

ANTIEPILEPTIC MAGNESIUM EFFECT

ANTIEPILEPTIČKO DEJSTVO MAGNEZIJUMA

Marija Stanojević¹, Srdjan Lopčić¹, Svetolik Spasić¹, Vladimir Nedeljkov¹, Milica Prostran²

Summary

Magnesium is a bioessential mineral. Magnesium ion is an important regulator of multiple ion channels' function. Magnesium has many neuroactive effects at cellular, network and whole body level. Magnesium shows stabilizing effects on electrophysiological properties and electrical activity of nerve cells and suppresses pathophysiological neuronal hyperexcitability. Magnesium deficiency has epileptogenic effect and its recompense – antiepileptic potential. Anticonvulsive action of MgSO₄ infusions is clinically best known for the control of eclamptic convulsions. Under experimental conditions Mg²⁺ also exerts inhibitory effect on animal models of nonsynaptic epileptiform activity. Perspectives of future translational research on magnesium in epileptology point to potential benefit from magnesium therapy for better seizure control in refractory epilepsy.

Keywords: magnesium, epilepsy, magnesium deficiency, epileptic activity, epileptiform activity, antiepileptic effect

Sažetak

Magnezijum je mineral esencijalan za zdravlje i život ljudi. Jon Mg²⁺ je važan regulator aktivnosti većeg broja jonskih kanala. Pokazuje brojna neuroaktivna dejstva na ćelijskom i tkivnom nivou i nivou organizma u celini. Na elektrofiziološka svojstva i električnu aktivnost neurona ostvaruje zbirno stabilizujuće efekte. U patofiziološkim uslovima ovo je od značaja za supresiju neuronske hiperekscitabilnosti. Nedostatak magnezijuma u organizmu ima epileptogeno dejstvo, a njegova nadoknada antiepileptički potencijal. Antikonvulzivno dejstvo infuzija MgSO₄ klinički je najbolje poznato u kontroli konvulzija u eklampsiji. U eksperimentalnim studijama Mg²⁺ deluje supresivno i na modelima nesinaptičke epileptiformne aktivnosti. Perspektive translacionih istraživanja o magnezijumu u epileptologiji upućuju na moguću korist od primene preparata magnezijuma za bolju kontrolu napada u farmakorezistentnoj epilepsiji.

Ključne reči: magnezijum, epilepsija, nedostatak magnezijuma, epileptička aktivnost, epileptiformna aktivnost, antiepileptičko dejstvo

MAGNEZIJUM KAO BIOESENCIJALNI MATERIJAL

Magnezijum je zemnoalkalni metal veoma rasprostranjen u prirodi. Ovo je 8. najzastupljeniji element u Zemljinoj kori (1). Sadržaj magnezijuma u životnoj sredini i živim organizmima podleže određenim sezonskim i lokalnim varijacijama. Ipak, uprkos tome u poslednje vreme biogeohemijska praćenja neprekidno u mnogim zemljama izveštavaju o rastućem deficitu magnezijuma kod biljaka i životinja, verovatno usled njegovog ispiranja iz zemljišta pod dejstvom kiselih kiša (2). Nedostatak magnezijuma je sve češći i kod ljudi, naročito u razvijenim zemljama sveta, usled konzumiranja prerađene hrane koja je siromašna magnezijumom.

Kod sisara Mg²⁺ predstavlja 2. najzastupljeniji katjon u unutarćelijskoj i 4. najzastupljeniji katjon u vanćelijskoj tečnosti. Eksperimentalni nalazi pokazuju da sadržaj Mg²⁺ u ćelijama sisara precizno regulišu kontrolni mehanizmi influksa i efluksa Mg²⁺ kroz ćelijsku membranu, kao i unutarćelijsko puferovanje i skladištenje Mg²⁺ u organele, slično jonima Ca²⁺ (3). Značaj magnezijuma za živi svet je višestruk, budući da on učestvuje u brojnim strukturnim i dinamičkim funkcijama u ćeliji i organizmu (4, 5). Magnezijum ima važne uloge u brojnim biološkim procesima, uključujući i funkciju velikog broja enzima, puteve energetskog metabolizma, transkripciju,

ćelijski ciklus, međućelijsku komunikaciju, regulaciju membranskog jonskog transporta (Mg²⁺ je neophodan za aktivnost Na⁺/K⁺ pumpe) i dr. (6, 7, 8).

Opseg referentnih vrednosti koncentracije ukupnog Mg²⁺ u serumu (lat. magnesiaemia) zavisi od korišćene metode merenja i laboratorije. Vrednosti takođe zavise i od uzrasta i pola, tako da nivo fiziološki postepeno raste od dečjeg, preko mladog, do odraslog životnog doba. Magnezijemija je u proseku uvek nešto viša kod pripadnika muškog nego ženskog pola, po svim uzrasnim grupama (9). Poremećaji u nivou totalnog serumskog Mg²⁺ ostaju supklinički ako su blažeg stepena. Pri većem stepenu se poremećaj i u jednom ili drugom smislu počinje i klinički ispoljavati. Tumačenje rezultata ove pretrage navedeno je u Tabeli 1.

Tabela 1. Ukupna koncentracija Mg²⁺ u serumu kod odraslih

mmol/l Mg ²⁺	Interpretacija
< 0,6	simptomatska hipomagnezijemija
0,60 – 0,75	asimptomatska hipomagnezijemija
0,75 – 1,05	uredan nalaz
1,05 – 1,60	asimptomatska hipermagnezijemija
> 1,6	manifestna hipermagnezijemija

Određivanje magnezijemije obično nije uključeno u ru-

tinske jonske analize seruma. Osim toga, većina laboratorija koje ga određuju mere nivo ukupnog Mg^{2+} , dok merenje nivoa jonizovanog Mg^{2+} nije standardna praksa (10). Međutim, podatak o koncentraciji ukupnog Mg^{2+} u serumu nije dovoljno senzitivna pokazatelj poremećaja njegove homeostaze. Normalne vrednosti nivoa totalnog serumskog Mg^{2+} treba uzimati sa rezervom kada nije dostupan podatak o nivou jonizovane frakcije Mg^{2+} u serumu, jer same po sebi ne govore dovoljno o magnezijumskom statusu organizma (11).

Validniji test predstavlja koncentracija slobodne, jonizovane frakcije Mg^{2+} u vanćelijskoj tečnosti, s obzirom na to da meri nivo biološki aktivne forme jona. Ona normalno iznosi od 0,55 do 0,75 mmol/l (9). Pri tom, nivo jonizovanog Mg^{2+} treba određivati u uzorku krvnog seruma, a ne u krvnoj plazmi, jer mnogi antikoagulansi (heparin, etilendiamin tetraacetat – EDTA, citrat, oksalat) osim jona Ca^{2+} vezuju i jone Mg^{2+} , dajući kao rezultat lažno niži nivo slobodnog Mg^{2+} u uzorku (12).

Hipomagnezijemija se danas smatra najčešćim neprepoznatim elektrolitnim disbalansom u kliničkoj praksi. Uprkos tome, određivanje koncentracije magnezijuma još uvek nije široko uvedeno u rutinski jonogram. Na Mg^{2+} se, u opštem slučaju, i dalje nedovoljno obraća pažnja. Ipak je poslednjih decenija, uporedo sa sve većim brojem kliničkih i bazičnih istraživanja poremećaja u čijoj patogenezi hipo- ili hipermagnezijemija imaju važnu ulogu, značajno porasla svest o značaju magnezijuma u kliničkoj medicini. Iz brojnih novijih saznanja o ulogama i mehanizmima delovanja Mg^{2+} u zdravlju i bolesti i brojnih poznatih kliničkih primena magnezijuma proistekla je ponovna pojava interesovanja za fiziologiju i farmakologiju magnezijuma (13, 14).

