

# Úloha magnézia v patogenéze, terapii a prevencii migrény

M. Cibulka, M. Grofik

## Súhrn

Horčík (magnézium, Mg) patrí medzi najpodstatnejšie vnútrobunkové minerály. Jeho deficit sa dáva do súvislosti s rizikom rozvoja viacerých ochorení, ako napríklad hypertenzia, diabetes mellitus, osteoporóza, depresia, preeklampsia či Parkinsonova choroba. V poslednom období pribúdajú dôkazy o zapojení deficitu horčíka do procesov, súvisiacich s patogenézou migrény, kde horčík zohráva dôležitú úlohu v rozvoji kortikálne sa šíriacej vlny depresie v rámci migrenóznej aury, pri vyplavovaní neurotransmitterov, zvýšenej agregability krvných doštičiek a zmenách cievneho tonusu intrakraniálnych ciev. U pacientov s migrénou boli pozorované znížené koncentrácie horčíka v mozgu, v cerebrospinálnom moku a v erythrocytoch. Efektivitu suplementácie horčíka v prevencii a liečbe migrény potvrdili viaceré klinické štúdie, pričom stále diskutovanou ostáva otázka výberu vhodného prípravku a jeho dávkovania.

## Kľúčové slová

magnézium – migréna

## Summary

**The role of magnesium in the pathogenesis, therapy and prevention of migraine.** Magnesium belongs to the most important intracellular minerals. Magnesium deficiency is associated with an increased risk of hypertension, diabetes mellitus, osteoporosis, major depression, preeclampsia, or Parkinson's disease. Recently, an increasing amount of evidence about the involvement of magnesium deficiency in migraine pathophysiology emerges. Magnesium appears to play a crucial role in cortical spreading depression initiation, which is an integrated process of migraine with aura. Magnesium regulates the release of neurotransmitters, thrombocyte aggregability and brain vessels' vasotonus. Low levels of brain, CSF and erythrocyte magnesium were observed in migraineurs. The effectiveness of magnesium supplementation in migraine prevention was proved by numerous clinical trials; however, the appropriate form and dosing of magnesium preparation are still debated.

## Key words

magnesium – migraine

## ÚVOD

Magnézium patrí medzi najpodstatnejšie vnútrobunkové minerály. Po draselnom katióne je horečnatý katión druhý v poradí z hľadiska vnútrobunkovej koncentrácie. Medzi najdôležitejšie funkcie horčíka v bunke patrí stabilizácia štruktúry molekuly adenosíntrifosfátu (ATP) – univerzálnej bunkovej energetickej konzervy, a spoluúčasť na stovkách enzymatických reakcií ako kofaktora. V bunkách centrálného nervového systému je prítomnosť dostatočného množstva horčíka nevyhnutná pre správne fungovanie N-metyl-D-aspartátových (NMDA) receptorov. Deficit horčíka sa dáva do súvislosti s rizikom rozvoja viacerých neurologických ochorení, ako sú napríklad cerebrovaskulárne ochorenia, tetánia, epilepsia, depresia a Parkinsono-

nova choroba. Pri mnohých týchto diagnózach sa horčík rutinne a s úspechom pacientom podáva [1]. V literatúre v poslednom období pribúdajú dôkazy o zapojení deficitu horčíka aj do procesov súvisiacich s patogenézou migrény [2].

## MIGRÉNA

Migréna je po tenznej cefalei druhou najčastejšou príčinou primárnych bolestí hlavy.

