

*Pregledni rad/
Review article*

THERAPEUTIC POTENTIAL OF
MAGNESIUM IN COGNITIVE
IMPAIRMENTS

TERAPIJSKI POTENCIJAL MAGNEZIJUMA
U KOGNITIVNIM OŠTEĆENJIMA

Correspondence to:

Bojan Batinić

Katedra za fiziologiju, Farmaceutski
fakultet, Univerzitet u Beogradu
Adresa: Vojvode Stepe 450, 11221
Beograd, Srbija
E-mail: bojan.batinic@pharmacy.bg.ac.rs
Tel: +381 63 272 061

Bojan Batinić¹, Vesna Pešić¹

¹ Katedra za fiziologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u
Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11 221 Beograd, Srbija

Ključne reči

Magnezijum, memorija, učenje, NMDA
receptor

Key words

Magnesium, memory, learning, NMDA
receptors

Sažetak

Oštećenja kognitivnih funkcija su u mnogim neurološkim oboljenjima povezana sa hroničnim ili akutnim deficitom magnezijuma u nervnom sistemu. Terapijski potencijal magnezijuma u unapređenju kognitivnih funkcija ispitivan je najviše u modelima Alchajmerove bolesti (AB), traumatične povrede mozga i starenja, ali i kod zdravih životinja. Povećanje koncentracije ovog bioelementa u mozgu eksperimentalnih životinja postignuto je primenom različitih jedinjenja poput Mg-treonata, Mg-sulfata i Mg-hlorida. Centralni efekti magnezijuma, opisani u pretkliničkim studijama, obuhvataju poboljšanje performansi u bihevioralnim testovima učenja i memorije, kao i morfološke i funkcionalne promene na nivou neurona. U modelu AB, tretman magnezijumom je prevenirao pojavu amiloidnih plakova, redukovao gubitak neuronskih sinapsi i abnormalnosti dendrita. U modelu starenja doveo je do rekonfiguracije i povećanja funkcionalnosti sinapsi na pre- i postsinaptičkom nivou, kroz regulaciju oslobađanja neurotransmitera i ekspresije NMDA receptora, što se povezuje sa poboljšanjem memorije. I pored afirmativnih nalaza u pretkliničkim studijama, neuroprotektivni i prokognitivni efekti magnezijuma još uvek nisu ispitivani kod AB pacijenata ili zdravih subjekata sa kognitivnim oštećenjima.

UVOD

Fiziološke uloge magnezijuma su brojne, a među najvažnijima su one vezane za održavanje pravilnog funkcionisanja nervnog sistema. Uticaj magnezijuma na kognitivne funkcije ostvaruje se direktno, njegovim učešćem u neuralnim mehanizmima, ali i indirektno, kao na primer, kontrolom vaskularne funkcije u centralnom nervnom sistemu (CNS)⁽¹⁾. Neuroprotektivni efekti magnezijuma proučavaju se u stanjima poput stresa, traumatične povrede mozga i kičmene moždine, epilepsije, prekomernog unošenja alkohola, kao i u Parkinsonovoj i Alchajmerovoj bolesti⁽²⁾. Poremećaje učenja i memorije u ovim stanjima često prati akutni ili hronični pad koncentracije ovog bioelementa u mozgu i ostalim tkivima, pa se primena preparata magnezijuma nameće kao moguća terapijska opcija za poboljšanje kognitivnih sposobnosti. Jedan od glavnih izazova predstavlja povećanje koncentracije slobodnog magnezijuma u CNS-u, uz izbegavanje perifernih efekata, a

predmet ispitivanja su različita jedinjenja magnezijuma i režimi primene. Iako su u pretkliničkim studijama prokognitivni efekti magnezijuma zabeleženi u modelima različitih neuroloških poremećaja⁽²⁾, rezultati kliničkih studija za sada su malobrojni i neubedljivi. U ovom radu iznet je kratak pregled nalaza koji upućuju na potencijal terapije magnezijumom u stanjima narušenih kognitivnih sposobnosti.

