



Rolle der Magnesiumerganzung bei der Behandlung von Depressionen: Eine randomisierte klinische Studie

Emily K. Tarleton, Benjamin Littenberg, Charles D. MacLean, Amanda G. Kennedy, Christopher Daley

Veröffentlicht: 27. Juni 2017 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180067>

Abstrakt

Gegenwärtige Behandlungsoptionen für Depressionen sind durch Wirksamkeit, Kosten, Verfügbarkeit, Nebenwirkungen und Akzeptanz für Patienten begrenzt. In mehreren Studien wurde der Zusammenhang zwischen Magnesium und Depression untersucht, die Rolle bei der Symptombehandlung ist jedoch unklar. Das Ziel dieser Studie war es zu testen, ob eine Supplementation mit rezeptfreiem Magnesiumchlorid die Symptome einer Depression verbessert. Eine offene, blockierte, randomisierte Cross-Over-Studie wurde in ambulanten Grundversorgungskliniken an 126 Erwachsenen (Durchschnittsalter 52; 38% Männer) durchgeführt, bei denen mit dem Patientengesundheitsfragebogen 9 leichte bis mittelschwere Symptome diagnostiziert wurden und die derzeit auftreten (PHQ-9) Ergebnisse von 5 bis 19. Die Intervention bestand aus einer 6-wöchigen aktiven Behandlung (248 mg elementares Magnesium pro Tag) im Vergleich zu einer 6-wöchigen Kontrolle (keine Behandlung). Die Beurteilung der Depressionssymptome wurde bei zweiwöchentlichen Telefonanrufen abgeschlossen. Das primäre Ergebnis war der Nettodifferenz in der Veränderung der Depressionssymptome vom Ausgangswert bis zum Ende jeder Behandlungsperiode. Zu den sekundären Ergebnissen gehörten Änderungen der Angstsymptome sowie die Einhaltung des Nahrungserganzungsschemas, das Auftreten von Nebenwirkungen und die Absicht, in Zukunft Magnesiumprparate zu verwenden. Zwischen Juni 2015 und Mai 2016 stellten 112 Teilnehmer auswertbare Daten zur Verfügung. Der Verbrauch von Magnesiumchlorid über 6 Wochen führte zu einer klinisch signifikanten Nettoverbesserung der PHQ-9-Werte von -6,0 Punkten (CI -7,9, -4,2; Zu den sekundären Ergebnissen gehörten Änderungen der Angstsymptome sowie die Einhaltung des Nahrungserganzungsschemas, das Auftreten von Nebenwirkungen und die Absicht, in Zukunft Magnesiumprparate zu verwenden. Zwischen Juni 2015 und Mai 2016 stellten 112 Teilnehmer auswertbare Daten zur Verfügung. Der Verbrauch von Magnesiumchlorid über 6 Wochen führte zu einer klinisch signifikanten Nettoverbesserung der PHQ-9-Werte von -6,0 Punkten (CI -7,9, -4,2; Zu den sekundären Ergebnissen gehörten Änderungen der Angstsymptome sowie die Einhaltung des Nahrungserganzungsschemas, das Auftreten von Nebenwirkungen und die Absicht, in Zukunft Magnesiumprparate zu verwenden. Zwischen Juni 2015 und Mai 2016 stellten 112 Teilnehmer auswertbare Daten zur Verfügung. Der Verbrauch von Magnesiumchlorid über 6 Wochen führte zu einer klinisch signifikanten Nettoverbesserung der PHQ-9-Werte von -6,0 Punkten (CI -7,9, -4,2; $P < 0,001$) und Nettoverbesserung bei generalisierten Angststörungen-7: -4,5 Punkte (CI -6,6, -2,4; $P < 0,001$). Die durchschnittliche Adhärenz betrug 83% nach Pillenzahl. Die Nahrungsergänzungsmittel wurden gut vertragen und 61% der Teilnehmer gaben an, dass sie in Zukunft Magnesium verwenden würden. Ähnliche Effekte wurden unabhängig von Alter, Geschlecht, Schweregrad der Depression zu Beginn, Magnesiumspiegel zu Beginn oder Verwendung von Antidepressiva beobachtet. Effekte wurden innerhalb von zwei Wochen beobachtet. Magnesium ist wirksam bei leichten bis mittelschweren Depressionen bei Erwachsenen. Es wirkt schnell und ist gut verträglich, ohne dass eine genaue Überwachung der Toxizität erforderlich ist.

Zitat: Tarleton EK, Littenberg B, MacLean CD, Kennedy AG, Daley C (2017) Rolle der Magnesiumerganzung bei der Behandlung von Depressionen: Eine randomisierte klinische Studie. PLoS ONE 12 (6): e0180067. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180067>

Herausgeber: Yiqing Song, Universität Indiana Richard M. Fairbanks School of Public Health, USA

Eingegangen am 31. März 2017; **Angenommen:** 8. Juni 2017; **Veröffentlicht:** 27. Juni 2017

Copyright: © 2017 Tarleton et al. Dies ist ein Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen der [Creative Commons Attribution License](#) vertrieben wird und der die uneingeschränkte Verwendung, Verteilung und Reproduktion auf jedem Medium gestattet, sofern der ursprüngliche Autor und die Quelle angegeben werden.

Datenverfügbarkeit: Alle relevanten Daten befinden sich im Papier und in den zugehörigen Hintergrundinformationen.

Finanzierung: Diese Arbeit wurde vom Henry and Carleen Tufo Fund der University of Vermont unterstützt. Der Sponsor hatte keine Rolle bei der Gestaltung und Durchführung der Studie; Sammlung, Verwaltung, Analyse und Interpretation der Daten; oder Vorbereitung, Überprüfung oder Genehmigung des Manuskripts.

Interessenkonflikte: Die Autoren haben erklärt, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Einführung

Weltweit sind 350 Millionen Menschen von Depressionen betroffen, und es wird prognostiziert, dass sie bis 2030 die Hauptursache für die Krankheitslast sind, basierend auf dem an die Behinderung angepassten Lebensjahr [1]. Anfängliche Antidepressivum-Studien mit angemessener Dosis und Dauer führen dazu, dass nur etwa 50% der Patienten eine Remission erreichen [2]. Auch nach Zugabe anderer Behandlungen leiden 20% nach 2 Jahren noch an Symptomen. Nicht-pharmakologische Ansätze wie die kognitive Verhaltenstherapie und Lifestyle-Interventionen erfordern gut ausgebildete Therapeuten und mehrere Wochen bis Monate, um eine Wirksamkeit zu erzielen [3]. Es besteht ein großer Bedarf an zusätzlichen Behandlungsmöglichkeiten.

Der Zusammenhang zwischen Magnesiumaufnahme und Depression ist gut dokumentiert [4 - 7]. Über eine Verbesserung der Depression mit Magnesium wurde inkonsistent berichtet [8 , 9], obwohl nur wenige klinische Studien existieren. In einer Studie wurde festgestellt, dass Magnesiumchlorid bei älteren Menschen mit Typ-2-Diabetes wirksam gegen Depressionen ist [10], während in einer anderen Studie bei Patienten mit Fibromyalgie eine Verringerung der Depression durch Magnesiumcitrat festgestellt wurde [11]. Ein negativer Versuch verwendete Magnesiumoxid [12], das bekanntermaßen schlecht resorbiert wird.

Ziel dieser Studie war es, die Hypothese zu überprüfen, dass eine orale Magnesiumchlorid- Supplementierung (MgCl₂) über 6 Wochen die Symptome einer leichten bis mittelschweren Depression in einer Grundversorgungspopulation bessert.