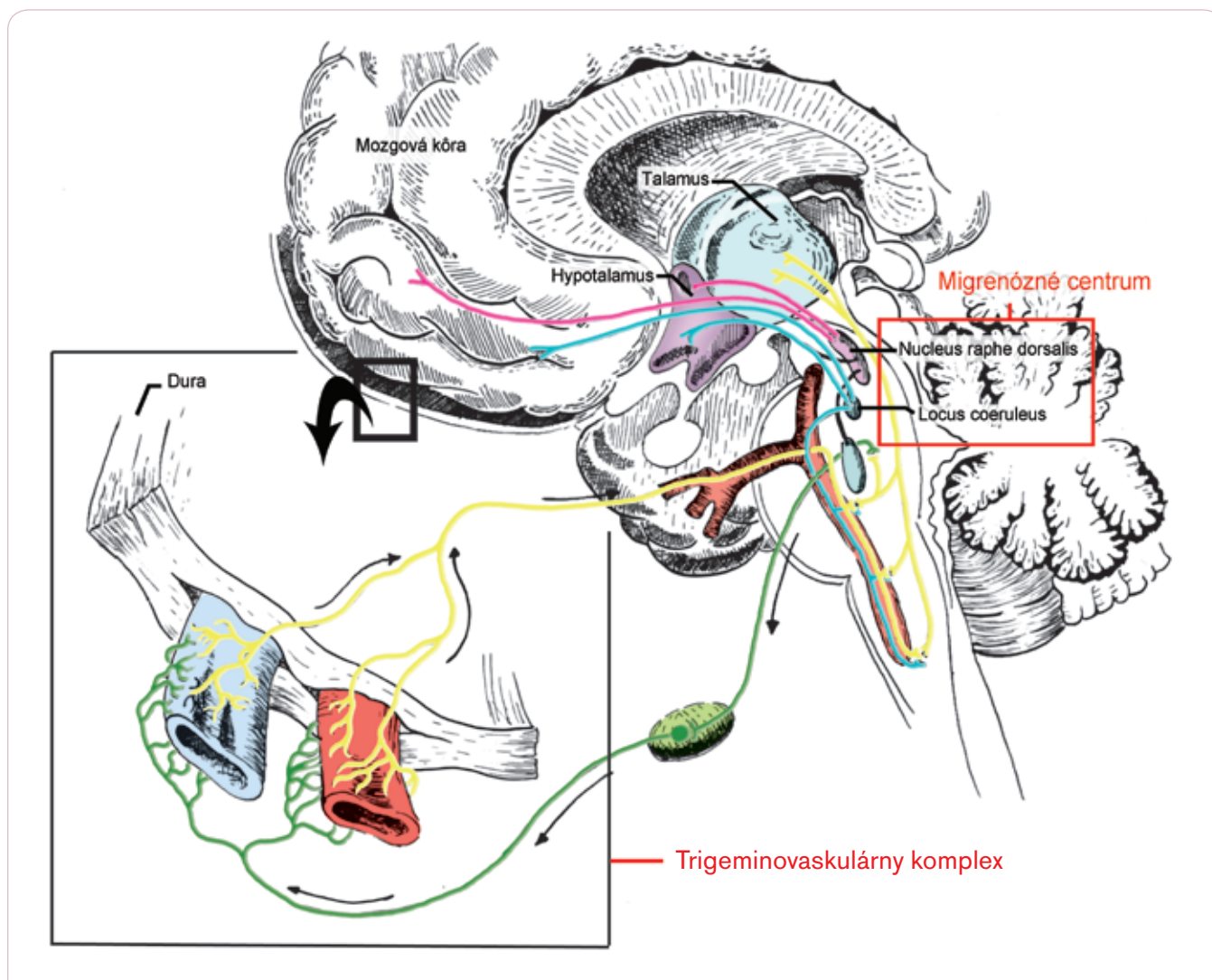
Je to záchvatové ochorenie prejavujúce sa bolesťou hlavy, ktorá je lokalizovaná najčastejšie jednostranne a je spojená s nauzeou, vracaním, fotofóbiou a fonofóbiou. Samotný záchvat má štyri štádiá:

1. Prodromálne príznaky sa vyskytujú niekoľko hodín pred vznikom samotného záchvatu bolesti. Prejavujú sa

podráždenosťou, nesústredenosťou, depresiou, apatiou, únavou, zíváním, bolesťami svalov, ťažkosťami s vyjadrovaním, nadmernou túžbou po energeticky výdatnom jedle, anorexiou, častým močením, zápchou či hnačkou.

2. Aura je charakterizovaná ložiskovými neurologickými príznakmi. Najčastejším typom je vizuálna aura (fotopsia, teichopsia, fortifikačné spektrum, skotómy, hemianopsia, metamorfopsia). Iné časté neurologické príznaky sú parestézie, hypestézie, poruchy polohocitu a pohybovosti. Zriedkavejšie sú motorické poruchy a porucha reči (dysartria, dysfázia, afázia).

3. Štádium bolesti hlavy – bolesť je stredne ťažká až veľmi intenzívna a pulzujúca, zhoršená fyzickou námahou. Trvá niekoľko hodín, maximálne 3 dni.



Obr. 1. Prehľad neuronálnych štruktúr zapojených do patogenézy migrény (upravené podľa [32]).

4. Terminálne štádium nastupuje po odznení bolesti hlavy. Pacient je unavený, prichádza spánok. Niekoľko nasledujúcich hodín až dní sa môže dostaviť pocit vyčerpanosti, bolesti svalov, niektorí pacienti, naopak, uvádzajú zlepšenú náladu.