NEUROAKTIVNA DEJSTVA MAGNEZIJUMA

U živim sistemima magnezijum ima opšti značaj za pravilnu funkciju ekscitabilnih tkiva. Ovo potvrđuje i činjenica da se preparati magnezijuma primenjuju u različitim kliničkim indikacijama, u kojima magnezijum kao farmakološki agens ostvaruje dejstvo antiaritmika, analgetika, miorelaksansa, antikonvulziva i antidepressiva (15, 16). Infuzije soli Mg^{2+} koriste se u brojnim stanjima: u terapiji polimorfne ventrikularne tahikardije tipa torsade (fr. torsade de points – uvrtnje šiljaka) u sklopu sindroma dugog QT intervala (17, 18) i kao adjuvans u anesteziji i analgeziji (19, 20, 21). Poslednjih godina intenzivno se izučavaju i mehanizmi i mogućnosti kliničke primene značajnog neuroprotektivnog dejstva koje Mg^{2+} pokazuje na eksperimentalnim animalnim modelima ishemijskog oštećenja mozga (22). Pa ipak, uprkos ovim očigledno efikasnim i brojnim multidisciplinarnim kliničkim primenama, mehanizmi kojima jednostavni Mg^{2+} jon ostvaruje sva ova zdravstveno korisna dejstva još uvek nisu dovoljno razjašnjeni.

Homeostaza Mg^{2+} ima posebnu važnost za normalnu funkciju mozga. Neka od brojnih neuroaktivnih dejstava magnezijuma navedena su u Tabeli 2. Naučna istraživanja pokazuju da je magnezijum jedan od malobrojnih nutrijenasa koji povećava neuroplastičnost (sposobnost unutrašnje strukturne i funkcionalne reorganizacije nervnog sistema u toku života). Takođe je nađeno da povećan unos magnezijuma olakšava procese učenja i pamćenja i pokazuje značajan neuroprotektivni efekat (23).

Tabela 2. Neuroaktivna dejstva magnezijuma

Neuroaktivna dejstva magnezijuma
stabilizujuće na membranu neurona
supresivno na hemijsku sinaptičku neurotransmisiju
analgetsko
antimigrenozno
anestetičko
antiepileptičko
antikonvulzivno
antidepresivno
anksiolitičko
neuroprotektivno

DEJSTVO MAGNEZIJUMA NA ELEKTROFIZIOLOŠKA SVOJSTVA I ELEKTRIČNU AKTIVNOST NERNVIH ČELIJA

Neuro-mišićna nadražljivost i sprovodljivost predstavlja jednu od vitalnih funkcija ljudskog organizma. Za održavanje normalne nadražljivosti nervnog sistema neophodno je očuvanje stalnog odnosa koncentracija elektrolita u telesnim tečnostima, a pre svega jona Na^+ , K^+ , Ca^{2+} i Mg^{2+} , ali i Cl^- , HCO_3^- , $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-} i H^+ . Odnos koncentracija glavnih katjonâ u vanćelijskoj sredini $[Na^+]_o : [K^+]_o : [Ca^{2+}]_o : [Mg^{2+}]_o$ održava se stabilnim u fiziološkim uslovima – katjonska izojonija (24).

Za dejstvo Mg^{2+} na funkciju centralnih neurona od posebnog je značaja lokalna koncentracija Mg^{2+} u predelu membrane sa obe strane, u samim neuronima i neuropilu koji ih okružuje. Katjonski kanali za Mg^{2+} TRPM6 i TRPM7 (od eng. transient receptor potential melastatin) identifikovani su na endotelnim ćelijama krvnih sudova mozga čoveka (25). Ulogu Mg^{2+} kao važnog regulatora ekscitabilnosti neurona potvrđuje i njegov nivo u likvoru. Naime, Mg^{2+} je jedini katjon, osim jona H^+ , koji se fiziološki nalazi u višoj koncentraciji u likvoru nego u krvi, zahvaljujući aktivnoj sekreciji od strane epitela horoidnog spleta (26). Novija saznanja takođe ukazuju na postojanje određenih regionalnih razlika u osetljivosti neurona na $[Mg^{2+}]_o$ u različitim strukturama mozga. Tako je potreba za Mg^{2+} veća u hipokampusu nego u neokorteksu pacova (27).

Značajan je uticaj $[Mg^{2+}]_o$ na celularne i sinaptičke procese u nervnom sistemu. Magnezijum je neophodan je za pravilnu funkciju nervnih ćelija, prevashodno kroz uticaj na intrinzičke membranske procese i procese međućelijske komunikacije (28). Jon Mg^{2+} ispoljava di-

rektna dejstva na ekscitabilne membrane na ćelijskom, supćelijskom i molekulskom nivou. Osim uticaja na pasivna i aktivna svojstva membrane neurona, Mg^{2+} doprinosi i regulaciji procesa sinaptičke neurotransmisije. Takođe učestvuje u regulaciji membranskog jonskog transporta kroz nekoliko tipova jonskih kanala, kao i regulaciji aktivnosti pumpe za Na^+ i K^+ . Modulira membransku jonsku provodljivost, kao i funkciju hemijskih i električnih sinapsi, čime ostvaruje važnu ulogu regulatornog katjona za nadražljivost i sprovodljivost neurona i sinaptičku komunikaciju među njima.

U ćelijskim i molekulskim mehanizmima koji određuju električno ponašanje nervnih ćelijâ uloga Mg^{2+} jona je višestruka i složena. Moguće je odvojeno razmatrati delovanja koja na električnu aktivnost neurona magnezijum ostvaruje putem svojih sinaptičkih i nesinaptičkih efekata. Centralni efekti Mg^{2+} su zbirno stabilizujući, što potvrđuju brojni nalazi (29).

Ispitivanjem dejstava Mg^{2+} na ekscitabilne membrane i hemijsku sinaptičku neurotransmisiju intenzivno su se bavile još rane elektrofiziološke studije. Otkriveno je da magnezijum vrši modulaciju aktivnosti svih hemijskih sinapsi, centralnih i perifernih, tako što povećanje $[Mg^{2+}]_o$ suzbija oslobađanje transmitterskih supstanci, a veoma visoka $[Mg^{2+}]_o$ potpuno blokira funkciju hemijske sinapse. Dejstva Mg^{2+} na hemijsku sinapsu najpre su izučavana na modelu neuro-mišićne spojnice. Nađeno je da u prisustvu 5–15 mmol/l Mg^{2+} nastaje blokada neuro-mišićne transmisije, najvećim delom usled suzbijanja oslobađanja neurotransmitera. Ipak, pri ovim koncentracijama Mg^{2+} takođe nastaju i promene električnog praga membrane mišićnog vlakna i perifernog nervnog vlakna (30, 31). Depresija oslobađanja transmitera u sinapsi nastala pod dejstvom Mg^{2+} prekidalala se povećanjem koncentracije $[Ca^{2+}]_o$ na 3–4 mmol/l (32).