Methoden

Versuchsaufbau

Dies war eine 12-wöchige offene randomisierte Cross-Over-Kontrollstudie. Die Teilnehmer wurden über Grundversorger (Primary Care Providers, PCPs) innerhalb eines einzigen akademischen medizinischen Zentrums rekrutiert und randomisiert, um die MgCl₂-Ergänzung sofort oder in Woche 7 (verzögert) zu beginnen. Während der anderen 6 Wochen nahmen sie kein MgCl₂ auf. Vor Beginn der Studie genehmigte das Institutional Review Board der University of Vermont die Studie. Alle Probanden gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Das Testregister finden Sie unter clinicaltrials.gov (Kennung: Q2466087).

Teilnehmer

Die Zielgruppe waren Erwachsene mit leichten bis mittelschweren Depressionen. Einschlusskriterien waren: 1) 18 Jahre oder älter; 2) keine Änderung des Behandlungsplans für Depressionen in den letzten 2 Monaten und in der Zukunft (einschließlich keiner aktuellen Behandlung, stabiler Anwendung von Antidepressiva oder fortlaufender nichtpharmakologischer Therapie); 3) Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) mit 5–19 Punkten [13]. Ausschlusskriterien waren: 1) Schizophrenie, bipolare Erkrankung, aktives Delir, Demenz, Nierenerkrankung (aufgrund der Rolle der Nieren bei der Magnesiumhomoostase), Myasthenia gravis (Magnesium kann Symptome der Erkrankung verschlimmern) oder gastrointestinale (GI) Erkrankung (Durchfall ist eine häufige Nebenwirkung von Magnesium); 2) schwanger sind oder versuchen, schwanger zu werden; 3) geplante Operation in den nächsten 3 Monaten; 5) Einnahme eines Medikaments, von dem bekannt ist, dass es mit Magnesium interagiert; 6) Sie sind nicht bereit, die Einnahme von Magnesiumpraparaten, die nicht zum Studium gehören, für die Dauer der Studie einzustellen.

Magnesiumpraparate

MgCl₂-Tabletten (Alta Health Products, Idaho City, ID) wurden kostenlos zur Verfügung gestellt. Die Teilnehmer wurden angewiesen, täglich vier Tabletten mit 500 mg Magnesiumchlorid einzunehmen, um insgesamt 248 mg elementares Magnesium pro Tag zu erhalten. MgCl₂ wurde wegen seiner im Vergleich zu anderen Salzen hohen Bioverfügbarkeit und Verträglichkeit eingesetzt [14 , 15].

Studienabläufe und Randomisierung

PCPs überprüften Listen ihrer Patienten mit einer Diagnose einer Depression in ihrer Krankenakte und gaben an, welchen ein Brief mit einer Beschreibung der Studie zugesandt werden könnte. PCPs wurden ermutigt, Patienten von ihrer Liste zu streichen, wenn sie wussten, dass Depression kein aktives Problem mehr ist, der Patient auch an einer schweren psychischen Erkrankung leidet oder der Patient nicht in der Lage war, die Einnahme von Magnesium zu beginnen oder zu beenden. Diejenigen Patienten, die sich nach Erhalt des Schreibens nicht abgemeldet hatten, wurden telefonisch kontaktiert, um das Interesse und die Berechtigung zu bestimmen. Die Berechtigung und Diagnose einer Depression wurde mit einem anfänglichen Telefon-PHQ-9-Score zwischen 5 und 19 bestätigt. Die Teilnehmer trafen sich als nächstes mit dem Studienpersonal zu einem Basisbesuch, bei dem sie eine schriftliche Einverständniserklärung und Basisdaten, einschließlich Demografie, Medikamenteneinnahme und PHQ-9, vorlegten [13], der Generalized Anxiety Disorders-7 (GAD-7) [16], der Modified Morisky Scale [17] zur Beurteilung des Medikamenteneinnahmeverhaltens, der PhenX-Fragebogen zum Tabakraucherstatus für Erwachsene und der 30-Tage-Fragebogen zur Menge und Häufigkeit von PhenX-Alkohol [18]. Die Randomisierung der sofortigen und verzögerten Behandlung wurde basierend auf dem PHQ-9-Score (5–9, 10–14 und 15–19) geschichtet und in Gruppen von 10 Personen blockiert. Die Behandlungszuweisungen wurden in einem undurchsichtigen Umschlag versiegelt und gemischt und dann nummeriert und geöffnet in dieser Reihenfolge. Der Principal Investigator (PI) ordnete die Teilnehmer ihrer Randomisierungsreihenfolge zu. Der PI gab den Freiwilligen die Ergänzungen entweder in Woche 1 oder in Woche 7, basierend auf der Zufallsauswahl, und informierte jeden Teilnehmer über die Dosierung und mögliche Nebenwirkungen. Die Daten wurden alle 2 Wochen telefonisch gesammelt und umfassten PHQ-9, GAD-7, Fragen zu Änderungen der Medikamente, Änderungen der Behandlung von Depressionen und Nebenwirkungen.

Zielparameter

Die primäre Hypothese war, dass eine Magnesiumerganzung die Symptome einer Depression verringert, und daher war das primäre Ergebnis der Unterschied in der Veränderung der PHQ-9-Werte zwischen dem Ausgangswert und dem Ende jedes Sechs-Wochen-Zeitraums (Unterschied in den Unterschieden). Der PHQ-9 ist ein validierter Fragebogen mit hoher Sensitivität und Spezifität für die Diagnose von Depressionen [13]. Der PHQ-9-Score kann zwischen 0 und 27 liegen und die folgenden Schweregrade aufweisen: 0–4 Keine; 5–9 Mild; 10–14 mäßig; 15–19 mäßig bis schwerwiegend; 20–27 Schwerwiegend. Die Telefonverwaltung ist vergleichbar mit der persönlichen Verfolgung [19].

Die sekundären Ergebnisse waren explorativ und beinhalteten Änderungen im GAD-7-Score sowie die Einhaltung des Supplement-Regimes und die Absicht, Magnesiumpraparate in Zukunft zu verwenden. Der GAD-7-Score wurde auf die gleiche Weise wie der PHQ-9 aufgezeichnet und es wurde gezeigt, dass er ein gültiger Hinweis auf Angstsymptome ist [16]. Der GAD-7-Wert kann zwischen 0 und 21 liegen und die folgenden Schweregrade aufweisen: 0–4 Keine; 5–9 Mild; 10–14 mäßig; 15–21 Schwerwiegend. Zur Beurteilung der Nebenwirkungen wurden die Teilnehmer gebeten, die Symptome (Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Verstopfung, Schwindel, Oligurie und Polyurie) anhand einer standardisierten Skala von 0 bis 4 Punkten (keine, leicht, mittelschwer oder schwer) mit dem Ausgangswert zu vergleichen. Am Ende der 12. Woche wurde eine Pillenzahl verwendet, um die Einhaltung des Erganzungsschemas zu berechnen, und die Teilnehmer wurden gefragt, ob sie beabsichtigten, Magnesium weiterhin zu verwenden und warum.

Datenanalyse

Alle Daten wurden nach dem Intention-to-Treat-Prinzip analysiert. Das Alter und das Geschlecht der Patienten, die kontaktiert, aber nicht förderfähig waren, wurden mit denen verglichen, die randomisiert wurden. Die Ausgangsmerkmale der teilnahmeberechtigten Teilnehmer wurden nach Randomisierungsgruppen verglichen. Student-t-Tests oder Wilcoxon-Rank-Sum-Tests wurden für kontinuierliche Werte und Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Werte verwendet.