Vyvolávajúce faktory sú rôzne a veľmi individuálne. Najznámejší provokačný faktor je stres. Niektorí pacienti reagujú na rýchle zmeny atmosférického tlaku, extrémne zmeny počasia, nadmerné množstvo jedla, hlad. Známe sú určité druhy potravín, po ktorých bolesti hlavy vznikajú. Obsahujú vasoaktívne látky, ako sú amíny (najmä tyramín), nitráty, ergotamín, glutamát sodný a alkohol.

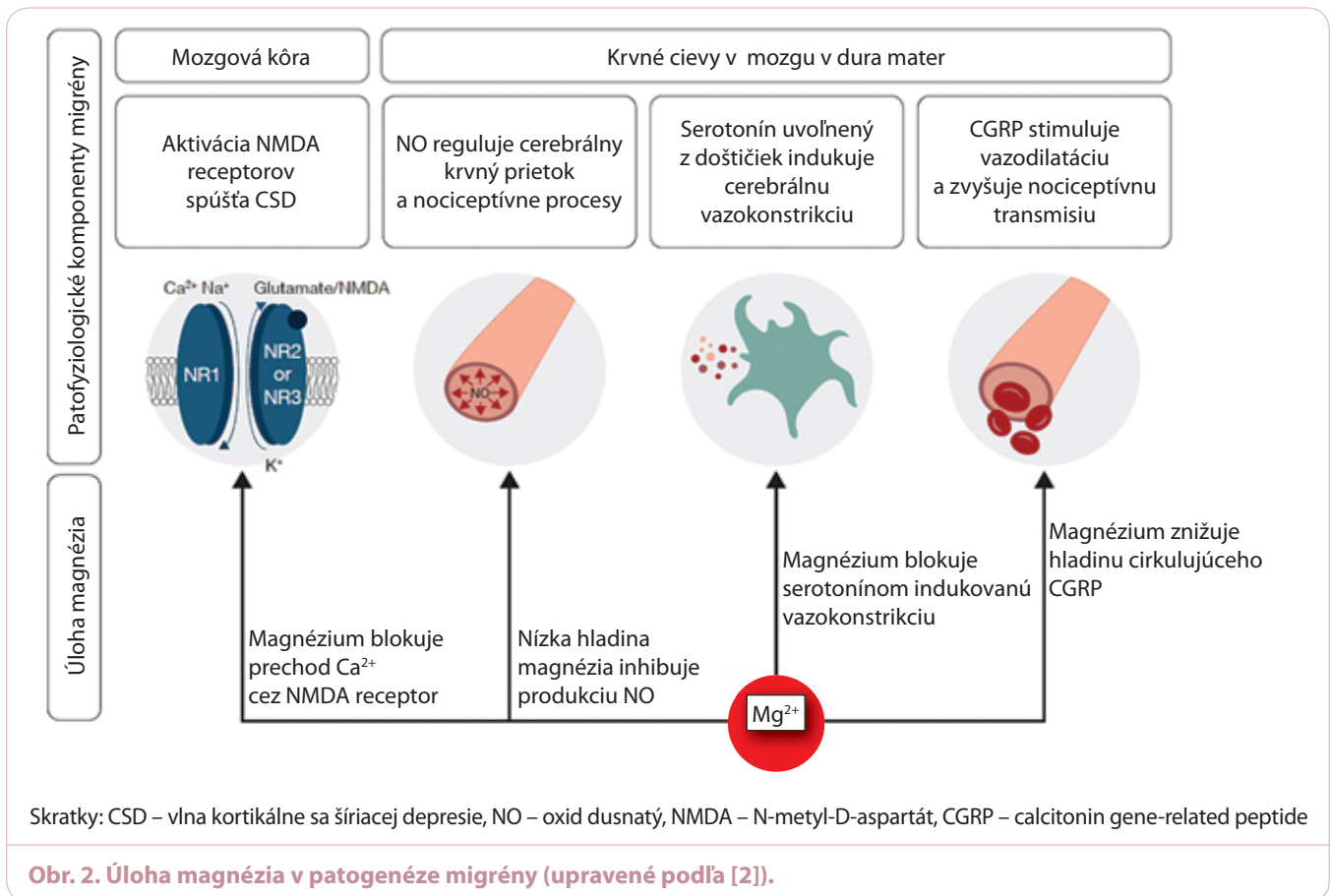
### PATOGENÉZA MIGRÉNY

Patogenéza migrény doposiaľ nebola podrobne uspokojivo objasnená. Predpokladá sa, že v rozvoji príznakov zohráva kľúčovú úlohu **hyperexcitabilita mozgovej kôry a narušená homeostáza trigemino-vaskulárneho komplexu**. Významnú úlohu zohrávajú aj genetické faktory, ktoré môžu pacienta predisponovať k stavu zvýšenej excitability mozgovej kôry. Dôležitú rolu v regulácii stavu dráždivosti neurónov zohrávajú receptory NMDA.

