

**UNIVERZITA KARLOVA**

**2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství

**Aleš Kolář**

Vliv intenzivní fyzické aktivity na vznik a tíži  
epileptických záchvatů

**Bakalářská práce**

Praha 2019

Autor práce: **Aleš Kolář**

Vedoucí práce: **prof. MUDr. Pavel Mareš, DrSc.**

Oponent práce: **RNDr. Karel Valeš, PhD.**

Datum obhajoby: **2019**

## **Bibliografický záznam**

KOLÁŘ, Aleš. Vliv intenzivní fyzické aktivity na vznik a tíži epileptických záchvatů. Praha: Univerzita Karlova, 2. Lékařská fakulta, Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2019, 66s. Vedoucí bakalářské práce prof. MUDr. Pavel Mareš, DrSc.

## **Abstrakt**

Tato práce se zabývá vlivem intenzivní fyzické aktivity na vznik a tíži epileptických záchvatů. V rešeršní části práce jsou shrnuty poznatky o laboratorním potkanovi a jeho motorickém vývoji, epilepsii a sportu v epilepsii. Výzkumná část se věnuje hodnocení vlivu pohybové aktivity na vznik a tíži epileptických záchvatů. Tíže byla hodnocena vždy vizuálně 30 minut po aplikaci látky s názvem pentylentetrazol (PTZ). K hodnocení byla použita škála podle Racina. Pohybová aktivita byla prováděna na běhacím pásu. Do výzkumu bylo zařazeno celkem 73 zvířat. Ta byla rozdělena do několika skupin v závislosti na množství aplikované látky a době aplikace po fyzické zátěži. Látka PTZ byla aplikována subkutánně ve dvou dávkách, a to 60 mg/kg a 100 mg/kg po zátěži v různých časových intervalech. V tomto výzkumu se prokázal vliv fyzické aktivity na tíži a latenci záchvatů, zejména těsně po zátěži. Jeden den po zátěži se ukázal zhoršený efekt fyzické aktivity na tíži a latenci záchvatů. Vliv fyzické aktivity, zvláště z dlouhodobého hlediska se nabízí jako další možný směr dosavadního výzkumu.

## **Klíčová slova**

Epilepsie, laboratorní potkan, fyzická aktivita, pentylenetrazol PTZ, záchvaty

## **Bibliographic identification**

KOLÁŘ, Aleš. Influence of intensive physical activity on the onset and severity of epileptic seizures. Prague: Charles University, 2nd Faculty of Medicine, Department of rehabilitation and sports medicine, 2019, 66p. Supervisor prof. MUDr. Pavel Mareš, DrSc.

## **Abstract**

This work deals with the effect of intense physical activity on the formation and severity of epileptic seizures. The theoretical part of the thesis summarizes the knowledge of laboratory rat and its motor development, epilepsy and sport in epilepsy. The research part deals with the evaluation of the influence of physical activity on the origin and severity of epileptic seizures. Severity was always assessed visually 30 minutes after application of the substance called pentylentetrazole (PTZ). The Racin scale was used for evaluation. Physical activity was performed on the treadmill. A total of 73 animals were included in the research. It was divided into several groups depending on the amount of drug applied and the time of application after exercise. PTZ was administrated subcutaneously in two doses of 60 mg/kg and 100 mg/kg after exercise at various time intervals. This research has shown the effect of physical activity on severity and latency of seizures, especially after exercise. One day after exercise, deteriorated physical activity on severity and seizure latency were shown. The influence of physical activity, especially in the long term, is offered as another possible direction of the existing research.

## **Keywords**

Epilepsy, laboratory rat, physical activity, pentylentetrazol PTZ, seizures

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci zpracoval samostatně pod vedením prof. MUDr. Pavla Mareše, DrSc., uvedl všechny použité literární a odborné zdroje a dodržoval zásady vědecké etiky. Dále prohlašuji, že stejná práce nebyla použita pro získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 23. 4. 2019

Aleš Kolář

## **Poděkování**

Na tomto místě bych rád poděkoval panu prof. MUDr. Pavlu Marešovi, DrSc. za jeho cenné rady a připomínky při vedení mé bakalářské práce a rovněž za jeho pomoc při zpracování statistických dat. Dále bych rád poděkoval kamarádům a rodině, kteří mě podporují ve studiu.

# OBSAH

<b>SEZNAM ZKRATEK</b> .....	<b>5</b>
<b>ÚVOD</b> .....	<b>7</b>
<b>1 TEORETICKÁ VÝCHODISKA</b> .....	<b>8</b>
1.1 POTKAN JAKO LABORATORNÍ ZVÍŘE.....	8
1.2 SROVNÁNÍ MOTORICKÉHO VÝVOJE ČLOVĚKA A POTKANA.....	9
1.3 EPILEPSIE.....	11
1.3.1 Etiopatogeneze a epidemiologie epileptických záchvatů.....	12
1.3.2 Klasifikace epileptických záchvatů, epileptické syndromy a jejich projevy.....	14
1.3.2.1 Generalizované záchvaty.....	14
1.3.2.2 Parciální záchvaty.....	17
1.3.2.3 Status epilepticus.....	19
1.3.3 Mechanismy epileptogeneze.....	20
1.3.3.1 Receptory a neurotransmitery.....	20
1.3.3.2 Mechanismy hyperexcitability neuronů.....	22
1.3.3.3 Mechanismy hypersynchronie.....	24
1.3.4 Diagnostika a léčba epilepsie.....	28
1.3.5 Sport a epilepsie.....	30
1.3.5.1 Epilepsie a sportovní účast.....	31
1.3.5.2 Faktory ovlivňující epilepsii.....	32
1.3.5.3 Typy sportů.....	33
1.3.5.4 Epilepsie a kontaktní sporty.....	34
1.3.5.5 Fyzické a psychické benefity cvičení.....	34
<b>2 CÍLE A HYPOTÉZY</b> .....	<b>36</b>
<b>3 METODIKA</b> .....	<b>37</b>
3.1 ZVÍŘATA.....	37
3.2 INTENZITA ZÁTĚŽE.....	38
3.3 APLIKACE LÁTEK.....	38
3.4 HODNOCENÍ.....	39
3.5 STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT.....	40
<b>4 VÝSLEDKY</b> .....	<b>41</b>
4.1 INCIDENCE MINIMÁLNÍCH KLONICKÝCH ZÁCHVATŮ (OBR. 4).....	41
4.2 INCIDENCE GENERALIZOVANÝCH ZÁCHVATŮ (OBR. 5).....	42
4.3 TÍŽE ZÁCHVATŮ (OBR. 6).....	43
4.4 LATENCE MINIMÁLNÍCH KLONICKÝCH ZÁCHVATŮ (OBR. 7).....	45
4.5 LATENCE GENERALIZOVANÝCH ZÁCHVATŮ (OBR. 8).....	46
<b>5 DISKUZE</b> .....	<b>49</b>

<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>56</b>
<b>REFERENCE.....</b>	<b>57</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ.....</b>	<b>66</b>



## SEZNAM ZKRATEK

ACPD	trans-1-aminocyklopentan-1-3-dikarboxylové kyseliny
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-izoxazol propionová kyselina
AP	akční potenciál
AP4	1-2-amino-4-fosfomásečné kyseliny
ATR	anteromeziální temporální resekcce
AV ČR	Akademie věd České republiky
BMI	body mass index
C	kontrolní skupina potkanů
CC	corpus callosum
cAMP	cyklický adenosin monofosfát
CT	počítačová tomografie
CNS	centrální nervová soustava
DAG	diacylglycerol
DSP-4	[N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzylaminel]
EEG	elektroencefalografie
EPSP	excitační postsynaptický potenciál
GABA	gamma-aminobutyrová kyselina
GD	glutamát-dehydrogenáza
I <sub>T</sub>	přechodný iontový kanál
I <sub>h</sub>	hyperpolarizací aktivovaný kanál
IP <sub>3</sub>	inositoltrifosfát
IPSP	inhibiční postsynaptický potenciál
LCMR <sub>glu</sub>	lokální mozkový metabolický obrat glukózy
MR	magnetická rezonance
MTLE	meziální temporální skleróza
NMDA	N-methyl-D-aspartát
PDP	paroxysmální depolarizační posun
PET	pozitronová emisní tomografie
PTZ	pentylentetrazol

PD	postnatální den potkana, dny jsou seřazeny tak, aby narození odpovídalo P0
R	skupina running
R +24	skupina running +24
RAS	retikulární ascendentní systém
RE	retikulární talamické jádro
RF	retikulární formace
SPECT	jednofotonová pozitronová emisní počítačová tomografie
T	skupina training
TCP	talamokortikální projekční neurony

## ÚVOD

Epilepsie patří mezi nejčastější onemocnění postihující děti a dospělé. Jedná se o záchvatovité neurologické onemocnění, se kterým se nezdědka může setkat i fyzioterapeut. Epilepsie postihuje všechny, bez ohledu na věk, rasu či národnost, avšak i tyto faktory ovlivňují prognózu tohoto onemocnění. Pacienti s tímto onemocněním často trpí dalšími komorbiditami, které jim znesnadňují život, a proto musíme na tyto faktory brát ohled v průběhu terapie. Jedná se například o různé psychologické problémy, ale i nižší fyzickou výkonnost, která zahrnuje sníženou sílu a vytrvalost svalů, aerobní vytrvalost a kardiopulmonální kapacitu (Steinhoff et al., 1996; Jalava a Sillanpaa, 1997). Přes neustálý pokrok ve vývoji nových léčiv existují stále typy epilepsií, které jsou špatně lékově ovlivnitelné. Prvním důvodem, proč jsem si vybral toto téma, bylo vyzkoušet si výzkum pod vedením někoho, kdo má celoživotní zkušenosti v oblasti zabývající se touto problematikou, a druhým zjistit, jaký má fyzická aktivita opravdový vliv na vznik epilepsie a najít možné alternativní řešení, které by mohlo pomoci v léčbě zejména špatně farmakologicky ovlivnitelných epilepsií.

První část je věnována laboratornímu potkanovi a epilepsii jako takové. Nejprve se čtenář této práce seznámí se stručným popisem laboratorního potkana a jeho motorickým vývojem ve srovnání s člověkem, následně popisem epilepsie jako onemocněním a možnými mechanismy vzniku tohoto onemocnění. První část je zakončena podkapitolou Sport a epilepsie, která pojednává o vhodných sportovních aktivitách a benefitech cvičení pro lidi trpícími těmito záchvaty. Tato část byla vytvořena formou rešerše.

Ve druhé části jsou stanoveny cíle a hypotézy. Metodika výzkumu popisuje podmínky, za kterých k němu došlo, například kolik bylo použito zvířat, do kolika skupin byla rozdělena, kde byla pohybová aktivita vykonávána a jaká látka byla použita k vyvolání záchvatů. Dále jsou popsány výsledky výzkumu. V diskuzi jsou zmíněny studie a výsledky jiných autorů, které jsou zasazeny do kontextu našeho výzkumu, a zmíněny způsoby dalšího možného badání v této oblasti. Poslední část vyvozuje závěry této práce a její další možné využití.

# 1 TEORETICKÁ VÝCHODISKA

## 1.1 Potkan jako laboratorní zvíře

Na přelomu 18. a 19. století se laboratorní potkani začali využívat v biomedicínském výzkumu. Některé prameny uvádějí, že pro výzkumné účely bylo užito potkanů už v 16. století, nicméně za opravdový počátek je brán rok 1906, kdy Wistar institut vyvinul potkaní model *rattus norvegicus* (Sengupta, 2013). Norský neboli laboratorní potkan *rattus norvegicus* je vůbec prvním druhem, který byl domestikován za účelem vědeckého výzkumu (Baker et al., 1979).

Dnes je laboratorní potkan více než 80 let užíván téměř ve všech aspektech biomedicínského a behaviorálního výzkumu a je tak nejvíce užívaným zvířetem pro tyto účely. Je však obtížné stanovit počet použitých zvířat na výzkum ročně. Odhady ukazují na několik desítek milionů, kolem 15 milionů v USA, 11 milionů v EU, přibližně 5 milionů v Japonsku, 2 miliony v Kanadě a méně než jeden milion v Austrálii (Sengupta, 2013). Na pracovišti Fyziologického ústavu Akademie věd České republiky se nejčastěji využívá albinotický kmen Wistar.

Vhodnost užití potkana pro výzkumné účely dokládá také fakt, že laboratorní potkan patří z hlediska anatomického, fyziologického i farmakologického k velmi dobře prostudovaným savcům (Clarack et al., 1998). Dalšími výhodami jsou nezralost centrální nervové soustavy (CNS) v době narození, která je typická i pro dětského novorozence a velká produkce potomstva, kdy je samice schopna v jednom vrhu porodit deset i více mláďat (Franěk et al., 2009; Vinay et al., 2005). Z důvodu menší vyzrálosti nervové soustavy u potkana než u lidského jedince v době narození lze dokonce vytvořit i takové zvířecí modely, které reprezentují stupeň zralosti CNS v prenatálním období člověka (Vachovcová, 2014).

Ačkoli jsou laboratorní potkani nepostradatelným elementem biomedicínského výzkumu, je důležité mít na paměti, že nepředstavují miniaturní formu dospělého lidského jedince, proto musí být odlišnosti v anatomii, fyziologii, vývoji a biologických jevech brány stejně jako věk do úvahy při analýze výsledků jakéhokoliv výzkumu. Pro výzkumníka je proto důležité pochopit, že relativní věk se liší v závislosti na období života, proto musí určit relevantní zkoumaný věk a faktory, které jsou analyzovány. Kvůli

tomuto musí být věnována zvláštní pozornost ověření fáze ve dnech zvířete a její souvislost s věkem lidského jedince (Sengupta, 2013).

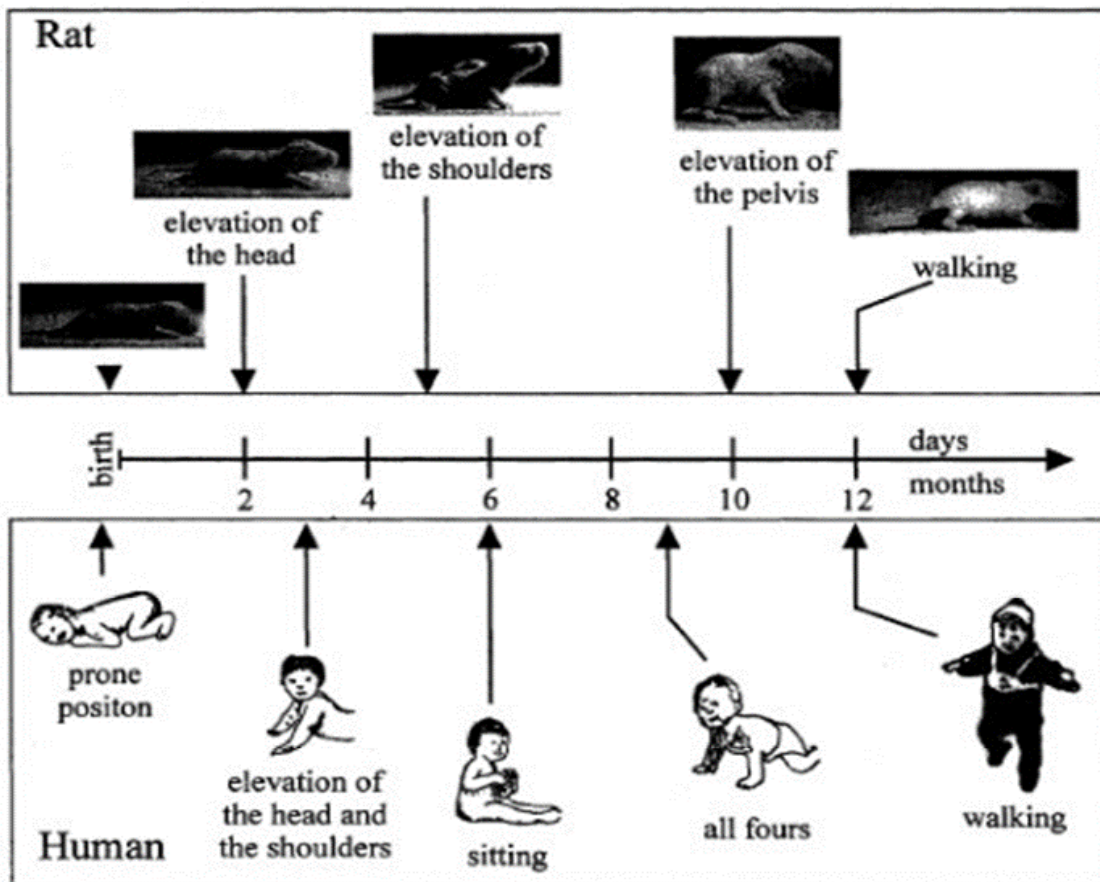
## 1.2 Srovnání motorického vývoje člověka a potkana

Ačkoliv je člověk řazen stejně jako například potkan a jiní mezi druhy, kteří se rodí výrazně nezralí, jsou lidští novorozenci přeci jen neurálně vyzářejší v době narození v porovnání s ostatními altriciálními druhy (Clancy, 2001).

Lidský fétus se narodí po devíti měsících prenatalního vývoje a dospělým se stává přibližně ve 20 letech. Oproti tomu prenatalní vývoj potkana trvá tři týdny a až přibližně desátý den po narození dosahuje stupně zralosti CNS, která je srovnatelná s lidským jedincem narozeným v termínu (36-40. gestační týden). Nejvíce vývojových změn se u potkana odehrává v prvních třech týdnech postnatálně. Na první pohled se proto může zdát, že motorický vývoj potkana a člověka se značně liší kvůli velkým rozdílům v trvání prenatalního a postnatálního vývoje (Vinay et al., 2005). Přestože se motorický vývoj potkana a člověka v těchto ohledech značně liší, můžeme mezi nimi najít určité podobnosti (Vachovcová, 2014). Za prvé již výše zmíněná nevyzrálость CNS v době narození, za druhé lze motorický vývoj u obou druhů popsat v rostrokaudálním směru.

Překvapující podobnosti v motorickém vývoji mezi potkanem a člověkem můžeme nalézt, pokud na časové ose vymezíme, že jeden den života potkana přibližně odpovídá jednomu měsíci života lidského jedince (Vinay et al., 2005). Potkan nacházející se v pronační pozici je schopen zdvihnout hlavu z podložky v druhém postnatálním dni (P2), což odpovídá zhruba třetímu měsíci postnatálního vývoje u dítěte (Geisler et al., 1993). Přibližně v P5 je potkan schopen zdvihnout ramena z podložky, což bývá spojováno s dozráváním předních končetin, které začínají podpírat váhu přední části těla (Altman et al., 1975). Začátkem 7. měsíce se u člověka objevuje otáčení kolem vlastní osy, u potkana se tato motorická dovednost nazývá pivotování a je patrna koncem 1. postnatálního týdne (Vachovcová, 2014). Zadní končetiny nejsou ještě schopny koncem 1. postnatálního týdne nést váhu pánve. Tato schopnost je pozorována v P10 (Altman et al., 1975; Geisler et al., 1993). Od P12 a dále je potkan schopen chůze, ta se u člověka datuje mezi 12-14. měsícem života (Kolář et al., 2009).

U obou druhů není chůze v této fázi vývoje zralá a stejně jako u potkana i člověka dochází k dalšímu zdokonalování posturální kontroly (Vachovcová, 2014).



Obrázek 1 Srovnání vývoje potkana s vývojem člověka (rat- potkan, human- člověk), (Vinay et al, 2005).

### 1.3 Epilepsie

Epilepsie patří po mozkových příhodách k druhým nejčastějším neurologickým onemocněním. Postihuje 0,5-1 % veškeré populace a trpí jí všechny etnické rasy. Muži jsou oproti ženskému pohlaví postiženi 1-2,5 krát častěji a děti 4 krát častěji než dospělí. Přibližně u 60 % dětských pacientů epilepsie vymizí během dospívání a můžeme je tak označit za vyléčené. U některých pacientů se však epilepsie může projevit až v průběhu puberty a přetrvávat do dospělosti. Výskyt epilepsie se také zvyšuje u osob po 60. roce věku (Nemocnice Na Homolce, 2017 Nevšimalová, 2002). V rodinách kde rodiče trpí epileptickým onemocněním, je riziko, že jejich potomek bude také trpět epilepsií 1:25, pokud jeden z nich má idiopatickou epilepsii a 1:67, pokud jeden z nich trpí symptomatickou epilepsií. Jestliže se epileptické onemocnění vyskytuje u obou z nich, je riziko, že se u jejich dítěte vyskytne v budoucnu epilepsie vyšší než 1:25 (Mumenthaler, 2004).