Depresija ekscitabilnosti membrane dejstvom jona Mg^{2+} nađena je i kod centralnih neurona (33, 34, 35, 36). Na većem broju in vitro preparata tkiva animalnog centralnog nervnog sistema (CNS) povišenje $[Mg^{2+}]_o$ reverzibilno podiže nivo praga nadražljivosti, čime snažno deprimira spontanu aktivnost membrane neurona (u opsegu koncentracija od 5 do 20 mmol/l Mg^{2+}). Nađeno je da 3,6 mmol/l Ca^{2+} i 5 mmol/l Mg^{2+} deprimiraju ekscitabilnost u približno istoj meri, a u koaplukaciji u tom smislu deluju aditivno (37). Ovi aditivni depresivni efekti potvrdili su da su u pitanju bila prevashodno dejstva Mg^{2+} na ekscitabilnost membrane, a ne na proces oslobađanja transmitera. Ispitivanjem dejstava jona Ca^{2+} i Mg^{2+} na proces hemijske neurotransmisije u mozgu sisara nađeno je da visoka $[Mg^{2+}]_o$ od 10 mmol/l potpuno blokira centralnu sinaptičku neurotransmisiju koja se može obnoviti dodavanjem Ca^{2+} , a bez uklanjanja Mg^{2+} iz rastvora (37, 38). Danas je poznato da Mg^{2+} inhibira proces sinaptičke neurotransmisije na presinaptičkom nivou putem blokade voltažno zavisnih Ca^{2+}

(Ca_v) kanala. Efekat Mg^{2+} na oslobađanje neurotransmitera antagonizuju joni Ca^{2+} , tako da povećanje $[Ca^{2+}]_o$ prekida depresiju nastalu pod dejstvom Mg^{2+} i obnavlja oslobađanje neurotransmitera i sinaptičku komunikaciju među neuronima. Mnogo manje se, međutim, zna o dejstvu Mg^{2+} na električnu sinapsu.

Pored sinaptičkih dejstava, magnezijum takođe ostvaruje i nesinaptička dejstva na funkciju nervnih ćelija, koja se odnose se na intrinzička svojstva i endogenu aktivnost membrane neurona. Nesinaptičkim dejstvima jon Mg^{2+} vrši efekat „stabilizacije“ membrane. Dakle, dok na oslobađanje transmitera joni Ca^{2+} i Mg^{2+} deluju antagonistički, dotle su efekti ovih dvovalentnih katjona kao stabilizatora membrana aditivni.

Na elektrofiziološka svojstva membrane Recijusovih neurona pijavice u standardnim jonskim uslovima Mg^{2+} ostvaruje zbirno depresivne efekte: suzbija spontano i izazvano pražnjenje, blago depolarizuje mirovni i podiže pragovni potencijal membrane i povećava ulazni otpor, tj. smanjuje provodljivost membrane neurona (39).

JON MAGNEZIJUMA KAO REGULATOR AKTIVNOSTI JONSKIH KANALA

Poznato je da Mg^{2+} ima modulatornu ulogu u regulaciji funkcije mnogih jonskih kanala i drugih transportnih sistema membrane. Mnoge eksperimentalne studije bavile su se efektima Mg^{2+} kao modulatora transporta katjona kroz ekscitabilne membrane. Brojni su dokazi o ulozi koju imaju joni Mg^{2+} u regulaciji aktivnosti voltažno zavisnih Na^+ kanala (Na_v) kod većeg broja vrsta i model sistema. Rana istraživanja pokazala su da pad $[Ca^{2+}]_o$ i koncentracije drugih dvovalentnih katjona u vanćelijskoj tečnosti smanjuje depolarizaciju potrebnu i dovoljnu da poveća provodljivost membrane za Na^+ (g_{Na^+}) kod aksona sipe i aksona neurona sisara. To je objašnjeno modifikacijom voltažne regulacije Na_v kanala putem efekta neutralizacije površinskog naelektrisanja membrane (eng. surface charge screening) koje vrše dvovalentni katjoni. Ovaj efekat stabilizacije Na_v kanala slabi pri padu $[Ca^{2+}]_o$ i $[Mg^{2+}]_o$ (40). Takođe, aktivacija Na_v kanala veratridinom i batrahotoksinom biva inhibirana većim brojem dvovalentnih katjona, uključujući i Mg^{2+} (41). Povišene koncentracije Ca^{2+} i Mg^{2+} menjaju voltažnu regulaciju aktivnosti Na^+ kanala putem promene potencijala površine membrane (42).

Usledilo je veoma važno otkriće o postojanju voltažno zavisnog bloka jonskih kanala NMDA (N-metil-D-aspartat) receptora za glutamat jonima Mg^{2+} u fiziološkim koncentracijama pri negativnim potencijalima membrane (43, 44). Autori su utvrdili da postsinaptički odgovori posredovani NMDA receptorima pokazuju voltažnu zavisnost usled magnezijumskog bloka jonskog kanala ovog receptora, tako da sniženje $[Mg^{2+}]_o$ otpušta voltažno zavisni blok jonskog kanala NMDA receptora.

Na fiziološke koncentracije Mg^{2+} osetljivi su i drugi tipovi voltažno zavisnih i ligand zavisnih jonskih kanala centralnih neurona sisara. Dok joni Mg^{2+} u vanćelijskoj tečnosti (Mg^{2+}_o) zatvaraju Ca_v kanal i katjonski kanal NMDA glutamatnog receptora, joni Mg^{2+} u unutarćelijskoj tečnosti (Mg^{2+}_i) blokiraju veći broj K^+ kanala: ulazno ispravljački K^+ kanal (eng. inward rectifier), ATP-senzitivni K^+ kanal (adenozin-trifosfat, eng. ATP) i K^+ kanale muskarinskih receptora (45, 46, 47).

Direktan magnezijumski blok Na_v kanala otkriven je primenom tehnike nametanja voltaže na delić membrane (eng. patch-clamp) direktnim merenjem makroskopskih jonskih strujâ i strujâ kroz pojedinačne jonske kanale nekoliko tipova kloniranih moždanih Na_v kanala pacova eksprimiranih na oocitama žabe. Autori su našli da Mg^{2+}_i deluje kao brzi blokator otvorenog stanja Na_v kanala, izazivajući voltažno i dozno zavisnu redukciju amplitude izlazne Na^+ struje sa polumaksimalnom inhibitornom koncentracijom između 3 i 4 mmol/l Mg^{2+}_i . Step en bloka zavisi i od $[Na^+]_i$. Pri tom Mg^{2+}_i kompetitivno suzbija struje Na^+ vezujući se za Na_v kanal sa velikim afinitetom, ali Na_v kanal ostaje praktično nepropustan za velike hidratizane Mg^{2+}_i jone. Navedeno je da voltažnu regulaciju aktivnosti Na_v kanala Mg^{2+}_i joni vrše neutralizujući površinsko negativno naelektrisanje unutrašnje strane ćelijske membrane. Zaključeno je da su Na_v kanali osetljivi i na Mg^{2+}_i , kao i na Ca^{2+}_o , te da oba divalentna katjona vrše blok otvorenog Na_v kanala, čime deluju kao voltažni modulatori ćelijske ekscitabilnosti smanjenjem g_{Na^+} (48, 49).

I na centralnim neuronima sisara pokazana je kompetitivna blokada Na_v kanala jonima Mg^{2+}_i . Potvrđeno je da Mg^{2+}_i zauzima Na_v kanale i kompetitivno utiče na njihovu permeaciju, s obzirom na to da se magnezijumska blokada smanjuje pri povećanju $[Na^+]_i$ ili $[Na^+]_o$ (50, 51). Voltažno zavisnu blokadu Na^+ struje vrši veći broj divalentnih katjona, uključujući i Mg^{2+} , u nizu relativne efikasnosti: $Co^{2+} > Mn^{2+} > Ca^{2+} > Mg^{2+} > Ba^{2+}$ (52). Najzad, rastvor koji sadrži 6 mmol/l Mg^{2+} izaziva značajan porast ulaznog otpora membrane (UOM) motoneurona moždanog stabla mladunčadi pacova, pri čemu je veliki procenat konduktance blokirane visokim Mg^{2+} osetljiv na tetrodotoksin (eng. TTX), blokator Na_v kanala (53, 54).