Impulzy z kortexu, talamu a hypotalamu (spustené provokačnými faktormi migrény) aktivujú tzv. **migrenózne centrum v mozgovom kmeni** (sérotonín-ergné nc.raphe a locus coeruleus). Ak

je migrenózne centrum dostatočne aktivované, spúšťa tzv. **šíriacu sa vlnu depresie kortikálnej aktivity** (CSD, z angl. cortical spreading depression), ktorá postupuje z okcipitálnej oblasti smerom frontálne. Jej klinickým korelátom je migrenózna aura [3]. Tento proces zároveň sprevádzajú zmeny v prietoku krvi v meningeálnych artériách. Z hyperagregabilných doštičiek sa masívne uvoľňuje sérotonín, ktorý pôsobí ako silný vazokonstriktor a spôsobuje taktiež nauzeu a vracanie ako sprievodné príznaky záchvatu.

Trigemino-vaskulárne signály z meningeálnych ciev sú vedené do mozgového kmeňa, následne do talamu a eferentnými dráhami späť do meningeálnych ciev (trigemínálny autonómny reflexný



okruhu). Z perivaskulárnych zakončení trigeminu sa uvoľňujú vazoaktívne peptidy (substancia P, neurokinín A, CGRP – calcitonin gene-related peptide), ktoré sa naviažu na receptory intrakraniálnych ciev. Následná vazodilatácia, degranulácia mastocytov a zvýšená permeabilita ciev spojená s edémom a extravazáciou plazmatických proteínov vedie k rozvoju sterilného zápalu. Pocit bolesti je potom spôsobený dráždením trigeminu a prenosom signálu do nucleus caudalis, talamu a mozgovej kôry, kde sa v konečnom dôsledku bolesť vníma [4,5]. Prehľad neuronálnych štruktúr zapojených do patogenézy migrény je znázornený na obr. 1.

### ZAPOJENIE HORČÍKA DO PATOGENÉZY MIGRÉNY

Ako už bolo spomenuté, existuje viacero dôkazov o význame horčíkovej homeostázy v procese rozvoja záchvatu migrény. U pacientov s migrénou boli pozorované znížené koncentrácie horčíka priamo v mozgovom tkanive [6],

ako aj v cerebrospinálnom moku [7] a v erythrocytoch [8], a to u dospelých pacientov [9] aj u detí [10]. „Test sýtenia horčíkom“ vyvolal u pacientov s migrénou výraznejšiu retenciu horčíka v porovnaní s kontrolami, čo naznačuje prítomnosť systémového nedostatku horčíka [11].

Mechanizmus rozvoja deficitu horčíka u pacientov s migrénou nebol doposiaľ jednoznačne vysvetlený. Niektorí autori sa prikláňajú k názoru, že počas záchvatov migrény dochádza k zvýšeným stratám horčíka z dôvodu stresu pri záchvate. Iní uvádzajú ako možný dôvod stratu horčíka v dôsledku iného stresu (životný štýl, zamestnanie), pričom takto vzniknutý deficit až následne vedie k rozvoju príznakov migrény [12].

Deficit horčíka sa dáva do súvisu: s rozvojom CSD, s vyplavovaním neurotransmiterov, so zvýšenou agregabilitou doštičiek a so zmenami cievneho tonusu. Všetky uvedené procesy zároveň zohrávajú dôležitú úlohu v patogenéze

