]. Z badań Gallai i współpracowników wynika, że poziom magnezu u chorych z migreną jest obniżony w erytrocytach, co według autorów może

być wyrazem obniżonego stężenia magnezu w komórkach mózgowia [26]. W celu dokładniejszej analizy Iotti i współpracownicy ocenili poziom zjonizowanego magnezu wewnątrzkomórkowego w mózgowiu za pomocą badania P-MRS u 78 pacjentów z migreną [27]. Wykazano w grupie badanej znacząco obniżony poziom wewnątrzkomórkowego magnezu w płatach potylicznych. Poziom magnezu korelował z ciężkością i rodzajem napadów migrenowych [27].

ROLA MAGNEZU W PATOFIZJOLOGII MIGRENY

Patogeneza migreny jest wciąż niejasna [28, 29]. Istnieje kilka teorii próbujących wyjaśnić mechanizm powstawania migreny, ale żadna z nich nie jest powszechnie akceptowana. Prawdopodobnie migrena jest związana z wrodzoną predyspozycją do wzmożonej reaktywności naczynioruchowej, wywołanej napadowymi zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym. Główną rolę aktywującą układ trójdzielno-naczyniowy pełni neuronalna depresja korowa [30]. Istnieją różne koncepcje próbujące wyjaśnić patomechanizm tego zjawiska. Badania doświadczalne na szczurach dowodzą, że w powstawaniu depresji korowej biorą udział receptory NMDA, z kolei receptory te są pobudzane przez niskie stężenie magnezu [31, 32]. Zaś według Olesena depresja korowa jest związana ze wzrostem stężenia potasu [33]. W trakcie napadu migreny dochodzi do nadmiernego uwalniania serotoniny z płytek krwi i następczego skurczu naczyń mózgowych oraz objawów aury. Obniżenie stężenia serotoniny w surowicy skutkuje natomiast rozkurczem tętnic z następowym tętniącym bólem głowy [31]. W trakcie napadu migreny uwalniany jest również tlenek azotu, peptyd zależny od genu kalcytoniny, substancja P oraz neurokinina A. Substancje te inicjują kaskadę zjawisk biochemicznych z udziałem kinin i eikozanoidów prowadzących do obrzęku wokół naczyń pajączynówki (proces nazywany zapaleniem neurogennym) i dalszego generowania impulsów bólowych [30].

Wiedza na temat możliwego patomechanizmu powstawania migrenowych bólów głowy pozwala nam na bardziej właściwy wybór skutecznego leczenia w migrenie, a tym samym uzyskanie lepszych efektów terapeutycznych.

Analiza teorii powstawania migreny oraz wpływu hipomagnezemia na organizm człowieka wskazuje, że niedobór magnezu może odgrywać ważną rolę w patogenezie bólów głowy, a szczególnie – migreny.

Niski poziom magnezu może zakłócić procesy regulujące napięcie mięśniowe tętnic mózgowych. Rolą magnezu jest regulacja poziomu tlenu azotu w komórkach [22]. Wytwarzany w śródbłonku tlenek azotu przenika do mięśni gładkich, powodując powstawanie cGMP, które z kolei bierze udział w rozkurczu błony mięśniowej naczyń krwionośnych [34]. Hipomagnezemia hamuje uwalnianie tlenu azotu z komórek śródbłonka, co z kolei jest odpowiedzialne za zaburzenia wazodylatacji zależnej od śródbłonka i wywołuje nadmierną reakcję skurczową [35]. Obniżenie poziomu magnezu redukuje również rozluźniający wpływ prostacyklin na mięśnie gładkie naczyń [10].

Ważną rolą magnezu jest również zmniejszenie tworzenia prozapalnych eikozanoidów (w tym prostacyklin

i tromboksanu) biorących udział między innymi w procesie nazywanym zapaleniem neurogennym [10, 35].