Die Ergebnisänderung für jeden Patienten wurde als der letzte während dieses Behandlungszweigs gemessene Wert abzüglich des letzten vor diesem Behandlungszweig gemessenen Werts berechnet. Vor dem Übergang war dies der sechste Messwert abzüglich des Basiswerts. Nach der Überkreuzung war dies der Takt der Woche 12 abzüglich des Taktes der Woche 6. Wenn ein Maß für Woche 12 nicht verfügbar war, wurde das Maß für Woche 10 oder Woche 8 verwendet. Teilnehmer, die in jedem Behandlungszeitraum nicht mindestens eine Ergebnismessung vorlegten, wurden ausgeschlossen. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde als Nettoverbesserung des Ergebnisses bewertet. Die mittlere Veränderung der Ergebnisse während der 6 Wochen des Kontrollzeitraums (keine Behandlung) wurde mit der Veränderung der Scores während der 6 Wochen der Behandlung verglichen. Die lineare Regression wurde verwendet, um die Signifikanz der Nettoverbesserung des Ergebnisses zu testen und gleichzeitig mögliche Störfaktoren zu kontrollieren.

Jeder potenzielle Confounder wurde in einer separaten univariaten linearen Regression auf Assoziation ($P < 0,05$) mit dem primären Ergebnis und dem sekundären Ergebnis getestet. Potenzielle Störfaktoren wurden in multivariaten Modellen berücksichtigt. Wir untersuchten die Wirksamkeit der Behandlung in verschiedenen Untergruppen unter Verwendung multivariater Modelle. Eine lineare Regressionsanpassung für Randomisierung und Clustering wurde verwendet, um nachteilige Wirkungen zu identifizieren. Cuzicks Trendtest [20] wurde verwendet, um die Beziehungen zwischen dem Modified Morisky-Score und dem Therapieansprechen mit Adhärenz zu untersuchen. Ein zweiseitiges $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle Analysen wurden mit Stata14 · 1 (College Station, TX) durchgeführt.

Die angestrebte Probengröße basierte auf dem Nachweis eines Unterschieds in den PHQ-9-Werten von 1,5, der als klinisch signifikant empfunden wurde. Die Berechnung unter der Annahme eines gepaarten t-Tests mit 84% Leistung, einer Typ-I-Fehlerrate von 5% und einer Standardabweichung von 5 [21] ergab eine Stichprobengröße von 50 Teilnehmern in jeder Gruppe.

Ergebnisse

Die Rekrutierung erfolgte zwischen Juni 2015 und Mai 2016. Von 1.930 Patienten, die aus medizinischen Unterlagen identifiziert wurden, wurden 1.340 (68%) kontaktiert und 126 (7%) in Frage kamen und randomisiert wurden (Abb. 1). Das Durchschnittsalter der kontaktierten Patienten betrug 50 Jahre im Vergleich zu einem Durchschnittsalter von 52 Jahren in der randomisierten Gruppe ($P = 0,06$). Die randomisierte Gruppe hatte weniger Männer als die anderen kontaktierten Patienten (38% gegenüber 0,47%; $P = 0,07$).

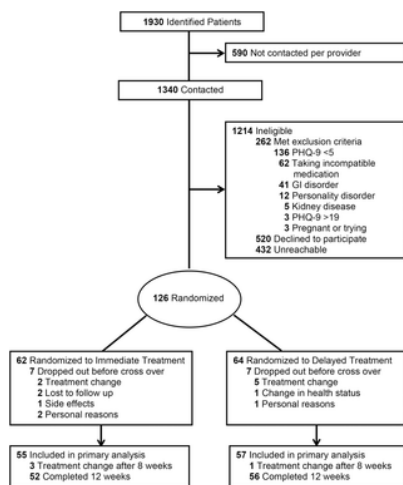


Abb. 1. Konsortialdiagramm.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180067.g001>

Zweihundsechzig Teilnehmer (49%) wurden randomisiert auf Sofortbehandlung und 64 (51%) auf verzögerte Behandlung ($P = 0,95$). Die beiden Gruppen waren mit Ausnahme des Alters in allen Grundlinienmerkmalen ähnlich. Das Durchschnittsalter in der Sofortgruppe betrug 55,6 gegenüber 49,1 in der verzögerten Gruppe ($P = 0,006$). Alle Teilnehmer begannen die Behandlung auf der Grundlage der Zuteilung. Sieben Teilnehmer zogen sich vor dem Übergang aus jeder Gruppe zurück (11%) (Abb. 1). Der häufigste Grund war eine Änderung der Behandlung bei anderen Depressionen ($n = 7$) (Tabelle 1). Aufgrund von Verstößen haben sich keine Teilnehmer zurückgezogen. 108 Teilnehmer haben alle 12 Wochen der Studie abgeschlossen. Vier zogen sich zwischen Woche 8 und 12 zurück; Die letzten Ergebnisse, die vor dem Entzug aufgezeichnet wurden, flossen in die Endstichprobe ein, sodass 112 Teilnehmer analysiert wurden (Abb. 1). Die Eigenschaften der endgültig analysierten Probe sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Sofortgruppe ähnelte der verzögerten Gruppe, mit der Ausnahme, dass sie 5,1 Jahre älter waren ($P = 0,04$).

| Reason for withdrawal | Week 2 | Week 4 | Week 6 | Week 8 | Week 10 | Week 12 | Total | |
|---------------------------------|--------|--------|--------|--------|------------|---------|-------|----|
| Treatment Change for Depression | 3 | 3 | 1 | | Cross-over | 2* | 2* | 11 |
| Side Effects | 1 | | | | | | | 1 |
| Change in Health Status | | 1 | | | | | | 1 |
| Personal Reasons | | | 1 | | | | | 1 |
| Not Assessed Given | | 1 | 1 | | | | | 2 |
| Lost to Follow Up | 1 | | 1 | | | | | 2 |
| Total number of withdrawals | 5 | 5 | 4 | | 0 | 2* | 2* | 16 |

Tabelle 1. Auszahlungen nach Grund und Zeitpunkt.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180067.t001>

| Characteristic | Randomization Group | | P Value |
|---|---------------------|----------------|---------|
| | Immediate (N=60) | Delayed (N=62) | |
| Age, mean (SD) | 55.2 (12.3) | 55.1 (13.0) | 0.98 |
| Male Gender, N (%) | 29 (48%) | 27 (43%) | 0.59 |
| Self-Report White Race, N (%) | 53 (89%) | 50 (80%) | 0.02 |
| Current Smoker, N (%) | 7 (12%) | 8 (12%) | >0.99 |
| Percentage of Alcohol Per Week, mean (SD) | 3.8 (5.0) | 4.3 (7.4) | 0.79 |
| Current Treatment for Depression, N (%) | | | |
| No Treatment | 14 (23%) | 17 (27%) | 0.68 |
| Self-management | 1 (2%) | 1 (2%) | >0.99 |
| Nonpharmacologic Therapy | 14 (23%) | 11 (18%) | 0.30 |
| One or more medications | 39 (65%) | 39 (62%) | 0.85 |
| Selective Serotonin Reuptake Inhibitor | 19 (32%) | 22 (35%) | 0.75 |
| Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor | 8 (13%) | 8 (13%) | >0.99 |
| Tricyclic | 2 (3%) | 1 (2%) | 0.81 |
| Bupropion | 7 (12%) | 10 (16%) | 0.60 |
| Monoamine Oxidase Inhibitor | 0 | 0 | |
| Antipsychotic | 0 | 2 (3%) | 0.30 |
| Baseline Patient Health Questionnaire-9 Depression Score, mean (SD) | 10.7 (3.7) | 10.8 (3.8) | 0.94 |
| Baseline Generalized Anxiety Disorder-7 Anxiety Score, mean (SD) | 8.6 (5.1) | 8.7 (5.4) | 0.92 |
| Modified Morisky Score, mean (SD) | 3.9 (5.0) | 2.9 (5.0) | 0.81 |

Tabelle 2. Demografische Merkmale der Endstichprobe (N = 112). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180067.t002>

Die Merkmale der 14 Probanden, die sich vor dem Übergang zurückzogen, waren in allen gemessenen Merkmalen ähnlich wie die 112 in der Endstichprobe, außer dass sie ängstlicher waren (GAD-7 12,5 vs. 8,6; P = 0,01). Zum Zeitpunkt der Randomisierung gab es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht, Rasse, Rauchen, Alkoholkonsum, PHQ-9-Ausgangswert, modifizierten Morisky-Wert oder Einsatz von Depressionstherapien.