Magnezijum kao modulator funkcije NMDA receptora

Jedna od najznačajnijih uloga slobodnog ekstracelularnog magnezijuma (Mg²⁺) u neuralnim mehanizmima je kontrola aktivacije NMDA (eng. *N-methyl-D-aspartate*) receptora. Proteinska struktura ovog receptora ima četiri podjedinice, najčešće dve NR1 (postoji osam podtipova) i dve NR2 (postoje četiri podtipa), a vezivna mesta za glutamat i Mg²⁺ su identifikovana na NR2B podjedinici⁽³⁾. U sredini tetramerske strukture NMDA receptora nalazi se neselektivni katjonski kanal, a za otvaranje pore neophodno je vezivanje

dva neurotransmitera: agoniste glutamata za NR2B, i koagioniste glicina za NR1 podjedinicu⁽⁴⁾. Pa ipak, ukoliko membrana neurona nije delimično depolarisana kada je pora kanala otvorena, ekstracelularni Mg^{2+} blokira protok drugih jona (Na^+ , Ca^{2+} i K^+) vezivanjem za svoje mesto u kanalu⁽⁵⁾. Depolarizacija neurona prouzrokovana aktivnošću susednih AMPA (eng. *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*) glutamatnih receptora dovodi do uklanjanja ovog bloka i ulaska Na^+ i Ca^{2+} u ćeliju, kao i izlaska K^+ iz ćelije⁽⁵⁾. Ulazak Ca^{2+} indukuje membransku ekspresiju većeg broja AMPA receptora, čime cela sinapsa postaje osetljivija na glutamat i vremenom jača. Ovako međusobno uslovljena aktivacija NMDA i AMPA receptora omogućava pojavu dugotrajne potencijacije i sinaptičke plastičnosti, mehanizama koji leže u osnovi memorijskih procesa⁽⁶⁾.

Za kognitivne procese posebno je značajna puna funkcionalnost NR2B podjedinice, a poznato je da, i kod životinja i kod ljudi, sa starenjem dolazi do smanjenja udela NR2B, i porasta NR2A podjedinice⁽⁷⁾, te se smatra da ova deregulacija može negativno uticati na formiranje dugotrajne potencijacije i sinaptičke plastičnosti, i tako dovesti do oštećenja memorije⁽⁸⁾. Indirektnu potvrdu ovih pretpostavki nalazimo i u studijama koje su otkrile da povećanje ekspresije NR2B podjedinice transgenim putem dovodi do jačanja sinaptičke plastičnosti i poboljšanja učenja i memorije kod miševa i pacova^(9, 10). Zanimljivo, pojačana ekspresija ove podjedinice i prateće poboljšanje kognitivnih sposobnosti kod ekperimentalnih životinja postignuto je i hroničnom primenom Mg-treonata⁽¹¹⁾, što ukazuje na kompleksnost interakcije Mg^{2+} i NR2B podjedinice. Dodatno, značaj magnezijumske kontrole NMDA receptora i memorijskih funkcija upotpunjuju i saznanja da izostanak opisanog bloka dovodi do ekstitoksičnosti karakteristične za neurodegenerativna oboljenja poput Alchajmerove i Parkinsonove bolesti^(2; 12), a da generalizovani gubitak magnezijumskog bloka NMDA receptora ima smrtni ishod u perinatalnom periodu⁽¹³⁾. Pa ipak, postoje i kontradiktorni rezultati, po kojima lokalizovana mutacija u NR2A podjedinici, koja redukuje magnezijumski blok u dentatnom girusu, pojačava stabilnost prostorne memorije u hipokampusu mutiranih miševa⁽¹³⁾.

Deficit magnezijuma u CNS-u

Hronični deficit magnezijuma, koji se može očekivati sa starenjem, često je prisutan u stanjima i oboljenjima koje karakterišu kognitivni poremećaji, i to je možda najevidentnije u Alchajmerovoj bolesti (AB). Kliničke studije su otkrile da su nivoi magnezijuma kod AB pacijenata smanjeni u odnosu na one kod zdravih ljudi istog životinog doba, kako u krvi^(14;15;16;17) tako i u mozgu^(18;19;20), a pokazano je čak i da postoji korelacija između nivoa magnezijuma u serumu pacijenata i stepena progresije AB⁽²¹⁾. Dodatno, nedostatak magnezijuma je zabeležen i kod starijih pacijenata sa kognitivnim deficitima koji ne boluju od AB⁽²²⁾. Opisani hronični deficit magnezijuma može biti uzrokovan kako smanjenim unosom tako i smanjenim deponovanjem u kostima, smanjenom apsorpcijom u digestivnom traktu, ili povećanom ekskrecijom evog elementa preko bubrega. Poslednje dve anomalije opisane su i u familijarnoj