S obzirom na to da je Mg^{2+}_i vezan u kompleksu sa visokoenergetskim fosfatima adenzin-trifosfatom i adenzin-difosfatom u citosolu, to je Mg^{2+} snažno povezan i sa energetskim statusom ćelije. Magnezijumski blok Na_v kanala ima fiziološki značaj tokom prekomernog utroška energije u ćeliji i inhibicije sinteze ATP-a u ishemiji, kada povećanje koncentracije jonizovane frakcije Mg^{2+}_i može značajno da smanji g_{Na^+} i izbijanje akcionih potencijalâ (AP). Time Mg^{2+} deluje da zaštiti od prekomerne depolarizacije usled metaboličke blokade Na^+/K^+ pumpe i od razvoja hiperekscitabilnosti ćelije u stanju hipoksije. Takođe, kao voltažni modulator membran-

ske provodljivosti za Na^+ i Ca^{2+} , jon Mg^{2+} štiti neurone od prekomerne depolarizacije, disfunkcije i oštećenja usled prekomerne akumulacije jona Na^+ i Ca^{2+} u ćeliji (magnezijumska neuroprotekcija). Stoga mehanizmi magnezijumske blokade Na_v kanala i NMDA receptora predstavljaju osnov za njegovu primenu u prevenciji i terapiji brojnih neuroloških stanja i oboljenja u čijoj su patogenezi od značaja patofiziološki mehanizmi hiperekscitabilnosti i ekscitotoksičnosti.

Na ulogu jona Mg^{2+} u regulaciji aktivnosti kalcijum zavisnih kalijumovih kanala (K_{Ca}) ukazuju brojni eksperimentalni nalazi. Kod hipokampalnih neurona u kulturi je nađeno da Mg^{2+}_i potencira aktivaciju K_{Ca} kanala indukovanu jonima Ca^{2+} u unutarćelijskoj tečnosti (Ca^{2+}_i) (55). Eksprimirani Ca^{2+} -aktivirani K^+ kanali velike provodljivosti (BK kanali) osetljivi su na fiziološke koncentracije Mg^{2+}_i koji pojačava njihovu funkciju (56, 57). Aktivacija K_{Ca} kanala klasično se smatra glavnim jonskim mehanizmom fiziološke depresije ekscitabilnosti neurona, budući da posreduje fazu repolarizacije AP-a i nastanak naknadne hiperpolarizacije koja sledi, čime ostvaruje fiziološku ulogu u regulaciji frekvencije pražnjenja neurona (58, 59). Otud Mg^{2+}_i kao unutrašnji modulator K_{Ca} kanala ima veliki značaj u regulaciji ekscitabilnosti membrane neurona u fiziološkim i patofiziološkim uslovima.

EPILEPTOGENO DEJSTVO NEDOSTATKA MAGNEZIJUMA

Epilepsija je jedno od najčešćih teških neuroloških oboljenja koje pogađa oko 1% globalne populacije, odnosno približno 60 miliona ljudi (60). Visoka incidencija epilepsije, nedovoljno poznata etiopatogeneza i česta refraktarnost na medikamentoznu terapiju zahtevaju nove pristupe u lečenju ove bolesti. Antikonvulzivno dejstvo magnezijuma ima potencijal veći od njegove trenutne kliničke primene, ali su njegovi mehanizmi nedovoljno poznati.

Deficit Mg^{2+} može biti važan faktor u procesima iktogeneze i epileptogeneze. Hipomagnezijemija kao elektrolitni disbalans može biti uzrok akutnih simptomatskih epileptičkih napada (61, 62). U populaciji zdravih odraslih posebno važno stanje sa rizikom od nastanka deficita magnezijuma predstavlja trudnoća, ukoliko povećane potrebe nisu zadovoljene. Jedna prospektivna studija sa ponavljanim merenjem koncentracija elektrolita u serumu trudnica našla je da nivo jonizovanog Mg^{2+} i nivo ukupnog Mg^{2+} u serumu u toku uredne trudnoće značajno opadaju sa porastom gestacione starosti, a bez promene u koncentracijama Na^+ , K^+ i Ca^{2+} . Pri tom je u približno 1/3 slučajeva došlo do razvoja preeklampsije usled razvoja deficita Mg^{2+} bržeg od uobičajenog u trudnoći (63).

Početni simptomi i znaci nedostatka Mg^{2+} uglavnom su blagi i ne upozoravaju dovoljno pred pojavu opasnih,

potencijalno fatalnih konvulzija (64). U elektrokardiografskom (EKG) zapisu viđa se niska voltaža talasa električne aktivnosti srca (QRS kompleks, T talas), a usled povećane neuro-mišićne razdražljivosti razvijaju se bolni karpopedalni spazmi (hipomagnezijemijiska tetanija). Neurološka posledica povećane razdražljivosti centralnih neurona u stanju deficita Mg^{2+} u organizmu je povećana sklonost ka razvoju epileptičke aktivnosti. Klinički, nedostatak Mg^{2+} se ispoljava neuro-psihijatrijskim znacima povećane iritabilnosti mozga: konfuzija, delirijum, konvulzije, čak i pojava epileptičkog statusa (65, 66).

Poremećaji homeostaze Mg^{2+} deluju kao značajni faktori u patofiziološkim mehanizmima nastanka oštećenja i disfunkcije neurona u brojnim neurološkim stanjima. Snižen nivo jonizovane frakcije Mg^{2+} u serumu viđa se u cerebro-vaskulnom insultu, kranio-cerebralnim traumama i migrenskoj glavobolji, a u nekim oboljenjima i u serumu i u likvoru bolesnika istovremeno – npr. u epilepsiji (67). I u dece sa konvulzijama je koncentracija jonizovane frakcije Mg^{2+} u likvoru značajno niža nego u nekonvulzivne dece (68). Međutim, bolesnicima sa epilepsijom ne rade se lumbalna punkcija i uzorkovanje likvora kao deo opšteg dijagnostičkog postupka. Određivanje Mg^{2+} u serumu je kao manje invazivno pogodnije od njegovog merenja u likvoru. Ipak, tačan odnos između nivoa serumskog i likvornog Mg^{2+} još uvek nije u potpunosti razjašnjen (12). Najzad, u pacijenata sa refraktarnom bolešću sniženje nivoa Mg^{2+} u serumu može povećati učestalost napada koja predstavlja važan faktor rizika za pojavu iznenadne neobjašnjive smrti u epilepsiji (eng. Sudden Unexpected Death from Epilepsy - SUDEP) (69).

Eksperimentalna istraživanja takođe pokazuju da sniženje [Mg^{2+}]o povećava ekscitabilnost neurona. U mnogim delovima CNS-a u in vitro ogleđima sniženje vanćelijskog nivoa Mg^{2+} u tkivu mozga ima direktno epileptogeno dejstvo. Tako istovremena potpuna obustava jona Ca^{2+} i Mg^{2+} iz rastvora za perfuziju dovodi do pojačanja registrovane električne aktivnosti sa razvojem repetitivnog pražnjenja na isečcima olfaktornog korteksa zamorca (70). U isečcima hipokampusa, subikulumu i entorinalnoj kori perfuzija rastvorom sa niskim sadržajem Mg^{2+} dovodi do spontane indukcije intenzivne i stabilne epileptiformne aktivnosti čiji nastanak zavisi od aktivacije NMDA glutamatnih receptora, obzirom da je reverzibilno suprimira dodavanje antagoniste NMDA receptora 2-APV (2-amino-5-fosfonovalerijanske kiseline) (71). Ovu epileptiformnu aktivnost temporalne kore u niskom vanćelijskom Mg^{2+} takođe u određenoj meri suprimira i blokada Nav kanala (72). Epileptička aktivnost se takođe indukuje niskim sadržajem Mg^{2+} u rastvoru za perfuziju i kod CA1 neurona intaktnog hipokampusa miša (73).