Definice epilepsie se nezměnila od doby, kdy byla zavedena Jacksonem Hughlingsem v 19. století. Epilepsie je důsledkem abnormálních výbojů nervových buněk v šedé kůře mozkové. Epilepsie patří mezi záchvatovitá onemocnění projevující se opakovaným výskytem epileptických záchvatů, které jsou vyvolány náhlou poruchou excitačně-inhibičních mechanismů, což vede k projevům klinického nebo subklinického záchvatu. Klinický záchvat se může projevovat úplnou či částečnou ztrátou vědomí, motorickými, senzitivně-senzorickými, psychickými i vegetativními příznaky různého charakteru. Oproti tomu subklinický záchvat je charakterizován změnami pouze v EEG záznamu a není doprovázen klinickou symptomatologií (Nevšimalová, 2002; Ginsberg, 2010). Z hlediska fyziologického je za epileptický záchvat považována náhlá a přechodná porucha mozkové kortikální aktivity doprovázená vůlí neovlivnitelným výbojem v šedé hmotě mozku, která obvykle trvá několik sekund až minut, výjimečně však může trvat i přes hodinu a po odeznění záchvatu v tzv. mezi záchvatovém období může být pacient zcela bez obtíží. Z hlediska klinického jde o intermitentní, paroxysmální a stereotypní částečnou nebo úplnou poruchu vědomí, při které jsou alterované motorické či senzitivní funkce (Ambler, 2011).

Základním patogenetickým mechanismem je epileptické ložisko (fokus). Jedná se o různě rozsáhlou populaci neuronů s patologickou elektrickou aktivitou. Patologie

spočívá v narušeném stavu klidové polarizace a v akční depolarizaci povrchové membrány neuronu, což způsobuje jeho hyperexcitabilitu. V epileptickém ložisku dochází k abnormálním neuronálním výbojům s projevy hyperautorytmicity (opakované salvy poměrně vysokých a za sebou jdoucích potenciálů) a hypersynchronii (neurony vybíjí současně). U hyperexcitability dochází k abnormální, přemrštěné reakci nervových buněk na běžný podnět, u hypersynchronie k produkci elektrických výbojů současně. (Ambler, 2011). Ohnisko může vzniknout kdekoliv v oblasti šedé kůry mozkové, nejvíce náchylné pro jeho genezi je však hipokampus, thalamus a neokortex. (Králíček, 2011). Pfeiffer (2007) udává, že epileptické ohnisko vzniká většinou v blízkosti poškozených tkání, tedy v oblasti jizev nebo mozkových nádorů. Epileptický fokus může být ohraničený, to znamená, že se nešíří do okolí a klinická symptomatika odpovídá lokalizaci mozkového kortexu, ve které se dané ložisko nachází. Někdy se elektrický výboj rozšíří i do dalších oblastí mozku a dokonce tak může být postižen i celý mozek, proto je charakter záchvatu určen vždy lokalizací výboje a jeho šířením (Ambler, 2011; Králíček 2011).

### ***1.3.1 Etiopatogeneze a epidemiologie epileptických záchvatů***

Jakýkoliv podnět, který vede k částečnému poškození neuronu, může být příčinou epileptických paroxysmů, proto epileptické výboje vznikají výhradně v živých, i když poškozených neuronech, nikoliv v jizevnatě změněné nebo nádorem poškozené mozkové tkáni. (Pfeiffer, 2007). Skupina takto zcela zničených neuronů není schopna záchvat vyvolat. Příčinou je již výše zmíněná nerovnováha mezi excitačními a inhibičními procesy v CNS, kdy převažuje excitační složka. Hlavní roli zde hrají excitační aminokyseliny, zvláště kyselina glutamová a kyselina aspartová, zatímco z inhibičních faktorů převažuje kyselina  $\gamma$ -aminomáselná (GABA), (Nevšímalová, 2002).

Klíčovou úlohu při vzniku epilepsie hrají zejména tyto tři faktory:

1. pohotovost k záchvatu
2. vznik ohniska
3. podnět, který spouští daný mechanismus záchvatu

Pohotovost k záchvatu je individuální a je převážně podmíněna geneticky. V současné době je známo několik desítek genů, které se podílejí na vzniku epileptického onemocnění. Některé z nich podmiňují charakteristiky autosomálně dominantního



přenosu a některé zase autosomálně recesivního. Počet takto geneticky podmíněných druhů epileptických záchvatů neustále narůstá a zdokonaluje se i jejich genomové lokalizační upřesnění. Dalšími faktory, které přispívají ke vzniku záchvatů, jsou věk jedince, stav vnitřního a zevního prostředí, teplota a vlhkost. Mezi nejčastější zevní vlivy patří alkohol, nedostatek spánku a fyzická vyčerpanost. Jistou úlohu zde sehrává i reakce imunitního a nervového systému na infekci. Nejvyšší záchvatovitou pohotovost můžeme pozorovat u kojenců a batolat, jelikož ta úměrně klesá s věkem jedince (Nevšímalová, 2002). Seidl (2015) doplňuje, že v dospělosti záchvatovitá pohotovost stoupá, nicméně po 60. roce života opět klesá. Z tohoto vyplývá, že náchylnější ke vzniku epilepsie jsou děti a senioři.

Na vzniku epileptického procesu se podílí celá řada faktorů, které mají různou příčinu. K poškození CNS může dojít prenatálně, perinatálně i v průběhu celého života. Prenatálně působí různé choroby matky, jako jsou infekce či toxické vlivy. V perinatálním období je nejvýznamnější příčinou hypoxicko-ischemická poškození mozku v průběhu porodu. V postnatálním období, zvláště u dětí a dospělých jsou nejčastějšími příčinami akutní infekce-meningitidy, encefalitidy, metabolické poruchy hypoglykémie, hyperkalcémie, hypernatrémie, traumata mozku, nádory, cévní léze, arteriovenózní malformace a encefalopatie (Ambler, 2011). U kojenců se mohou na vzniku epileptického ložiska ještě podílet febrilní křeče, v dospívání se může jednat o abstinenční příznak při vynechání drog či alkoholu, ve stáří se k výše uvedeným přidávají choroby degenerativní (Seidl, 2015).

Všechny výše zmíněné faktory přispívají ke vzniku epileptického ložiska, které se stává strůjcem epileptických výbojů. Proces vzniku takového ložiska se nazývá primární epileptogeneze. K tomu aby vůbec vzniklo primární epileptické ložisko, je zapotřebí značného počtu poškozených neuronů, které místo fyziologických excitačních postsynaptických potenciálů (EPSP) odpovídají paroxysmálním depolarizačním posunem (PDS). Primární ohnisko vysílá vysokofrekvenční výboje do oblastí, která jsou na toto ložisko fyziologicky napojené, a může v nich docházet ke vzniku sekundárního ohniska. Tomuto procesu se říká tzv. kindling (rozněcování), které připomíná metastazování epileptického ložiska. Podnět, který se uplatňuje, jako spouštěcí mechanismus epileptického záchvatu se neobjevuje u všech typů epilepsie. Jedná se o podněty ze zevního i vnitřního prostředí. Ze zevních faktorů sem patří například světelné, akustické

nebo somatosenzorické vjemy, z faktorů vnitřních se uplatňují změny hormonální, zejména u žen, kdy závislost záchvatů je ovlivněna fází menstruačního cyklu (Seidl, 2015; Nevšimalová, 2002).

### ***1.3.2 Klasifikace epileptických záchvatů, epileptické syndromy a jejich projevy***

Současná platná mezinárodní klasifikace rozlišuje záchvaty parciální a generalizované. Nevšimalová (2002) uvádí ještě skupinu tzv. neklasifikovatelných epilepsií, které se vymykají uvedeným dvěma skupinám. Parciální záchvaty jsou takové, u nichž počáteční klinické projevy nebo elektroencefalografický (EEG) záznam provedený v době paroxysmu ukazují na abnormální elektrické chování nervových buněk v ohraničené korové oblasti jedné hemisféry. Parciální záchvaty se dále klasifikují podle alterace vědomí během záchvatu, a to na záchvaty s jednoduchou symptomatologií (při němž jsou pacienti zcela při vědomí a nejeví jakékoliv známky poruchy paměti) a s komplexní symptomatologií, kdy je u pacienta přítomna kvalitativní porucha vědomí. Reakce během záchvatu je pouze částečná a po proběhlém záchvatu je pacient obvykle zmatený a mívá na daný záchvat amnézii. Parciální záchvaty mohou také sekundárně generalizovat ve velký typ záchvatu (grand mal). U parciálních záchvatů s jednoduchou symptomatologií vycházejí výboje z neokortikálních oblastí mozku, u komplexních jde o výboje z allokortikálních (limbických) struktur mozku (Komárek, 2008; Králíček, 2011).

Generalizované záchvaty jsou takové, u nichž klinické a EEG záznamy ukazují už od počátku záchvatu rozšíření výbojové aktivity na všechny korové neurony obou mozkových hemisfér, to znamená, že epileptickým ložiskem se stává celá mozková kůra (Králíček, 2011). Předpokládá se, že za tento stav je zodpovědná retikulární formace (RF) a mezodiencefalická oblast, která šíří epileptické výboje difúzně do celého mozku (Ambler, 2011).

#### **1.3.2.1 Generalizované záchvaty**

Generalizované záchvaty se dělí na konvulzivní a non-konvulzivní a jsou od počátku doprovázeny poruchou vědomí (Ambler, 2011). Nevšimalová (2002) je dělí podle motorických projevů na 1.) tonicko-klonické, 2.) tonické, 3.) myoklonické, 4.) atonické, 5.) absence, 6.) generalizované epileptické syndromy.

Prvním typem těchto záchvatů je tonicko-klonický, nazývaný též jako velký záchvat (*grand mal*), s obvykle typickým a velmi dramatickým průběhem. Začíná náhlou ztrátou vědomí s pádem, po které následuje generalizovaná tonická křeč svalů celého těla trvající přibližně 30-60 sekund. Tato fáze má nejprve flexní charakter, který záhy přechází v extenzní charakter. Následně tato fáze přechází v klonickou fázi postihující převážně obličejové a žvýkácké svalstvo a pacient si při ní může pokousat jazyk. Tato fáze trvá přibližně 1-2 minuty. Tonická křeč je charakterizována déletrvající svalovou kontrakcí, klonická křeč je naopak charakterizována střídáním svalové kontrakce s relaxací (Ambler, 2011). Záchvat je od počátku provázen postižením dechového svalstva, to se může projevit počátečním charakteristickým výkřikem, způsobeným iniciální forsírovanou expirací, která postupně přechází v následnou zástavu dechu a cyanózu (Nevšimalová, 2002). Seidl (2015) píše, že na EEG mohou být pozorovány vysoké, v obou hemisférách symetrické hroty, které střídají vysoké, pomalé vlny nebo komplexy hrot-vlna. Po záchvatu se na EEG objevuje izoelektrická linie způsobena celkovým energetickým vyčerpáním mozku. V postiktálním období přechází porucha vědomí do hlubokého spánku, u pacientů dochází také často k inkontinenci, motorické projevy a dechové funkce se pomalu vracejí do normálu. Po probuzení přetrvává zmatenost a dezorientace, pacienti často cítí úporné bolesti hlavy a svalů. Vlastnímu záchvatu mohou předcházet několik hodin až dnů trvající prodromy signalizující blížící se záchvat. Jsou charakteristické zvýšenou iritabilitou, změnami nálad, pocitem celkové nevěle, únavou a někdy i bolestmi hlavy (Ambler, 2011; Nevšimalová, 2002).

Druhým typem patřícím do této skupiny jsou absence. Vyskytují se zejména u dětí nad 3 roky věku, nejčastěji mezi 5-7 rokem života a mohou přecházet do puberty a výjimečně do dospělosti (Ambler, 2011). Absence se projevují krátkou poruchou vědomí trvající přibližně 10 vteřin. Mumenthaler (2004) uvádí, že až 90% těchto záchvatů trvá méně než 30 sekund. U dětí se projevují náhlým strnulým zahleděním a zarázením v činnosti (psaní, čtení), kterou děti zrovna vykonávají, a po chvíli obvykle děti opět pokračují v činnosti. V průběhu záchvatu pacienti nereagují na oslovení, dětem může vypadnout předmět z ruky a na záchvat bývá amnézie. Záchvat je často doprovázen změnou barvy v obličejí, rytmickým mžikáním nebo drobnými záškuby mimického svalstva, hlavně v oblasti ústního koutku. K výše uvedeným pohybovým automatismům se může dále přidat polykání, svírání rukou v pěst a stočení očí vzhůru. Posturální svalový

tonus zůstává zachován (Nevšimalová, 2002; Ambler, 2011). Záchvatů denně probíhá desítky, někdy i stovky. Vysoká četnost těchto záchvatů se označuje termínem pyknolepsie a znamená v překladu nahuštěnost záchvatů od slova pyknos-hustý (Komárek, 2008). Na EEG je obvykle pozorována hrot-vlna ve frekvenci 3/s, někdy s centrotemporálními hroty (Seidl, 2015).

K tonickým záchvatům bývá řazen Westův syndrom, nazýván též infantilní spazmy. Jedná se o syndrom vyskytující se zejména u dětí mezi 4. a 7. měsícem věku a je provázen těžším perinatálním postižením. U Westova syndromu jsou obvyklé bleskové křeče nebo flexní spazmy, jedná se o myoklonické záškuby trupu a horních končetin. Někdy dochází k flexi trupu a rozhození horních končetin připomínající Moroův reflex (Pfeiffer, 2007). Denně může tento záchvat proběhnout až 100 krát. U 50 % přechází Westův syndrom postupně v syndrom Lennoxův-Gastautův (Seidl, 2015).

Atonicko-myoklonické záchvaty (někdy jen atonické, akinetické, astatické) se vyskytují mezi 1. a 6. rokem věku a jsou provázeny náhlou ztrátou svalového napětí, která je buď omezena pouze na určitou oblast (např. šíjové svalstvo, pak dochází k poklesu hlavy) nebo může být generalizovaná, a ta bývá provázena náhlým pádem. Dochází u nich ke krátkodobé poruše vědomí, bez křečí. Prognosticky jsou atonicko-myoklonické záchvaty méně příznivé (Nevšimalová, 2002; Ambler, 2011).

Myoklonické záchvaty jsou charakterizovány rychlými svalovými záškuby bez ztráty vědomí, mohou být jednostranné či oboustranné (Seidl, 2015). Často jsou spojeny s epileptickými syndromy, které se vztahují k určité věkové skupině. Jsou specifické náhlými nekontrolovatelnými záškuby jedné či více svalových skupin. Mohou být epileptického i neepileptického původu a vznikají jako důsledek kortikálního dráždění v oblasti epileptického ložiska, aktivace retikulární formace i jako primárně generalizovaný epileptický myoklonus, který se objevuje při difúzních kortikálních výbojích (Nevšimalová, 2002).

Poslední skupinou, kterou popisuje Nevšimalová (2002) jsou generalizované epileptické syndromy, které dále rozděluje na prognosticky příznivé a závažné. Mezi prognosticky příznivé řadí juvenilní myoklonickou epilepsii, mezi prognosticky závažné výše zmíněný Westův syndrom a Lennoxův-Gastautův syndrom. Juvenilní myoklonické epilepsie se vyskytují zejména u dospívajících dětí. Za tento epileptický syndrom je zodpovědná mutace genu na chromozomu č. 6. Ke klonickým impulzivním záškubům

dochází převážně v ranních hodinách těsně po probuzení. Ty mohou být spuštěny spánkovou deprivací či prudkou změnou osvětlení. Postihují oboustranně, ne však zcela symetricky především extenzory horních končetin (Komárek, 2008). U velké části pacientů se později začnou objevovat, také převážně v době probouzení sporadické generalizované tonicko-klonické záchvaty, jejichž vzniku mnohdy předchází nastrádání myoklonií, ze kterých daný generalizovaný záchvat vychází (Nevšimalová, 2002). Ginsberg (2010) dodává, že důležitost správné diagnostiky tohoto onemocnění je nezbytná pro včasnou a účinnou léčbu.

Lennoxův-Gastautův syndrom dominuje výskytem několika rozličných typů epilepsie, díky čemuž je to jedna z nejobtížněji léčitelných epilepsií. U plně rozvinutého onemocnění jsou pozorovány tonické axiální spazmy vyskytující se zejména v noci, atypické záchvaty, astatické záchvaty, u kterých je zvýšené riziko pádu a objevují se i myoklonie (Komárek, 2008). Syndrom je typický pro batolecí věk a u dětí dochází k pomalu progredující mentální retardaci (Pfeiffer, 2007).

### 1.3.2.2 Parciální záchvaty

Jednoduché parciální záchvaty se vyznačují motorickými, senzitivními, psychickými i vegetativními příznaky. Charakteristické pro ně je, že u nich nedochází k poruše vědomí. Motorické parciální záchvaty mívají zpravidla širokou paletu klinických příznaků, která odráží výskyt epileptického ložiska. Ložisko může být ohraničené nebo se může šířit po celém gyrus praecentralis. Pokud se elektrická výbojová aktivita takto rozšíří, označuje se tento stav jako Jacksonský motorický záchvat. U pacientů dochází například k záškubům v oblasti palce levé horné končetiny a po rozšíření výbojové aktivity ohniska mohou být přítomny záškuby celé horní i dolní končetiny na kontralaterální straně těla mající tonický či klonický charakter (Nevšimalová, 2002). Nejčastější záchvaty vznikají v oblasti obličeje a horní končetiny, jedná se o oblasti s největší korovou reprezentací. U všech typů jednoduchých parciálních záchvatů může po odeznění příznaků přetrvávat tzv. Toddova obrna, což je přechodná paréza svalů, která obvykle během několika hodin vymizí, při trvání delším než 24 hodin je nezbytné pomýšlet i na jinou příčinu (nádor, cévní příhoda), (Seidl, 2015). Dlouho trvající fokální záchvaty mohou vyústit ve stav označovaný jako epilepsia partialis

continua (Koževnikova epilepsie), která vyvolává kontinuální motorickou a méně často senzitivní aktivitu (Nevšimalová, 2002)

Senzitivní jednoduché parciální záchvaty se nejčastěji u pacientů projevují pocity brnění, mravenčení, které podobně jako u motorických záchvatů postihují tu oblast na kontralaterální straně těla, která koreluje s výskytem ohniska v postcentrálním gyru. I odtud se může výbojová aktivita šířit do sousedních oblastí, či po celém gyru, pokud se tak děje nazývá se označovaný stav Jacksonský senzitivní záchvat. Jestliže se ohnisko nachází v parietálním laloku, projevují se klinické příznaky velmi variabilně. Jako příklad jsou udávány vertigo, prostorová dezorientace a porucha řečových funkcí. Při lokalizaci ohniska ve frontální krajině, která odpovídá suplementární korové oblasti dochází k adverzivním záchvatům s konjugovanou deviací hlavy a očních bulbů směrem od ložiska (Ambler, 2011).

U sensorických záchvatů, jak už z názvu napovídá, dochází k iritaci systémů, jako je čich, zrak, sluch apod. Projevují se zejména halucinacemi, iluzemi, při poruše zrakového analyzátoru dochází k výpadkům zorného pole, fosfénám, slepotě, u temporálního laloku se mohou vyskytovat unciformní krize, chuťové vjemy, viscerální příznaky nebo rotační závratě. Psychické projevy jsou doprovázeny stavy depersonalizace, derealizace, pacient mívá pocity kdy viděné a slyšené věci již nikdy neslyšel nebo naopak (Nevšimalová, 2002).

Parciální záchvaty s komplexní symptomatologií jsou doprovázeny poruchou vědomí a navazují buď na iniciální jednoduché záchvaty, kde k poruše vědomí dochází až následně po proběhlém záchvatu nebo je vědomí narušeno již od samého počátku záchvatu. Obvykle bývá vědomí alterováno již od začátku probíhajícího záchvatu (Nevšimalová, 2002). Tyto záchvaty se nazývají též psychomotorické, temporální, frontální, jelikož tyto oblasti jsou nejčastěji zodpovědné za vznik těchto typů záchvatů (Ambler, 2011). Pfeiffer (2007) udává, že za psychomotorické záchvaty se označují z toho důvodu, protože jsou doprovázeny ze stran pacientů nevhodným chováním, při kterém dochází k přemísťování předmětů, neúčelnému rozepínání a zapínání knoflíků na oblečení apod. Klinický obraz těchto záchvatů je velmi variabilní a odpovídá složitosti temporálního laloku a limbického systému. Samotnému záchvatu někdy předchází aura vyznačující se mnoha příznaky. Patří mezi ně například halucinace, pseudohalucinace,

chuťové, čichové, sluchové, zrakové vjemy, dále iluze, snové stavy, viscerální pocity a také poruchy afektivity (strach, lítost, tíseň, agresivita).

Vlastní záchvat se manifestuje náhlou změnou chování a jednání, které je automatické a neúčelné. Je doprovázen různými pohybovými automatismy, jako je chůze, skákání, běh, oblékání a svlékání, vzácněji se objevují i erotické pohyby. Dalším typickým projevem bývají orální automatismy, mezi které se řadí polykání, mlaskání, žvýkání. Pacienti si na proběhlou událost nepamatují, mají amnézii.