Ergebnisse

Nicht angepasste PHQ-9-Depressionswerte verbesserten sich während der Magnesiumbehandlung (-4,3 Punkte; 95% - Konfidenzintervall (CI) -5,0, -3,6), jedoch nicht während des Kontrollzeitraums (-0,1; CI -0,9, +0,7) für die endgültige Analyse Kohorte von 112 Erwachsenen. Die Nettoverbesserung betrug -4,2 Punkte (CI -5,4, -2,9; P < 0,001). Teilnehmer, die randomisiert auf Sofortbehandlung umgestellt wurden, stellten zum ersten Mal innerhalb von 2 Wochen eine Abnahme des PHQ-9-Wertes fest; Ihre Werte stiegen während der 6-wöchigen Kontrolle leicht gegen den Ausgangswert an (2). Die Patienten in der Gruppe mit verzogter Behandlung zeigten während der Kontrollwochen eine leichte Verbesserung des PHQ-9-Werts und während der aktiven Behandlung eine weitere Verbesserung.

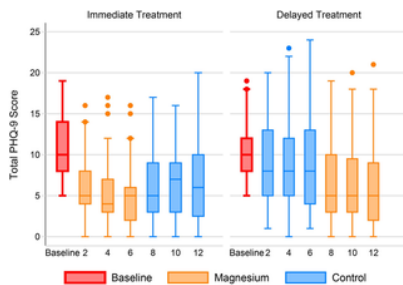


Abb. 2: Patientengesundheitsfragebogen 9 nach Gruppen. Die einzelnen Box-Plots zeigen die Verteilung der PHQ-9-Scores pro Woche in jeder Randomisierungsgruppe. Die mittlere Linie jedes Kästchens gibt den Medianwert an. Die Boxen reichen von den 25 - ten bis 75 - ten Perzentil. Die Whisker zeigen den Bereich der Bewertungen mit Ausreißern, die durch kleine Kreise angezeigt werden. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180067.g002>

Alter, Geschlecht, Rasse, Raucherstatus, Alkoholkonsum pro Woche, Einhaltung des Nahrungserganzungsschemas und andere Behandlungen für Depressionen waren nicht mit dem Ansprechen auf die Behandlung verbunden und wurden nicht in das angepasste Modell aufgenommen. Die mittlere PHQ-9-Änderung während der Kontrollwochen, die Randomisierungsreihenfolge und die Verwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) wurden in den multivariaten Analysen beibehalten. Bereinigt um diese potenziellen Störfaktoren betrug die Nettoverbesserung mit Supplementierung -6,0 Punkte (CI -7,9, -4,2; P < 0,001). Siehe Tabelle 3 . Die Daten für alle Teilnehmer (N = 126) folgen einem ähnlichen Muster (Tabelle 4).

| Characteristic | N | PHQ-9 | | | GAD-7 | | |
|-----------------|-----|--------|-------------|--------|--------|-------------|--------|
| | | Change | 95% CI | P | Change | 95% CI | P |
| All subjects | 112 | -4.8 | -6.0, -3.6 | <0.001 | -0.1 | -0.9, 0.7 | >0.99 |
| Control | 112 | +1.1 | -0.1, 2.3 | 0.08 | +0.9 | -0.4, 2.1 | 0.17 |
| Net improvement | | -6.0 | -7.9, -4.2 | <0.001 | -6.5 | -8.2, -4.9 | <0.001 |
| Subgroups | | | | | | | |
| Net improvement | | | | | | | |
| Gender | | | | | | | |
| Female | 66 | -6.6 | -8.1, -4.9 | <0.001 | -3.8 | -6.4, -1.1 | 0.003 |
| Male | 46 | -3.0 | -7.6, 1.1 | <0.001 | -0.5 | -6.3, 5.1 | 0.901 |
| Age | | | | | | | |
| <15 years | 55 | -6.3 | -7.9, -4.8 | <0.001 | -0.1 | -6.6, 6.5 | 0.992 |
| ≥15 years | 57 | -6.8 | -9.0, -4.1 | <0.001 | -4.0 | -6.6, -1.5 | 0.001 |
| Baseline PHQ-9 | | | | | | | |
| ≤9 | 49 | -4.7 | -6.3, -3.2 | <0.001 | -3.1 | -6.6, 0.5 | <0.001 |
| >9 | 63 | -7.2 | -10.1, -4.2 | <0.001 | -6.6 | -9.2, -4.1 | 0.001 |
| Baseline GAD-7 | | | | | | | |
| ≤9 | 66 | -4.7 | -6.6, -2.8 | <0.001 | -2.2 | -6.6, 2.2 | 0.066 |
| >9 | 46 | -8.2 | -11.0, -5.3 | <0.001 | -6.3 | -10.8, -1.9 | <0.001 |
| Adherence | | | | | | | |
| Low | 56 | -5.9 | -8.2, -3.5 | <0.001 | -3.3 | -6.8, 0.2 | 0.088 |
| High | 56 | -6.6 | -8.7, -4.6 | <0.001 | -5.7 | -8.7, -2.7 | <0.001 |

Tabelle 3. Bereinigte Nettoverbesserung ^a mit Magnesium. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180067.t003>

| Event | Patient Health Questionnaire-9 | | | Generalized Anxiety Disorder-7 | | |
|---------------|--------------------------------|-------------------|-------|--------------------------------|-------------------|-------|
| | Immediate Treatment | Delayed Treatment | Total | Immediate Treatment | Delayed Treatment | Total |
| Baseline mean | 15.9 | 16.6 | 16.3 | 8.9 | 9.2 | 9.0 |
| SD | 3.8 | 3.9 | 3.8 | 3.1 | 3.0 | 3.0 |
| N | 62 | 64 | 126 | 62 | 64 | 126 |
| Week 2 mean | 7.6 | 9.1 | 8.1 | 5.7 | 6.9 | 7.0 |
| SD | 4.7 | 4.9 | 4.9 | 4.7 | 5.4 | 5.2 |
| N | 60 | 60 | 120 | 60 | 60 | 120 |
| Week 4 mean | 5.8 | 8.9 | 7.4 | 4.9 | 7.8 | 6.4 |
| SD | 4.3 | 5.4 | 5.1 | 4.4 | 5.6 | 5.2 |
| N | 59 | 61 | 120 | 59 | 61 | 120 |
| Week 6 mean | 5.1 | 9.2 | 7.1 | 4.4 | 8.2 | 6.8 |
| SD | 3.9 | 5.4 | 5.2 | 4.0 | 5.9 | 5.0 |
| N | 57 | 57 | 114 | 57 | 57 | 114 |
| Week 8 mean | 5.1 | 8.8 | 6.5 | 5.5 | 8.2 | 6.9 |
| SD | 4.4 | 4.9 | 4.8 | 4.5 | 5.5 | 5.0 |
| N | 55 | 57 | 112 | 55 | 57 | 112 |
| Week 10 mean | 4.5 | 8.4 | 6.5 | 5.9 | 9.8 | 8.5 |
| SD | 3.9 | 4.9 | 4.2 | 4.9 | 6.4 | 4.9 |
| N | 52 | 56 | 108 | 52 | 56 | 108 |
| Week 12 mean | 6.3 | 8.3 | 6.3 | 5.2 | 8.8 | 5.5 |
| SD | 4.8 | 5.4 | 5.0 | 4.9 | 5.8 | 5.3 |
| N | 52 | 56 | 108 | 52 | 56 | 108 |