hipomagnezijemiji, koju takođe karakterišu kognitivni deficiti i teži poremećaji funkcija CNS-a⁽²³⁾. S druge strane, kognitivni poremećaji zapaženi su i u stanjima akutnog pada koncentracije magnezijuma nakon traumatične povrede mozga⁽²⁴⁾. U ovom stanju, u roku od nekoliko sati nakon traume, slobodni Mg^{2+} može pasti i za 50%, dok ukupni magnezijum pada za 15%⁽²⁵⁾.

Preparati magnezijuma i putevi primene

Kod deficita magnezijuma, sa aspekta unapređenja kognitivnih funkcija, kao glavni cilj se nameće povećanje koncentracije slobodnog jonskog magnezijum u mozgu. Pitanje transporta ovog bioelementa kroz krvno-moždanu barijeru (KMB) postavljeno je u više pretkliničkih studija, ali su dobijeni rezultati na direktan ili indirektan način ponudili oprečne odgovore. Tako je jedna grupa autora u ispitivanju permeabilnosti KMB pacova za ovaj element, koristila nosintetisano jedinjenje Mg-treonat i prijavila da ono, u poređenju sa drugim jedinjenjima poput Mg-hlorida, Mg-citrata ili Mg-glukonata, pri peroralnoj primeni, postiže veće koncentracije Mg^{2+} u cerebrospinalnoj tečnosti⁽¹¹⁾. Ovi nalazi podržani su i rezultatima bihevioralnih testova; ista grupa autora je u više radova iznela zaključak da su značajni prokognitivni efekti magnezijuma zabeleženi samo kod pacova tretiranih Mg-treonatom^(11; 26).

S druge strane, u modelu streptozotocinom indukovane sporadične AB, intraperitonealna primena Mg-sulfata (rastvorenog u fiziološkom rastvoru) takođe je podigla nivo Mg^{2+} u mozgu⁽²⁷⁾. Poseban pristup povećanju permeabilnosti KMB za magnezijum ispitivalo je nekoliko istraživačkih grupa^(28,29,30,31) u modelima povrede kičmene moždine, primenom formulacije Mg-sulfata, odnosno Mg-hlorida, sa polietilen glikolom (PEG). Međutim, kombinacija Mg-sulfata i PEG-a postigla je neuroprotektivno dejstvo koje se može porediti sa onim ostvarenim tretmanom samim Mg-sulfatom⁽²⁸⁾. Ovi rezultati sugerišu da dodatak PEG-a optimalnim dozama Mg-sulfata ne doprinosi značajno povećanju učinka ovog jedinjenja, ali potvrđuju neuroprotektivni efekat magnezijuma, te se može pretpostaviti da primenjen u obliku ovog jedinjenja on svakako prolazi KMB i ostvaruje centralno dejstvo. Slične rezultate donosi i studija u kojoj je pokazano da Mg-hlorid u optimalnoj dozi uspeva da osvari neuroprotektivni efekat u modelu traumatične povrede mozga, ali da dodatak PEG-a omogućava smanjene doze Mg-hlorida, što doprinosi izbegavanju neželjenih perifernih efekata⁽²⁹⁾.

Iako promene slobodne koncentracije Mg^{2+} u mozgu nisu merene u svim studijama koje su prijavile neuroprotektivne, pa i konkretno prokognitivne efekte magnezijuma⁽³²⁾, rezultati bihevioralnih testova u njima sugerišu da peroralna ili parenteralna primena različitih ispitivanih jedinjenja (Mg-sulfat, Mg-treonat, Mg-hlorid, itd.) omogućava centralno dejstvo magnezijuma.

Efekti primene magnezijuma u animalnim modelima

Terapijski potencijal magnezijuma u unapređenju kognitivnih funkcija ispitivan je najviše u animalnim modelima AB, traumatične povrede mozga i starenja, ali i kod zdravih životinja.