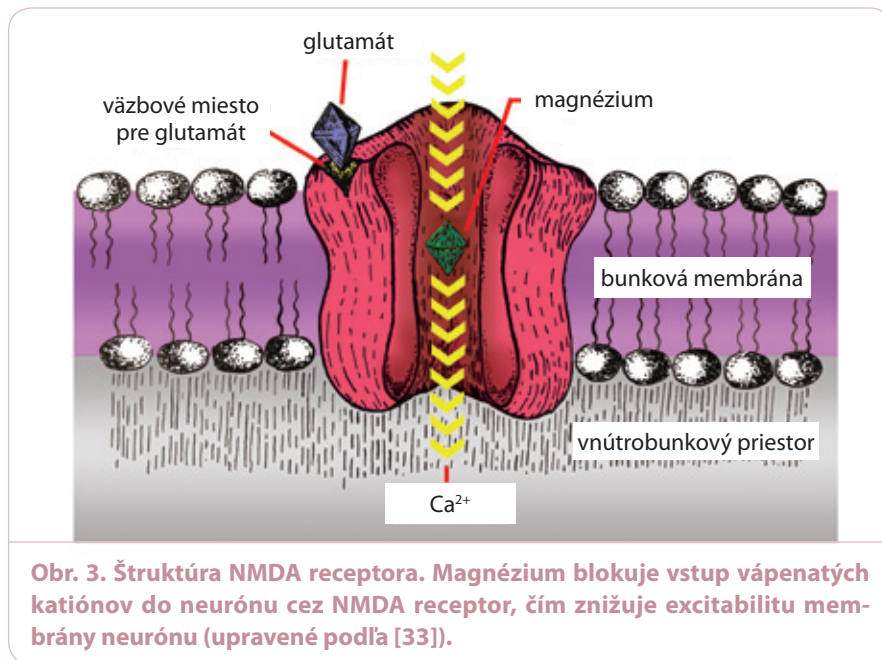
migrény. Zapojenie horčíka do patogenézy migrény je schematicky znázornené na obr. 2.

### HORČÍK A CSD

Iniciácia a šírenie CSD, ako aj prenos bolestivých signálov sú závislé od aktivity NMDA-receptorov [13]. **Horečnatý katión blokuje vstup vápenatých katiónov do neurónu cez NMDA-receptor, čím znižuje excitabilitu membrány (obr. 3).** Na zvieracích modeloch sa preukázalo, že deficit horčíka uľahčuje rozvoj CSD [14].

### HORČÍK A VYPLAVOVANIE NEUROTRANSMITEROV

Počas ataku migrény sa z krvných doštičiek masívne uvoľňuje sérotonín. **Znížená dostupnosť horčíka potencuje mozgovú vazokonstrikciu, spôsobenú sérotonínom,** pričom táto je potenciálne ovplyvniteľná horčíkom [15]. Deficit horčíka taktiež podporuje vylučovanie substancie P a vytvára priaznivé podmienky pre rozvoj zápalu [16].



Obr. 3. Štruktúra NMDA receptora. Magnézium blokuje vstup vápenatých kationov do neurónu cez NMDA receptor, čím znižuje excitabilitu membrány neurónu (upravené podľa [33]).

### HORČÍK A AGREGABILITA DOŠTIČIEK

Viacero štúdií sa zaoberalo analýzou vplyvu deficitu horčička na parametre trombogenézy. Tieto poznatky majú obrovský význam najmä v oblasti kardiovaskulárnych ochorení, kde sa preukázalo, že **deficit horčička vedie k podpore trombogenézy cestou aktivácie doštičiek** [17]. Suplementácia horčičkom, naopak, viedla k úprave tohto stavu [18]. Závbery daných štúdií preto nepriamo podporujú význam horčička v patogeneze migrény, v rámci ktorej bola popísaná hyperagregabilita doštičiek.

### HORČÍK A ZMENY CIEVNEHO TONUSU

Horčík patrí medzi prirodzené regulátory tonusu cievej steny. Svoju úlohu v tejto regulácii zohráva prostredníctvom viacerých mechanizmov, predovšetkým cestou **regulácie funkcie endotelu** (metabolizmus oxidu dusnatého /NO/ a vazodilatačných prostacyklínov) a regulácie homeostázy  $Ca^{2+}$ . **Horčík taktiež znižuje hladinu CGRP**, pričom tento peptid pôsobí ako vazodilatátor a podieľa sa na procesoch percepce bolesti vnemov [19]. Experimentmi na modelových organizmoch sa zistilo, že horčík môže výrazným spôsobom zasahovať do metabolizmu NO.

Deficit horčička vedie k **zníženiu aktivity NO-syntázy**, a tým k zníženej dostupnosti potentného vazodilatátora – NO [20]. Deficit horčička sa taktiež kladie do súvisu s dlhodobým rizikom rozvoja hypertenzie [21] – chronického ochorenia, ktorého patogenéza je založená na zmenách tonusu cievej steny. Práve zmeny cievného tonusu zohrávajú v patogeneze migrény poprednú úlohu, čo potvrdzuje význam horčička v patogeneze, prevencii a terapii tohto ochorenia.