Všechny primárně parciální záchvaty se mohou sekundárně generalizovat a postihnout tak obě mozkové hemisféry. Děje se tak prostřednictvím talamokortikálního systému šířícího vzruchovou aktivitu do celého mozku. Klinicky nemusí být sekundárně generalizovaný tonicko-klonický záchvat odlišitelný od primárně generalizovaného, pro správnou léčbu je však toto odlišení stěžejní. Pro sekundárně generalizovaný záchvat jsou typické tyto fáze:

1. Prodromy - vyskytují se několik hodin až dní před daným záchvatem, projevují se poruchami chování, psychiky, změnami nálad.
2. Aura - tzv. ovanutí, vyskytuje se těsně před záchvatem, projevy souvisejí s lokalizací epileptického ložiska, mohou být čichové, chuťové, sluchové, zrakové, v podobě halucinací, iluzí či vegetativních projevů.
3. Iktus - vlastní záchvat, se všemi výše zmíněnými projevy (motorické, senzitivní)
4. Postparoxysmální - tyto stavy jsou často spojené s únavou, bolestí hlavy, zmateností apod. (Seidl, 2015).

### 1.3.2.3 Status epilepticus

Status epilepticus je označení pro epileptický záchvat trvající déle než 30 minut nebo pro opakované epileptické paroxysmy objevující se během 30 minut, při kterých se pacient neprobírá k plnému vědomí. Nejzávažnější je velký záchvat (grand mal), u kterého jeden záchvat plynule přechází v další. Epileptický status patří k život ohrožujícím stavům a hrozí při něm energetické vyčerpání. Bývá doprovázen leukocytózou, horečkou a acidózou (Ambler, 2011). Seidl (2015) dodává, že každý typ záchvatu může vyústit v epileptický status. Celková úmrtnost u lidí, kteří prodělají status epilepticus je 20-30 %. Takto prolongovaný křečový stav také nese větší riziko vzniku

vážných neurologických příznaků, jakým je například epileptická encefalopatie (Adams, 2014). Nevšímalová (2002) udává, že až 20 % všech pacientů trpících epilepsií prodělá během 5 let jejich života tento stav a nejčastějším provokačním momentem je vynechání léčby. Na prognózu má vliv nejen délka trvání křečí, ale také výskyt přidružených organických lézí mozku (hemoragie, nádor, infekce, trauma, hypoxie) ji může negativně ovlivňovat. Závažnost stavu si vyžaduje pobyt na JIP, kde dochází k monitorování vitálních funkcí a teploty, EEG je také přínosem pro lepší kontrolu stavu pacienta (Seidl, 2015).

### ***1.3.3 Mechanismy epileptogeneze***

Tato kapitola se zaměřuje na vysvětlení abnormálního chování neuronů epileptického ohniska, tedy již zmíněné hypersynchronie a hyperexcitability. Všechny mechanismy nejsou ještě zcela objasněny, v největší míře se však zřejmě uplatňují následující mechanismy:

1. hyperexcitabilita mozkové kůry
2. existence thalamického pacemakeru
3. neuromodulační vliv retikulárního ascendentního systému (RAS) mozkového kmene (Králíček, 2011).

#### **1.3.3.1 Receptory a neurotransmitery**

Zde bude pojednáno pouze o hlavních neurotransmiterech podílejících se na vzniku epileptogeneze. Hlavním excitačním neurotransmiterem CNS je aminokyselina L-glutamová, zodpovědná za přibližně 75 % excitačního přenosu v mozku. Je tvořena z meziprojektu Krebsova cyklu z  $\alpha$ -ketoglutarátu ( $\alpha$ -KG) a uchovávána v podobě váčků v presynaptických zakončeních nervových buněk. Z těchto zakončení je uvolňována exocytózou, k čemuž je současně potřeba zvýšená intracelulární koncentrace iontů  $\text{Ca}^{2+}$ , která je vyvolána depolarizací presynaptického neuronu, ze kterého je tato kyselina uvolněna. Po překonání synaptické štěrbiny se glutamát váže na specifické receptory postsynaptické membrány. Aspartát je další aminokyselinou, která působí excitačně. Aspartát je tvořen transaminací intermediárního produktu Krebsova cyklu z oxalacetátu a je zřejmě hlavním přenašečem v pyramidových a hvězdicovitých buňkách zrkového kortexu, avšak toto ještě nebylo uspokojivě dokázáno (Ganong, 2005).



Nyní bude pojednáno o iontových kanálech, které jsou řízeny excitačními aminokyselinami, glutamátovými receptory a účincích těchto excitačních aminokyselin na iontové kanály samotné. Glutamátové receptory můžeme rozdělit do dvou velkých skupin. První jsou ionotropní receptory, které otevírají přímo po navázání ligandu (v tomto případě neurotransmiteru) iontový kanál, přičemž receptor je vlastní součástí tohoto kanálu, druhými jsou tzv. metabotropní receptory, kteří ovládají iontové kanály nepřímo pomocí druhých posílů (second messengers), mezi které patří inositoltrifosfát ( $IP_3$ ), diacylglycerol (DAG), cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) a další. U ionotropních receptorů je přenos signálu velmi rychlý, trvající zpravidla jen několik málo ms. U metabotropních receptorů je výsledný účinek zprostředkován až za několik sekund, někdy i minut a jejich úlohou je především modulace nervové činnosti. Metabotropní receptory také moduluji úroveň synaptického přenosu, buněčné metabolické pochody a genovou expresi (Boron, 2012).

Podle analogů glutamátu, na které ionotropní receptory nejvíce reagují, je můžeme dělit do 3 podtříd. Kainátové receptory tvoří první podtřídu (kainát je kyselina izolovaná z mořských řas), AMPA receptory (pro  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionovou kyselinu) a NMDA receptory (pro N-methyl-D-aspartát). Podobně jako GABA a nikotinové receptory jsou tvořeny více podjednotkami (Ganong, 2005). Králíček (2011) popisuje ještě dvě podtřídy metabotropních receptorů, prvním je AP4 receptor (podle agonisty 1-2-amino-4-fosfomásečné kyseliny) a ACPD receptor (označen podle syntetického agonisty trans-1-aminocyklopentan-1-3-dikarboxylové kyseliny) a udává, že účinek glutamátu na ionotropní receptory vede vždy k excitaci, zatímco aktivace metabotropních receptorů může vyvolat jak excitaci, tak inhibici. V dalším výkladu budou popisovány ionotropní glutamátové receptory. AMPA a kainátové receptory jsou součástí kanálů umožňujících vtékání  $Na^+$  a vytékání  $K^+$  a podílí se na vzniku počáteční fáze EPSP. NMDA receptor umožňuje průnik  $Ca^{2+}$  iontů a méně i  $Na^+$  a  $K^+$  iontů. Pro funkci NMDA receptoru je nezbytný glycin, který umožňuje tomuto receptoru správně odpovídat na glutamát. Zvláštností kanálu NMDA receptoru je také to, že v případě klidového membránového potenciálu (-65 mV) je tento kanál blokován ionty  $Mg^{2+}$  a vypuzení tohoto iontu z kanálu zpět do ECT tekutiny nastává pouze v případě částečné depolarizace nervové buňky, která je způsobena předchozím navázáním glutamátu na AMPA receptor. Většina neuronů má pro glutamát oba dva typy receptorů, jak AMPA,

tak NMDA. Kanál s NMDA receptorem je zodpovědný za pozdní fázi EPSP. Při protražovaném působení glutamátu, např. při generalizovaném epileptickém záchvatu, dochází k nadměrnému vtoku  $\text{Ca}^{2+}$  iontů do buňky silně propustnými NMDA receptorovými kanály, který může způsobit i smrt několika buněk, jelikož se aktivují na  $\text{Ca}^{2+}$  závislé proteázy, fosfolipázy a vzniká tak obrovské množství volných radikálů. Tomuto jevu se říká glutamátová excitotoxicita (Ganong, 2005; Králíček, 2011; Kandel, 2013).

Hlavním inhibičním neurotransmiterem v CNS je GABA. Po vylití tohoto mediátoru se váže na  $\text{GABA}_A$  a  $\text{GABA}_B$  receptory.  $\text{GABA}_A$  je typ ionotropního receptoru, který po navázání GABA umožňuje vtok  $\text{Cl}^-$  iontů dovnitř postsynaptického neuronu a vede tedy k hyperpolarizaci neboli k inhibičnímu postsynaptickému potenciálu (IPSP) jeho membrány.  $\text{GABA}_B$  receptory jsou metabotropní a po navázání GABA mediátoru spouští kaskádu intracelulárních dějů, které nakonec vyústí v eflux  $\text{K}^+$  kationtů z buňky, což vzápětí vede také k hyperpolarizaci membrány postsynaptického neuronu. V klinické medicíně používanými a současné době hodně zneužívanými látkami jsou benzodiazepiny, barbituráty a alkohol. Tyto látky se váží na rozdílná místa  $\text{GABA}_A$  receptoru a zvyšují tak touto vazbou propustnost přidruženého kanálu pro výše zmiňované ionty. Při výzkumech epileptogeneze se k bloádě  $\text{GABA}_A$  řízeného kanálu používá penicilin, bikulin a pikrotoxin (Králíček, 2011). Méně častým inhibičním neurotransmiterem CNS je glycin. Glycin také aktivuje ionotropní receptory, které přímo otevírají  $\text{Cl}^-$  kanály a způsobuje tak IPSP. Glycin je hlavním transmiterem uvolňovaným v páteřní míše. Tuto vlastnost využívají hlavně interneurony, které prostřednictvím glycinu inhibují antagonistické svalové skupiny (Kandel, 2013). Ganong (2005) popisuje ještě méně četné  $\text{GABA}_C$  receptory skládající se stejně jako  $\text{GABA}_A$ , acetylcholinové, nikotinové receptory z pěti podjednotek a vyskytují se téměř výhradně v sítnici.

### 1.3.3.2 Mechanismy hyperexcitability neuronů

Hyperexcitabilita neuronů je způsobena nerovnováhou mezi glutamátovou excitační a GABAergní inhibiční aferentací jejích pyramidových buněk, kdy převažuje právě složka excitační. Pokud budou do mozkového kortexu aplikovány látky, které omezují či zcela zabraňují fyziologické funkci GABAergních receptorů, výsledkem poté bude zvýšený výskyt epileptických paroxysmů. Takovými látkami jsou výše zmiňované

rostlinné alkaloidy bikukulin s pikrotoxinem a antibiotikum penicilin. Naopak pokud bude podpořena vodivost GABAergních receptorů pomocí benzodiazepinů či barbiturátů, povede daný zásah k ukončení záchvatů.

Všechny pyramidové neurony nacházející se v mozku, které mají excitační (glutamátovou) povahu tvoří mnohočetná synaptická spojení, která na tyto pyramidové buňky působí jak excitačně tak inhibičně. Excitační aktivita pyramidových buněk mozkového kortexu se šíří prostřednictvím asociačních, komisurálních spojů a projekčních neuronů specifických talamických jader. Důležitou součástí jsou hvězdicovité buňky, které fungují jako lokální interneurony a jsou zodpovědné za inhibici. Excitační synapse končí hlavně na apikálních dendritech pyramidových buněk, přičemž inhibiční synapse převážně na tělech a bazálních dendritech těchto buněk. IPSP může tak zmírňovat EPSP, který je elektrotonicky propagován postupně od apikálních dendritů přes tělo neuronu k iniciálnímu segmentu, kde je následně odpálen akční potenciál (AP). Samotná pyramidová buňka je před hyperexcitabilitou chráněna dvěma druhy inhibice, a to dopřednou inhibicí (feedforward) a zpětnovazebnou (feedback) inhibicí. V případě dopředné inhibice excitační aferentace směřující k apikálnímu dendritu pyramidové buňky zároveň vydává excitační kolaterálu k inhibičnímu interneuronu, který na základě jeho aktivace utlumí tuto pyramidovou buňku v oblasti těla či bazálního dendritu a tak zabrání šíření EPSP do oblasti iniciálního segmentu kde by byl odstartován AP. V případě zpětnovazebné inhibice je také aktivován inhibiční interneuron, děje se tak ale až po odpálení salvy AP v oblasti iniciálního segmentu pyramidové buňky, jejíž aktivita je následně utlumena. Kolaterála aktivující inhibiční interneuron odstupuje z axonu pyramidové buňky. Korová hyperexcitabilita se vyskytuje u obou typů záchvatů, jak u parciálních, tak primárně generalizovaných a je tak nezbytnou podmínkou pro vznik epilepsie (Kralíček, 2011).

Dalšími příčinami, které usnadňují vznik hyperexcitability, mohou být hypomagnezémie, ta způsobí zvýšený průnik  $\text{Ca}^{2+}$  iontů skrz NMDA receptorem řízený kanál, jelikož snížená koncentrace  $\text{Mg}^{2+}$  není schopna blokovat tento kanál dostatečně efektivně, zvýšená ECT koncentrace  $\text{K}^{+}$  iontů, která zabraňuje vytékání  $\text{K}^{+}$  iontů z buňky kvůli nedostatečnému rozdílu v gradientech těchto iontů uvnitř a vně buňky. Dále nedostatek energie při hypoxii nebo hypoglykémii, ty mají neblahý vliv na činnost  $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATPázy udržující dostatečný gradient pro  $\text{K}^{+}$  přes buněčnou membránu, což vede ke

snadnějším vyvolání depolarizace a nakonec také nedostatek vitamínu B<sub>6</sub>, který je nezbytný pro správnou funkci glutamát-dekarboxylázy (GD) podílející se na tvorbě GABA (Silbernagl, 2012).

### 1.3.3.3 Mechanismy hypersynchronie

Mechanismy hyperexcitability jsou společné, jak už bylo řečeno, pro primární i generalizované záchvaty, u mechanismů hypersynchronie je tomu jinak. U primárních epileptických záchvatů je hlavní příčinou porucha laterální inhibice (surround inhibition), zatímco u generalizovaných záchvatů je za tento jev zodpovědný thalamus, který má tzv. funkci udavače kroku (pacemakeru) této elektrické aktivity, ta se šíří rozbíhavými talamokortikálními spoji difúzně do celé hyperexcitabilní mozkové tkáně.

Laterální inhibicí je myšleno utlumení aktivity sousedních korových sloupců mozkového kortexu prostřednictvím inhibičních interneuronů, které jsou aktivovány kolaterálami odstupujícími z excitačních aferentních vláken směřujících k pyramidovým buňkám jednoho korového sloupce. Tak je dosaženo, že se vzruchová aktivita rozšíří pouze na jeden určitý korový sloupec a sousední zůstanou utlumeny. Pokud selže tento mechanismus laterální inhibice, dojde k rozšíření nadměrné elektrické aktivity prostřednictvím asociačních, komisurálních a talamokortikálních spojů do dalších oblastí mozku. Zbývá vysvětlit, odkud vychází excitační aferentace vedoucí k pyramidovým buňkám. První možností je thalamus, z něhož excitační aferentní vlákno směřující k pyramidovým buňkám jednoho korového sloupce mozkového kortexu zároveň vysílá excitační kolaterálu, jež aktivuje výše zmíněné inhibiční interneurony, které po své aktivaci utlumí aktivitu pyramidových buněk přilehlých korových sloupců mozkového kortexu. Druhou variantou je odstup excitační kolaterály z axonu pyramidové buňky aktivního korového sloupce mozkového kortexu, který taktéž aktivuje inhibiční interneurony (Kandel, 2013, Králíček, 2011).

U primárně generalizovaných záchvatů jsou mechanismy laterální inhibice mezi sousedícími pyramidovými buňkami zachovány. Hlavní roli v šíření samovolné oscilační aktivity talamického pacemakeru sehraávají talamokortikální projekční neurony (TCP), neurony retikulárního talamického jádra (RE) a svoji neopominutelnou roli zde hraje retikulární ascendentní systém (RAS). TCP neurony tvoří synaptické spoje s pyramidovými buňkami mozkového kortexu, jejichž těla se nachází v VI. vrstvě

mozkového kortexu. Pyramidové buňky následně vysílají axon vedoucí ke stejným buňkám zpět do talamu, od kterých přijali původní aferentaci a zároveň vydávají kolaterálu k RE neuronům. Všechny tyto talamokortikální a kortikotalamické spoje jsou excitační povahy, a využívají jako neurotransmitter kyselinu glutamovou. RE neurony také vytvářejí spoje s TCP, kde uvolňují inhibiční neurotransmitter GABA a způsobují hyperpolarizaci TCP neuronů. Pro synchronizovanou epileptiformní aktivitu jsou důležité dva mechanismy. Prvním je vzájemné a bohaté propojení RE neuronů mezi sebou, jejichž komunikace je zajištěna prostřednictvím GABAergních synapsí osazených receptory typu A, druhým je divergentní propojení RE neuronů s TCP neurony. RE neurony jsou dále inervovány RAS, a podle jimi uvolněného mediátoru působí na RE neurony buďto excitačně nebo inhibičně (Kralíček, 2011).

TCP neurony se mohou vyskytovat ve dvou modech, a to transmisním nebo rytmickém. Transmisní mód je připodobňován REM spánku a bdělému stavu, apikální dendrity pyramidových buněk během tohoto módu vykazují nevelké a málo synchronizované fluktuace postsynaptických potenciálů. Je pro něj charakteristická relativní depolarizace klidového membránového napětí TCP neuronů. Při vzniku primárních generalizovaných epileptických záchvatů se zřejmě uplatňuje rytmický mód, ten se vyskytuje v průběhu NREM spánku a jeho projevem jsou synchronní periodicky se opakující výboje s frekvencí 0,5 - 14 Hz. Jednotlivé výboje obsahují tzv. depolarizační plató fázi, na kterou nasedá salva až několika desítek AP s frekvencí až 300 Hz. Pro tento modus je typická hyperpolarizace klidového membránového napětí TCP neuronů s negativitou větší než -65 mV, která je způsobena RE neurony. Apikální dendrity pyramidových buněk mozku generují synchronní rytmické výboje EPSP. Na EEG záznamu jsou vidět vlny odpovídající spánkovým vřetenům z pásma  $\delta$ , která se vyskytují v průběhu hlubokého spánku (Destexhe et al., 1993; Kralíček, 2011).

Vzájemná zpětnovazebná interakce RE a TCP neuronů v rytmickém módu umožňuje samovolnou tvorbu elektrických oscilací v talamokortikálním systému. RE neurony mají inhibiční GABAergní aktivitu a TCP neurony excitační glutamátovou aktivitu. V povrchové membráně TCP neuronů jsou iontové kanály, jejichž proudová interakce hraje klíčovou roli v tvorbě pacemakerové aktivity. První iontový kanál je aktivován hyperpolarizací, odtud název  $I_h$  ( $h$  = hyperpolarization activated). Je propustný pro  $Na^+$  a  $K^+$  ionty. Druhý iontový kanál se nazývá přechodný  $I_T$  ( $T$  = tranzient) a nese

$\text{Ca}^{2+}$  ionty směrem do buňky. Pro otevření tohoto typu kanálu je nezbytná pouze malá depolarizace membrány, avšak k přechodu z refrakterní do aktivovatelné fáze je zapotřebí předchozí hyperpolarizace. Samovolný vznik elektrické aktivity začíná odtlumením RE neuronů. Je důležité připomenout, že dráždivost RE neuronů je pod vlivem RAS. Aktivované a odtlumené RE neurony díky svému inhibičnímu efektu způsobí hyperpolarizaci povrchové membrány TCP neuronů a to prostřednictvím vazby neurotransmiteru kyseliny GABA na  $\text{GABA}_A$  i  $\text{GABA}_B$  receptory těchto neuronů, které zapříčiní influx  $\text{Cl}^-$  iontů do buňky a eflux  $\text{K}^+$  iontů z buňky, což následně vyvolá výše popisovanou hyperpolarizaci. Ta tedy nejprve otevře  $I_h$  kanály a odstraní refrakterní periodu  $I_T$  kanálů, které jsou posléze otevřeny malou depolarizací způsobenou předchozím vtokem  $\text{Na}^+$  iontů  $I_h$  kanály do buňky. Vtok  $\text{Ca}^{2+}$  iontů vede k mohutnější depolarizaci, začínají se otevírat  $\text{Na}^+$  napěťově řízené kanály nezbytné pro vznik salvy AP nasedajících na popisovaný  $\text{Ca}^{2+}$  spike. Tento ohromný vtok  $\text{Ca}^{2+}$  iontů nakonec aktivuje na vápníku závislé  $\text{K}_{Ca}$  kanály,  $\text{K}^+$  ionty na základě této aktivace opouštějí buňku a dochází tak k navození původního klidového membránového potenciálu TCP neuronů. Od axonů TCP neuronů vedoucích k pyramidovým buňkám mozkového kortexu odstupuje kolaterála, která potencuje desinhibici RE neuronů a uvedený cyklus se tak opakuje (Destexhe et al., 1993; Kandel, 2013; McCormick a Pape, 1990).