Razmatranja neuroloških posledica deficita kalcijuma i magnezijuma u ishrani ovaca potvrđuju da je moguće

izazvati konvulzije kod životinja kombinovanim isključivanjem kalcijuma i magnezijuma iz dijeta. Ovim konvulzijama prethodi pad nivoa Mg^{2+} u plazmi i likvoru, a prekidaju se intravenskim (i.v.) davanjem Mg^{2+} (74). Deficit Mg^{2+} izazvan kod ogleđnih životinja dijetnom restrikcijom magnezijuma reverzibilno snižava konvulzivni prag mozga i za napade izazvane pentilen-tetrazolom i skraćuje latencu za njihovo izbijanje, dok nadoknada Mg^{2+} ostvaruje antiepileptičko dejstvo (75). Intraperitonealna injekcija $MgSO_4$ takođe značajno skraćuje trajanje epileptičkih pražnjenja iz hipokampusa pacova izazvanih razbuktavanjem (eng. kindling) (76).

ANTIEPILEPTIČKI POTENCIJAL MAGNEZIJUMA

Najznačajnija klinička primena magnezijuma kao efikasnog antiepileptika jeste u lečenju eklampsije. Eklampsija predstavlja najozbiljniji oblik hipertenzivnog sindroma u toku trudnoće, porođaja ili babinja, komplikovan razvojem generalizovanih konvulzivnih napada majke. Ovo je hitno stanje u porodiljstvu, životno ugrožavajuće za majku i plod (77).

Efikasnost magnezijuma kao antikonvulziva najbolje je poznata za indikaciju kliničkog sindroma preeklampsije-eklampsije, budući da su infuzije $MgSO_4$ terapija prvog izbora u prevenciji i kontroli eklamptičkih konvulzija (78, 79, 80). Preliminarni izveštaj o prvom uspešnom pokušaju lečenja eklampsije i.v. davanjem $MgSO_4$ objavljen je 1925. godine (81). Usledile su potom studije tokom dvadesetih i tridesetih godina prošlog veka, koje su pokazale kliničku efikasnost $MgSO_4$ za prekidanje i prevenciju ponovnih akutnih konvulzija u uremiji, eklampsiji i eklamptičkom statusu. Takođe je dokumentovana njegova efikasnost u smanjenju maternalnog mortaliteta od eklamptičkih napada u dozama nižim od onih koje proizvode neuro-mišićnu blokadu. Nađeno je i da uremijske konvulzije odgovaraju na neparalitičke nivoje Mg^{2+} u serumu. I nakon kasnijeg uvođenja novih antikonvulzivnih lekova za lečenje idiopatskih epileptičkih napada, parenteralno administriran $MgSO_4$ ostao je i do danas lek prvog izbora za terapiju konvulzija u eklampsiji, uremiji i porfiriji (82, 83, 84, 85). Takođe, infuzije $MgSO_4$ predstavljaju lek izbora za simptomatske epileptičke napade i status usled urođene ili stečene hipomagnezijemije. Najzad, terapija i.v. davanjem $MgSO_4$ značajno poboljšava kontrolu napada i u neeklamptičkom i refraktarnom epileptičkom statusu (86).

Pored kliničkih saznanja, brojni in vivo i in vitro ogleđi pružili su dokaze o značajnom antiepileptičkom potencijalu magnezijuma. Eksperimentalne studije na ogleđnim životinjama u periodu od četrdesetih do sedamdesetih godina XX veka bavile su se ispitivanjem dejstva parenteralno administriranog magnezijuma na CNS u cilju da se objasni kako to da sistemsko davanje soli Mg^{2+} može biti delotvorno ako ovi joni ne prelaze

krvno-moždanu barijeru. Tadašnji neuspeh da se pouzdano pokažu centralni efekti Mg^{2+} pokrenuo je sumnje i kontraverzna mišljenja da je antikonvulzivni efekat magnezijuma zapravo posledica njegovog perifernog paralitičkog dejstva, tj. samo prosto maskiranje konvulzija magnezijumskom neuro-mišićnom blokadom. Međutim, ovakav zaključak nije bio u skladu sa kliničkim zapažanjima. Stoga su od posebnog značaja za razumevanje antikonvulzivnog dejstva magnezijuma bila eksperimentalna ispitivanja na animalnim modelima akutne epileptiformne aktivnosti.

Najpre je pokazano da je $MgSO_4$ u stanju da suzbije akutnu epileptičku aktivnost neurona indukovanu topikalnom primenom penicilina na motornu koru ogleadne životinje. Antiepileptičko dejstvo magnezijuma na penicilinskom epileptičkom fokusu pokazano je istovremeno kod nekoliko vrsta sisara (87). Autori su našli da i.v. dat Mg_{2+} ima sposobnost da direktno i reverzibilno suprimira eksperimentalnu interiktalnu epileptičnu EEG aktivnost, pri čemu je stepen supresije bio direktno srazmeran postignutoj koncentraciji Mg_{2+} u serumu. Ovo je potvrdilo prethodna klinička iskustva o antikonvulzivnom delovanju Mg^{2+} pri nivoima magnezijemije nižim od onog koji proizvodi neuro-mišićnu blokadu.

Sa otkrićem dejstva Mg^{2+} kao antagoniste na NMDA receptorima za glutamat pretpostavljeno je da je ovaj sinaptički mehanizam odgovoran za dejstvo Mg^{2+} kao potencijalnog modulatora epileptičke aktivnosti. Ipak, postojale su sumnje o centralnim dejstvima parenteralno administriranog magnezijuma kod ljudi. Stoga su bili testirani efekti spore i.v. infuzije visokih doza $MgSO_4$ na zdravim ispitanicima. Nađeno je da oni i nakon višestrukog porasta nivoa Mg^{2+} u plazmi i uprkos razvoju duboke paralize skeletnih mišića ostaju budni i potpuno orjentisani, sa očuvanim osećajem za bol i malim promenama koncentracija Mg^{2+} u likvoru. Iz ovih je ogleada zaključeno da se sistemskim davanjem Mg^{2+} ne mogu postići ni anestezija ni analgezija usled efikasnosti krvno-moždane barijere, koja, kad je intaktna, sprečava da sistemski administriran Mg^{2+} dospe u CNS. Intaktna krvno-moždana barijera se efikasno suprotstavlja povišenju ekstracelularne koncentracije Mg^{2+} u tkivu mozga, iako su tek mala povišenja potrebna i dovoljna za postizanje njegovog antiepileptičkog dejstva. Međutim, na eksperimentalnim animalnim modelima, kao i kod eklamptičkih i uremijskih konvulzija kod ljudi, pokazano je da epileptičke napade prati patološko povećanje propustljivosti krvno-moždane barijere. Ovo upućuje upravo na populaciju epileptičkih neurona kao na ciljno mesto centralnog antikonvulzivnog dejstva Mg^{2+} , do koga on dospeva prošavši kroz oštećenu i propustljiviju krvno-moždanu barijeru (88).

SUPRESIVNO DEJSTVO MAGNEZIJUMA NA NESINAPTICNU EPILEPTIFORMNU AKTIVNOST

Počev od ranih osamdesetih godina prošlog veka otkriveno je da nastanku, održavanju i propagaciji epileptičkih napada mogu doprineti i sinaptički nezavisni mehanizmi. Tada je gotovo istovremeno više autora istraživačkih grupa iz nekoliko nezavisnih laboratorija objavilo svoje rezultate o epileptiformnom pražnjenju koje se u isečcima mozga sisara indukuje in vitro sniženjem $[Ca^{2+}]_o$ ili njegovom potpunom obustavom ili blokadom Ca_v kanala. U ovakvim eksperimentalnim uslovima usled nemogućnosti oslobađanja neurotransmitera postoji blokada hemijske sinaptičke neurotransmisije. Na taj način indukovano epileptiformno pražnjenje označeno je kao nesinaptička epileptiformna aktivnost (89, 90, 91). Veliki broj studija nalazi da Mg^{2+} pokazuje potencijal antiepileptičkog delovanja i na modelima epileptiformne aktivnosti nezavisne od funkcije hemijske sinapse.