### TERAPEUTICKÉ VYUŽITIE HORČÍKA V LIEČBE MIGRÉNY

Efektivita suplementácie horčička v prevencii a liečbe migrény bola dokumentovaná viacerými klinickými štúdiami. Horčík sa pacientom podával na zvládnutie akútneho záchvatu migrény (ako infúzia  $MgSO_4$ ) a perorálne v podobe rôznych solí horčička ako dlhodobá prevencia. Vzhľadom na nerovnakú dostupnosť anorganických a organických solí, resp. často používaného MgO [22], sú aj výsledky štúdií na prvý pohľad nejednoznačné. Štúdie, v rámci ktorých boli použité organické soli horčička, vykázali jednoznačný signifikantný efekt z hľadiska zníženia frekvencie atakov a intenzity bolesti [23–25].

Najčastejšie citovanou prácou v tejto oblasti je štúdia Peikerta et al z roku 1996, keď

liečba horčičkom v dávke 600 mg denne vo forme citrátu horečnatého po dobu troch mesiacov viedla k redukcii frekvencie záchvatov migrény o 41,6 % [25].

Köseoglu so svojimi spolupracovníkmi publikovali v roku 2008 výsledky randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebo kontrolovanej štúdie u pacientov s migrénou bez aury. Pacienti, ktorí užívali 600 mg horčička denne vo forme citrátu horečnatého, mali signifikantne menej často migrenózne záchvaty a nižšiu intenzitu bolesti. Taktiež sa pozorovalo zníženie P1-amplitúdy pri vyšetrení vizuálnych evokovaných potenciálov a zvýšenie kortikálneho prietoku krvi v rôznych oblastiach mozgu pri vyšetrení SPECT, čím autori štúdie dokazujú účasť horčička na neurogénnych a vaskulárnych mechanizmoch migrény, ako aj jeho terapeutickú efektivitu [24].

Aj posledná metaanalýza 21 pôvodných klinických štúdií potvrdila v liečbe akútneho migrenózneho záchvatu signifikantný efekt intravenózne a perorálne podávaného horčička na redukcii frekvencie a intenzity migrén [26]. Horčík sa teda považuje za bezpečný a efektívny liek v prevencii migrény s redukcii migrenózných atakov priemerne o 22 – 43 % [27].

Liečba horčičkom je efektívna aj pri liečbe menštruačnej migrény [28].

### ZÁVER

Horčík zohráva dôležitú úlohu v patogeneze migrény. Viaceré vyššie uvedené práce dokumentujú nižšie hladiny horčička u pacientov s migrénou. Meranie koncentrácie horčička metódami, použitými v citovaných štúdiách (meranie koncentrácie horčička v likvore, v erythrocytoch; ionizovaného horčička), je z hľadiska každodenného rutinného stanovovania neuskutočniteľné. V praxi najdostupnejším je stanovenie koncentrácie celkového horčička v sére. Táto hodnota však neodráža skutočný stav horčičkovej homeostázy, keďže reprezentuje len zlomok celkového telesného obsahu horčička. Hodnota sérovej koncentrácie je pre identifikáciu deficitu horčička použiteľná len v prípade, že sa



nachádza pod normálnym intervalom. Hodnoty v rámci normálneho intervalu však celotelový deficit horčíka nevyklučujú. Pokiaľ však zoberieme do úvahy fakt, že zhruba polovica západnej populácie trpí subklinickým deficitom horčíka (údaj vychádza z prieskumu NHANES 2005–2006 v USA; dostupné on-line: [https://www.ars.usda.gov/ARUserFiles/80400530/pdf/0506/usual\\_nutrient\\_intake\\_vitD\\_ca\\_phos\\_mg\\_2005-06.pdf](https://www.ars.usda.gov/ARUserFiles/80400530/pdf/0506/usual_nutrient_intake_vitD_ca_phos_mg_2005-06.pdf)) a že horčík je zároveň efektívnou a v porovnaní s inými typmi terapie migrény extrémne lacnou a bezpečnou alternatívou, má zmysel uvažovať o terapii horčíkom ako o paušálnej terapii u všetkých pacientov s migrénou bez ohľadu na ich laboratórny nález.