Jedan od najkorišćenijih modela AB je transgeni miš *APP^{swe}/PS1^{dE9}* koji nosi mutacije na genima za protein prekursor amiloida (APP) i presenilin 1 (PS1), protein koji učestvuje u regulaciji produkcije amiloida-beta (A β)⁽³³⁾. Kod ovih miševa dolazi i do povećane ekspresije gena za beta-sekretazu 1, enzim koji doprinosi stvaranju A β plakova u nervnom tkivu, ali i do nishodne regulacije NMDA receptora⁽³⁴⁾. Pomenute mutacije dovode do stvaranja A β plakova kod miševa starosti 4 meseca, što se u njihovom ponašanju manifestuje oštećenjem prostorne memorije u radijalnom lavirintu pri starosti od 6 meseci, kao i u Morisovom vodenom lavirintu (MVL) pri starosti od 12 meseci⁽³³⁾. Li i saradnici su pokazali da je jednomesečni tretman Mg-treonatom smanjio nivo A β plakova, prevenirao gubitak sinapsi, smanjio nishodnu regulaciju NMDA receptora i popravio vrednosti parametara memorije u MVL-u kod *APP^{swe}/PS1^{dE9}* miševa starosti 7 meseci⁽³⁴⁾. Na istom soju miševa ispitan je i efekat Mg-treonata na memoriju u testu prepoznavanja novog objekta (*NORT* - eng. *Novel object recognition test*) i testu Barnsovog lavirinta, gde je ovaj tretman, u kombinaciji sa dugoročnim boravkom u obogaćenoj sredini (kavez sa elementima koji služe za igru miševa), poboljšao dugoročnu memoriju⁽³⁵⁾. Ovakvi nalazi upućuju na potencijal tretmana Mg-treonatom čak i u poodmakloj fazi razvoja Alchajmerove bolesti.

U pacovskom modelu sporadične AB indukovane intrakranijalnom primenom streptozotocina, tretman Mg-sulfatom popravio je oštećenje memorije u MVL-u, sanirao narušenu dugotrajnu potencijaciju i funkcionalne abnormalnosti dendrita, i redukovao hiperfosforilaciju tau proteina, ukazujući na terapijski potencijal u AB⁽²⁷⁾. Ovde je upravo iz aspekta terapijskog potencijala interesantno pomenuti da magnezijum, pak, već u fiziološkim koncentracijama (oko 1 mM), inhibira vezivanje memantina, jednog od malobrojnih lekova koji se koriste u AB, a čije se aktivno mesto nalazi blizu mesta za vezivanje magnezijuma. Naime, magnezijum smanjuje inhibitorni efekat ovog leka na NR1/2A i NR1/2B receptorima čak 20 puta, a na NR1/2C i NR1/2D receptorima 3 puta⁽³⁶⁾.

Neuroprotektivni potencijal magnezijuma proučavan je i u nekoliko modela povrede mozga, i nalazi sugerišu da su efekti magnezijuma doznno zavisni, kao i da se ne može očekivati oporavak kognitivnih sposobnosti u svim aspektima, te da se efekti mogu opaziti samo u određenim bihevioralnim testovima⁽²⁴⁾. Tako je ponavljana intraperitonealna primena Mg-hlorida, nakon bilateralne povrede frontalnog korteksa, ublažila kognitivne i motorne deficite merene kod pacova u testu iskopavanja nagrade⁽³⁷⁾, i poboljšala oštećenu epizodnu ali ne i radnu memoriju u MVL-u⁽³⁸⁾.

Pored nalaza koji opisuju benefite primene magnezijuma u raznim neurološkim poremećajima, treba izdvojiti i one koji opisuju unapređenje memorije kod zdravih životinja testiranih u različitim memorijskim paradigmatama. Jednu od najznačajnijih studija u ovom segmentu ispitivanja sprovedli su Slutsky i sar.⁽¹¹⁾, i u njoj je hronična peroralna primena Mg-treonata donela poboljšanje memorije kod pacova starih 12-18 i 22-24 meseca, u NORT-u i MVL-u. Ovi bihevioralni nalazi podržani su i porastom koncentracije Mg²⁺ u cerebrospinalnoj tečnosti i rekonfiguracijom sinapsi. Kod pacova tretiranih Mg-treonatom povećan je broj funkcionalnih presinaptičkih mesta oslobađanja neurotransmitera, a smanjena je verovatnoća oslobađanja; pokazana je veća gustina sinaptofizin-/sinaptobrevin bojenja u dentatnom girusu i CA1 regionu hipokampusa, što se povezuje sa unapređenjem memorije⁽¹¹⁾. Posebno zanimljiv aspekt efekata Mg-treonata na memorijske funkcije predstavlja ovim tretmanom indukovana ushodna regulacija NMDA receptora koji sadrže NR2B podjedinicu⁽¹¹⁾.