Spontano, ritmičko i sinhronizovano pražnjenje neurona supraoptičkog jedra pacova nastalo pri redukciji $[Ca^{2+}]_o \leq 1,2$ mmol/l, suzbija se zamenom jona Na^+ jonima Li^+ ili dodavanjem TTX-a ili Mg^{2+} u rastvor. Ovde je takođe nađeno da pojačanje amplitude perzistentne Na^+ struje (I_{NaP}) nastalo usled sniženja $[Ca^{2+}]_o$, biva poništeno dodavanjem Mg^{2+} u rastvor; ovaj nalaz ukazuje na to da intrinzička oscilatorna aktivnost ovih neurona u niskom Ca^{2+} zahteva influks Na^+ putem I_{NaP} koju Mg^{2+} suprimira (92). Epileptiformnu aktivnost piramidnih neurona CA1 područja isečaka hipokampusa pacova nastalu u veštačkom likvoru sa niskom koncentracijom Ca^{2+} , suprimira povećanje $[Mg^{2+}]_o$ (78, 93). Mehanizam Na^+ -zavisne nesinaptičke epileptiformne aktivnosti, sličan ovom u hipokampalnih neurona u niskom Ca^{2+} , naša istraživačka grupa je opisala na modelu Recijusovih ganglijskih ćelija pijavice vrste *H. sanguisuga* u prisustvu jona prelaznih metala – blokatora Ca_v kanala (94). Na ovom modelu porast nivoa Mg^{2+}_o pokazuje dozno-zavisno supresivno dejstvo sa polumaksimalnom inhibitornom koncentracijom od $IC_{50}=10,04 \pm 1,75$ mmol/l Mg^{2+} povećavajući pri tom UOM, tj. smanjujući provodljivost membrane neurona (95).

Može se zaključiti da sveukupno stabilizujući efekti Mg^{2+} na membranu neurona doprinose njegovom zbirnom antiepileptičkom delovanju kroz suzbijanje endogenih, intrinzičkih mehanizama koji nezavisno od funkcije hemijske sinapse dovode do indukcije epileptičke aktivnosti. Posebno značajnim se smatra supresivno dejstvo Mg^{2+} na patofiziološki pojačanu I_{NaP} za koju se zna da doprinosi hiperekscitabilnosti i hipersinhronizaciji pražnjenja neurona u epileptičkim, ali i nekim neepileptičkim paroksizmalnim poremećajima nervnog sistema (neuralgije, migrenske glavobolje i sl.) (96).

PERSPEKTIVE TRANSLACIONIH ISTRAŽIVANJA O MAGNEZIJUMU U EPILEPTOLOGIJI

Magnezijum je moguće uneti vodom, hranom i suplementima. Magnezijumom su posebno bogate namirnice biljnog porekla. Dijetetski suplementi predstavljaju dodatak koji dopunjuje normalnu ishranu koncentrovanim izvorom vitamina, minerala i drugih hranljivih materija. Najveća je bioiskoristljivost magnezijuma poreklom iz magnezijumskih prirodnih mineralnih voda. Međutim, način ishrane i životne navike ljudi naročito u razvijenim zemljama sveta sve češće dovode do stanja deficita magnezijuma u organizmu.

Brojni su zdravstveno korisni efekti unosa magnezijuma u organizam srazmerno potrebama. To podrazumeva primarnu i sekundarnu prevenciju oboljenja u čijoj patogenezi deficit magnezijuma ima određenu ulogu. Tako npr. studije pokazuju da je koncentracija magnezijuma u vodi za piće u direktnoj negativnoj korelaciji sa rizikom od umiranja od hipertenzije i akutnog infarkta miokarda (8). Takođe je pokazano da je suplementacija magnezijumom korisna u lečenju koronarne bolesti i bronhijalne astme, ali i preklampsije, migrene i depresije (97), a smatra se da bi mogla da pomogne i u kontroli napada bolesnika sa refraktarnom epilepsijom (98). Infuzije MgSO₄ u poslednje vreme se razmatraju kao jedan od mogućih terapijskih modaliteta i u slučajevima superrefraktarnog epileptičkog statusa (99). Sa druge strane, nedavno sprovedena srpska klinička studija

je u >60% slučajeva našla da bolesnici sa farmakorezistentnom epilepsijom nepoznatog uzroka interiktalno imaju nizak količnik koncentracije jonizovanog Mg²⁺ i ukupnog Mg²⁺ u serumu, što potvrđuje da deficit Mg²⁺ može imati značajnu ulogu u procesu epileptogeneze (100).

Magnezijum i dalje ostaje u fokusu istraživanja u bazičnoj i kliničkoj epileptologiji. Izučavanje mehanizama antiepileptičkog delovanja Mg²⁺ na ćelijskom i molekulskom nivou potrebno je nastaviti u eksperimentalnim studijama na modelima sinaptičke i nesinaptičke iktogeneze i epileptogeneze. Dobijena saznanja bi trebalo da pruže naučnu osnovu za buduća translaciona istraživanja sa uvođenjem suplementacije magnezijumom u cilju bolje terapijske kontrole napada u slučajevima farmakorezistentne bolesti.

NAPOMENA

Rad je usmeno izložen na mini simpozijumu Proslava 70 godina Instituta za patološku fiziologiju "Ljubodrag Buba Mihailović" Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, na 46. simpozijumu Stremljenja i novine u medicini, Medicinski fakultet u Beogradu, 14.12.2017. godine.

Rad je podržan od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, projekat bazičnih istraživanja broj 175023.