Magnez działa również antyagregacyjnie – upośledza wytwarzanie silnego agonisty funkcji płytek, jakim jest tromboksan A2 [35]. Hipomagnezemia powoduje więc agregację płytek krwi co wtórnie uwalnia serotoninę [10, 22].

Istotnym zadaniem magnezu jest jego wpływ na receptory NMDA. W warunkach spoczynkowego potencjału błonowego receptory NMDA są zablokowane przez jony magnezu (tzw. blok magnezowy), wiązanie się glutamianu i otwarcie receptora jest niemożliwe. Warunkiem aktywacji receptora NMDA jest depolaryzacja błony komórkowej, wówczas jon magnezu ulega uwolnieniu, co umożliwia zmianę konformacyjną receptora NMDA i jego otwarcie na przepływ jonów wapnia. Dlatego kolejnym rezultatem niskiego poziomu jonów magnezu jest zwiększenie wrażliwości receptorów NMDA dla glutamianu, co wywołuje szybsze rozprzestrzenianie się depresji korowej [10, 36].

Magnez bierze udział również w mitochondrialnej fosforylacji oksydacyjnej. Obniżony poziom magnezu może wywołać deficyty bioenergetyczne. Wydaje się, że może to być również dodatkowym czynnikiem wpływającym na powstawanie aury migrenowej [37].

SKUTECZNOŚĆ STOSOWANIA MAGNEZU U DOROSŁYCH

Wśród badań oceniających skuteczność podania magnezu doustnego przeprowadzonych u dorosłych istnieje kilka podwójnie ślepych randomizowanych badań kontrolowanych *placebo*, które potwierdziły efekt terapeutyczny suplementacji magnezem u chorych z bólami głowy [38]. Pierwsze badanie opublikowane przez Facchinettiego i współpracowników w 1991 roku było przeprowadzone wśród 20 kobiet z okołomenstruacyjną migreną. U pacjentek otrzymujących magnez (*magnesium pyrrolidone carboxylic acid* w dawce 360 mg/dobę) stwierdzono istotną statystycznie redukcję częstości napadów oraz poprawę wyniku w kwestionariuszu Menstrual Distress Questionnaire, a także redukcję Total Pain Index [39]. W kolejnym badaniu przeprowadzonym na 81 pacjentach i opublikowanym przez Peikerta i współpracowników w 1996 roku stwierdzono redukcję napadów w grupie leczonej magnezem (*trimagnesium dicitrate* 600 mg) u 41,6%, zaś w grupie leczonej *placebo* u 15,8% chorych [40]. Z kolei badanie Pfaffenratha z 1996 roku nie potwierdziło pozytywnego efektu leczenia magnezem u osób z migreną [41].

Godne uwagi jest również randomizowane podwójnie ślepe badanie oceniające skuteczność leczenia magnezem w stosunku do skuteczności leczenia *placebo* u pacjentów z migreną bez aury przeprowadzone przez Koseoglu oraz współpracowników i opublikowane w 2008 roku w „Magnesium Research” [10]. Badanie przeprowadzono na grupie 40 chorych z migreną bez aury. Trzydziestu pacjentów było leczonych doustnym preparatem magnezu (*magnesium citrate* w dawce 600 mg/dobę), pozostałym 10 podawano *placebo*. Stwierdzono znacząco lepsze efekty leczenia magnezem w stosunku do grupy przyjmującej *placebo*. Skuteczność działania magnezu potwierdzono rów-

nież w przeprowadzonych u poddanych badaniu pacjentów badaniach SPECT. W badaniu SPECT wykazano znaczącą poprawę przepływu krwi w korze mózgowej w porównaniu z przepływem przed leczeniem. Takiej zmiany nie stwierdzono w grupie leczonej *placebo*. Autorzy pracy wykonali również u pacjentów biorących udział w badaniu badanie VEP. W grupie z migreną przed leczeniem stwierdzano wyższe amplitudy P100 i dłuższą latencję P100, niż w grupie kontrolnej złożonej z osób zdrowych. Po leczeniu magnezem amplitudy P100 były znacząco niższe w stosunku do pomiarów przed leczeniem. Nie stwierdzono znaczących statystycznie zmian latencji P100 w grupie leczonej magnezem, ani też zmian amplitudy czy latencji w grupie leczonej *placebo*.