S druge strane, Đurić i sar.⁽³²⁾ su skoro pokazali da i Mg-sulfat, primenjen hronično, pa čak i akutno, dovodi do poboljšanja dugoročne memorije u NORT-u kod zdravih mladih adultnih pacova *Wistar* soja. Poboljšanje memorije u ovoj studiji zabeleženo je u NORT protokolu u kome se pozivanje memorije testira nakon 24 h, gde kontrolne životinje ne prave razliku između poznatog i novog objekta, dok su magnezijom tretirani pacovi značajno više vremena proveli ispitujući novi objekat. Dodatno, u istoj studiji, slični efekti magnezijuma su opaženi i u modelu depresije rezistentne na terapiju tricikličnim antidepresivima, koja se razvija hroničnom primenom ACTH tokom tri nedelje^(39; 40).

Perspektiva kliničke primene

Retke kliničke studije pratile su centralne efekte primene magnezijuma u stanjima povrede mozga i pratećim operativnim procedurama, pri čemu su rezultati uglavnom obeshrabrujući. Tako, na primer, tretman magnezijumom nije imao efekta na kognitivni oporavak nakon aneurizmične subarahnoidalne hemoragije⁽⁴¹⁾, kao ni kada je preventivno primenjen tokom kardioloških hirurških zahvata⁽⁴²⁾. Pa ipak, ako se osvrnemo na analizirane rezultate pretkliničkih studija koje su izložile afirmativne bihevioralne i molekularne nalaze, može se konstatovati da usmerena klinička istraživanja na temu prokognitivnih efekata različitih preparata magnezijuma tek treba osmisliti i realizovati, dok bi fokus prvenstveno mogao biti u oblasti terapije AB.

Abstract

Cognitive deficits in many neurological disorders are related to a chronic or acute lack of magnesium in the central nervous system. Therapeutic potential of magnesium in the improvement of cognitive functions has been investigated mostly in animal models of Alzheimer's disease (AD), traumatic brain injury and aging, as well as in healthy animals. An increase of magnesium brain concentration in experimental animals has been achieved using different compounds such as Mg-threonate, Mg-sulfate and Mg-chloride. Central effects of magnesium, described in preclinical studies, include improvement of performances in different behavioral tests of learning and memory, as well as morphological and functional changes in neurons. In a model of AD, magnesium prevented the development of amyloid plaques, reduced the loss of neuronal synapses and diminished dendrite abnormalities. In aged animals, magnesium induced a reconfiguration of synapses and their functional improvements, by regulating the neurotransmitter release and the expression of NMDA receptors, which is related to memory improvement. Although preclinical studies provided affirmative results, the neuroprotective and procognitive effects of magnesium have not yet been investigated in AD patients or healthy humans with cognitive impairments.