Na frekvenci výbojů (bursts) salv AP má vliv úroveň hyperpolarizace TCP neuronů. Čím je hyperpolarizace výraznější, tím větší je počet a frekvence AP v salvě každého výboje. V případě menší desinhibice RE neurony uvolňují méně inhibičních neurotransmiterů a na subsynaptické membráně TCP neuronů se aktivují pouze ionotropní  $\text{GABA}_A$  receptory, tudíž hyperpolarizace těchto neuronů trvá krátce a je málo intenzivní (-65 až -70 mV). Talamický pacemaker v tomto případě produkuje rychle se opakující epizodické výboje (10-14 Hz), které se skládají ze salvy jen několika málo AP. Pokud jsou RE neurony více desinhibované, uvolňují větší kvanta tohoto neurotransmiteru a ten aktivuje na subsynaptické membráně TCP neuronů  $\text{GABA}_A$  i  $\text{GABA}_B$  receptory a dochází tak k mnohem významnější hyperpolarizaci, která je delší (přibližně 300 ms) a vnitřní membránový potenciál TCP neuronů je negativnější (-70 až -80 mV). Talamický pacemaker generuje pomalé (3 Hz) elektrické výboje složené z několika desítek AP o vysoké frekvenci pálení až (300 Hz), (Králíček, 2011). Kandel (2013) soudí, že klíčovou roli v tvorbě této aktivity hrají právě  $I_T$  kanály propouštějící

$\text{Ca}^{2+}$  a  $\text{GABA}_B$  receptory, a že tato aktivita je pozorována u absencí, které se vyskytují u lidí.

RAS je zodpovědný za přepínání talamického pacemakeru, lépe řečeno za modulaci RE-TCP aktivity neuronů. Děje se tak prostřednictvím spojů RAS s RE neurony, kdy RAS uvolňuje buď inhibiční, nebo excitační neurotransmitery ovlivňující vodivost  $\text{K}^+$  membránových kanálů RE neuronů umístěných v jejich povrchové membráně. RE buňky jsou bohatě inervovány cholinergními a méně noradrenergními a serotoninergními neurony RAS. Acetylcholin uvolněný z cholinergních axonů nervových buněk se váže na muskarinové receptory, které jsou součástí  $\text{K}^+$  kanálů RE neuronů, ty se následně otevírají a zvyšují výtok  $\text{K}^+$  iontů, čímž navozují hyperpolarizaci a inhibici těchto buněk. Výsledkem je snížení hyperpolarizujícího vlivu na TCP neurony a jejich přechod do transmisního módu. Noradrenalin se serotoninem mají opačný vliv na vodivost  $\text{K}^+$  kanálů, snižují eflux  $\text{K}^+$  iontů z buňky a zvyšují tím dráždivost RE neuronů s výsledným hyperpolarizujícím účinkem na TCP buňky, které přecházejí do rytmického módu (McCormick a Pape, 1990; Králíček 2011).

Experimenty ukazují, že podáním penicilinu, či jiné látky s antagonistickým účinkem  $\text{GABA}_A$  receptorů dojde k utlumení inhibičních  $\text{GABA}_A$  korových interneuronů a převaze excitačního vlivu na pyramidové buňky mozkového kortexu. Ty poté vysílají silný zpětnovazebný signál k talamickému pacemakeru (seskupení RE-TCP buněk). V oblasti talamu dochází ke ztrátě laterální inhibice mezi RE neurony, která byla zajišťována  $\text{GABA}_A$  typem inhibičních synapsí a RE neurony se tak stávají silně excitabilními. Na silný zpětnovazebný signál pocházející z pyramidových buněk kortexu odpovídají RE neurony uvolněním obrovského množství kyseliny GABA na synapsích s TCP neurony. Tato množství aktivují výše zmíněné receptory ( $\text{GABA}_A$  i  $\text{GABA}_B$ ) zodpovědné za navození hyperpolarizace TCP buněk. Ty jsou postihnuty synchronně a generalizovaně. Rychlá generalizace v oblasti talamu a mozkové kůry je způsobena ztrátou laterální inhibice mezi RE buňkami, divergentním napojením RE neuronů na TCP buňky a možným uplatněním mezerových spojů (gap junctions) v rychlém rozvedení vzruchu mezi RE neurony. TCP neurony jsou napojeny na pyramidové buňky mozkového kortexu, a tak se nadměrná excitace rozšíří do celého mozku. Aby se tato vzruchová aktivita mohla rozšířit, musí být současně zajištěna jak desinhibice struktur talamu, tak nervových buněk mozkového kortexu (Kandel, 2013; Králíček, 2011).

### ***1.3.4 Diagnostika a léčba epilepsie***

V diagnostice epilepsie hraje významnou roli EEG, která umožňuje určit typ záchvatu a také monitorovat jeho léčbu. Pro léčbu je nezbytná ještě přítomnost klinického nálezu, jelikož samotný EEG nález není nikdy léčen. Největší výpovědní hodnotu má v současné době dlouhodobé EEG monitorování, jež dokáže nejlépe zachytit změny odehrávající se v iktální i interiktální periodě a také odlišit epileptické a neepileptické paroxysmy. Na EEG záznamu jsou vidět grafoelementy skládající se z hrotů, ostrých vln, či komplexů hrotů a pomalých vln. Pro každý typ epileptického záchvatu existuje charakteristický grafoelement, na jehož základě může být určeno, o jaký typ záchvatu se jedná (Nevšimalová, 2002).

Další neodmyslitelnou součástí diagnostiky jsou zobrazovací metody jako počítačová tomografie (CT), magnetická rezonance (MR), pozitronová emisní tomografie (PET) a jednofotonová pozitronová emisní počítačová tomografie (SPECT). Magnetická rezonance je dnes již hojně užívanou zobrazovací metodou. Dokáže s velikou přesností identifikovat epileptogenní ložiska, která mohou být následně chirurgicky odstraněna. V současnosti má MR přednost před CT, hlavně z důvodu vyšší senzitivity a schopnosti identifikace ložiska. Dalšími negativy CT jsou ionizující záření a tvorba kostních artefaktů snižující výslednou kvalitu obrazu. CT by mělo být prvním vyšetřením u nemocných, u nichž se epileptiformní aktivita objevila poprvé. Vyšetření pomocí MR by měl dnes podstoupit každý pacient trpící farmakorezistentní epilepsií (Náhlovský, 2006).

PET se užívá k mapování metabolických změn neuronů mozkového kortexu během iktální a interiktální fáze. PET metoda užívá nehydrolyzovatelný analog glukózy, který je těmito neurony vychytáván. Během fokálního záchvatu jsou až trojnásobně zvýšeny nároky na dodávku kyslíku a glukózy do oblasti epileptického ložiska, zatímco v interiktální periodě je často metabolismus neuronů snížený. To znamená, že vychytávání glukózy neurony, které jsou součástí epileptického ložiska, bude v případě probíhajícího záchvatu zvýšené, zatímco v době mezi záchvaty snížené. I přesto, že jsou nároky během záchvatu takto vysoké, je mozek schopen zajistit dostatečnou tvorbu ATP (Kandel, 2013). Podobnou metodou, která využívá stejně jako PET radioaktivní tracer a měří lokální perfúzi tkání a její změny je SPECT. Její hlavní význam spočívá v detekci interiktálních a iktálních metabolických změn a na rozdíl od PET je schopna lépe zachytit metabolické změny v průběhu epileptického záchvatu (Náhlovský, 2006).



Cílem léčby pomocí antiepileptik je dosáhnout bezzáchvatového stavu s co nejmenšími vedlejšími účinky. Volba medikamentů závisí na mnoha faktorech, jako je věk, pohlaví, typ záchvatu, důležité je brát v úvahu i ostatní léky co pacienti užívají a které by mohly ovlivňovat navzájem svoji funkci. Znalost lékových interakcí je proto nezbytným předpokladem, které musí lékař předepisující antiepileptika znát (Adams, 2014). Antiepileptická léčba je indikována v případech, kdy dochází k opakování epileptických záchvatů a bývá zpravidla zahájena lékem první volby v co nejmenších dávkách, které jsou postupně zvyšovány až do fáze, kdy dojde ke kontrole záchvatů nebo k projevům předávkování. Sledování sérových hladin antiepileptik informuje lékaře o průběhu léčby (Ambler, 2011). Jestliže lék první volby nezabírá, přistupuje se k použití léků druhé volby. Pokud ani tato léčba není úspěšná je na místě zvolit kombinaci preparátů s respektováním jejich možných interakcí (Nevšimalová, 2002). Hlavním mechanismem účinku antiepileptik je působení na iontové kanály zabudované v plazmatické membráně. Kyselina valproová facilituje GABA receptory, zatímco lamotrigin blokuje pomalé sodíkové kanály, a tak výše uvedená antiepileptika působí proti excitačním vlivům glutamátu s aspartátem (Adams, 2014).

Nevšimalová (2002) rozděluje antiepileptika do tří generací:

1. generace - nejstarší: fenobarbital, fenytoin, ethosuximid
2. generace - střední: karbamazepin, valproát, benzodiazepiny, sultiam
3. generace - nejmladší: lamotrigin, gabapentin, vigabatrin. Adams (2014) ještě doplňuje leviracetam a topiramát.

Jako léky první volby se dnes většinou používají antiepileptika 2. generace. U generalizovaných epileptických záchvatů se jako lék první volby užívá nejčastěji valproát, u parciálních záchvatů včetně sekundárně generalizovaných je prvním lékem karbamazepin, lze však použít i valproát (Seidl, 2015; Ginsberg, 2010; Nevšimalová, 2002). Nevšimalová (2002) dále doplňuje, že u parciálních epileptických záchvatů včetně sekundárně generalizovaných je lékem druhé volby fenytoin, popřípadě primidon u absencí. U benigních parciálních záchvatů dětského věku je prvním lékem sultiam. Mezi časté vedlejší účinky valproátu patří rozvoj anorexie, nauzea, zvracení a padání vlasů, dále se mohou vyskytovat stavy postihující CNS jako je ataxie nebo tremor, u dospívajících dívek se jedná o poruchy reprodukčního cyklu. Hlavními vedlejšími účinky

při užívání karbamazepinu jsou například, exantém, diplopie, závrativé stavy, rozmazané vidění. (Ambler, 2011).

Přibližně 70-75 % pacientů léčených farmakologicky dobře reaguje na léčbu, zbylých 20-25 % se takto nedaří kompenzovat a jsou tedy vhodnými kandidáty k epileptochirurgickému řešení epilepsie. Z tohoto počtu může podstoupit určitý typ epileptochirurgické operace pouze 4-5 % pacientů. Důvodem jsou některé relativní a absolutní kontraindikace, ke kterým patří například non-compliance rodiny, některé progresivní neurodegenerativní a metabolické syndromy či chronické psychózy. Vždy v těchto případech záleží na individualitě pacienta (Náhlovský, 2006).

U drtivé většiny pacientů, kteří jsou indikováni k operaci pro farmakorezistentní epilepsii se ložisko nachází v temporálním laloku. Na druhém místě stojí pacienti, u nichž záchvaty vycházejí z ložiska umístěného ve frontálním laloku. Dnes se provádí několik typů operací. U temporálních epilepsií se jedná o anteromeziální temporální resekcii (ATR), která je indikována v případě meziální temporální sklerózy (MTLE), dále selektivní amygdalohipokampektomii a neokortikální temporální resekcii. U frontálních epilepsií se provádí frontální lobektomie. Cílem těchto výkonů je odstranění strukturálních lézí a zachování funkčnosti okolního mozkového kortexu. Mezi další typy operačních řešení patří mnohotné subpiální transekcce, jež jsou vhodným operačním řešením u pacientů, u nichž záchvaty vycházejí z oblastí mozku, jejichž zachování je nezbytné z důvodu jejich vysoké významnosti. Cílem této metody je přerušení spojů mezi neurony a zabránění tak šíření a synchronizaci výbojů v rozsáhlejších okrsku mozkové tkáně. Pro dosažení optimálního epileptologického efektu se někdy přistupuje ke kalozotomii. Jedná se o techniku, při níž dochází k vyjmutí celého corpus callosum (CC). Odstranění celého CC však vedlo k těžké diskonekční symptomatice, proto je dnes více preferována resekcce pouze předních 2/3 CC, při čemž publikované výsledky poukazují na stejný efekt jako při celkovém odstranění. Poslední zde zmiňovanou metodou je stimulace nervus vagus, ta je dnes již rutinně užívána u lidí trpících farmakorezistentní epilepsií (Náhlovský, 2006).

### ***1.3.5 Sport a epilepsie***

Lidé trpící epilepsií jsou celkově méně fit než lidé, kteří tímto onemocněním nejsou postiženi. Epileptici méně začleňují fyzickou aktivitu do jejich každodenního

života. Důvodem může být fakt, že lidé s tímto onemocněním se v mnoha případech obávají vzniku a zhoršení záchvatu během této činnosti. Například zvýšená únava může podporovat vznik záchvatu. Dalším důvodem je také omezení těchto aktivit ze stran rodičů, či samotných lékařů. Mnoho let panoval názor, že tito pacienti by se měli fyzické aktivitě spíše vyhýbat, avšak dnes převažuje opačný názor. Záznamy ukazují, že pacienti, jejichž záchvaty jsou kontrolované, se mohou účastnit jak v bezkontaktních, tak kontaktních sportech aniž by to mělo nepříznivý dopad na jejich zdravotní stav. Fyzická aktivita je pacientům prospěšná nejen z hlediska snížení frekvence záchvatů při pravidelně prováděném cvičení, ale také z pohledu interního, kdy pohyb přispívá ke správné funkci kardiovaskulárního systému, slouží jako prevence vzniku metabolického syndromu, snižuje depresi a prospívá duševnímu zdraví, (Kelly a Dubow, 2003).

### **1.3.5.1 Epilepsie a sportovní účast**

V této podkapitole bude pojednáno o typech sportů preferovaných lidmi trpících epilepsií, dále jejich celková účast ve sportovních aktivitách různého charakteru. Již výše zmiňované aspekty jako rodiči přehnané ochránářství, malé sebevědomí, depresivní stavy a další vedou u lidí trpících epilepsií k sedavému způsobu života. Karl Otto Nakken (1999) ve své studii srovnával lidi s epilepsií a bez ní. Tato studie byla prováděna v Norsku. V prvním případě nenašel významný rozdíl mezi jedinci trpícími epileptickými epizodami a jedinci, kteří netrpí epileptickými záchvaty, co se týká času stráveného chozením či ježděním na kole v průběhu běžného pracovního týdne. Nicméně podíl jedinců, kteří nikdy pravidelně necvičili, byl výraznější u skupiny lidí trpících epileptickými záchvaty. Tato studie také ukázala odlišnost v preferovaných aktivitách u pacientů s epilepsií a u lidí bez ní. U lidí s epilepsií se zjistilo, že aerobní aktivity jako je turistika, chození, lyžování a plavání byly méně preferovány než anaerobní aktivity, mezi něž patří kulturistika a vzpírání. V jiné studii Steinhoff et al. (1996) došli k závěru, že 42 % lidí bez epilepsie cvičí pravidelně, 43 % příležitostně a 15 % vůbec. Mezi pacienty trpících epilepsií 25 % cvičilo pravidelně, 44 % občas, 31% nesportovalo vůbec. Tento statistický pokles je významný. Roth et al. (1994), jejichž studie prokázala, že pouze 30 % pacientů s epilepsií cvičí třikrát týdně po dobu alespoň dvaceti minut.

Málo pacientů s epilepsií se účastní soutěživých sportů. Průzkumu prováděného Bennettem (1981) se zúčastnilo 6000 amerických studentů střední školy. Z tohoto počtu

17 trpělo epilepsií a žádné z nich nevykonávalo pravidelnou sportovní aktivitu. Z 3000 sportovců první divize Národní vysokoškolské atletické asociace (NCAA), měl pouze jeden gymnasta epilepsii. Výsledky dotazníků byly zaslány hlavním trenérům z Národní fotbalové ligy (NFL), Národní basketbalové asociace (NBA) a Americké baseballové ligy týmů. Následně se ukázalo, že pouze devět sportovců s epilepsií dělalo sport na profesionální úrovni. Z výše uvedeného je zřejmé, že lidé s epilepsií sportují méně často než lidé bez ní. Nicméně lidé s epilepsií mají podobný názor na cvičení jako ti, kteří záchvaty nemají. Při diskuzi o různých sportovních aktivitách se lidé s epilepsií a jedinci netrpící těmito paroxysmy shodnou na tom, že sport pozitivně ovlivňuje jak psychické, tak fyzické zdraví a je pro ně vhodný. Navzdory vyřčenému lidé s epilepsií sportují méně pravidelně z důvodů, které byly uvedeny již na začátku (Steinhoff et al., 1996).

### 1.3.5.2 Faktory ovlivňující epilepsii

Mnoho faktorů ovlivňující epileptiformní aktivitu je předpokládáno, pouze malá část z těchto úvah je však vědecky prokázána. Přesný mechanismus, kterým fyzická aktivita zajišťuje ochranu před vznikem epileptických záchvatů, zůstává nejasná. Experimentální studie zkoumající elektrickou aktivitu mozku pomocí EEG v průběhu fyzické aktivity ukazují na vymizení abnormálních výbojů u většiny pacientů. Po zátěži se abnormální EEG aktivita opět vrací (Gotze et al., 1980; Kuijer, 1980). Nejčastější teorií, se kterou první přišel Goetze et al. (1967) předpokládá, že acidóza slouží jako protektivní mechanismus zvyšující záchvatový práh. Dlouho je známo, že acidóza snižuje dráždivost mozkového kortexu (Gibbs et al., 1940). To může být výsledkem enzymů kontrolujících GABA podílející se na inhibici nervového systému, již se zdají být závislé na pH. Optimální pH enzymů transaminázy a dekarboxylázy je takové, kdy acidóza zvyšuje koncentraci GABA a alkalóza ji naopak snižuje. Fyzická aktivita může způsobit pokles pH krve a tím zvýšit efektivitu těchto enzymů zahrnutých v metabolismu GABA. Větší produkce GABA při acidóze se může následně podílet na utlumení záchvatů (Kelly a Dubow, 2003). Ukázalo se také, že méně záchvatů se objevuje během mentální a fyzické aktivity ve srovnání s klidovým stavem (Cordova, 1993). Zvýšená bdělost a pozornost v průběhu vykonávané fyzické aktivity může vysvětlovat redukcii v počtu záchvatů (Kuijer, 1980). Jiná hypotéza uvažuje vliv  $\beta$ -endorfinů na inhibici záchvatů, které se vyplavují během cvičení (Albrecht, 1986).

Ačkoliv je dokázáno, že fyzická aktivita redukuje epileptiformní aktivitu na EEG a snižuje počet epileptických záchvatů, existují také faktory, které by naopak mohly záchvaty spouštět. Mezi ně patří například hypoxie, hypertermie, svalová únava, hyperhydratace, hypoglykémie a další (Arida et al., 2008). Hypoxie se obvykle neobjevuje během normálních sportovních aktivit. Při lezení či alpském lyžování ve vysokých nadmořských výškách tomu tak být může (McLaurin, 1973; Boucharlat et al., 1973). Hyperhydratace vzniká jako důsledek vysokého příjmu vody nebo nadměrné ztráty sodíku, což je dobře známý provokující faktor záchvatu. Hyperhydratace se může objevit při plavání nebo prolongované fyzické aktivitě, kterou je maraton nebo triatlon. Zvýšený příjem hypotonických tekutin vede k hyponatrémii (Bennett et al., 1983; Noakes et al., 1984; Biswas et al., 2003). Hypoglykémie vzniká při dlouhých bězích, cyklistice nebo plavání, zvláště pokud není doplňováno dostatečné množství tekutin a jídla (French, 1983).

### 1.3.5.3 Typy sportů

Podpora lidí trpících epilepsií v pravidelném vykonávání sportovních aktivit je nezbytná. Nicméně je zapotřebí zmínit, které jsou pro ně vhodné a kterým by se měli raději vyvarovat. Aktivity jako jsou skoky do vody z vysokých výšek, lezení po skalách a cvičení na hrazdách by měly být zakázány z důvodu hrozícího pádu a úrazu. K dalším nebezpečným aktivitám patří horolezectví, paragliding a parašutistika. Lidé trpící záchvaty by se měli vyvarovat také účasti v motorických závodech, potápění, letectví a boxu (Cantu, 1998; Rothner, 1996; Cordova, 1993). Mezi sporty, které vyžadují zvýšenou opatrnost a dozor patří plavání, plachtění, kanoistika, surfing a vodní lyžování. Riziko utonutí je u lidí trpících epilepsií 4 × větší než u lidí bez záchvatů, nicméně toto zvýšené riziko může být eliminováno právě již přítomností výše zmíněného dozoru rodičů nebo plavčíka, či přátel. Sporty jako šerm a střelba by také měly být prováděny pod dozorem (Kelly a Dubow, 2003).

Cyklistika, ježdění na koni, bruslení, skateboarding také nese riziko zranění nebo pádu. Gates (1991) uvádí, že lidé, kteří trpí častými epizodami záchvatů, by se měli těmto sportům raději vyvarovat. Někteří dále tvrdí, že vytrvalostní sporty jako je maraton, triatlon, ultramaraton a běh na lyžích by mohly být nebezpečné, protože při nich dochází ke stresu a únavě (Cordova, 1993). Pro tato stanoviska však neexistují žádná dostupná

data, která by je potvrzovala. Je těžké stanovit nějaká obecná pravidla pro účast lidí trpících epilepsií v různých sportovních odvětvích a disciplínách. Mohou být poskytnuta pouze určitá doporučení vycházející ze získaných dat. Je také důležité používat zdravý rozum. Lékaři, rodiče a pacienti by měli vždy dobře posoudit, jaká jsou rizika a nebezpečí daného sportu a na základě nich dojít k rozumnému řešení (Kelly a Dubow, 2003).