Do podobnych wniosków dotyczących zmian amplitudy P100 w badaniu VEP doszedł Aloisi wraz ze swoimi współpracownikami w badaniu u dzieci z migreną [42]. W przeprowadzonym badaniu stwierdzono odwrotną korelację pomiędzy wzrostem amplitudy P100 i niskim poziomem magnezu. Po 20-dniowym leczeniu doustnym preparatem magnezu średnia amplituda P100 u dzieci uległa obniżeniu. Według badaczy wyniki pracy mogą sugerować hipotezę, że wysokie amplitudy P100 w badaniu VEP oraz niski poziom magnezu mogą być związane z częstszymi napadami migreny [42].

SKUTECZNOŚĆ STOSOWANIA MAGNEZU U DZIECI I U MŁODZIEŻY

Istnieje kilka badań dotyczących skuteczności leczenia preparatami magnezu migreny u dorosłych. W dostępnym piśmiennictwie niewiele jednak można znaleźć doniesień o zasadności stosowania preparatów magnezu u dzieci w migrenie.

Wang i współpracownicy w swoim opracowaniu opublikowanym w „Headache” w 2003 roku ocenili skuteczność leczenia preparatem magnezu – *magnesium oxide* – w dawce 9 mg/kg/dzień (u 42 chorych) w stosunku do leczenia *placebo* (u 44 chorych) [43]. Rekrutowani pacjenci byli w wieku od 3 do 17 lat. Były to dzieci z częstymi migrenowymi bólami głowy. W pracy stwierdzono wyraźny spadek częstości bólów głowy w grupie leczonej magnezem, takiego efektu nie było w grupie otrzymującej *placebo*. Z przeprowadzonej analizy wynikało również, że u pacjentów leczonych magnezem w stosunku do pacjentów leczonych *placebo* bóle głowy były słabsze. Jednak uzyskane różnice nie były istotne statystycznie [43].

Badanie Wanga to jedyne znalezione przez autorów pracy w dostępnym piśmiennictwie badanie oceniające zastosowanie magnezu w profilaktyce migreny u dzieci.

WNIOSKI

Patomechanizm działania jonów magnezu w organizmie człowieka oraz wpływ hipomagnezemia na wywołanie napadu migreny pozwalają wysnuć hipotezę, że jony magnezu mogą być skuteczne w leczeniu migrenowych bólów głowy [13].

Zalecaną dawką dobową u dorosłych jest 400 mg tlenku magnezu, chelatu magnezu lub innego preparatu o powolnym uwalnianiu magnezu. U osób z prawdopodobną hipo-

magneziami dawkę tę można zwiększyć [44]. Natomiast u dzieci zalecane dobowe zapotrzebowanie na magnez w diecie (RDA) jest zależne od wieku. Dla dzieci w wieku od 1. do 3. roku życia – 80 mg/dobę, od 4. do 8. roku życia – 124 mg, w wieku od 9. do 13. roku życia – 240 mg/dobę, dla chłopców od 14. do 18. roku życia – 410 mg/dobę, dla dziewcząt – 310 mg/dobę [40]. W dostępnym piśmiennictwie autorzy pracy nie znaleźli zalecanych dawek magnezu w profilaktyce migreny u dzieci.

Dawka magnezu podawana pacjentowi może być ograniczona ze względu na zgłaszane przez pacjenta objawy niepożądane, do których najczęściej należą biegunka czy bóle brzucha [44].