LITERATURA

- Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2018; 10(6). pii: E730.
- Vink R. Magnesium in the CNS: recent advances and developments. *Magnes Res*. 2016; 29(3):95-101.
- Laube B, Kuhse J, Betz H. Evidence for a tetrameric structure of recombinant NMDA receptors. *J Neurosci*. 1998; 18(8):2954-61.
- Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature*. 2005; 438(7065):185-92.
- Laube B, Hirai H, Sturgess M, Betz H, Kuhse J. Molecular determinants of agonist discrimination by NMDA receptor subunits: analysis of the glutamate binding site on the NR2B subunit. *Neuron*. 1997; 18(3):493-503.
- Li F, Tsien JZ. Memory and the NMDA Receptors. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 361: 302-303.
- Loftis JM, Janowsky A. The N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties, regulation, and clinical implications. *Pharmacol Ther*. 2003; 97(1):55-85.
- Wang D, Jacobs SA, Tsien JZ. Targeting the NMDA receptor subunit NR2B for treating or preventing age-related memory decline. *Expert Opin Ther Targets*. 2014; 18(10):1121-30.
- Tang YP, Shimizu E, Dube GR, Rampon C, Kerchner GA, Zhuo M, Liu G, Tsien JZ. Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature*. 1999; 401(6748):63-9.
- Wang D, Cui Z, Zeng Q, Kuang H, Wang LP, Tsien JZ, Cao X. Genetic enhancement of memory and long-term potentiation but not CA1 long-term depression in NR2B transgenic rats. *PLoS One*. 2009; 4(10):e7486.
- Slutsky I, Abumaria N, Wu LJ, Huang C, Zhang L, Li B, Zhao X, Govindarajan A, Zhao MG, Zhuo M, Tonegawa S, Liu G. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. *Neuron*. 2010; 65(2):165-77.
- Zádori D, Veres G, Szalárdy L, Klivényi P, Vécsei L. Alzheimer's Disease: Recent Concepts on the Relation of Mitochondrial Disturbances, Excitotoxicity, Neuroinflammation, and Kynurenines. *J Alzheimers Dis*. 2018; 62(2):523-547.
- Hayashi Y, Nabeshima Y, Kobayashi K, Miyakawa T, Tanda K, Takao K, Suzuki H, Esumi E, Noguchi S, Matsuda Y, Sasaoka T, Noda T, Miyazaki J, Mishina M, Funabiki K, Nabeshima Y. Enhanced stability of hippocampal place representation caused by reduced magnesium block of NMDA receptors in the dentate gyrus. *Mol Brain*. 2014; 7:44.
- Balmuş IM, Strungaru SA, Ciobica A, Nicoara MN, Dobrin R, Plavan G, Ştefănescu C. Preliminary Data on the Interaction between Some Biometals and Oxidative Stress Status in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:7156928.
- Barbagallo M, Belvedere M, Di Bella G, Dominguez LJ. Altered ionized magnesium levels in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Magnes Res*. 2011; 24(3):S115-21.
- Vural H, Demirin H, Kara Y, Eren I, Delibas N. Alterations of plasma magnesium, copper, zinc, iron and selenium concentrations and some related erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with Alzheimer's disease. *J Trace Elem Med Biol*. 2010; 24(3):169-73.
- Lemke MR. Plasma magnesium decrease and altered calcium/magnesium ratio in severe dementia of the Alzheimer type. *Biol Psychiatry*. 1995; 37(5):341-3.
- Veronese N, Zurlò A, Solmi M, Luchini C, Trevisan C, Bano G, Manzato E, Sergi G, Rylander R. Magnesium Status in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2016; 31(3):208-13.
- Boström F, Hansson O, Gerhardsson L, Lundh T, Minthon L, Stomrud E, Zetterberg H, Londos E. CSF Mg and Ca as diagnostic markers for dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging*. 2009; 30(8):1265-71.
- Andrási E, Igaz S, Molnár Z, Makó S. Disturbances of magnesium concentrations in various brain areas in Alzheimer's disease. *Magnes Res*. 2000; 13(3):189-96.
- Cilliler AE, Ozturk S, Ozbakir S. Serum magnesium level and clinical deterioration in Alzheimer's disease. *Gerontology*. 2007; 53(6):419-22.
- Corsonello A, Pedone C, Pahor M, Malara A, Carosella L, Mazzei B, Onder G, Corsonello F, Carbonin P, Corica F; Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA). Serum magnesium levels and cognitive impairment in hospitalized hypertensive patients. *Magnes Res*. 2001; 14(4):273-82.
- Guran T, Arman A, Akcay T, Kayan E, Atay Z, Turan S, Bereket A. Cognitive and psychosocial development in children with familial hypomagnesaemia. *Magnes Res*. 2011; 24(1):7-12.
- Hoane MR. Assessment of cognitive function following magnesium therapy in the traumatically injured brain. *Magnes Res*. 2007; 20(4):229-36.
- Vink R, McIntosh TK, Demediuk P, Weiner MW, Faden AI. Decline in intracellular free Mg²⁺ is associated with irreversible tissue injury after brain trauma. *J Biol Chem*. 1988; 263(2):757-61.
- Sun Q, Weinger JG, Mao F, Liu G. Regulation of structural and functional synapse density by L-threonate through modulation of intraneuronal magnesium concentration. *Neuropharmacology*. 2016; 108:426-39.
- Xu ZP, Li L, Bao J, Wang ZH, Zeng J, Liu EJ, Li XG, Huang RX, Gao D, Li MZ, Zhang Y, Liu GP, Wang JZ. Magnesium protects cognitive functions and synaptic plasticity in streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's model. *PLoS One*. 2014; 9(9):e108645.
- Ditor DS, John SM, Roy J, Marx JC, Kittmer C, Weaver LC. Effects of polyethylene glycol and magnesium sulfate administration on clinically relevant neurological outcomes after spinal cord injury in the rat. *J Neurosci Res*. 2007; 85(7):1458-67.
- Busingye DS, Turner RJ, Vink R. Combined Magnesium/Polyethylene Glycol