#### **1.3.5.4 Epilepsie a kontaktní sporty**

Zůstává otázkou, zda jsou kontaktní sporty pro lidi trpící epilepsií vhodné či nikoliv. K tomuto tématu se vztahuje mnoho rozličných názorů. Americká akademie pediatriů, Výbor pro děti s hendikepem a Výbor pro sport původně tvrdily, že pacienti s epilepsií by měli být vyloučeni ze všech druhů kontaktních sportů. Nicméně roku 1983 změnilo postoj a přišlo s novým prohlášením, že epilepsie by sama o sobě neměla být důvodem k vyloučení dětí ze sportů, jako jsou hokej, fotbal, basketbal, wrestling (American Academy of Pediatrics Committee on Children with Handicaps and Committee on Sports Medicine, 1983). Americká zdravotní asociace a Výbor pro zdravotní hlediska sportů také dříve zastával podobný názor, že by lidé trpící epilepsií měli být vylučováni z účasti v kontaktních sportech. V roce 1974 prohlásil, že není žádný hmatatelný důkaz, který by potvrzoval negativní vliv opakovaných traumat mozku na frekvenci záchvatů. Existuje také dostatek důkazů ukazujících, že stav pacientů se nijak významně nezhoršuje, pokud při provádění kontaktních sportů dbají zásad vedoucích k vyšší bezpečnosti, například v podobě používání ochranných přileb (Corbitt, 1974). I přesto stále někteří lékaři radí vyhýbat se kontaktním sportům. Soudí se, že opakovaná traumata mozku by mohla vést k poškození a ztrátě neuronů s následným zhoršením příznaků epilepsie (O Donohoe, 1983). Livingston a Berman (2016), kteří jsou předními autory zabývající se touto problematikou, prohlašují, že pacientům trpícím epilepsií by měla být dovolena účast v kontaktních sportech a zároveň vyvracejí hypotézu, že opakující se traumata hlavy mají negativní vliv na existující epilepsii.

#### **1.3.5.5 Fyzické a psychické benefity cvičení**

Ve studii, která sledovala osoby s epilepsií v průměru 35 let, autoři zjistili, že skupina měla významně nižší svalovou sílu, kardiovaskulární a respirační kapacitu a vytrvalost než u odpovídajících kontrol. Osoby s epilepsií měli v průměru také vyšší body

mass index (BMI), (Jalava a Sillanpaa, 1997). Podobně Nakken et al. (1997), který zkoumal účinky čtyřtýdenního kontrolovaného, pravidelného intenzivního cvičebního programu u pacientů s epilepsií, zjistil, že pacienti měli při výchozím stavu maximální spotřebu kyslíku ( $VO_{2max}$ ) pouze 77 % normální populace. Lidem s epilepsií může sport poskytovat stejné výhody jako normální populaci v podobě zvýšené pracovní kapacity, snížení tělesné hmotnosti, či zvýšené vytrvalosti. Po intervenci v podobě čtyřtýdenního intenzivního cvičebního programu došlo k zvýšení ( $VO_{2max}$ ) na 95 % zdravé populace.

Další významný vliv má fyzická aktivita na psychické zdraví člověka. Osoby s epilepsií často trpí depresemi a úzkostí (Roth et al., 1994). Počet spáchaných sebevražd osobami trpících epilepsií je  $5 \times$  větší a počet nezaměstnaných je dvojnásobný než u zdravé populace (Gehlert, 1994). Je všeobecně známo, že pravidelná fyzická aktivita zlepšuje náladu a stavy s ní spojené, pomáhá při léčbě deprese a zmírňuje dopady stresových životních událostí (Petruzzello et al., 1991; Greist et al., 1979; Brown a Siegel, 1988).

## 2 CÍLE A HYPOTÉZY

Cílem této bakalářské práce bylo zjistit, zda má fyzická aktivita vliv na vznik a tíži epileptických záchvatů. K tomuto výzkumu byli použiti mladí dospělí potkani. Potkanům byla po fyzické aktivitě aplikována látka s názvem pentylentetrazol (PTZ), která měla za úkol vyvolat epileptický záchvat. Posléze byla hodnocena tíže, latence u malých klonických záchvatů a generalizovaných záchvatů.

Hypotézy jsme stanovili následovně.

$H_{01}$  : Fyzická aktivita má kladný vliv na vznik a tíži epileptických záchvatů

$H_{A1}$  : Fyzická aktivita nemá kladný vliv na vznik a tíži epileptických záchvatů

$H_{02}$  : Efekt je závislý na čase po zátěži

$H_{A2}$  : Efekt není závislý na čase po zátěži



### 3 METODIKA

Vypracování této bakalářské práce bylo rozděleno do dvou fází. V první fázi práce byly shromážděny poznatky o vývoji laboratorního potkana, klasifikaci epileptických záchvatů, mechanismu vzniku a šíření elektrické vzruchové aktivity a na závěr sportu a epilepsii. Druhá fáze práce byla zaměřena na výzkum, kde jsme ověřovali výše stanovené hypotézy.

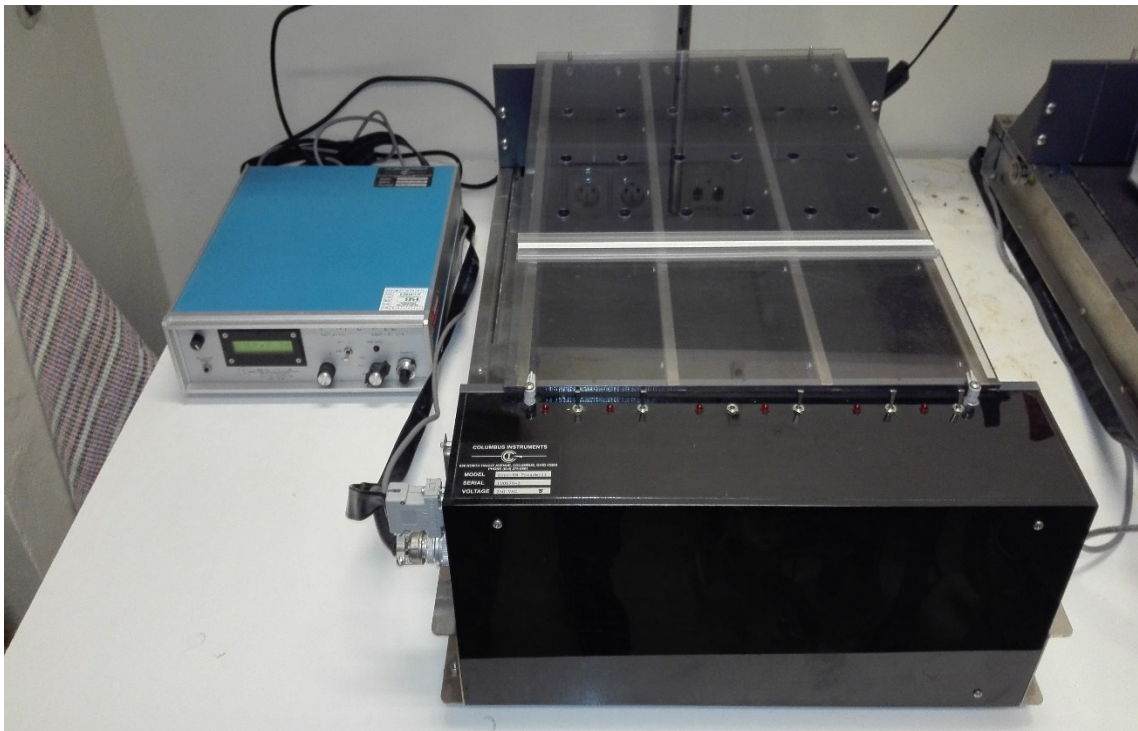
#### 3.1 Zvířata

Všechny námi prováděné experimenty byly schváleny odbornou komisí AVČR, že jsou v souladu se zákonem ČR o ochraně zvířat proti týrání. V době, kdy nebyly dělány žádné pokusy, byli laboratorní potkané umístěni v příručním zvěřinci. Teplota místnosti zvěřince byla  $22 \pm 1$  °C o relativní vlhkosti  $60 \pm 5\%$ , v místnosti byl nastaven střídavý režim světla a tmy měnící se po 12 hodinách (přepínání v 6 hodin ráno a 18 hodin večer). Potravu a vodu měli k dispozici neomezeně, vyjma doby testování. V průběhu experimentu jsme vystavili mladé dospělé potkany 60 dní staré fyzické aktivitě. Tito laboratorní potkané byli outbredního kmene Wistar a pocházeli z chovu Fyziologického ústavu Akademie věd ČR, kde také byly prováděny všechny experimenty. Pokusy byly prováděny ve spolupráci s oddělením Vývojové kardiologie Akademie věd ČR v čele s prof. RNDr. Františkem Kolářem, CSc. Tímto oddělením nám byla poskytnuta běžecká dráha k provádění experimentů.

K výzkumu bylo použito celkem 73 těchto mladých dospělých potkanů, všichni samci. Laboratorní potkani byli rozděleni do 4 skupin. První skupinu training (T) tvořili potkani, kteří běhali 1 hodinu v jeden den, následně měli 1 den pauzu a posléze běhali znovu další 1 hodinu. Hodinu po skončení tohoto druhého běhu jim byl aplikován PTZ, který vyvolává epileptický záchvat. Druhá skupina running (R) vykonávala fyzickou aktivitu pouze 1 hodinu v jeden den a 1 hodinu po skončení běhu byl aplikován PTZ. Třetí skupinu tvořili potkani, kteří běhali 1 hodinu v jeden den a PTZ jim byl aplikován až druhý den, čili 24 hodin po zátěži. Poslední skupinu obsahovala kontrolní zvířata, která nebyla podrobena fyzické aktivitě. U této skupiny byl aplikován PTZ pouze v dávce 60 mg/kg. Všechny místnosti, kde pokusy probíhaly, byly akreditovány pro práci s laboratorními zvířaty.

### 3.2 Intenzita zátěže

Jednotlivé skupiny laboratorních potkanů vždy běžaly 1 hodinu na této běhací dráze, a to rychlostí 5 metrů za 1 minutu (5m/min) po dobu 5 minut a následně zbylých 55 minut rychlostí 10 metrů za 1 minutu (10m/min). Za 1 hodinu všichni jedinci z každé skupiny naběhali přibližně 575 metrů. K tomu, aby byly potkani motivováni běžat po celou dobu, bylo na konci běžeckého pásu umístěno zařízení, kterým neustále probíhal slabý elektrický proud takové intenzity, která potkanům způsobovala nepříjemný pocit, nicméně nepoškozující. Dříve než jsme začali dělat samotné experimenty, byl proveden pilotní pokus na 6 laboratorních potkanech, za účelem vyladění všech atributů tohoto výzkumu.



Obrázek 2 Běhací dráha

### 3.3 Aplikace látek

Mladým dospělým potkanům byl PTZ aplikován vždy po zátěži. Ve dvou případech to bylo vždy přibližně 1 hodinu po zátěži, u jedné skupiny 24 hodin po zátěži a v posledním případě byla aplikována tato látka kontrolním zvířatům. PTZ je látka, která

působením zřejmě na GABA<sub>A</sub> receptory způsobuje jejich zablokování a přispívá tak ke vzniku záchvatů. Studie z roku 1987 ukázala, že PTZ zvyšuje vtok Ca<sup>2+</sup> iontů a Na<sup>+</sup> a oba způsobují depolarizaci neuronu. Protože tyto účinky byly opačné při zablokování Ca<sup>2+</sup> kanálů, došli autoři k závěru, že PTZ působí na Ca<sup>2+</sup> iontový kanál a tím dochází ke ztrátě jeho selektivity a prochází jím i ionty Na<sup>+</sup> (Papp et al., 1987). Tato chemická sloučenina je hojně užívána právě při studiu záchvatů. Laboratorním potkanům byly aplikovány dvě dávky PTZ. První z nich obsahovala 100 mg/kg a druhá 60 mg/kg. Větší dávka byla použita z důvodu, kdyby se ukázal výrazný antikonvulzivní efekt. Menší dávka byla zvolena z důvodu lepší prokazatelnosti případného prokonvulzivního efektu. Aplikace PTZ probíhala v laboratoři na oddělení Vývojové epileptologie Fyziologického ústavu Akademie věd České republiky (AVČR).

### 3.4 Hodnocení

Probíhalo vždy půl hodiny po aplikaci látky zmíněné výše. Hodnocena byla tíže a latence epileptických záchvatů. Latence záchvatů, měřená od podání PTZ do prvních záškubů, byla zaznamenávána v sekundách do předem předtištěného protokolu. Rozlišujeme latenci podle tíže záchvatů na generalizované a minimální klonické záchvaty. Pro zjednodušené hodnocení tíže záchvatů byla využita škála dle Racina (1972). Racine rozlišuje 5 stádií motorického záchvatu:

1. Pohyby čelistí a obličeje
2. Klonus hlavy
3. Klonus přední končetiny
4. Stavění se na zadní (vztyčování)
5. Stavění se na zadní a pád

Od stádia 4 se mluví o postupné sekundární generalizaci. Tato škála se může různě modifikovat detailnějším rozdělením jednotlivých fází, podle různých autorů. Pro záchvaty vyvolané PTZ jsme škálu modifikovali takto:

1. Abnormální pohyby a chování (čenicování)
2. Klonus hlavy
3. Minimální klonický záchvat
4. Generalizovaný klonický záchvat
5. Generalizovaný tonicko-klonický záchvat



Obrázek 3 znázorňuje komponenty motorického záchvatu po korové stimulaci 1-pohyby vousků po skončení stimulace, 2-zavření očí a křeč, 3- záškuby předních končetin, 4-vstávání, 5- klonická aktivita se ztrátou rovnováhy, 6- tonická extenze zadních končetin, 6- krátká perioda imobility před návratem do normálního stavu (Della Paschoa et al, 1997)

### 3.5 Statistické zpracování dat

Námi získaná data byla zpracována ve statistickém programu SigmaStat® a grafy byly vytvořeny v programu Sysstat Usage. Grafy byly následně převedeny z tohoto programu do formátu TIFF. Během zpracování veškerých dat, byly zaznamenány určité odchylky. Pro určení odchylek byla zvolena střední chyba průměru, která byla upřednostněna před standartní směrodatnou odchylkou, z důvodu zahrnutí počtu pozorování.

## 4 VÝSLEDKY

Výsledky experimentu byly hodnoceny z několika hledisek, a to incidence, latence a tíže záchvatu. Jednotlivé skupiny laboratorních potkanů budou popisovány postupně.

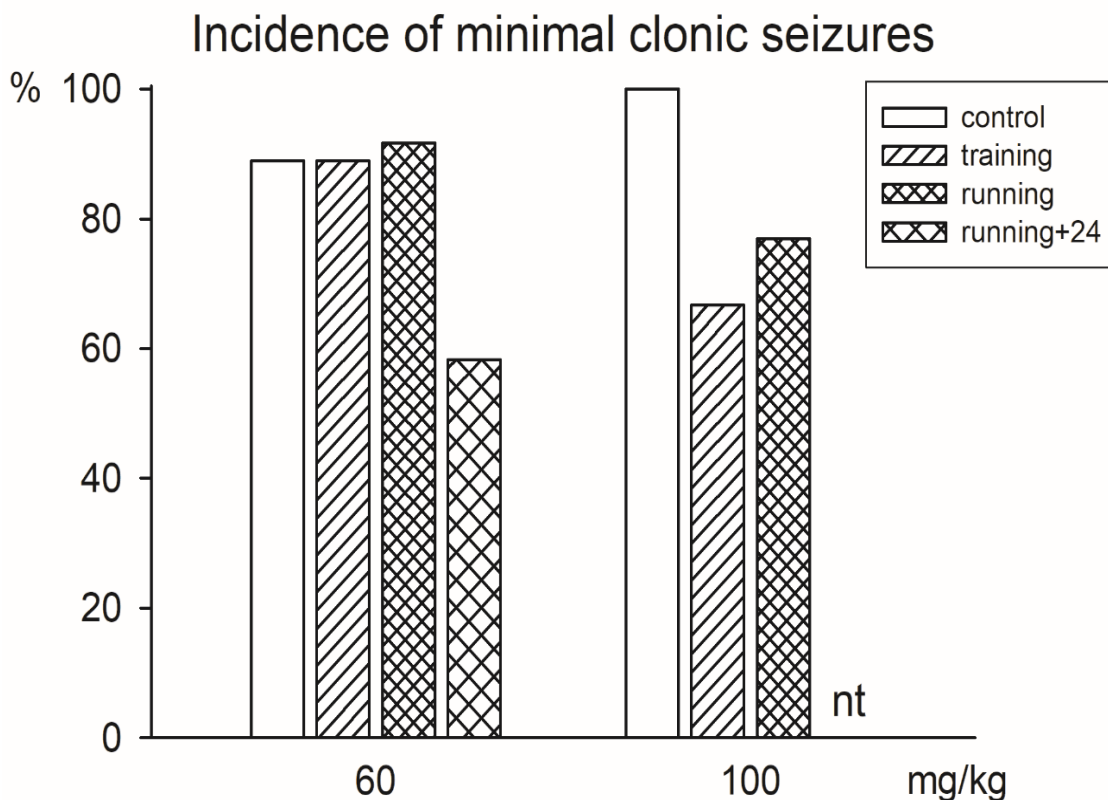
### 4.1 Incidence minimálních klonických záchvatů (obr. 4)

Kontrolní skupina (C) celkem obsahovala 18 laboratorních potkanů. Jedné polovině byl aplikován PTZ v dávce 60 mg/kg, druhé polovině v dávce 100 mg/kg. Skupina, které byla aplikována dávka 60 mg/kg se tedy skládala z devíti potkanů, z nichž u osmi byly zaznamenány minimální klonické záchvaty. U druhé skupiny byly minimální klonické záchvaty zaznamenány u všech devíti potkanů, kterým bylo aplikováno 100 mg/kg PTZ.

Ve skupině T se fyzické aktivity zúčastnilo rovněž 18 potkanů. Zde stejně jako u kontrolní skupiny byla devíti potkanům aplikována látka v dávce 60 mg/kg a zbylým devíti 100 mg/kg. Ve skupině s dávkou 60 mg/kg dosáhlo minimálních klonických záchvatů osm potkanů z devíti a ve druhé skupině, kde byla aplikována dávka 100 mg/kg dosáhlo těchto záchvatů šest potkanů z devíti.

Ve skupině R bylo použito k výzkumu dohromady 25 laboratorních zvířat. Dvanácti potkanům byl aplikován PTZ o dávce 60 mg/kg, zbylým třinácti byl aplikován PTZ o dávce 100 mg/kg. Z první skupiny proběhl minimální klonický záchvat u jedenácti potkanů z dvanácti. Do minimálního klonického záchvatu se u skupiny, které byla podána dávka 100 mg/kg dostalo deset potkanů z třinácti.

Skupině running +24 (R +24) byla aplikována látka pouze v dávce 60 mg/kg. Celkem tato skupina obsahovala 12 laboratorních potkanů. Z tohoto počtu byly u sedmi z nich zaznamenány minimální klonické záchvaty.



Obrázek 4 Incidence minimálních klonických záchvatů. Na ose x vidíme aplikované dávky v mg/kg. Na ose y vidíme incidenci záchvatů v procentech. Jednotlivé skupiny viz vpravo nahoře.

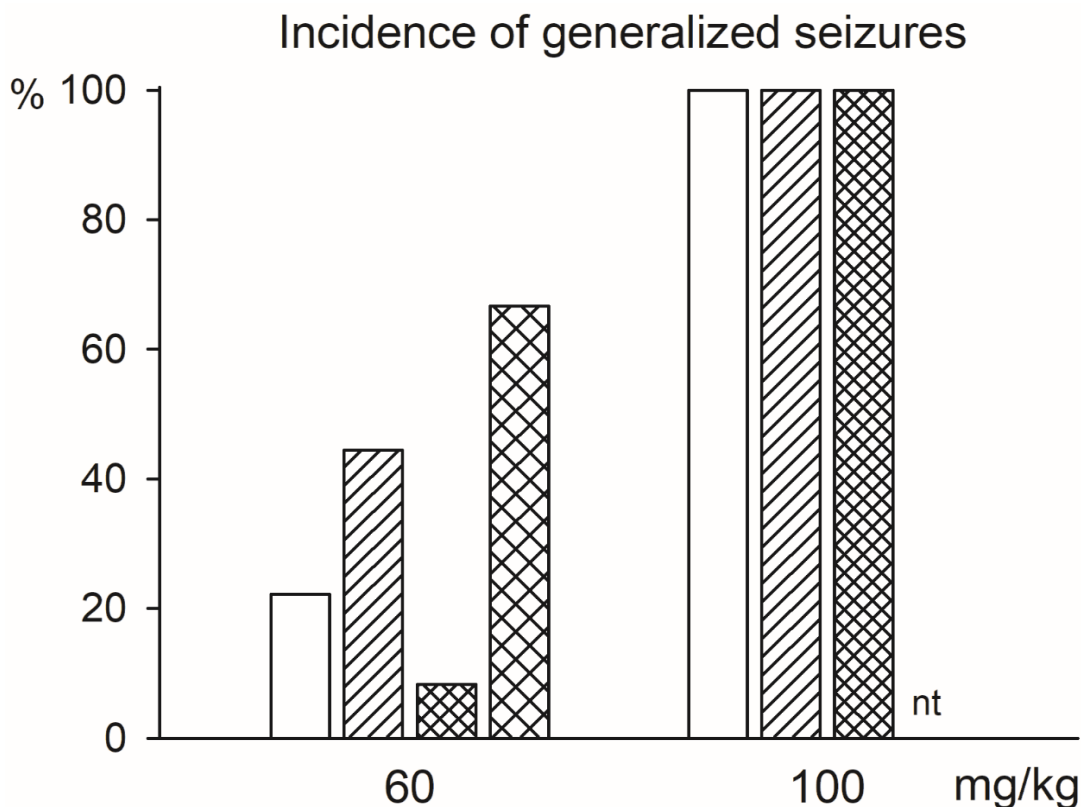
## 4.2 Incidence generalizovaných záchvatů (obr. 5)

U C skupin byl zaznamenán generalizovaný záchvat z celkového počtu devíti potkanů pouze u dvou po aplikaci nižší dávky a u všech potkanů po aplikaci vyšší dávky. Z výše uvedeného vyplývá, že sedm potkanů, kterým byla aplikována nižší dávka, nedosáhlo největší tíže epileptického záchvatu.