Tabelle 4. Nicht angepasste PHQ-9- und GAD-7-Ergebnisse nach Ereignis für alle Teilnehmer (N = 126). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180067.t004>

Unangepasste GAD-7-Angstwerte verbesserten sich während der Magnesium-Supplementierung (-3,9 Punkte; CI -4,7, -3,1), verschlechterten sich jedoch während der Kontrollperiode (+0,8; CI +0,02, +1,6) und führten zu einem Nettotonnen von -4,7 Punkten (CI -6,0, -3,3; P < 0,001) (Fig. 3). Nach Bereinigung um potenzielle Störfaktoren (Tabelle 3) betrug die Nettoverbesserung der Angstzustände bei Magnesiumerganzung -4,5 Punkte (CI -6,6, -2,4; P < 0,001). Auch hier sind die Daten für alle Teilnehmer ähnlich (Tabelle 4).

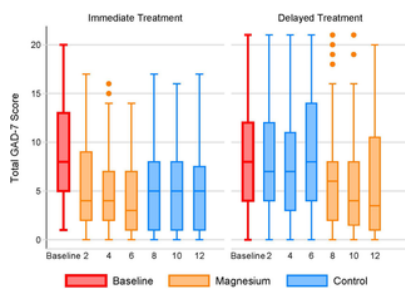


Abb. 3. Generalisierte Angststörungen-7 im Zeitverlauf nach Gruppen.

Die einzelnen Box-Plots zeigen die Verteilung der PHQ-9-Scores pro Woche in jeder Randomisierungsgruppe. Die mittlere Linie jedes Kästchens gibt den Medianwert an. Die Boxen reichen von den 25 - ten bis 75 - ten Perzentil. Die Whisker zeigen den Bereich der Bewertungen mit Ausreißern, die durch kleine Kreise angezeigt werden. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180067.g003>

Subgruppenanalysen wurden unter Verwendung der angepassten Modelle der Assoziation von Magnesium mit PHQ-9- und GAD-7-Scores durchgeführt. Subgruppen definiert wurde nach Geschlecht, Alter über oder unter 55, PHQ über oder unter 9, GAD über oder unter 9, Verwendung von Antidepressiva, die Verwendung von spezifischen Medikamenten (SSRIs, selektiven Noradrenalin - Wiederaufnahme - Hemmer, Bupropion, Monoaminoxidase-Inhibitoren, Antipsychotika), Anwendung von Verhaltenstherapie oder Beratung und Einhaltung von mehr als oder weniger als 80% der Tablettenzahl. Die Analysen zeigten, dass Magnesium in allen Untergruppen wirksam war (Tabelle 3).

Die Wahrscheinlichkeit, dass die Teilnehmer während der Einnahme von Magnesium über Kopfschmerzen berichten, ist im Vergleich zur Kontrollperiode geringer (unangepasster mittlerer Kopfschmerz-Score 0,41 vs. 0,57 auf der Skala 0–3). Die eingestellte Differenz betrug -0,16 (CI -0,25, -0,03; P = 0,013). Es gab keinen Unterschied in der Meldung von Durchfall, Verstopfung, Übelkeit, Schwindel oder Harnbeschwerden (Tabelle 5).

| Adverse effect | Unadjusted | | Adjusted ^a | | P | |
|----------------|------------|-----------|-----------------------|--------|--------------|------|
| | Control | Magnesium | Difference | 95% CI | | |
| Headache | 0,57 | 0,41 | -0,16 | -0,14 | -0,25, -0,03 | 0,01 |
| Diarrhea | 0,32 | 0,39 | +0,07 | +0,01 | -0,11, +0,08 | 0,79 |
| Nausea | 0,22 | 0,24 | +0,02 | +0,02 | -0,07, +0,11 | 0,84 |
| Constipation | 0,22 | 0,22 | +0,00 | +0,00 | -0,08, +0,07 | 0,97 |
| Dizziness | 0,24 | 0,22 | -0,02 | -0,02 | -0,08, +0,06 | 0,88 |
| Dryness | 0,24 | 0,27 | +0,03 | +0,02 | -0,02, +0,06 | 0,19 |
| Pruritus | 0,11 | 0,16 | +0,05 | +0,05 | -0,01, +0,11 | 0,08 |

Tabelle 5. Nebenwirkungen während der Behandlung ^a. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180067.t005>

Unter Verwendung des angepassten Modells untersuchten wir die Auswirkung der Magnesiumerganzung auf die Antworten auf einzelne PHQ-9- und GAD-7-Artikel. Alle Gegenstände im PHQ-9 verbesserten sich während der aktiven Behandlung signifikant, mit Ausnahme von Frage 8 (abnormale Bewegungsgeschwindigkeit) und Frage 9 (Selbstmordgedanken). Bemerkenswerterweise war Frage 9 nur bei 3 von 892 Gelegenheiten positiv. Die einzigen Fragen zu GAD-7, die sich nicht signifikant verbesserten, waren die Fragen 1 (nervös, ängstlich oder nervös) und 5 (unruhig).

Die prozentuale Einhaltung in der Sofortbehandlungsgruppe (83%) und der Gruppe mit verzogelter Behandlung (82%) war ähnlich (P = 0,85). Das Ansprechen auf die Behandlung sowohl für PHQ-9 als auch für GAD-7 war tendenziell mit zunehmender Adhärenz größer. der Trend war jedoch bei P = 0,19 bzw. P = 0,64 nicht signifikant .

Auf die Frage, ob sie in Zukunft Magnesium einnehmen würden, antworteten 68 (61%) mit Ja, 22 (20%) mit Vielleicht und 22 (20%) mit Nein. Die häufigsten Gründe für eine positive Antwort waren „das Magnesium hat meiner Stimmung geholfen“ (58%) und „es hat auf andere Weise geholfen“ (23%), z. B. durch Steigerung der Energie, Verringerung der Verstopfung und Verringerung von

Muskelschmerzen und -krämpfen. Der häufigste Grund für eine negative Reaktion war, dass „Magnesium die Stimmung nicht verbesserte“ (46%), gefolgt von Nebenwirkungen (20%). Die häufigste Nebenwirkung, Durchfall, wurde von 8 Teilnehmern berichtet.

Diskussion

Diese Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von rezeptfreiem Magnesium zu testen und seine Rolle bei der Behandlung von Depressionen zu bestimmen. Der tägliche Verzehr von 248 mg elementarem MgCl₂ über einen Zeitraum von 6 Wochen verbesserte die Depressionswerte um einen statistisch und klinisch signifikanten Mittelwert von 6 Punkten und die Angst um mehr als 4 Punkte. Dieser Effekt war nicht auf die Naturgeschichte, die Regression auf den Mittelwert oder auf Verwirrung zurückzuführen und wurde bei einer Vielzahl von Patienten mit unterschiedlichem Alter, gleichzeitiger Behandlung und Schwere der Ausgangssymptome beobachtet. Die in den univariaten und multivariaten Modellen beobachteten ähnlichen Effekte deuten darauf hin, dass die potenziellen Störfaktoren nur geringe Auswirkungen auf die Schätzungen des Behandlungseffekts hatten.