Štandardná profylaktická liečba migrény (betablokátoary, blokátoary kalciových kanálov, tricyklické antidepresíva, topiramát a valproát) je zaťažená častým výskytom nežiaducich účinkov a v dôsledku toho aj slabou adhérenciou k liečbe. Nevýhodou modernej liečby monoklonálnymi protilátkami je ich vysoká cena a relatívne prísne indikačné kritériá na ich preskripciu. Naproti tomu liečba horčíkom predstavuje lacnú, účinnú a dobre tolerovanú liečbu, a to aj v gravidite, keďže migréna je častým ochorením predovšetkým žien v reprodukčnom veku.

Pri výbere horčíkového prípravku je vhodné vybrať prípravok so štatútom lieku (s garanciou množstva účinnej látky), a nie výživového doplnku. Preferované sú organické formy magnézia (magnézium laktát, magnézium orotát, magnézium pidolát) pred anorganickými (oxid horečnatý) pre ich lepšiu biodostupnosť. Vhodnejšie je užívanie v menších dávkach a viackrát denne pre lepšiu vstrebateľnosť z tráviaceho traktu.

Suplementácia horčíka má v západnom svete svoje pevné postavenie, a to tak v liečbe akútnych prejavov migrény ako aj v dlhodobej prevencii rozvoja príznakov a je súčasťou štandardných terapeutických odporúčaní vo viacerých krajinách [29–31].

Zjednodušenú a schematicky znázornenú úlohu magnézia v patogenéze

migrény autori spracovali vo forme krátko edukačného videa, dostupného na internetovej stránke <https://www.youtube.com/watch?v=vycJikfgiyc> alebo <https://www.magnerot.sk/odborne>.

## Literatúra

- Grofik M, Cibulka M, Mináriková D et al. Terapeutické využitie magnézia v neurológii. *Neurol Praxi* 2020; 21(2): 109–113. doi: 10.36290/neu.2020.057.
- Maier JA, Pickering G, Giacomoni E et al. Headaches and magnesium: mechanisms, bioavailability, therapeutic efficacy and potential advantage of magnesium pidolate. *Nutrients* 2020; 12(9): 2660. doi: 10.3390/nu12090660.
- Eikermann-Haerter K, Ayata C. Cortical spreading depression and migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10(3): 167–173. doi: 10.1007/s11910-010-0099-1.
- Rose FC. The pathogenesis of migraine. *J R Soc Med* 1991; 84(9): 519–521.
- Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993; 43(6 Suppl 3): S16–S20.
- Ramadan NM, Halvorson H, Vande-Linde A et al. Low brain magnesium in migraine. *Headache* 1989; 29(9): 590–593. doi: 10.1111/j.1526-4610.1989.hed2909590.x.
- Jain AC, Sethi NC, Balbar PK. A clinical electroencephalographic and trace element study with special reference to zinc, copper and magnesium in serum and cerebrospinal fluid (CSF) in cases of
- Thomas J, Thomas E, Tomb E. Serum and erythrocyte magnesium concentrations and migraine. *Magnes Res* 1992; 5(2): 127–130.
- Schoenen J, Sianard-Gainko J, Lenaerts M. Blood magnesium levels in migraine. *Cephalalgia* 1991; 11(2): 97–99. doi: 10.1046/j.1468-2982.1991.1102097.x.
- Soriani S, Arnaldi C, De Carlo L et al. Serum and red blood cell magnesium levels in juvenile migraine patients. *Headache* 1995; 35(1): 14–16. doi: 10.1111/j.1526-4610.1995.hed3501014.x.
- Trauninger A, Pfund Z, Koszegi T et al. Oral magnesium load test in patients with migraine. *Headache* 2002; 42(2): 114–119.
- Durlach J. Neurological manifestations of magnesium imbalance. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds). *Handbook of Clinical Neurology* Amsterdam: North Holland Publishing 1976: 454–579.
- Gorji A, Scheller D, Straub H et al. Spreading depression in human neocortical slices. *Brain Res* 2001; 906(1–2): 74–83. doi: 10.1016/s0006-8993(01)02557-4.
- Mody I, Lambert JD, Heinemann U. Low extracellular magnesium induces epileptiform activity and spreading depression in rat hippocampal slices. *J Neurophysiol* 1987; 57(3): 869–888. doi: 10.1152/jn.1987.57.3.869.
- Goldstein S, Zsótér TT. The effect of magnesium on the response of smooth muscle to 5-hydroxy-

tryptamine. *Br J Pharmacol* 1978; 62(4): 507–514. doi: 10.1111/j.1476-5381.1978.tb07754.x.