U skupiny T byl zaznamenán generalizovaný záchvat u čtyř potkanů z devíti po aplikaci nižší dávky a u devíti potkanů, tedy u všech, kterým byl aplikován PTZ v dávce vyšší.

Ve skupině R byl zaznamenán generalizovaný záchvat u jediného potkana z celkového počtu dvanáct po aplikaci nižší dávky PTZ. Generalizovaný záchvat byl zaznamenán u všech třinácti potkanů, kterým byl aplikován PTZ v dávce vyšší.

Skupině R +24 byla aplikována pouze nižší dávka PTZ. V této skupině se u osmi z dvanácti potkanů objevil generalizovaný záchvat.



Obrázek 5 Incidence generalizovaných záchvatů. Na ose x vidíme dávky aplikované látky vyjádřeny v mg/kg. Na ose y vidíme incidenci záchvatů vyjádřenou v procentech. Označení skupin jako na obrázku 4.

### 4.3 Tíže záchvatů (obr. 6)

U C skupiny potkanů, kterým byl aplikován PTZ v nižší dávce průměrná hodnota tíže záchvatu dosahovala  $3.2 \pm 0.4$ . U druhé skupiny, které byl aplikován PTZ ve vyšší dávce se průměrná hodnota tíže záchvatu rovnala  $5.0 \pm 0.0$ , z čehož vyplývá, že všichni potkani této skupiny přešli do generalizovaného záchvatu.

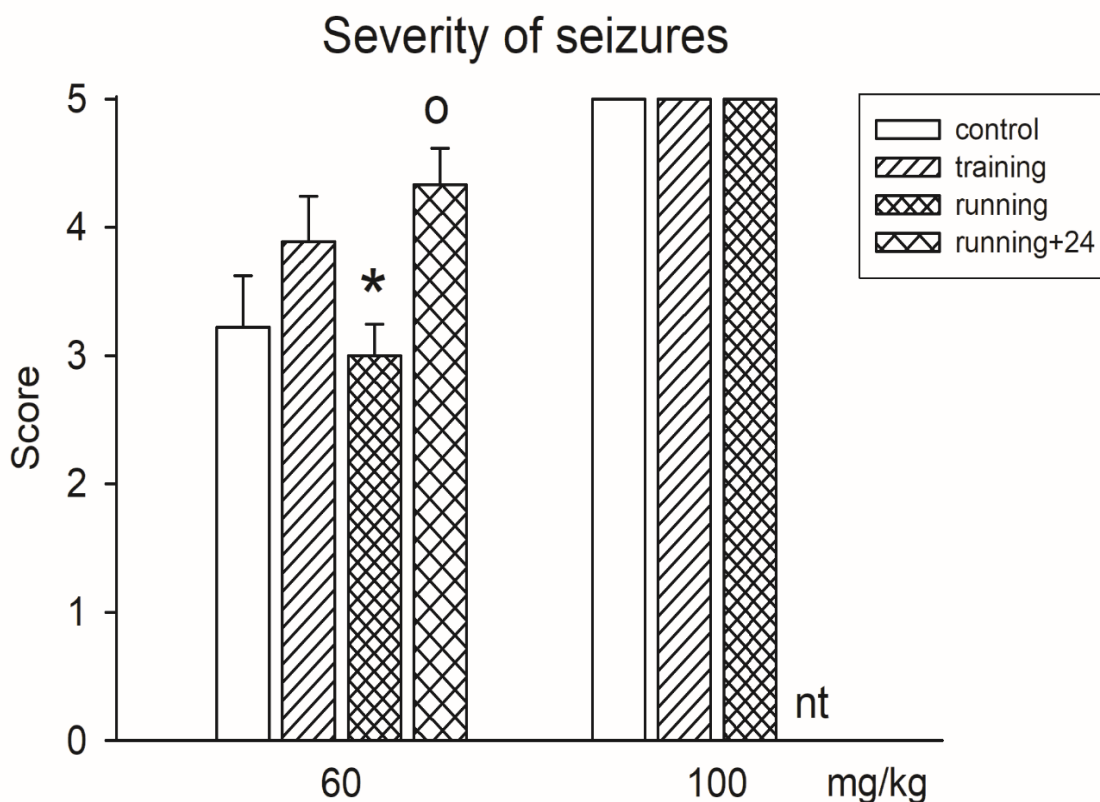
Ve skupině T vypadaly hodnoty následovně. Po aplikaci nižší dávky PTZ byla průměrná tíže záchvatu u potkanů  $3.9 \pm 0.4$ . Po aplikaci vyšší dávky byla průměrná tíže záchvatu, které potkani dosáhli  $5.0 \pm 0.0$ . I zde tedy byla vyšší dávka natolik silná, že u

každého laboratorního potkana náležejícího do této skupiny byl zaznamenán nejvyšší stupeň proběhlého záchvatu.

Ve skupině R se u potkanů, kterým byla aplikována nižší dávka PTZ průměrná hodnota tíže záchvatů rovnala  $3.0 \pm 0.2$  a byla zároveň nejnižší naměřenou hodnotou v porovnání s ostatními skupinami, které obdržely stejnou dávku PTZ. Byl zde také zaznamenán signifikantní rozdíl, zejména mezi skupinami R, T a R +24. U Skupiny potkanů, kterým byla aplikována vyšší dávka PTZ průměrná hodnota tíže záchvatu činila  $5.0 \pm 0.0$ . Tato tíže vykazovala obdobné hodnoty jako u ostatních skupin, kterým byla aplikována stejná dávka této látky.

Skupině R +24 byla aplikována pouze nižší dávka PTZ. Průměrná hodnota tíže záchvatu se rovnala  $4.3 \pm 0.3$ . Tato průměrná tíže záchvatu byla nejvyšší naměřenou hodnotou v porovnání s ostatními skupinami.





Obrázek 6 Tíže záchvatů. Na ose x vidíme hodnoty podaných látek v mg/kg. Na ose y vidíme stupnici na hodnocení tíže záchvatů podle Racina. Hvězdička značí statisticky významný rozdíl proti skupině T a R +24. O znamená statisticky významný rozdíl proti skupině C.

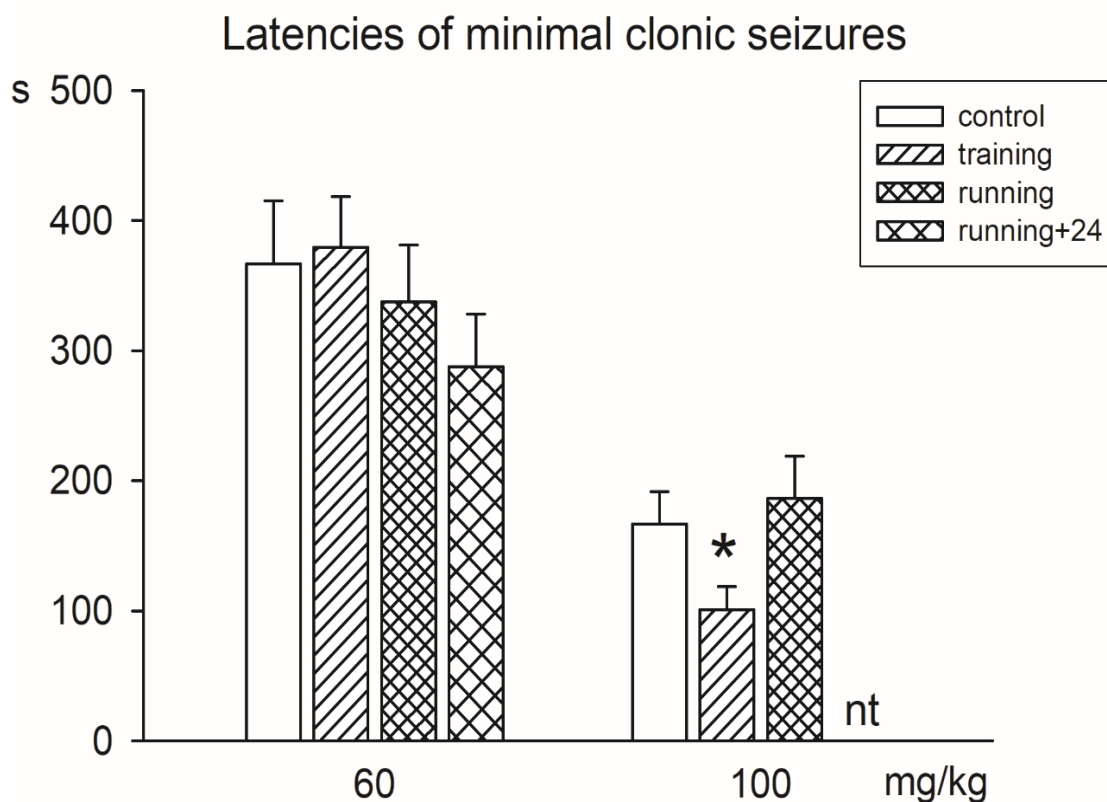
#### 4.4 Latence minimálních klonických záchvatů (obr. 7)

Latence minimálních klonických záchvatů byly měřeny v sekundách. Naměřené hodnoty vypadají následovně. V C skupině byla průměrná doba, za kterou došlo k minimálnímu klonickému záchvatu  $366.9 \pm 48.4$  sekundy u skupiny po aplikaci nižší dávky PTZ. U druhé skupiny, kterým byla aplikována vyšší dávka PTZ tato doba činila  $166.7 \pm 25.2$ .

U skupiny T byly naměřeny tyto hodnoty. Průměrná doba od aplikace PTZ do prvních příznaků minimálního klonického záchvatu trvala u skupiny po aplikaci nižší dávky  $379.4 \pm 39.1$  sekundy. Skupině, které byl aplikován PTZ ve vyšší dávce se průměrná hodnota rovnala  $100.8 \pm 18.0$  sekundy, což znamenalo nejmenší naměřený čas, za který k záchvatu došlo. Byl zde popsán signifikantní rozdíl mezi touto skupinou a ostatními skupinami.

Průměrné časy latencí minimálních klonických dosahovaly u skupiny R následujících hodnot. U skupiny, které byla aplikována nižší dávka PTZ průměrná doba dosáhla hodnoty  $337.7 \pm 43.5$  sekundy. U skupiny po aplikaci vyšší dávky PTZ byl průměrný čas  $186.5 \pm 32.3$ .

U poslední skupiny R +24, které byla aplikována pouze nižší dávka PTZ průměrná doba, kdy došlo k minimálnímu klonickému, činila  $287.9 \pm 40.4$  sekundy a byla zároveň nejnižší naměřenou hodnotou v porovnání s ostatními skupinami. Mezi skupinami, kterým byl aplikován PTZ v nižší dávce jsme nenašli signifikantní rozdíl.



Obrázek 7 Latence minimálních klonických záchvatů. Na ose x nalézáme množství aplikované látky v mg/kg. Na ose y je vyjádřen čas v sekundách (s). Hvězdička značí statisticky významný rozdíl proti skupinám C a R.

#### 4.5 Latence generalizovaných záchvatů (obr. 8)

Latence generalizovaných záchvatů byla rovněž hodnocena u čtyř skupin laboratorních potkanů. První skupinu tvořila C skupina potkanů, kterým byla aplikována nižší a vyšší dávka. Průměrný čas, za který byl pozorován první generalizovaný záchvat

u potkanů po aplikaci nižší dávky, dosahoval  $310.0 \pm 120.0$  sekundy. Potkanům, kterým byla aplikována vyšší dávka se průměrná doba, rovnala  $368.9 \pm 50.0$  sekundy.

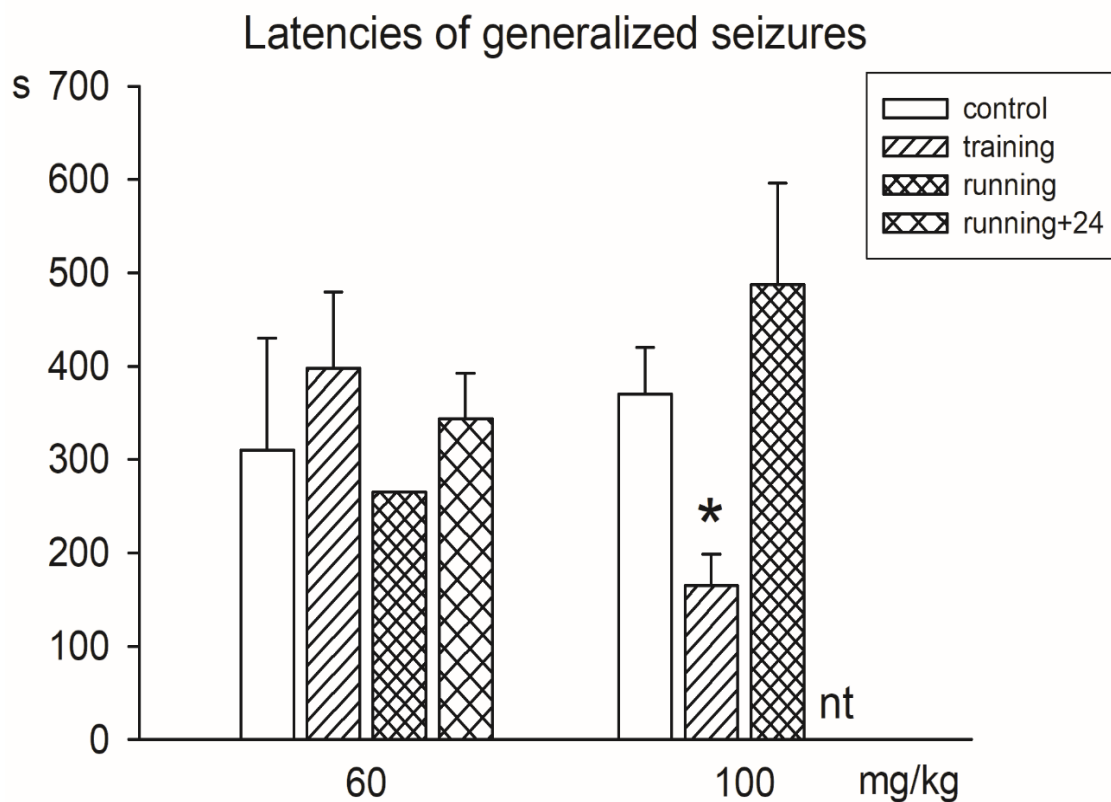
Ve skupině T průměrná doba, za kterou potkani po aplikaci nižší dávky přešli do generalizovaného záchvatu, činila  $397.5 \pm 82.0$  sekundy. U této skupiny se generalizovaný záchvat objevil nejpozději od aplikace PTZ v porovnání s ostatními skupinami. Latence generalizovaného záchvatu u skupiny, kterým byl aplikován PTZ ve vyšší dávce trvala pouze  $165.0 \pm 33.4$  sekundy a byla tak nejnižším zaznamenaným údajem. Byl zde signifikantní rozdíl oproti skupinám C a R.

Latence generalizovaných záchvatů u skupiny R průměrně činila 265.0 sekundy u potkanů, kterým byla aplikována nižší dávka PTZ a  $487.3 \pm 109.0$  sekundy u potkanů, kterým byla aplikována vyšší dávka této látky. Tento čas byl nejvyšší ze všech měřených skupin. U skupiny R, jež byl aplikován PTZ v nižší dávce byl zaznamenán generalizovaný záchvat pouze u jediného potkana, proto zde nebyla zahrnuta střední chyba průměru.

Skupině R +24 byla aplikována látka pouze v nižší dávce PTZ. Průměrný čas, za který se u této skupiny objevil generalizovaný záchvat, činil  $343.8 \pm 48.6$  sekundy.

První námi stanovená hypotéza byla potvrzena pouze částečně, kde u skupiny R při hodnocení tíže záchvatů byl prokázán kladný efekt fyzické aktivity, na rozdíl od ostatních skupin, kde tíže záchvatů dosahovala vyšších hodnot proti skupině C.

Druhá námi stanovená hypotéza byla potvrzena, efekt je závislý na čase po zátěži.



Obrázek 8 Latence generalizovaných záchvatů. Na ose x vidíme podané množství PTZ v mg/kg, Na ose y je vyjádřen čas v sekundách (s). Hvězdička značí statisticky významný rozdíl proti ostatním dvěma skupinám.

## 5 DISKUZE

Snažili jsme se zjistit vliv fyzické aktivity na vznik a tíži záchvatů. V našem experimentu jsme stanovili dvě základní hypotézy. V první uvedené jsme se snažili odpovědět na otázku, zda fyzická aktivita má kladný vliv na vznik a tíži epileptických záchvatů. Tato hypotéza nebyla potvrzena v celém rozsahu. Ve druhé námi stanovené hypotéze šlo o to, zda je efekt fyzické aktivity závislý na čase po zátěži. V tomto případě byla hypotéza potvrzena. Obecně jsme zkoumali účinek fyzické aktivity v krátkodobém časovém horizontu. Dlouhodobý účinek fyzické aktivity zde hodnocen nebyl. K experimentu bylo použito 73 mladých dospělých potkanů rozdělených do několika skupin, ve věku P60, u kterých jsme po fyzické aktivitě aplikovali látku PTZ za účelem vyvolání záchvatu a sledovali jsme tíži a latenci v různých časových odstupech. Látka PTZ byla aplikována ve dvou dávkách, a to 60 a 100 mg/kg.

Z kapitoly výsledků vyplývá, že pohybová aktivita má určitý vliv na tíži a latenci záchvatů, z nichž u některých byl nalezen signifikantní rozdíl. Jednalo se především o tíži záchvatů, kde byl nalezen signifikantní rozdíl mezi skupinou R a R +24 po aplikované dávce 60 mg/kg. Z tohoto výsledku vyplývá, že skupina R dopadla lépe a skupina R +24 hůře v porovnání s C skupinou. Signifikantní rozdíl byl taktéž nalezen ve výsledcích hodnotících latenci jak minimálních klonických, tak generalizovaných záchvatů mezi skupinami R a T, zejména po aplikované dávce 100 mg/kg. Po aplikované dávce 60 mg/kg byla u skupiny T tendence k větší odolnosti k záchvatům.

Při hodnocení incidence generalizovaných záchvatů byl také zaznamenán rozdíl, zejména mezi skupinami R a R +24, nicméně tento nebyl vzhledem k nízkému počtu vzorků statisticky významný. Fyzická aktivita je v souvislosti s epilepsií intenzivně zkoumána, protože jako režimové opatření může doplňovat léčbu některých typů epilepsie, zejména těch, které jsou rezistentní k farmakům. Molekulární podstata jevů vedoucích k ovlivnění epileptických záchvatů po fyzické aktivitě nebyla ještě zcela objasněna.

Nejčastější teorie prvně popsána Goetzem et al. (1967) předpokládá protektivní mechanismus metabolické acidózy na vznik epileptických záchvatů, která je charakterizována zvýšenou hladinou sérového laktátu, sníženým pH. Acidóza vzniká při intenzivní fyzické zátěži. Při této aktivitě stoupá účinnost enzymů, které se podílejí na

tvorbě inhibičního neurotransmiteru GABA a ten se tak v mozkové tkáni objevuje ve zvýšené koncentraci. Tato zvýšená koncentrace GABA následně působí antikonvulzivně. Vliv zvýšené pozornosti a bdělosti se může rovněž podílet na inhibici epileptických záchvatů. Studie prováděná Millerem et al. (1989) demonstrovala, že zablokováním hypotalamických zón souvisejících s pozorností a bděním u potkanů zvýšilo náchylnost k abnormálním epileptiformním aktivitám. U studentů, kteří byli podrobeni různým úkolům, se na EEG prokázala také méně častá epileptiformní aktivita (Guey et al., 1969; Geier, 1971). Endorfiny, jejichž koncentrace stoupá vlivem fyzické zátěže, mohou taktéž působit antikonvulzivně;  $\beta$  endorfiny mají tendenci inhibovat epileptické výboje (Frenk, 1983).