Wie bei anderen Studien [8 , 11 , 22] war die Besserung der Symptome innerhalb weniger Wochen zu beobachten. Die Wirkung war innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen der Supplementation etwas vermindert, was ebenfalls auf eine relativ schnelle Clearance hinweist. Obwohl bei Frauen mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Depression diagnostiziert wird [23], gab es keinen geschlechtsspezifischen Effektunterschied. Die Feststellung, dass Subgruppen mit hoher und niedriger Adhärenz eine ähnliche Verbesserung aufwiesen, legt nahe, dass eine geringere Dosis mit einem geringeren Risiko für Nebenwirkungen und geringeren Kosten ausreichen kann.

Die Nebenwirkungen waren nicht so schwerwiegend, dass sie zum Absetzen führten, außer in einem Fall, in dem Übelkeit und Lethargie nach zwei Wochen zum Entzug führten. Die Teilnehmer berichteten, dass sie andere klinisch signifikante und gut dokumentierte positive Effekte der Einnahme von Magnesium erlebten, wie z. B. eine Verringerung der Kopfschmerzen und Muskelkrämpfe [24]. Die Tatsache, dass sich nahezu alle spezifischen PHQ-9- und GAD-7-Artikel während der Behandlung signifikant verbesserten, entspricht den qualitativen Berichten.

Obwohl der Zusammenhang zwischen Magnesium und Depression gut dokumentiert ist, ist der Mechanismus unbekannt. Magnesium spielt jedoch in vielen der an der Stimmungsregulation beteiligten Signalwege, Enzyme, Hormone und Neurotransmitter eine Rolle [25]. Es ist ein Calciumantagonist und spannungsabhängiger Blocker des N-Methyl-D-Aspartat-Kanals, der den Calciumfluss in das Neuron reguliert [26]. Bei niedrigem Magnesiumgehalt können hohe Calcium- und Glutamat Spiegel die synaptische Funktion beeinträchtigen und zu Depressionen führen [9]. Depressionen und Magnesium sind ebenfalls mit systemischen Entzündungen assoziiert [27 , 28]. Die Feststellung, dass die Teilnehmer, die eine SSRI einnahmen, eine noch positivere Wirkung zeigten, deutet auf die mögliche Rolle von Magnesium bei der Verstärkung der Wirkung von Antidepressiva hin. Da der Mechanismus der Magnesium-Rolle bei Depressionen immer noch nicht klar ist, ist es schwierig zu sagen, warum diese Beziehung zu Antidepressiva bestehen kann. In einer Stichprobe behandlungsresistenter depressiver Patienten mit normalen Magnesiumspiegeln reagierte diejenigen mit hohen normalen Magnesiumspiegeln robuster auf Antidepressiva [29]. In einer anderen Studie korrelierte der Schweregrad der Depression mit einer Verringerung des intrazellulären Magnesiums und der Normalisierung des zellulären Spiegels nach erfolgreicher Behandlung mit Antidepressiva [30]. Patienten können eine normale Magnesiumplasmakonzentration aufweisen, die intrazellulären Speicher sind jedoch erschöpft [31]. Es kann auch unterschiedliche Effekte für SSRIs im Vergleich zu anderen Antidepressiva geben. Es gibt Hinweise, die den zusätzlichen Gebrauch anderer Nutrazeutika mit Antidepressiva belegen. Der Mechanismus kann mit ihren entzündungshemmenden Eigenschaften oder ihrer Rolle bei der NMDA- und Glutamataktivitat zusammenhängen [32]. Eine Magnesiumerganzung kann eine niedrigere Antidepressivum-Dosierung ermöglichen oder die Verwendung eines zweiten Medikaments überflüssig machen, wodurch die Gesamtbelastung durch Nebenwirkungen verringert werden könnte.

Implikationen für die Praxis

Die Nettoverbesserung des PHQ-9-Wertes von 6 Punkten ist statistisch und klinisch signifikant. Eine Änderung des Scores von 5 oder mehr spiegelt eine klinisch relevante Änderung bei Personen wider, die eine Depressionsbehandlung erhalten. Nach 6 Wochen psychologischer Beratung zeigt ein Rückgang von 5 Punkten gegenüber dem Ausgangswert von PHQ-9, dass das Ansprechen auf die Behandlung angemessen ist und keine Änderung der Behandlung erforderlich ist. Die gleichen Richtlinien können für 4 Wochen einer angemessenen Dosis eines Antidepressivums angewendet werden. [33] Eine Magnesiumerganzung bietet einen sicheren, schnellen und kostengünstigen Ansatz zur Kontrolle depressiver Symptome. Die meisten Patienten, bei denen eine Besserung auftritt, tun dies innerhalb von zwei Wochen nach Beginn der Nahrungsergänzung. Orale Magnesiumerganzung ist bei Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion, die keine Medikamente einnehmen, die mit der Ergänzung in Wechselwirkung treten, und wenn sie in Dosierungen unterhalb der vom Institute of Medicine festgelegten oberen tolerierbaren Grenze (350 mg elementares Magnesium pro Tag) angewendet werden, unbedenklich [34]. Hypermagnesiämie ist am häufigsten mit der Kombination von Nierenfunktionsstörungen und übermäßiger Einnahme von Nonfood-Magnesium verbunden. Bis zur Einnahme sehr hoher Dosen werden nur wenige schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet [34].

ähnlich wie bei nationalen Umfragen [35] erhielten einige Teilnehmer mit Depressionen keine Behandlung. Es gibt viele Hindernisse für die Behandlung von Depressionen, einschließlich Stigmatisierung im Zusammenhang mit Diagnose, Kosten, Nebenwirkungen, Nichteinhaltung und Verlust der Nachsorge [36]. Magnesiumprparate sind nicht mit dem zusätzlichen Stigma verbunden, das mit anderen Therapien verbunden ist, und obwohl die Überwachung des Ansprechens immer noch wichtig ist, ist das Risiko von Nebenwirkungen nicht so hoch wie bei Antidepressiva. Over-the-Counter-Magnesium kann als alternative Therapie für Patienten angeboten werden, die zögern, eine Antidepressivum-Behandlung zu beginnen, und ist ohne Rezept für ca. 14 USD pro Monat leicht erhältlich.

Stärken

Dies ist die erste klinische Studie mit Magnesium gegen Depressionen in den USA. Die Ausschlusskriterien waren minimal, was die Generalisierbarkeit steigerte, und es wurde eine gut resorbierte Form von Magnesium verwendet. Die gepaarte Analyse ermöglichte es jedem Probanden, sich selbst zu kontrollieren, die Varianz zu minimieren und die statistische Aussagekraft zu verbessern. Die zufällige Zuordnung der Behandlungsreihenfolge ermöglichte die Steuerung der Regression zum Mittelwert als Erklärung für die offensichtlichen Behandlungseffekte. Durch die Einbeziehung von Patienten über ein ganzes Jahr konnten die Auswirkungen saisonaler Veränderungen der Depression minimiert werden. Die Entzugsrate war niedrig und die Adhärenz hoch, was Patientenberichte von hoher Akzeptanz bestätigte.

Einschränkungen

Es gab keinen Placebo-Arm und die Randomisierung war weder für das Studienteam noch für den Probanden verblindet. Die Verwendung von Placebo und Blindheit ist für eine Studie, die den Wirkungsmechanismus einer Intervention verstehen soll, von wesentlicher Bedeutung. Sie sind jedoch nicht nützlich, wenn die Untersuchung das Vorhandensein und die Stärke der Wirkung einer Intervention beurteilen soll. Ob Magnesium wirkt, weil es eine physiologische Veränderung des Probanden hervorruft oder nur aufgrund des Placebo-Effekts (oder einer Kombination aus beiden), es bleibt bestehen, dass Probanden bei der Einnahme von Magnesium über ein besseres Maß an Depression und Angst berichten, als wenn dies nicht der Fall ist.