Preparaty magnezu ze względu na korzystny profil farmakologiczny oraz wyżej opisane właściwości mogą być brane pod uwagę w profilaktyce migrenowych bólów głowy u dzieci. Wydaje się jednak konieczne przeprowadzenie dalszych badań oceniających skuteczność takiego leczenia. Żadne z prezentowanych wyników badań nie dostarczają dostatecznie mocnych dowodów opartych na kryteriach EBM, które pozwalałyby na umieszczenie preparatów magnezu w rekomendacjach profilaktycznego leczenia migreny. Obecnie preparaty te mogą być jedynie lekiem pomocniczym.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Grazi L., Andrasik F., Usai S., et al.: Magnesium as treatment for pediatric tension-type headache: a clinical replication series. *Neurol Sci* 2005; 25: 338–341.
- [2] Dilling-Ostrowska E.: Migrena. Zespoły bólowe w neurologii dziecięcej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005, 18–36.
- [3] Sandor P.S., Di Clemente L., Coppola G., et al.: Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64: 713–715.
- [4] Schoenen J., Lenaerts M., Bastings E.: High-dose riboflavin as a prophylactic treatment of migraine: results of an open pilot study. *Cephalalgia* 1994; 14: 328–329.
- [5] Bianchi A., Salomone S., Caraci F., et al.: Role of magnesium, coenzyme Q10, riboflavin and vitamin B12 in migraine prophylaxis. *Vitamin Horm* 2004; 69: 297–312.
- [6] Boehnke C., Reuter U., Flach U., et al.: High-dose riboflavin treatment is efficacious in migraine prophylaxis: an open study in tertiary care centre. *European Journal of Neurology* 2004; 11: 475–477.
- [7] Van der Kuy P.H., Merkus F.W., Lohman J.J., et al.: Hydroxycobalamin, a nitric oxide scavenger, in the prophylaxis of migraine: an open, pilot study. *Cephalalgia* 2002; 22: 513–519.
- [8] Wyskida K., Chudek J., Więcek A.: Homeostaza magnezu – nowe aspekty patofizjologiczne w chorobach nerek. *Nefrol. Dial. Pol* 2008; 12: 32–37.
- [9] Swaminathan R.: Magnesium Metabolism and its Disorders. *Clin Biochem Rev* 2003; 24: 47–66.
- [10] Koseoglu E., Talaslioglu A., Gonul A.S., et al.: The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnesium Research* 2008; 21: 101–108.
- [11] Sun-Edelstein Ch., Mauskop A.: Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 369–379.
- [12] Blach J., Nowacki W., Mazur A.: Wpływ magnezu na reakcje alergiczne skóry. *Postępy Hig Med. Dosw* 2007; 61: 548–554.
- [13] Pardutz A., Vecsei L.: Should magnesium be given to every migraineur? *No J Neural Transm* 2012; 119: 581–585.
- [14] Seo J.W., Park T.J.: Magnesium metabolism. *Electrolyte & Blood Pressure* 2008; 6: 86–95.
- [15] Domitrz I.: Współczesne poglądy na patogenezę aury migrenowej. *Neurol i Neurochir Pol* 2007; 4: 70–75.
- [16] Kmieć T., Kamińska A., Józwiak S., et al.: Przydatność badania SPECT mózgu u dzieci z migreną. *Neurol Neurochir Pol* 2005; 39: 36–41.
- [17] Villalón C.M., Centurión D., Valdivia L., et al.: Migraine: Pathophysiology, Pharmacology, Treatment and Future Trends. *Cur Vascular Pharmacol* 2003; 1: 71–84.
- [18] Trzeciakiewicz A., Opolski A., Mazur A.: TRPM7 – białko odpowiedzialne za homeostazę magnezu w komórce. *Postępy Hig Med. Dosw.* 2005; 59: 496–502.
- [19] Kowal A., Panaszek B., Fal A.M.: Siarczan magnezu w zwiększonej dawce podawany dożylnie u pacjentów z zaostrzeniem astmy oskrzelowej – wyniki badań. *Alergologia Info* 2010; 1: 24–34.
- [20] Schimatschek H.F., Rempis R.: Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magn Res* 2000; 14: 283–290.
- [21] Abdul-Mounther M., Murshid M., Alshaheen K.H., et al.: Relation between serum and whole blood magnesium levels with migraine headache from Qurna district, Basrah city. *Thi-Qar Medical Journal* 2010; 4: 81–88.
- [22] Samaie A., Asghari N., Ghorbani R., et al.: Blood magnesium levels in migraineurs within and between the headache attacks: a case control study. *Pan African Medical J* 2012; 11: 46.
- [23] Mauskop A., Altura B.T., Altura B.M.: Serum ionized magnesium level and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine. *Headache* 2002; 42: 242–248.
- [24] Soriani S., Arnaldi C., De Carlo L., et al.: Serum and red blood cell magnesium levels in juvenile migraine patients. *Headache* 1995; 35: 14–16.
- [25] Mauskop A., Altura B.M.: Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines. *Clin Neurosci* 1998; 5: 24–27.
- [26] Gallai V., Sarchielli P., Morucci P.: Red blood cell magnesium levels in migraine patients. *Cephalalgia* 1993; 13: 81–94.
- [27] Iotti S., Mlucelli E.: In vivo assessment of Mg²⁺ in human brain and skeletal muscle by P-MRS. *Magn Res* 2008; 21: 157–162.
- [28] Glaubic-Łątka M., Łątka D., Bury W., et al.: Współczesne poglądy na patofizjologię migreny. *Neurol Neurochir Pol* 2004; 38: 247–315.
- [29] Boćkowski L.: Some aspects of the pathophysiology of migraine in children and adolescents. *Neurol Dziec* 2010; 19: 21–25.
- [30] Stępień A.: Migrena i jej postaci kliniczne. Termedia, Poznań 2009, 25–34.
- [31] Zgorzalewicz M.: Patomechanizm migrenowych bólów głowy. *Neurol Dziec* 2005; 28: 7–14.
- [32] Anderson T., Andrew R.: Spreading depression: imaging and blockade in the rat neocortical brain slice. *J Neurophysiol* 2002; 88: 2713–2725.
- [33] Olesen J.W., Ekbohm K. (red.): Pathophysiology of migraine. Migraine in general practice. Smith-Gordon, London 1993.
- [34] Ganong W.F.: Fizjologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
- [35] Jankowski J., Jabłecka A.: Rola magnezu w chorobie niedokrwiennej serca. *Farmacja Współczesna* 2008; 1: 152–155.
- [36] Jesus A.C., Silva G.M., Paixao M.O., et al.: Magnesium ion serum profile in chronic migraine: comparative study between treated and non-treated patients. *Headache Medicine* 2012; 3: 21–25.