- Weglicki WB, Phillips TM. Pathobiology of magnesium deficiency: a cytokine/neurogenic inflammation hypothesis. *Am J Physiol* 1992; 263(Pt 2): R734–R737. doi: 10.1152/ajpregu.1992.263.3.R734.
- Shechter M, Merz CN, Rude RK et al. Low intracellular magnesium levels promote platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2000; 140(2): 212–218. doi: 10.1067/mhj.2000.107553.
- Ravn HB, Vissinger H, Kristensen SD et al. Magnesium inhibits platelet activity – an in vitro study. *Thromb Haemost* 1996; 76(1): 88–93.
- Myrdal U, Leppert J, Edvinsson L et al. Magnesium sulphate infusion decreases circulating calcitonin gene-related peptide (CGRP) in women with primary Raynaud's phenomenon. *Clin Physiol* 1994; 14(5): 539–546. doi: 10.1111/j.1475-097x.1994.tb00412.x.
- Chiarello DI, Marín R, Proverbio F et al. Mechanisms of the effect of magnesium salts in pre-eclampsia. *Placenta* 2018; 69: 134–139. doi: 10.1016/j.placenta.2018.04.011.
- Yogi A, Callera GE, Antunes TT et al. Vascular biology of magnesium and its transporters in hypertension. *Magnes Res* 2010; 23(4): S207–S215. doi: 10.1684/mrh.2010.0222.
- Werner T, Kolisek M, Vormann J et al. Assessment of bioavailability of Mg from Mg citrate and Mg oxide by measuring urinary excretion in Mg-saturated subjects. *Magnes Res* 2019; 32(3): 63–71. doi: 10.1684/mrh.2019.0457.
- Fachianetti F, Sances G, Borella P et al. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracranial magnesium. *Headache* 1991; 31(5): 298–301. doi: 10.1111/j.1526-4610.1991.hed3105298.x.
- Köseoglu E, Talaslioglu A, Gönül AS et al. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnes Res* 2008; 21(2): 101–108.
- Peikert A, Wilmzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996; 16(4): 257–263. doi: 10.1046/j.1468-2982.1996.1604257.x.
- Chiu HY, Yeh TH, Huang YC et al. Effects of intravenous and oral magnesium on reducing migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician* 2016; 19(1): E97–E112.
- von Luckner A, Riederer F. Magnesium in migraine prophylaxis – is there an evidence-based rationale? A systematic review. *Headache* 2018; 58(2): 199–209. doi: 10.1111/head.13217.
- Maasumi K, Tepper SJ, Kriegler JS. Menstrual migraine and treatment options: review. *Headache* 2017; 57(2): 194–208. doi: 10.1111/head.12978.
- Antonaci F, Dumitracu C, De Cillis I et al. A review of current European treatment guidelines for

migraine. *J Headache Pain* 2010; 11(1): 13–19. doi: 10.1007/s10194-009-0179-2.

**30.** Holland S, Silberstein SD, Freitag F et al. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012; 78(17): 1346–1353. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182535d0c. migraine. *J Neurol* 1985; 232(Suppl): 161.

**31.** Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain* 2012; 13(Suppl 2): S31–S70. doi: 10.1007/s10194-012-0437-6.

**32.** Pathophysiology of Migraine. [on-line]. Dostupné na: <http://migrainemala.com/index.php?route=product/category&path=63>.

**33.** Can a Magnesium Supplement Boost your Brainpower? [on-line]. Dostupné na: <https://www.intelligentlabs.org/can-a-magnesium-supplement-boost-your-brainpower>.

Autori článku nedeklarovali konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: • M. Cibulka: prednášajúci pre spoločnosť Wörwag Pharma Slovensko s.r.o. • M. Grofik: participácia na klinických štúdiách/firemnom grante pre spoločnosti AbbVie, Alkahest, prednášajúci pre spoločnosti:

Wörwag Pharma Slovensko s.r.o., Sandoz, Krka, Mylan, konzultant/odborný poradca pre spoločnosť Viatrix.

**MUDr. Michal Cibulka, PhD.<sup>1</sup>**

**MUDr. Milan Grofik, PhD.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>BioMed – Martinské centrum pre biomedicínu, JLF UK v Martine

<sup>2</sup>Neurologická klinika

JLF UK a UN Martin

[michal.cibulka@uniba.sk](mailto:michal.cibulka@uniba.sk)