Die Aufnahme von Patienten mit Depression, die in ihrer medizinischen Übersicht aufgeführt sind, führte dazu, dass Personen mit nicht diagnostizierter Depression vermisst wurden oder die keine Grundversorgung in Anspruch nahmen. PCPs haben möglicherweise eine Selektionsverzerrung durch unterschiedlich missbilligende Patienten hervorgerufen, von denen sie glaubten, dass sie für alternative Behandlungen wahrscheinlich nicht offen sind. Dies ist möglicherweise keine wichtige Einschränkung der Generalisierbarkeit, da Nutrazeutika für diese Patienten wahrscheinlich sowieso nicht empfohlen werden. Die geringe Rücklaufquote auf unser Einladungs- und Follow-up-Schreiben hat möglicherweise auch zu einer Verzerrung der Auswahl geführt.

Die Studie schloss Patienten mit Malabsorption aus, da die wichtigste bekannte Nebenwirkung von Magnesium Durchfall ist. Da Durchfall in der Studie jedoch selten vorkam, wäre es sinnvoll, die Verträglichkeit und den Effekt bei Patienten mit GI-Krankheit zu bestimmen. Einige der Untergruppen sind klein, was unsere Fähigkeit einschränkt, Unterschiede in der Wirksamkeit festzustellen, obwohl keine beobachtet wurde. Aufgrund der Zusammensetzung der lokalen Gemeinschaft mangelte es der Studienbevolkerung an rassischer Vielfalt.

Obwohl eine Besserung der Symptome innerhalb von zwei Wochen auftrat und während der Behandlung aufrechterhalten wurde, ist die Langzeitwirksamkeit unbekannt und es sind längere Versuche erforderlich.

Die Messung von Serummagnesium lag außerhalb des Untersuchungsbereichs. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse von Beobachtungsstudien ergab ein 1,3-fach erhohotes Depressionsrisiko bei Menschen mit Hypomagnesiämie [37], eine vorherige Metaanalyse war jedoch nicht schlüssig [38]. Es ist nicht klar, ob eine Hypomagnesiämie die Wirksamkeit einer Magnesiumerganzung bei Depressionen beeinflusst.

Schlussfolgerungen

Die tägliche Einnahme von 248 mg elementarem Magnesium als vier 500 mg-Tabletten Magnesiumchlorid pro Tag führt zu einer signifikanten Abnahme der Depressions- und Angstsymptome, unabhängig von Alter, Geschlecht, Grundschweregrad der Depression oder der Verwendung von Antidepressiva. Das Cross-Over-Design dieser Studie ist zwar robust in Bezug auf die Kontrolle interner Verzerrungen, es wäre jedoch beruhigend zu sehen, dass die Ergebnisse in größeren klinischen Studien repliziert wurden, die die Langzeitwirksamkeit testen und zusätzliche Daten zu Untergruppen liefern. Diese Wirksamkeitsstudie hat jedoch gezeigt, dass Magnesiumpraparate eine schnelle, sichere und leicht zugängliche Alternative oder Ergänzung zum Starten oder Erhöhen der Dosis von Antidepressiva darstellen können.

Zusätzliche Informationen

S1-Datei. Consort-Checkliste.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180067.s001>
(DOC)

S2-Datei. Studienprotokoll.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180067.s002>
(PDF)

S3-Datei. Insitutional Review Board Genehmigung.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180067.s003>
(PDF)

S4-Datei. Daten für alle kontaktierten Teilnehmer.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180067.s004>
(XLSX)

S5-Datei. Daten für randomisierte Teilnehmer.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180067.s005>
(XLSX)

Danksagung

Alle Autoren hatten vollen Zugriff auf alle Daten in der Studie und übernehmen die Verantwortung für die Integrität der Daten und die Genauigkeit der Datenanalyse.

Autorenbeiträge

Konzeption: ET BL AK.

Datenkuration: ET BL CD.

Formale Analyse: BL.

Finanzierungsakquisition: BL.

Untersuchung: ET BL CM CD.

Methodik: ET BL CM AK.

Projektverwaltung: ET BL.

Ressourcen: ET.

Aufsicht: BL.

Validierung: ET BL.

Visualisierung: ET BL.

Schreiben - Originalentwurf: ET BL CM AK CD.

Schreiben - überprüfen & Bearbeiten: ET BL CM AK CD.

Verweise

1. Weltgesundheitsorganisation. Depression Fact Sheet No. 369 2012 [zitiert nach dem 20. Dezember 2016]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>.
2. Trevino K., McClintock SM, McDonald Fischer N., Vora A., Husain MM. Definition der behandlungsresistenten Depression: eine umfassende Überprüfung der Literatur. *Ann Clin Psych*. 2014; 26 (3): 222–32. pmid: 25166485.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
3. Hoifodt RS, Strom C., Kolstrup N., Eisemann M., Waterloo K. Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie in der primären Gesundheitsversorgung: ein Überblick. *Fam. Pract*. 2011; 28 (5): 489–504. pmid: 21555339.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
4. Jacka FN, Overland S., Stewart R., Tell GS, Bjelland I., Mykletun A. Zusammenhang zwischen Magnesiumaufnahme und Depression und Angstzuständen bei Erwachsenen in Wohngemeinschaften: die Hordaland-Gesundheitsstudie. *Aust NZJ Psychiatrie*. 2009; 43 (1): 45–52. pmid: 19085527.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
5. Huang JH, Lu YF, FC Cheng, Lee JN, LC Tsai. Korrelation der Magnesiumaufnahme mit Stoffwechselfparametern, Depressionen und körperlicher Aktivität bei älteren Typ-2-Diabetes-Patienten: eine Querschnittsstudie. *Nutrition J*. 2012; 11 (1): 41. pmid: 22695027; PubMed Central PMCID: PMC3439347.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
6. Tarleton EK, Littenberg B. Magnesiumaufnahme und Depression bei Erwachsenen. *J Am Vorstand Fam. Med*. 2015; 28 (2): 249–56. pmid: 25748786
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
7. Yary T., Lehto SM, Tolmunen T., Tuomainen TP, Kauhanen J., Voutilainen S. et al. Nahrungsaufnahme von Magnesium und das Auftreten von Depressionen: eine 20-jährige Follow-up-Studie. *J Disord beeinflussen*. 2016; 193: 94–8. pmid: 26771950
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
8. Eby GA, Eby KL. Schnelle Heilung von Depressionen durch Magnesiumbehandlung. *Med Hypothesen*. 2006; 67 (2): 362–70. pmid: 16542786
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
9. Derom ML, Martinez-Gonzalez MA, Sayon-Orea Mdel C, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ, Sanchez-Villegas A. Die Einnahme von Magnesium steht in keinem Zusammenhang mit dem Depressionsrisiko bei spanischen Hochschulabsolventen. *J Ernährung*. 2012; 142 (6): 1053–9. pmid: 22513990.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
10. Barragan-Rodriguez L., Rodriguez-Moran M., Guerrero-Romero F. Wirksamkeit und Sicherheit der oralen Magnesiumerganzung bei der Behandlung von Depressionen bei älteren Menschen mit Typ-2-Diabetes: eine randomisierte, gleichwertige Studie. *Magnes Res*. 2008; 21 (4): 218–23. pmid: 19271419.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
11. Bagis S., Karabiber M., As I., Tamer L., Erdogan C., Atalay A. Wirkt die Magnesiumcitrat-Behandlung bei Patienten mit Fibromyalgie auf Schmerzen, klinische Parameter und Funktionsstatus? *Rheumatol Int*. 2013; 33 (1): 167–72. pmid: 22271372.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
12. De Souza MC, Walker AF, Robinson PA, Bolland K. Ein synergistischer Effekt einer täglichen Ergänzung von 200 mg Magnesium plus 50 mg Vitamin B6 für einen Monat zur Linderung von angstbedingten pramenstruellen Symptomen: ein randomisierter, doppelblinder Crossover Studie. *J Frauengesundheit Gend Based Med*. 2000; 9 (2): 131–9. pmid: 10746516.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
13. Kroenke K, Spitzer R, Williams J. Der PHQ-9: Gültigkeit eines kurzen Depressionsschweregradmaes. *J Gen Intern Med*. 2001; 16: 606–13. pmid: 11556941
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
14. Durlach J, Guet-Bara A, Seiten N, Bac P, Bara M. Magnesiumchlorid oder Magnesiumsulfat: eine echte Frage. *Magnes Res*. 2005; 18 (3): 187–92. pmid: 16259379.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- funfzshin** RW, Perry KG jun., Martin JN jun., Seago DP, Roberts WE, Morrison JC. Orales Magnesium zur Tokolyse: Ein Vergleich von Magnesiumgluconat und enterisch beschichtetem Magnesiumchlorid. *J Miss State Med Assoc*. 1998; 39 (5): 180–2. pmid: 9610075.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
16. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. Eine kurze Maßnahme zur Beurteilung einer generalisierten Angststörung: die GAD-7. *Arch Internal Med*. 2006; 166 (10): 1092–7.
[Artikel anzeigen](#) • [Google Scholar](#)

- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Gleichzeitige und prädiktive Validität eines selbstberichteten Maßes für die Medikamenteneinhaltung. *Med Care*. 1986; 24 (1): 67–74. pmid: 3945130.
17. [Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 18. Hamilton CM, Strader LC, Pratt JG, Maiese D., Hendershot T., Kwok RK, et al. Das PhenX Toolkit: Holen Sie das Beste aus Ihren Maßnahmen heraus. *Am J Epidemiol*. 2011; 174 (3): 253–60. pmid: 21749974; PubMed Central PMCID: PMC3141081.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 19. Pinto-Meza A, Serrano-Blanco A, Pearrubia MT, Blanco E, Haro JM. Beurteilung von Depressionen in der Grundversorgung mit dem PHQ-9: Kann diese telefonisch durchgeführt werden? *J Gen Intern Med*. 2005; 20 (8): 738–42. pmid: 16050884
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 20. Cuzick J. Ein Wilcoxon-Typ-Test für den Trend. *Stat Med*. 1985; 4: 87–90. pmid: 3992076
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 21. Littenberg B, MacLean C. Intracluster-Korrelationskoeffizienten bei Erwachsenen mit Diabetes in der Grundversorgung: die Feldstudie des Vermont Diabetes Information System. *BMC Med Res Methodol*. 2006; 6 (1): 20. pmid: 16672056
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 22. Rajizadeh A, Mozaffari-Khosravi H., Yassini-Ardakani M., Dehghani A. Wirkung der Magnesiumerganzung auf den Depressionsstatus bei depressiven Patienten mit Magnesiummangel: eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. *Ernährung*. 2017; 35: 56–60. pmid: 28241991.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 23. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen HU. Prävalenz nach zwölf Monaten und auf Lebenszeit und lebenslanges krankhaftes Risiko für Angstzustände und Stimmungsstorungen in den Vereinigten Staaten. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2012; 21 (3): 169–84. pmid: 22865617; PubMed Central PMCID: PMC34005415.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 24. Grober U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prävention und Therapie. *Nährstoffe*. 2015; 7 (9): 8199–226. pmid: 26404370; PubMed Central PMCID: PMC4586582.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 25. Serefko A., Szopa A., Wlaz P., Nowak G., Radziwon-Zaleska M., Skalski M. et al. Magnesium in Depressionen. *Pharmacol Reports*. 2013; 65 (3): 547–54. pmid: 23950577.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 26. Iseri LT, Französisch JH. Magnesium: Physiologischer Calciumblocker der Natur. *Am Heart J*. 1984; 108 (1): 188–93. pmid: 6375330.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 27. Maes M. Depression ist eine entzündliche Erkrankung, aber die zellvermittelte Immunaktivierung ist die Schlüsselkomponente der Depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35 (3): 664–75. pmid: 20599581.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 28. Chacko SA, Sul J., Song Y, Li X, LeBlanc J., You Y, et al. Magnesium-Supplementation, metabolische und entzündliche Marker sowie globales Genom- und Proteom-Profilung: eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Crossover-Studie bei übergewichtigen Personen. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93 (2): 463–73. pmid: 21159786; PubMed Central PMCID: PMC3021435.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 29. Camardese G., Risio LD., Pizi G., Mattioli B., Buccelletti F., Serrani R. et al. Plasma-Magnesiumspiegel und Behandlungsergebnis bei depressiven Patienten. *Nutr Neurosci*. 2012; 15 (2): 78–84. pmid: 22564338.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 30. Nechifor M. Magnesium bei Major Depression. *Magnes Res*. 2009; 22 (3): 163s – 6s. pmid: 19780403.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 31. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesiumgrundlagen. *Clin Kid J*. 2012; 5 (Suppl 1): i3 – i14. pmid: 26069819
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 32. Sarris J., Murphy J., Mischoulon D., Papakostas G. I., Fava M., Berk M. et al. Adjunktiv-Nutazeutika gegen Depressionen: eine systematische Überprüfung und Metaanalysen. *Bin J Psychiatrie*. 2016; 173 (6): 575–87. pmid: 27113121.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 33. Ministerium für Veteranenangelegenheiten, Verteidigungsministerium. Leitfaden für die klinische Praxis von VA / DoD zur Behandlung der Major Depression (MDD) Washington, DC2009 [zitiert nach dem 17. Mai 2017]. Verfügbar unter: https://www.healthquality.va.gov/mdd/mdd_full09_c.pdf .
 34. Institut für Medizin. Nahrungsaufnahme: Kalzium, Phosphor, Magnesium, Vitamin D und Fluorid. Food and Nutrition Board, Herausgeber. Washington, DC: Nationale Akademiepresse; 1997.
 35. Wittayanukorn S, Qian J, Hansen RA. Prävalenz depressiver Symptome und Prädiktoren für die Behandlung bei Erwachsenen in den USA von 2005 bis 2010. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014; 36 (3): 330–6. pmid: 24462337
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

36. Nutting PA, Rost K., Dickinson M., Werner J. J., Dickinson P., Smith J. L., et al. Hindernisse für die Einleitung einer Depressionsbehandlung in der Grundversorgung. *J Gen Intern Med.* 2002; 17 (2): 103–11. pmid: 11841525; PubMed Central PMCID: PMCPmc1495010.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
37. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mao MA, Srivali N., Ungprasert P., Varothai N. et al. Hypomagnesiemie im Zusammenhang mit Depressionen: eine systematische Überprüfung und Metaanalyse. *Intern Med J.* 2015; 45 (4): 436–40. pmid: 25827510.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
38. Derom ML, Sayon-Orea C, Martinez-Ortega JM, Martinez-Gonzalez MA. Magnesium und Depression: eine systematische Überprüfung. *Nutri Neurosci.* 2013; 16 (5): 191–206. pmid: 23321048.
[Artikel anzeigen](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

Die Studie ist zu finden unter:

https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0180067&fbclid=IwAR3V3dnibvvI5RfBDEIXG-yQFFgK2INhGm_q1dKxDkU-23hjKER1yd2te5U