Experimentální studie také ukazují pozitivní efekt fyzické aktivity u zvířat s epilepsií (Arida et al., 1998; Arida et al., 1999; Arida et al., 2003; Arida et al., 2004; Arida et al., 2007). U prvních studií týkajících se efektu fyzické aktivity na vývoj epilepsie, byl užíván kindlingový model epilepsie. Kindling epileptického paroxysmu může být navozen opakovanými stimuly subkonvulzivní intenzity. Tyto stimuly mohou být aplikovány pomocí bipolárních elektrod implantovaných přímo do limbického systému, kam patří amygdala, hippocampus a další struktury. Počáteční stimuly vyvolají pouze fokální paroxysmální aktivitu, která nebývá klinicky patrná. Následné stimulační jsou schopny vyvolat progresivní vývoj záchvatů až do úplné generalizace a spontánního vzniku záchvatů. Obecně se vyvíjejí tyto záchvaty ve fázích od nejlehčího stupně k nejtěžšímu podle Racina. Arida et al. (1998) ve svém výzkumu použili výše zmiňovaný model epilepsie, kde ke stimulaci limbického systému, zejména jeho části amygdaly užili bipolární elektrody. V této studii se snažili zjistit vliv akutní a chronické fyzické aktivity na vývoj kindlingu v amygdale u laboratorních potkanů. Arida a jeho spolupracovníci využili k výzkumu 45 potkanů. Potkani byli náhodně rozděleni do tří skupin po patnácti v každé skupině. První skupina (akutní) byla vystavena aerobní zátěži na běhacím pásu po dobu 40 minut rychlostí 20 m/min s následnou kindlingovou stimulací 1 minutu po skončení zátěže. Druhá skupina (chronická) o stejném počtu potkanů byla podrobena aerobnímu tréninkovému programu. Trénink byl prováděn na běhacím pásu 40 minut rychlostí 20 m/min 7 dní v týdnu po dobu 45 dní. Dále tato skupina po absolvování tréninku podstupovala stejnou fyzickou aktivitu jako skupina akutní s následným kindlingem 1 minutu od ukončení zátěže. Třetí skupina sloužila jako kontrolní. Všechny

skupiny byly stimulovány až do doby dosažení nejtěžšího stupně záchvatu. Celkový počet stimulací potřebných pro dosažení nejtěžšího stupně záchvatu byl statisticky významně vyšší u skupiny (chronická) v porovnání se skupinou (akutní) a kontrolní. Skupiny akutní a chronická také setrvaly delší čas ve stádiu nejlehčího stupně záchvatu (1) a zároveň u nich bylo zaznamenáno kratší trvání následných výbojů v této fázi ve srovnání s kontrolní skupinou. Tato zjištění naznačují, že déletrvající (chronická) aktivita inhibuje v amygdale vyvolání záchvatu kindlingovým mechanismem.

Některé faktory mohou pravděpodobně přispívat k tomuto efektu. Jsou známy studie, které ukazují, že při fyzické zátěži dochází ke zvýšené produkci neurotransmiterů. Studie uvádí, že v průběhu fyzické zátěže dochází k vzestupu hladiny noradrenalinu. (Brown a Van Huss, 1973; De Castro a Duncan, 1985). Je dobře známo, že noradrenalin má tonicky inhibující účinek na vývoj kindlingu, (Westerberg et al., 1984). Bortolotto a Cavalheiro (1986) zjistili, že deplece noradrenalinu indukují pomocí DSP-4 propagaci epileptiformní aktivity a ovlivňuje rychlost kindlingu v oblasti hippokampu. Ačkoliv většina těchto studií dává do souvislosti vliv mozkového noradrenergického systému na vývoj kindlingu, Welsh a Gold (1984) ukázali, že jednorázově aplikovaná intraperitoneální injekce epinefrinu 30 minut nebo 24 hodin před prvním pokusem dokázala zmírnit vývoj záchvatů, což naznačuje, že endogenní periferní katecholaminy mohou hrát významnou roli v regulaci epileptogeneze, alespoň po dobu několika dnů. Kromě toho výsledky naznačují, že akutní epizoda vysokých hladin epinefrinu v plazmě může mít za následek trvalou modifikaci funkce mozku.

V další studii Arida et al. (1999) zkoumali vliv fyzického cvičení na výskyt záchvatů u modelu epilepsie temporálního laloku u potkanů. K tomu využili pilokarpinový model epilepsie. K hodnocení vlivu aerobního tréninkového programu na frekvenci záchvatů bylo použito celkem 29 potkanů, kteří byli kontinuálně monitorováni 24 hodin denně po dobu 135 dnů po prvním spontánním záchvatu. Tito potkani byli rozděleni do tří skupin. První skupina byla podrobena aerobnímu fyzickému tréninku (tréninková skupina) na běhacím pásu a obsahovala 14 zvířat. Druhá skupina (falešná) byla tvořena 7 potkany a byla držena na běhacím pásu po stejný čas jako tréninková skupina, nicméně tato skupina nebyla podrobena fyzické zátěži. Třetí skupina sloužila jako kontrolní a tvořilo ji dohromady 8 zvířat. Chování u zvířat bylo pozorováno ve třech obdobích, kde každé trvalo 45 dní. První období bylo použito k určení počtu záchvatů

před fyzickým tréninkovým programem. Druhá perioda byla použita pro určení počtu záchvatů v průběhu fyzického tréninkového programu. Ve třetím období byla analyzována frekvence záchvatů po absolvování fyzického tréninkového programu. Průměrná frekvence záchvatů u kontrolní a falešné skupiny významně stoupala mezi prvním a druhým obdobím a mezi prvním a třetím obdobím, zatímco u tréninkové skupiny se frekvence záchvatů výrazně nelišila v průběhu těchto tří period. Když byly tyto tři periody u výše zmíněných skupin analyzovány společně, tak bylo zaznamenáno významné snížení frekvence záchvatů u tréninkové skupiny v porovnání s kontrolní a falešnou skupinou během období fyzického tréninkového programu.

V další studii se Arida et al. (2003) zabývali dalším možným vlivem, který by mohl ovlivnit míru výskytu záchvatů u potkanů po proběhlé zátěži a mohl tak přispět k objasnění tohoto problému. V experimentu se snažili dokázat, zda a jakým způsobem fyzický trénink modifikuje funkční aktivitu mozku u potkanů s epilepsií. V tomto experimentu byla hodnocena výše lokálního mozkového metabolického obratu glukózy ( $LCMR_{glu}$ ) ve 39 mozkových oblastech.  $LCMR_{glu}$  byla měřena pomocí kvantitativní metody využívající 2-deoxyglukózu. Změny  $LCMR_{glu}$  byly u trénovaných potkanů s epilepsií hodnoceny v mezizáchvatovém období, jelikož u většiny zvířat je nejvíce záchvatů patrných v klidovém období a ne v průběhu zátěže. Hypotézy, že potkani budou vykazovat výrazné metabolické změny v průběhu interiktální periody nebyly potvrzeny. Zvýšení  $LCMR_{glu}$  v mezizáchvatovém období bylo pozorováno ve sluchovém kortexu a v colliculus inferior u trénovaných potkanů s epilepsií ve srovnání s netrénovanými potkany trpícími záchvaty. Ačkoli po fyzickém tréninku nebyly pozorovány významné změny, cvičením se přeci jen v několika oblastech mozku zvýšil  $LCMR_{glu}$  u potkanů s epilepsií. Vissing et al. (2016) pozorovali zvýšené využití glukózy sluchovým a zrakovým kortexem v průběhu cvičení, z čehož vyplývá, že tyto změny samy o sobě přímo nesouvisely s vykonáváním fyzické aktivity, ale byla při ní zaznamenána zvýšená mentální aktivita v porovnání se skupinou potkanů nacházejících se v klidové fázi. Poněvadž je k vykonávání fyzické aktivity potřebný určitý stupeň bdělosti, mohla by se zvýšená pozornost a vigilita pozorována během cvičení podílet na redukci počtu záchvatů (Kuijer, 1980). Přestože tyto změny byly pozorovány v klidu, zvýšený metabolický obrat v těchto strukturách by mohl vysvětlovat snížený počet záchvatů u trénovaných potkanů s epilepsií. Výše uvedené poznatky korespondují se zjištěním Millera et al. (1989)



Většina studií sledujících elektrickou aktivitu mozku pomocí EEG prokázala vymizení abnormálních elektrických výbojů kůry mozkové u většiny pacientů v průběhu cvičení. Tyto abnormální elektrické výboje se však znovu objevily v klidové fázi (Kuijer, 1980; Goetze et al., 1967). Goetze et al. (1967) ve své studii pozorovali abnormální elektrické výboje mozku u 13 pacientů. Během klidové fáze byly tyto abnormální výboje zaznamenány u všech, v průběhu cvičení u většiny z nich vymizely. Podobně Horyd et al. (1981) pozorovali u 43 svých pacientů provádějících fyzickou aktivitu na cyklickém ergometru tyto změny. Ke stejnému závěru došli také ve svém výzkumu Nakken et al. (1997)

Mnoho studií prokázalo vztah mezi cvičením a frekvencí záchvatů u lidí trpících epilepsií a ukázalo, že fyzická aktivita buď snižuje počet záchvatů, nebo nemění jejich frekvenci. V jedné z těchto studií Nakken et al. (1990) sledovali 21 osob (11 žen a 10 mužů ve věku 18-39 let) s nekontrolovanou epilepsií po dobu 4 týdenního intenzivního fyzického tréninkového programu, ve kterém pacienti cvičili 3 × denně po dobu nejméně 45 minut 6 × v týdnu. Minimální intenzita cvičení byla 60 %  $VO_{2max}$ . Cvičením došlo ke značnému zvýšení  $VO_{2max}$ . Průměrná frekvence záchvatů byla porovnávána v období dva týdny před a dva týdny po absolvování tréninkového programu. Nebyl zde nalezen významný rozdíl ve frekvenci záchvatů, ale byly pozorovány značné změny mezi pacienty. Pouze u šesti z nich se objevil záchvat během cvičení. Výskyt neměl žádný vztah k typu záchvatu a způsobu vykonávané aktivity. Ze studie vyplývá, že fyzická aktivita obecně nepředstavuje významný faktor vyvolávající záchvaty. Podobně jiná studie neshledala změny ve frekvenci záchvatů u 21 pacientů podrobených měsíčnímu intenzivnímu tréninkovému programu (Gerrans, 1992).

V jiné studii provedené Nakkenem (1999) byly porovnávány pohybové návyky mezi dospělými trpících epilepsií a běžnou populací. Ukázalo se, že u více než poloviny pacientů nebyly přítomny záchvaty v průběhu cvičení. Pouze u dvou procent byly přítomny opravdové záchvaty vyvolané fyzickou aktivitou. Osmdesát procent pacientů, kteří měli zkušenosti se záchvaty v souvislosti se cvičením, tvrdilo, že záchvaty by mohly být přisuzovány fyzické aktivitě s vysokou intenzitou, a že míčové hry, jogging a turistika u nich patřily mezi aktivity nejčastěji spojené se záchvaty. Třicet šest procent pacientů tvrdilo, že pravidelná fyzická aktivita přispěla k lepší kontrole záchvatů. Navíc k tomu Korczyn (1979) ve své studii ukázal, že pouze 5 z 250 pacientů trpících záchvaty ve věku

10 a více let pod jeho dohledem dostalo záchvat při participaci ve sportu. Bylo by dobré v dalším výzkumu ověřit, proč se u těchto pacientů záchvaty objevují a u ostatních ne, zda to má nějakou souvislost s typem epilepsie a jaké faktory toto ovlivňují.

Eriksen et al. (1994) sledovali 15 žen s farmakologicky špatně ovlivnitelnou epilepsií, které prováděly aerobní dancing se silovým cvičením a protahováním po dobu patnácti týdnů, 60 minut 2 × týdně. Frekvence záchvatů byla pozorována 3-7 měsíců před intervencí, v průběhu intervence, a 3 měsíce po intervenci. Léky a další známé faktory ovlivňující záchvaty byly užívány s co největší možnou pravidelností. Frekvence záchvatů byla významně redukována v době intervence. Cvičení také vedlo ke snížení subjektivních příznaků únavy, svalových bolestí a poruch spánku. Protože většina pacientek v době po intervenci nebyla schopna nadále pokračovat ve cvičení, nebylo tak možné udržet efekt tohoto cvičení. Autoři se domnívají, že patnáct týdnů je příliš krátká doba na jakoukoliv změnu životního stylu.

Berney et al. (1981) zjistili, že inhibiční účinky převažují u většiny pacientů s epilepsií během cvičení, přičemž u menšiny z nich jsou epileptické výboje aktivovány v průběhu zátěže a v období zotavení po cvičení. Jsou známy případy, kdy se fyzická aktivita podílela na vzniku záchvatů. Korczyn (1979) publikoval pět takových případů. V jednom z nich se jednalo o běžce na dlouhé vzdálenosti, který měl záchvat při jednom ze závodů. O tři měsíce později za podobných okolností došlo k druhému záchvatu. Jakmile se běžec vzdal aktivity tohoto typu, záchvaty u něj vymizely. Domnívám se na základě dalších studií, že tyto záchvaty mohly být vyvolány například hyponatrémií, hypertermií či dalšími jevy, které mohou být touto aktivitou způsobeny. Navíc Lishman et al. (1963) hlásili sedm případů, kdy záchvaty byly vyvolány pohybovou aktivitou. Tři z těchto pacientů měli první zkušenost se záchvatem právě v průběhu fyzické aktivity, mezi kterou se řadil hokej a kriket. Ostatní poznamenali, že k záchvatu došlo až v době odpočinku nějakou dobu po zátěži, například při rychlém vstávání ze židle nebo při otáčení v posteli. Mimo toho jsou známy ještě jiné faktory, které by mohly působit jako spouštěč záchvatů. Soga (1987) zjistil, že fyzická únava byla u lidí s epilepsií spojena se zvýšenou frekvencí záchvatů. Sportovní disciplíny mohou vést k oběma typům únavy, k fyzické a svalové. Také přetrénování a prolongovaná fyzická práce může u mladých sportovců způsobovat změny na EEG, aniž by muselo dojít k záchvatu (Van Linschoten et al., 1990). Také vyčerpávající aktivity jako je maraton, triatlon a ultra maraton mohou

indukovat záchvaty prostřednictvím stresu, hyperventilace, únavy a spánkové deprivace (Cordova, 1993). Navíc dlouhodobé aerobní cvičení může narušovat metabolickou rovnováhu. Například hypoglykémie se nezhledka objevuje při déletrvajícím lačnění a prolongované aerobní aktivitě. Glukóza totiž pomáhá udržovat elektrický membránový potenciál nervových buněk. Pokud je tato rovnováha narušena může docházet k záchvatům (McLaurin, 1973).

Když naše výsledky shrneme, vychází nám, že fyzická aktivita má zřejmě příznivý efekt na tlumení záchvatů těsně (několik málo hodin) po zátěži, zatímco v případě hodnocení tíže a latence po aplikaci 100 mg/kg 24 hodin po zátěži se ukázalo, že fyzická aktivita má spíše opačný efekt. V závislosti na výše uvedených studiích usuzujeme možný antikonvulzivní účinek metabolické acidózy, zvýšené hladiny laktátu, endorfinů a katecholaminů, který se zřejmě s největší pravděpodobností uplatňuje těsně po zátěži. Zatímco u skupiny T a R +24 se mohla na snížené schopnosti odolávat záchvatům podílet více fyzická a svalová únava, která mohla být způsobena zřejmě sníženou adaptibilitou organismu vůči zátěži. Výsledky mohou posloužit k dalšímu výzkumu, ve kterém by bylo potřeba zaměřit na hodnocení dlouhodobějšího vlivu fyzické aktivity na vznik a tíži záchvatů, za účelem navození vzniku adaptace u laboratorních potkanů. Dále by bylo potřeba výzkum provádět na více vzorcích, tak aby byly výsledky co nejlépe reprodukovatelné. Jelikož existuje mnoho typů epilepsie, mohlo by být další bádání v této oblasti zaměřeno na hodnocení vlivu fyzické aktivity v souvislosti s určitými typy epilepsie. Do úvahy také přichází změna intenzity zatížení, popřípadě celkový čas strávený fyzickou aktivitou.

## ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo zhodnotit vliv fyzické aktivity na vznik a tíži epileptických záchvatů u mladých dospělých potkanů.

Pro výzkum bylo použito 73 laboratorních potkanů, kteří byli rozděleni do několika skupin podle charakteru zátěže a velikosti dávky PTZ. PTZ byl aplikován subkutánně ve dvou dávkách, 60 mg/kg a 100 mg/kg. K vykonávání fyzické aktivity byl použit běhací pás. Po dobu 30 minut po aplikaci PTZ byly hodnoceny: tíže záchvatů a doba za kterou se záchvaty objevily. K hodnocení tíže záchvatů byla použita škála podle Racina. Tíže byla hodnocena vizuálně.

Výsledky byly porovnávány s kontrolní skupinou, která dostala jenom PTZ. Mezi jednotlivými skupinami byly zjištěny rozdíly, ale vzhledem k tomu, že nebyla dosažena hladina významnosti, nebylo možné u všech vyvodit prokazatelné závěry. Podařilo se nám prokázat, že ihned po zátěži došlo k poklesu výskytu epileptických záchvatů. U ostatních skupin jsme nedokázali určit signifikantní rozdíl. Výsledky také nebyly jednoznačně prokazatelné vzhledem k nízkému počtu sledovaných vzorků.

Vliv fyzické zátěže na výskyt epileptických záchvatů je vhodným tématem pro další výzkum, zejména v případě dlouhodobé zátěže a dlouhodobého tréninku.

## REFERENCE

- ALBRECHT, H. Endorphines, sport, and epilepsy : getting fit or having one. *Journal*. 1986, **1986**(N Z Med J 99), 915.
- ALTMAN, Joseph a Kiran SUDARSHAN. Postnatal development of locomotion in the laboratory rat. *Animal Behaviour* [online]. 1975, **23**, 896-920 [cit. 2018-10-11]. DOI: 10.1016/0003-3472(75)90114-1. ISSN 00033472. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0003347275901141>
- AMBLER, Z. *Základy neurologie*. 2011. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-794-3.
- ARIDA, R, M DASILVAFERNANDES, F SCORZA, S PRETI a E CAVALHEIRO. Physical training does not influence interictal LCMRglu in pilocarpine-treated rats with epilepsy. *Physiology & Behavior* [online]. 2003, **79**(4-5), 789-794 [cit. 2019-02-24]. DOI: 10.1016/S0031-9384(03)00204-X. ISSN 00319384. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003193840300204X>
- ARIDA, Ricardo Mario, Andrea DE JESUS VIEIRA a Esper Abrão CAVALHEIRO. Effect of physical exercise on kindling development. *Epilepsy Research* [online]. 1998, **30**(2), 127-132 [cit. 2019-02-24]. DOI: 10.1016/S0920-1211(97)00102-2. ISSN 09201211. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920121197001022>
- ARIDA, Ricardo Mario, Emilio Rafael Garrido SANABRIA, Andre Cesar DA SILVA, Leonardo Coutinho FARIA, Fulvio Alexandre SCORZA a Esper Abrão CAVALHEIRO. Physical training reverts hippocampal electrophysiological changes in rats submitted to the pilocarpine model of epilepsy. *Physiology & Behavior* [online]. 2004, **83**(1), 165-171 [cit. 2019-02-24]. DOI: 10.1016/j.physbeh.2004.08.008. ISSN 00319384. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938404003385>
- ARIDA, Ricardo Mario, Carla Alessandra SCORZA, Fulvio Alexandre SCORZA, Sergio GOMES DA SILVA, Maria DA GRAÇA NAFFAH-MAZZACORATTI a Esper Abrão CAVALHEIRO. Effects of different types of physical exercise on the staining of parvalbumin-positive neurons in the hippocampal formation of rats with epilepsy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* [online]. 2007, **31**(4), 814-822 [cit. 2019-02-24]. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.01.021. ISSN 02785846. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584607000280>

ARIDA, Ricardo Mario, Fulvio Alexandre SCORZA, Neide Ferreira DOS SANTOS, Clovisde Araujo PERES a Esper Abrão CAVALHEIRO. Effect of physical exercise on seizure occurrence in a model of temporal lobe epilepsy in rats. *Epilepsy Research* [online]. 1999, **37**(1), 45-52 [cit. 2019-02-24]. DOI: 10.1016/S0920-1211(99)00032-7. ISSN 09201211. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920121199000327>

ARIDA, Ricardo M, Esper A CALVALHEIRO, Antonio C DA SILVA a Fulvio A SCORZA. Physical Activity and Epilepsy: Proven and Predicted Benefits. *Sports Medicine*. 2008, **2008**(38 (7)), 607-615.