LITERATURA

- Jahnen-Dechert W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J* 2012; 5 [Suppl 1]: i3–i14.
- Jović V. Environmental geochemistry of magnesium, In: Maksimović ZJ, Gašić MJ, Spasić MB. (eds). Magnesium in the environment and in organisms. Serbian Academy of Sciences and Arts, Belgrade 1999; vol. XCII, Book 1, 3–12.
- Romani A. Regulation of magnesium homeostasis and transport in mammalian cells. *Arch Biochem Biophys* 2007; 458(1):90–102.
- Hanna S. Plasma magnesium in health and disease. *J Clin Pathol* 1961; 14:410–414.
- Wolf FI, Trapani V. Cell (patho)physiology of magnesium. *Clin Sci (Lond)* 2008; 114(1):27–35.
- Čepelak I, Dodig S, Čulić O. Magnesium – more than a common cation. *Med Sci* 2013; 39:47–68.
- Komiya Y, Su LT, Chen HC, Habas R, Runnels LW. Magnesium and embryonic development. *Magnes Res* 2014; 27(1):1–8.
- Banjanin N. Uloga magnezijuma. *Medicinska istraživanja* 2016; 50(1):45–46.
- Dalmas O. Magnesium selective ion channels. *Biophys J* 2007; 93(11):3729–3730.
- Wu J, Carter A. Magnesium: the forgotten electrolyte. *Aust Prescr* 2007; 30:102–105.
- Davidovic M, Trailov D, Milosevic D, Radosavljevic B, Milanovic P, Djurica S, Loncar-Stevanovic H, Stevic R. Magnesium, Aging, and the Elderly Patient. *Sci World* 2004; 4:544–550.
- Sinert R, Zehtabchi S, Desai S, Peacock P, Altura BT, Altura BM. Serum ionized magnesium and calcium levels in adult patients with seizures. *Scan J Clin Lab Invest* 2007; 67(3):317–326.
- Čepelak I, Čvorišćec D. Magnezij: ponovo u središtu zanimanja. *Biochemia Medica* 1997; 3-4:93–105.
- Emila S, Swaminathan S. Role of magnesium in health and disease. *J Exp Sci* 2013; 4(2):32–43.
- Durlach J, Pagès N, Bac P, Bara M, Guiet-Bara A. Magnesium research: from the beginnings to today. *Magnes Res* 2004; 17(3):163–168.
- Akhtar MI, Ullah H, Hamid M. Magnesium, a drug of diverse use. *J Pak Med Assoc* 2011; 61(12):1220–1225.
- Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999; 83(2):302–320.
- Brugada P. Magnesium: an antiarrhythmic drug, but only against very specific arrhythmias. *Eur Heart J* 2000; 21(14):1116.
- James MF. Magnesium: an emerging drug in anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009; 103(4):465–467.
- Do SH. Magnesium: a versatile drug for anesthesiologists. *Korean J Anesthesiol* 2013; 65(1):4–8.
- Širvinskas E, Laurinaitis R. Use of magnesium sulfate in anesthesiology. *Medicina (Kaunas)* 2002; 38(7):695–698.
- Westermaier T, Stetter C, Kunze E, Willner N, Raslan F, Vince GH, Ernestus RI. Magnesium treatment for neuroprotection in ischemic diseases of the brain. *Exp Transl Stroke Med* 2013; 5(1):6.
- <http://www.magnesiawater.com.au>
- Miholjčić M, Kavarić J. Mineralne soli, U: Miholjčić M, Kavarić J. (ured). Biohemija. III izd, Oktoih, Podgorica 1998; 24–27.
- Ghabriel MN, Vink R. Magnesium transport across the blood-brain barriers, In: Vink R, Nechifor M. (eds). Magnesium in the Central Nervous System. University of Adelaide Press, Adelaide 2011; 59–74.
- Somjen GG. Parenteral magnesium therapy: Is the effect central or peripheral? In: Somjen GG. (ed). Ions in the brain: normal function, seizures and stroke. Oxford University Press, New York 2004; 9–11.
- Furukawa Y, Kasai N, Torimitsu K. Effect of Mg²⁺ on neural activity of rat cortical and hippocampal neurons in vitro. *Magnes Res* 2009; 22(3):174S–181S.

28. Lopičić S, Mladenović DR, Pešić BČ. Ispitivanje poremećaja metabolizma vode i elektrolita, U: Pešić BČ. (ured). Patofiziologija: mehanizmi poremećaja zdravlja. Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet, Beograd 2015; 486–496.
29. Станојевић М. Испитивање механизма супресивног дејства магнезијума на експериментално изазвану епилептиформну активност Рецијусових неурона пијавице. Докторска дисертација. Медицински факултет, Универзитет у Београду, 2016.
30. Del Castillo J, Engbaek L. The nature of the neuromuscular block produced by magnesium. *J Physiol* 1954; 124(2):370–384.
31. Frankenhaeuser B, Meves H. The effect of magnesium and calcium on the frog myelinated nerve fibre. *J Physiol* 1958; 142(2):360–365.
32. Jenkinson DH. The nature of the antagonism between calcium and magnesium ions at the neuromuscular junction. *J Physiol* 1957; 138(3):434–444.
33. Kato G, Kelly JS, Krnjević K, Somjen G. Anaesthetic action of magnesium ions. *Can Anaesth Soc J* 1968; 15(6):539–544.
34. Somjen GG, Kato G. Effects of magnesium and calcium on neurones in the central nervous system. *Brain Res* 1968; 9(1):161–164.
35. Kato G, Somjen GG. Effects of micro-iontophoretic administration of magnesium and calcium on neurones in the central nervous system of cats. *J Neurobiol* 1969; 1(2):181–195.
36. Kelly JS, Krnjević K, Somjen G. Divalent cations and electrical properties of cortical cells. *J Neurobiol* 1969; 1(2):197–208.
37. Wojtowicz JM, Marshall KC, Hendelman WJ. Depression by magnesium ion of neuronal excitability in tissue cultures of central nervous system. *Can J Physiol Pharmacol* 1977; 55(3):367–372.
38. Erulkar SD, Dambach GE, Mender D. The effect of magnesium at motoneurons of the isolated spinal cord of the frog. *Brain Research* 1974; 66:413–424.
39. Stanojević M, Lopicic S, Spasic S, Aleksic I, Nedeljkov V, Prostran M. Effects of high extracellular magnesium on electrophysiological properties of membranes of Retzius neurons in leech *Haemopsis sanguisuga*. *J Elem* 2016; 21(1):221–230.
40. Frankenhaeuser B, Hodgkin AL. The action of calcium on the electrical properties of squid axons. *J Physiol* 1957; 137(2):218–244.
41. Catterall WA. Activation of the action potential Na^+ ionophore of cultured neuroblastoma cells by veratridine and batrachotoxin. *J Biol Chem* 1975; 250:4053–4059.
42. Hahin R, Campbell DT. Simple shifts in the voltage dependence of sodium channel gating caused by divalent cations. *J Gen Physiol* 1983; 82(6):785–805.
43. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg^{2+} of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 1984; 309(5965):261–263.
44. Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 1984; 307(5950):462–465.
45. Matsuda H, Saigusa A, Irisawa H. Ohmic conductance through the inwardly rectifying K^+ channel and blocking by internal Mg^{2+} . *Nature* 1987; 325(7000):156–159.
46. Bara M, Guet-Bara A, Durlach J. Regulation of sodium and potassium pathways by magnesium in cell membranes. *Magnes Res* 1993; 6(2):167–177.
47. Guet-Bara A, Durlach J, Bara M. Magnesium ions and ionic channels: activation, inhibition or block - a hypothesis. *Magnes Res* 2007; 20(2):100–106.
48. Pusch M, Conti F, Stühmer W. Intracellular magnesium blocks sodium outward currents in a voltage- and dose-dependent manner. *Biophys J* 1989; 55(6):1267–1271.
49. Pusch M. Open-channel block of Na^+ channels by intracellular Mg^{2+} . *Eur Biophys J* 1990; 18(6):317–326.
50. Lin F, Conti F, Moran O. Competitive blockage of the sodium channel by intracellular magnesium ions in central mammalian neurones. *Eur Biophys J* 1991; 19(3):109–118.
51. Sang N, Meng Z. Blockade by magnesium of sodium currents in acutely isolated hippocampal CA1 neurons of rat. *Brain Res* 2002; 952(2):218–221.
52. Sheets MF, Hanck DA. Mechanisms of extracellular divalent and trivalent cation block of the sodium current in canine cardiac Purkinje cells. *J Physiol* 1992; 454:299–320.
53. Núñez-Abades PA, Pattillo JM, Hodgson TM, Cameron WE. Role of synaptic inputs in determining input resistance of developing brain stem motoneurons. *J Neurophysiol* 2000; 84(5):2317–2329.
54. Cameron WE, Núñez-Abades PA, Kerman IA, Hodgson TM. Role of potassium conductances in determining input resistance of developing brain stem motoneurons. *J Neurophysiol* 2000; 84(5):2330–2339.
55. McLarnon JG, Sawyer D. Effects of divalent cations on the activation of a calcium-dependent potassium channel in hippocampal neurons. *Pflügers Arch* 1993; 424(1):1–8.
56. Shi J, Cui J. Intracellular Mg^{2+} enhances the function of BK-type Ca^{2+} -activated K^+ channels. *J Gen Physiol* 2001; 118(5):589–606.
57. Yang H, Hu L, Shi J, Cui J. Tuning magnesium sensitivity of BK channels by mutations. *Biophys J* 2006; 91(8):2892–2900.
58. Sah P. Ca^{2+} -activated K^+ currents in neurones: types, physiological roles and modulation. *Trends Neurosci* 1996; 19(4):150–154.
59. Sah P, Faber ES. Channels underlying neuronal calcium-activated potassium currents. *Prog Neurobiol* 2002; 66(5):345–353.
60. <http://www.epilepsy.org>
61. Baker SB, Worthley LI. The essentials of calcium, magnesium and phosphate metabolism: part II. *Disorders Crit Care Resusc* 2002; 4(4):307–315.
62. Nardone R, Brigo F, Trinka E. Acute Symptomatic Seizures Caused by Electrolyte Disturbances. *J Clin Neurol* 2016; 12(1): 21–33.
63. Standley CA, Whitty JE, Mason BA, Cotton DB. Serum ionized magnesium levels in normal and preeclamptic gestation. *Obstet Gynecol* 1997; 89(1):24–27.
64. Dharnidharka VR, Carney PR. Isolated idiopathic hypomagnesemia presenting as aphasia and seizures. *Pediatr Neurol* 2005; 33(1):61–65.
65. Hashizume N, Mori M. An analysis of hypermagnesemia and hypomagnesemia. *Jpn J Med* 1990; 29(4):368–372.
66. De Feo ML. Magnesium disorders: clinical experience and review of the literature. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2009; 6(3):220–222.
67. Haensch CA. Cerebrospinal fluid magnesium level in different neurological disorders. *Neurosci Med* 2010; 1:60–63.
68. Miyamoto Y, Yamamoto H, Murakami H, Kamiyama N, Fukuda M. Studies on cerebrospinal fluid ionized calcium and magnesium concentrations in convulsive children. *Pediatr Int* 2004; 46(4):394–397.
69. Scorza FA, Cysneiros RM, Arida RM. Serum magnesium and sudden unexpected death in epilepsy: A curious clinical sign or a necessity of life. *Epilepsy Research* 2012; 101:293–294.
70. Richards CD, Sercombe R. Calcium, magnesium and the electrical activity of guinea-pig olfactory cortex in vitro. *J Physiol* 1970; 211(3):571–584.
71. Walther H, Lambert JD, Jones RS, Heinemann U, Hamon B. Epileptiform activity in combined slices of the hippocampus, subiculum and entorhinal cortex during perfusion with low magnesium medium. *Neurosci Lett* 1986; 69(2):156–161.
72. Dreier JP, Heinemann U. Late low magnesium-induced epileptiform activity in rat entorhinal cortex slices becomes insensitive to the anti-convulsant valproic acid. *Neurosci Lett* 1990; 119(1):68–70.
73. Derchansky M, Shahar E, Wennberg RA, Samoilova M, Jahromi SS, Abdelmalik PA, Zhang L, Carlen PL. Model of frequent, recurrent, and spontaneous seizures in the intact mouse hippocampus. *Hippocampus* 2004; 14(8):935–947.
74. Leaver DD, Parkinson GB, Schneider KM. Neurological consequences of magnesium deficiency: correlations with epilepsy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1987; 14(5):361–370.
75. Spasov AA, Iezhitsa IN, Kharitonova MV, Kravchenko MS. Effect of magnesium chloride and magnesium L-aspartate on seizure threshold in rats under conditions of dietary magnesium deficiency. *Bull Exp Biol Med* 2007; 144(2):214–216.
76. Standley CA, Irtenkauf SM, Cotton DB. Anticonvulsant effects of magnesium sulfate in hippocampal-kindled rats. *J Biomed Sci* 1995; 2:57–62.