Facilitates the Neuroprotective Effects of Magnesium in Traumatic Brain Injury at a Reduced Magnesium Dose. *CNS Neurosci Ther.* 2016; 22(10):854-9.

30. Lee JH, Roy J, Sohn HM, Cheong M, Liu J, Stammers AT, Tetzlaff W, Kwon BK. Magnesium in a polyethylene glycol formulation provides neuroprotection after unilateral cervical spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010; 35(23):2041-8.

31. Kwon BK, Roy J, Lee JH, Okon E, Zhang H, Marx JC, Kindy MS. Magnesium chloride in a polyethylene glycol formulation as a neuroprotective therapy for acute spinal cord injury: preclinical refinement and optimization. *J Neurotrauma.* 2009; 26(8):1379-93.

32. Đurić V, Batinić B, Petrović J, Stanić D, Bulat Z, Pešić V. A single dose of magnesium, as well as chronic administration, enhances long-term memory in novel object recognition test, in healthy and ACTH-treated rats. *Magnes Res.* 2018; 31(1):24-32.

33. Malm T, Koistinaho J, Kanninen K. Utilization of APP^{swe}/PS1^{dE9} Transgenic Mice in Research of Alzheimer's Disease: Focus on Gene Therapy and Cell-Based Therapy Applications. *Int J Alzheimers Dis.* 2011; 2011:517160.

34. Li W, Yu J, Liu Y, Huang X, Abumaria N, Zhu Y, Huang X, Xiong W, Ren C, Liu XG, Chui D, Liu G. Elevation of brain magnesium prevents synaptic loss and reverses cognitive deficits in Alzheimer's disease mouse model. *Mol Brain.* 2014; 7:65.

35. Huang Y, Huang X, Zhang L, Han F, Pang KL, Li X, Shen JY. Magnesium boosts the memory restorative effect of environmental enrichment in Alzheimer's disease mice. *CNS Neurosci Ther.* 2018; 24(1):70-79.

36. Kotermanski SE, Johnson JW. Mg²⁺ imparts NMDA receptor subtype selectivity to the Alzheimer's drug memantine. *J Neurosci.* 2009; 29(9):2774-9.

37. Young JM, Hoane MR. Magnesium administration after experimental traumatic brain injury improves decision-making skills. *Brain Res Bull.* 2018; 139:182-189.

38. Hoane MR. Treatment with magnesium improves reference memory but not working memory while reducing GFAP expression following traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci.* 2005;23(2):67-77.

39. Petrović J, Stanić D, Bulat Z, Puškaš N, Labudović-Borović M, Batinić B, Mirković D, Ignjatović S, Pešić V. Acth-induced model of depression resistant to tricyclic antidepressants:

Neuroendocrine and behavioral changes and influence of long-term magnesium administration. *Horm Behav.* 2018; 105:1-10.

40. Kitamura Y, Araki H, Gomita Y. Influence of ACTH on the effects of imipramine, desipramine and lithium on duration of immobility of rats in the forced swim test. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002; 71(1-2):63-9.

41. Huenges Wajer IMC, Dorhout Mees SM, van den Bergh WM, Algra A, Visser-Meily JMA, Rinkel GJE, van Zandvoort MJE. Effect of magnesium on cognition after aneurysmal subarachnoid haemorrhage in a randomized trial. *Eur J Neurol.* 2018; 25(12):1486-1489.

42. Mathew JP, White WD, Schinderle DB, Podgoreanu MV, Berger M, Milano CA, Laskowitz DT, Stafford-Smith M, Blumenthal JA, Newman MF; Neurologic Outcome Research Group (NORG) of The Duke Heart Center. Intraoperative magnesium administration does not improve neurocognitive function after cardiac surgery. *Stroke.* 2013; 44(12):3407-13.