- [37] The Migraine Brain: Imaging Structure and Function pod redakcją Borsook D., May A., Goadsby P.J., Hargreaves R. Oxford 2012.
- [38] Mauskop A., Varughese J.: Why all migraine patients should be treated with magnesium. *J Neural Transm* 2012; 119: 575–579.
- [39] Facchinetti F., Sances G., Borella P., et al.: Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium. *Headache* 1991; 31: 298–241.
- [40] Peikert A., Wilimzig C., Kohne-Volland R.: Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multicenter, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996; 16: 257–263.
- [41] Pfaffenrath V., Wessely P., Meyer C., et al.: Magnesium in the prophylaxis of migraine- A double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996; 16: 436–440.
- [42] Aloisi P., Marelli A., Porto C., et al.: Visual evoked potentials and serum magnesium levels in migraine patients. *Headache* 1997; 37: 383–385.
- [43] Wang F., Van Den Eeden S.K., Ackerson L.M., et al.: Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2003; 43: 601–610.
- [44] Sun-Edelstein Ch., Mauskop A.: Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. *Expert Rev. Neurother* 2009; 9: 367–379.

Adres do korespondencji:

Marta Zawadzka, Klinika Neurologii Rozwojowej, ul. Dębinki 7, 80–463 Gdańsk, e-mail: marta.pacek@wp.pl