77. Кесић В. Ургентна стања у гинекологији и акушерству, У: Човичковић Штернић Н. (уред). Национални водич добре клиничке праксе за прехоспитално збрињавање хитних стања. Министарство здравља Републике Србије, Београд 2013; 90–93.
78. Wang T, Wang J, Cottrell JE, Kass IS. Small physiologic changes in calcium and magnesium alter excitability and burst firing CA1 pyramidal cells in rat hippocampal slices. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16:201–209.
79. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365(9461):785–799.
80. James MF. Magnesium in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24(3):327–337.
81. Lazard EM. A preliminary report on the intravenous use of magnesium sulphate in puerperal eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1925; 178–188.
82. Sadeh M, Blatt I, Martinovits G, Karni A, Goldhammer Y. Treatment of porphyric convulsions with magnesium sulfate. *Epilepsia* 1991; 32(5):712–715.
83. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: evidence from randomized trials. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48(2):478–488.
84. Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review. *Stroke* 2009; 40(4):1169–1175.
85. Hunter LA, Gibbins KJ. Magnesium sulfate: past, present, and future. *J Midwifery Womens Health* 2011; 56(6):566–574.
86. Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, Gillman LM, Kazina CJ. Magnesium sulfate for non-eclamptic status epilepticus. *Seizure* 2015; 32:100–108.
87. Borges LF, Gücer G. Effect of magnesium on epileptic foci. *Epilepsia* 1978; 19 (1):81–91.
88. Somjen GG. Mechanisms of the regulation of ion content and ion concentrations in and around cells, In: Somjen GG. (ed). *Ions in the brain: normal function, seizures and stroke*. Oxford University Press, New York 2004; 15–17.
89. Jefferys JG, Haas HL. Synchronized bursting of CA1 hippocampal pyramidal cells in the absence of synaptic transmission. *Nature* 1982; 300(5891):448–450.
90. Taylor CP, Dudek FE. Synchronous neural afterdischarges in rat hippocampal slices without active chemical synapses. *Science* 1982; 218(4574):810–812.
91. Yaari Y, Konnerth A, Heinemann U. Spontaneous epileptiform activity of CA1 hippocampal neurons in low extracellular calcium solutions. *Exp Brain Res* 1983; 51(1):153–156.
92. Li Z, Hatton GI. Oscillatory bursting of phasically firing rat supraoptic neurones in low-Ca²⁺ medium: Na⁺ influx, cytosolic Ca²⁺ and gap junctions. *J Physiol* 1996; 496(Pt 2):379–394.
93. Watson PL, Andrew RD. Effects of micromolar and nanomolar calcium concentrations on non-synaptic bursting in the hippocampal slice. *Brain Res* 1995; 700(1-2):227–234.
94. Pathak D, Lopovic S, Stanojevic M, Nedeljkov, A, Pavlovic D, Cemerikic D, Nedeljkov V. Ethanol and magnesium suppress nickel-induced bursting activity in leech Retzius nerve cells. *Gen Physiol Biophys* 2009; 28:9–17.
95. Stanojević M, Lopovic S, Jovanovic Z, Pathak D, Pavlovic DV, Spasic S, Nedeljkov V, Prostran M. Magnesium effects on nonsynaptic epileptiform activity in leech Retzius neurons. *Folia Biol Kraków* 2015; 63(4):301–306.
96. Cestèle S, Mantegazza M. Canaux sodiques et canalopathies: douleurs neuropathiques, épilepsies, migraine. *Douleur et Analgésie* 2016; 29(4):212–220.
97. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015; 95:1–46.
98. Yuen AWC, Sander JW. Can magnesium supplementation reduce seizures in people with epilepsy? A hypothesis. *Epilepsy Res* 2012; 100:152–156.
99. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011; 134:2802–2818.
100. Djokic G, Djukic Dejanovic S, Djordjevic V, Zivkovic N, Curcic D, Rankovic A, Radmanovic B, Janjic V. Interictal Ionized Magnesium/Total Serum Magnesium Ratio in Serbian Population with Drug Resistant Epilepsy - Whether is Severe Epilepsy in Fact Brain Injury? *Neuropsychiatry* 2017; 7(5): 629–636.