BENNETT, Donald. Sports and Epilepsy: to Play or Not to Play. *Seminars in Neurology* [online]. 1981, **1**(04), 345-357 [cit. 2018-11-27]. DOI: 10.1055/s-2008-1063912. ISSN 0271-8235. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2008-1063912>

BENNETT, HT, T WAGNER a A FIELDS. Acute hyponatremia and seizures in an infant after a swimming lesson. *Pediatrics*. 1983, **1983**(72), 125-7.

BERNEY, T P, J W OSSELTON, I KOLVIN a M J DAY. Effect of discotheque environment on epileptic children. *BMJ* [online]. 1981, **282**(6259), 180-182 [cit. 2019-03-02]. DOI: 10.1136/bmj.282.6259.180. ISSN 0959-8138. Dostupné z: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.282.6259.180>

BISWAS, R, R PARAJULI a L NAIK. A conscientious hypertensive who had seizures after a trek. *Int J Clin Pract*. 2003, **2003**(57 (5)), 449-50.

BORON, Walter F. a Emile L. BOULPAEP. *Medical physiology: a cellular and molecular approach*. Updated 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, c2012. ISBN 978-1-4377-1753-2.

BORTOLOTTO, Zuner A. a Esper A. CAVALHEIRO. Effect of DSP4 on hippocampal kindling in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* [online]. 1986, **24**(3), 777-779 [cit. 2019-02-25]. DOI: 10.1016/0091-3057(86)90591-5. ISSN 00913057. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0091305786905915>

BOUCHARLAT, J, A MAITRE a J LEDRU. Sport et epilepsie de l'enfant. *Ann Med—Psychol*. 1973, **1973**(131), 392-401.

BROWN, B S a W VAN HUSS. Exercise and rat brain catecholamines. *Journal of Applied Physiology* [online]. 1973, **34**(5), 664-669 [cit. 2019-02-25]. DOI: 10.1152/jappl.1973.34.5.664. ISSN 8750-7587. Dostupné z: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1973.34.5.664>

BROWN, Jonathon D. a Judith M. SIEGEL. Exercise as a buffer of life stress: A prospective study of adolescent health. *Health Psychology* [online]. 1988, **7**(4), 341-353 [cit. 2018-12-02]. DOI: 10.1037//0278-6133.7.4.341. ISSN 0278-6133. Dostupné z: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0278-6133.7.4.341>

CANTU, Robert C. EPILEPSY AND ATHLETICS. *Clinics in Sports Medicine* [online]. 1998, **17**(1), 61-69 [cit. 2018-12-01]. DOI: 10.1016/S0278-5919(05)70061-2. ISSN 02785919. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278591905700612>

CLANCY, B, R.B DARLINGTON a B.L FINLAY. Translating developmental time across mammalian species. *Neuroscience* [online]. 2001, **105**(1), 7-17 [cit. 2018-10-11]. DOI: 10.1016/S0306-4522(01)00171-3. ISSN 03064522. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452201001713>

CLARAC, François, Laurent VINAY, Jean-René CAZALET, Jean-Claude FADY a Marc JAMON. Role of gravity in the development of posture and locomotion in the neonatal rat. *Brain Research Reviews* [online]. 1998, **28**(1-2), 35-43 [cit. 2018-10-11]. DOI: 10.1016/S0165-0173(98)00024-1. ISSN 01650173. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165017398000241>

CORBITT, Richard W. Epileptics and Contact Sports. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* [online]. 1974, **229**(7), 820-1 [cit. 2018-12-02]. DOI: 10.1001/jama.1974.03230450054030. ISSN 0098-7484. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1974.03230450054030>

CORDOVA, F. Epilepsy and sport. *Australian Family Physician*. 1993, **1993**(22 (4), 558-62.

DE CASTRO, John M. a Gary DUNCAN. Operantly conditioned running: Effects on brain catecholamine concentrations and receptor densities in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* [online]. 1985, **23**(4), 495-500 [cit. 2019-02-25]. DOI: 10.1016/0091-3057(85)90407-1. ISSN 00913057. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0091305785904071>

DELLA PASCHOA, O.E, M.R KRUK, R.A VOSKUYL a M DANHOF. Effects of repeated seizure induction on seizure activity, post-ictal and interictal behavior. *Brain Research* [online]. 1998, **814**(1-2), 199-208 [cit. 2018-12-27]. DOI: 10.1016/S0006-8993(98)01099-3. ISSN 00068993. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899398010993>

DESTEXHE, A., A. BABLOYANTZ a T.J. SEJNOWSKI. Ionic mechanisms for intrinsic slow oscillations in thalamic relay neurons. *Biophysical Journal* [online]. 1993, **65**(4), 1538-1552 [cit. 2018-12-02]. DOI: 10.1016/S0006-3495(93)81190-1. ISSN 00063495. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006349593811901>

- DUBOW, Jordan S a James P KELLY. Epilepsy in Sports and Recreation. *Sports Medicine* [online]. 2003, **33**(7), 499-516 [cit. 2018-11-27]. DOI: 10.2165/00007256-200333070-00003. ISSN 0112-1642. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.2165/00007256-200333070-00003>
- ERIKSEN, Hege R., Bjorn ELLERTSEN, Hilde GRONNINGSÆTER, Karl Otto NAKKEN, Yngve LOYNING a Holger URSIN. Physical Exercise in Women with Intractable Epilepsy. *Epilepsia* [online]. 1994, **35**(6), 1256-1264 [cit. 2019-03-02]. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb01797.x. ISSN 0013-9580. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1157.1994.tb01797.x>
- FRANĚK, Miloslav, Šimon VACULÍN a Richard ROKYTA. *Fyziologie a klinická fyziologie: principy a praktická cvičení*. Praha: R.B.C., 2009. Medicína (R.B.C.). ISBN 978-80-254-5409-1.
- FRENCH, JK. Hypoglycaemia—induced seizures following a marathon. *NZ Med J*. 1983, **1983**(96), 407.
- FRENK, Hanan. Pro- and anticonvulsant actions of morphine and the endogenous opioids: Involvement and interactions of multiple opiate and non-opiate systems. *Brain Research Reviews* [online]. 1983, **6**(2), 197-210 [cit. 2019-02-24]. DOI: 10.1016/0165-0173(83)90039-5. ISSN 01650173. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0165017383900395>
- GATES, John R. Epilepsy and Sports Participation. *The Physician and Sportsmedicine* [online]. 2016, **19**(3), 98-104 [cit. 2018-12-01]. DOI: 10.1080/00913847.1991.11702170. ISSN 0091-3847. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00913847.1991.11702170>
- GEHLERT, Sarah. Perceptions of Control in Adults with Epilepsy. *Epilepsia* [online]. 1994, **35**(1), 81-88 [cit. 2018-12-02]. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02915.x. ISSN 0013-9580. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02915.x>
- GEIER, S. A Comparative Tele-EEG Study of Adolescent and Adult Epileptics. *Epilepsia* [online]. 1971, **12**(3), 215-223 [cit. 2019-02-24]. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1971.tb04929.x. ISSN 0013-9580. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1157.1971.tb04929.x>
- GEISLER, H.C., J. WESTERGA a A. GRAMBSBERGEN. Development of posture in the rat. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 1993, **1993**(53 (4)), 517-523.
- GERRANS, C. Don't rule out sports for epileptics. *Aust Dr Weekly*. 1992, **1992**(Feb 7), 64.



- GIBBS, F. A., Denis WILLIAMS a E. L. GIBBS. MODIFICATION OF THE CORTICAL FREQUENCY SPECTRUM BY CHANGES IN CO<sub>2</sub>, BLOOD SUGAR, AND O<sub>2</sub>. *Journal of Neurophysiology* [online]. 1940, **3**(1), 49-58 [cit. 2018-12-01]. DOI: 10.1152/jn.1940.3.1.49. ISSN 0022-3077. Dostupné z: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/jn.1940.3.1.49>
- GINSBERG, L. *Neurology*. 2010. UK: Blackwell Publishing, 2010. ISBN 978-1-4051-7722-1.
- GOTZE, W, ST KUBICKI a M MUNTER. Effect of physical exercise on seizure threshold. *Journal*. 1967, **1967**(28), 664- 7.
- GREIST, John H., Marjorie H. KLEIN, Roger R. EISCHENS, John FARIS, Alan S. GURMAN a William P. MORGAN. Running as treatment for depression. *Comprehensive Psychiatry* [online]. 1979, **20**(1), 41-54 [cit. 2018-12-02]. DOI: 10.1016/0010-440X(79)90058-0. ISSN 0010440X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0010440X79900580>
- GUEY, J., M. BUREAU, C. DRAVET a J. ROGER. A Study of the Rhythm of Petit Mai Absences in Children in Relation to Prevailing Situations: The Use of EEG Telemetry during Psychological Examinations, School Exercises and Periods of Inactivity. *Epilepsia* [online]. 1969, **10**(4), 441-451 [cit. 2019-02-24]. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1969.tb06140.x. ISSN 0013-9580. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1157.1969.tb06140.x>
- HORYD, W. Exercise effect on seizure discharges in epileptics. *Neurol Neurochir Pol*. 1981, **1981**(5-6), 545 - 552.
- JALAVA, Merja a Matti SILLANPAA. Physical Activity, Heath-Related Fitness, and Health Experience in Adults with Childhood-Onset Epilepsy: A Controlled Study. *Epilepsia* [online]. 1997, **38**(4), 424-429 [cit. 2018-12-02]. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01731.x. ISSN 0013-9580. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01731.x>
- J. BAKER, Henry, Russell J. LINDSEY a Steven H. WEISBROTH. *The Laboratory rat*. 1979. New York: Academic Press, 1979. ISBN 0-12-074-901-7.
- KANDEL, Eric R., ed. *Principles of neural science*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Medical, c2013. ISBN 978-0-07-139011-8.
- KOLÁŘ, Pavel. *Rehabilitace v klinické praxi*. Praha: Galén, c2009. ISBN 97880-7262-657-1.
- KOMÁREK, Vladimír a Alena ZUMROVÁ. *Dětská neurologie: vybrané kapitoly*. 2. vyd. Praha: Galén, c2008. ISBN 978-80-7262-492-8.
- KORCZYN, AD. Participation of epileptic patients in sports. *J Sports Med*. 1979, **1979**(19), 195-198.

KUIJER, A. Epilepsy and exercise, electroencephalographical and biochemical studies. *Journal*. 1980, **1980**(Xth Epilepsy International Symposium), 543.

LISHMAN, WA, CA SYMONDS a CW WHITTY. Seizures induced by movement. *Brain*. 1963, **1963**(85), 51-59.

LIVINGSTON, Samuel a Wulfred BERMAN. Participation of the epileptic child in contact sports. *The Journal of Sports Medicine* [online]. 2016, **2**(3), 170-174 [cit. 2018-12-02]. DOI: 10.1177/036354657400200307. ISSN 0090-4201. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/036354657400200307>

MCCORMICK, D A a H C PAPE. Noradrenergic and serotonergic modulation of a hyperpolarization-activated cation current in thalamic relay neurones. *The Journal of Physiology* [online]. 1990, **431**(1), 319-342 [cit. 2018-12-02]. DOI: 10.1113/jphysiol.1990.sp018332. ISSN 00223751. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.1990.sp018332>

MCLAURIN, Robert L. Epilepsy and Contact Sports. *JAMA* [online]. 1973, **225**(3), 285-287 [cit. 2019-03-03]. DOI: 10.1001/jama.1973.03220300041009. ISSN 0098-7484. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1973.03220300041009>

MCLAURIN, Robert L. Epilepsy and Contact Sports. *JAMA* [online]. 1973, **225**(3), 285-287 [cit. 2018-12-01]. DOI: 10.1001/jama.1973.03220300041009. ISSN 0098-7484. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1973.03220300041009>

MILLER, John W., Clara M. HALL, Katherine D. HOLLAND a James A. FERRENDELLI. Identification of a Median Thalamic System Regulating Seizures and Arousal. *Epilepsia* [online]. 1989, **30**(4), 493-500 [cit. 2019-02-24]. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05331.x. ISSN 0013-9580. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05331.x>

MUMENTHALER, M, H MATTLE a E TAUB. *Neurology*. 2004. Germany: Thieme Publishing Group, 2004. ISBN 1-58890-045-2.

NÁHLOVSKÝ, Jiří. *Neurochirurgie*. Praha: Galén, c2006. ISBN 80-7262-319-2.

NAKKEN, Karl O., Alvild LOYNING, Tone LOYNING, Gunvor GLOERSEN a Pal G. LARSSON. Does Physical Exercise Influence the Occurrence of Epileptiform EEG Discharges in Children?. *Epilepsia* [online]. 1997, **38**(3), 279-284 [cit. 2018-12-02]. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01118.x. ISSN 0013-9580. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01118.x>

NAKKEN, Karl Otto. Clinical Research Physical Exercise in Outpatients with Epilepsy. *Epilepsia* [online]. 1999, **40**(5), 643-651 [cit. 2018-11-27]. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb05568.x. ISSN 0013-9580. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1157.1999.tb05568.x>

NAKKEN, K. O., P. G. BJØRHOLT, S. I. JOHANNESSEN, T. LOSYNING a E. LIND. Effect of Physical Training on Aerobic Capacity, Seizure Occurrence, and Serum Level of Antiepileptic Drugs in Adults with Epilepsy. *Epilepsia* [online]. 1990, **31**(1), 88-94 [cit. 2019-03-30]. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1990.tb05365.x. ISSN 0013-9580. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1157.1990.tb05365.x>

NEVŠÍMALOVÁ, Soňa, Jiří TICHÝ a Evžen RŮŽIČKA. *Neurologie*. Praha: Galén, c2002. ISBN 80-7262-160-2.

NOAKES, ID, N GOODWIN a BL RAYMER. Water intoxication, a possible complication during endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1984, **1984**(17), 370-5.

O'DONOHUE, N V. What should the child with epilepsy be allowed to do?. *Archives of Disease in Childhood* [online]. 1983, **58**(11), 934-937 [cit. 2018-12-02]. DOI: 10.1136/adc.58.11.934. ISSN 0003-9888. Dostupné z: <http://adc.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.58.11.934>

PAPP, A, O FEHÉR a L ERDÉLYI. The ionic mechanism of the pentylenetetrazol convulsions. *Acta Biologica Hungarica*. 1987, **1987**(38 (3-4)), 349-361.

PETRUZZELLO, Steven J., Daniel M. LANDERS, Brad D. HATFIELD, Karla A. KUBITZ a Walter SALAZAR. A Meta-Analysis on the Anxiety-Reducing Effects of Acute and Chronic Exercise. *Sports Medicine* [online]. 1991, **11**(3), 143-182 [cit. 2018-12-02]. DOI: 10.2165/00007256-199111030-00002. ISSN 0112-1642. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.2165/00007256-199111030-00002>

RACINE, Ronald J. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* [online]. 1972, **32**(3), 281-294 [cit. 2018-12-27]. DOI: 10.1016/0013-4694(72)90177-0. ISSN 00134694. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0013469472901770>

ROKYTA, Richard. *Fyziologie a patologická fyziologie: pro klinickou praxi*. Praha: Grada Publishing, 2015. ISBN 978-80-247-4867-2.

ROPPER, Allan H., Martin A. SAMUELS a Joshua KLEIN. *Adams and Victor's principles of neurology*. Tenth edition. New York: McGraw-Hill Education Medical, [2014]. ISBN 978-0-07-179479-4.

ROTH, David L., Kathryn T. GOODE, Valerie L. WILLIAMS a Edward FAUGHT. Physical Exercise, Stressful Life Experience, and Depression in Adults with Epilepsy. *Epilepsia* [online]. 1994, **35**(6), 1248-1255 [cit. 2018-11-27]. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb01796.x. ISSN 0013-9580. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1157.1994.tb01796.x>

ROTHNER, AD. Sports participation in children and adolescents with neurological impairments. *Va Med Q.* 1996, **1996**(123), 94-7.

SEIDL, Zdeněk. *Neurologie pro studium i praxi. 2., přeprac. a dopl. vyd.* Praha: Grada, 2015. ISBN 978-80-247-5247-1.

SENGUPTA, Pallav. Relating Its Age with Human's. *International Journal of Preventive Medicine.* **2013**(4 (6), 624-630.

SOGA, Takashi. Restrictions on Daily Life's Quality among People with Epilepsy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* [online]. 1987, **41**(3), 425-428 [cit. 2019-03-03]. DOI: 10.1111/j.1440-1819.1987.tb01714.x. ISSN 1323-1316. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1819.1987.tb01714.x>

STEINHOFF, Bernhard J., Karin NEUSIISS, Harald THEGEDER a Carl D. REIMERS. Leisure Time Activity and Physical Fitness in Patients with Epilepsy. *Epilepsia* [online]. 1996, **37**(12), 1221-1227 [cit. 2018-11-27]. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00557.x. ISSN 0013-9580. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00557.x>

VACHOVCOVÁ, Sylva. *Vliv perinatální hypoxie na motorický vývoj laboratorního potkana a možnosti ovlivnění.* Praha, 2014. Diplomová práce. 2. lékařská fakulta, Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství. Vedoucí práce Prof. MUDr. Pavel Mareš, DrSc.

VAN LINSCHOTEN, R., F.J.G. BACKX, O.G.M. MULDER a H. MEINARDI. Epilepsy and Sports. *Sports Medicine* [online]. 1990, **10**(1), 9-19 [cit. 2019-03-03]. DOI: 10.2165/00007256-199010010-00002. ISSN 0112-1642. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.2165/00007256-199010010-00002>

VINAY, Laurent, Faïza BEN-MABROUK, Frédéric BROCARD, François CLARAC, Céline JEAN-XAVIER, Edouard PEARLSTEIN a Jean-François PFLIEGER. Perinatal Development of the Motor Systems Involved in Postural Control. *Neural Plasticity* [online]. 2005, **12**(2-3), 131-139 [cit. 2018-10-11]. DOI: 10.1155/NP.2005.131. ISSN 2090-5904. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/np/2005/984010/abs/>

VISSING, John, Martin ANDERSEN a Nils H. DIEMER. Exercise-Induced Changes in Local Cerebral Glucose Utilization in the Rat. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* [online]. 2016, **16**(4), 729-736 [cit. 2019-02-27]. DOI: 10.1097/00004647-199607000-00025. ISSN 0271-678X. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1097/00004647-199607000-00025>

WELSH, Kathleen A. a Paul E. GOLD. Attenuation of epileptogenesis: Proactive effect of a single epinephrine injection on amygdaloid kindling. *Behavioral and Neural Biology* [online]. 1984, **40**(2), 179-185 [cit. 2019-02-25]. DOI: 10.1016/S0163-1047(84)90279-6. ISSN 01631047. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163104784902796>

WESTERBERG, Verner, Johnnye LEWIS a Michael E. CORCORAN. Depletion of noradrenaline fails to affect kindled seizures. *Experimental Neurology* [online]. 1984, **84**(1), 237-240 [cit. 2019-02-25]. DOI: 10.1016/0014-4886(84)90020-7. ISSN 00144886. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0014488684900207>

Sports and the child with epilepsy. *Pediatrics*. 1983, **1983**(72), 884-5.

<https://www.homolka.cz/> [online]. Nemocnice Na Homolce: Nemocnice Na Homolce, 2017 [cit. 2019-03-23]. Dostupné z: <https://www.homolka.cz>

## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Srovnání vývoje potkana s vývojem člověka (rat- potkan, human- člověk), (Vinay et al, 2005) .....	10
Obrázek 2 Běhací dráha .....	38
Obrázek 3 znázorňuje komponenty motorického záchvatu po korové stimulaci 1- pohyby vousků po skončení stimulace, 2-zavření očí a křeč, 3- záškuby předních končetin, 4vstávání, 5- klonická aktivita se ztrátou rovnováhy, 6- tonická extenze zadních končetin, 6- krátká perioda imobility před návratem do normálního stavu (Della Paschoa et al, 1997) .....	40
Obrázek 4 Incidence minimálních klonických záchvatů. Na ose x vidíme aplikované dávky v mg/kg. Na ose y vidíme incidenci záchvatů v procentech. Jednotlivé skupiny viz vpravo nahoře. ....	42
Obrázek 5 Incidence generalizovaných záchvatů. Na ose x vidíme dávky aplikované látky vyjádřeny v mg/kg. Na ose y vidíme incidenci záchvatů vyjádřenou v procentech.Označení skupin jako na obrázku 4. ....	43
Obrázek 6 Tíže záchvatů. Na ose x vidíme hodnoty podaných látek v mg/kg. Na ose y vidíme stupnici na hodnocení tíže záchvatů podle Racina. Hvězdička značí statisticky významný rozdíl proti skupině T a R +24. O znamená statisticky významný rozdíl proti skupině C. ....	45
Obrázek 7 Latence minimálních klonických záchvatů. Na ose x nalézáme množství aplikované látky v mg/kg. Na ose y je vyjádřen čas v sekundách (s). Hvězdička značí statisticky významný rozdíl proti skupinám C a R. ....	46
Obrázek 8 Latence generalizovaných záchvatů. Na ose x vidíme podané množství PTZ v mg/kg, Na ose y je vyjádřen čas v sekundách (s). Hvězdička značí statisticky významný rozdíl proti ostatním dvěma skupinám. ....	48