

Epilepsia y actividad física: conceptos desde la perspectiva de las ciencias básicas

Jaime Carrizosa-Moog¹

RESUMEN

La Organización Mundial de la Salud considera que la epilepsia es una prioridad de salud pública. A las personas afectadas se les restringe con frecuencia su participación en actividades físicas y deportivas, pero los estudios clínicos han demostrado un efecto benéfico de la actividad física sobre el control de las crisis epilépticas. Se describen los hallazgos desde la perspectiva de las ciencias básicas que demuestran los mecanismos reguladores del efecto del ejercicio sobre la epileptogénesis, el control de la enfermedad y de su comorbilidad psiquiátrica. Tanto las investigaciones clínicas como las básicas indican que se debería considerar la actividad física como una estrategia terapéutica complementaria en las personas con epilepsia, la cual está disponible en todas partes del mundo y a un muy bajo costo.

PALABRAS CLAVE

Deporte; Epilepsia; Ejercicio; Investigación Básica

SUMMARY

Epilepsy and physical activity: concepts from the perspective of basic sciences

According to the World Health Organization, epilepsy is a public health priority. Persons with this disease are frequently restricted from participating in physical activities and sports. Clinical studies have shown the beneficial effects of exercise on seizure control. Results from basic research demonstrating the mechanisms of physical activity on epileptogenesis, seizure

¹ Profesor y jefe del Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Correspondencia: jaime.carrizosa@udea.edu.co

Recibido: marzo 18 de 2016

Aceptado: octubre 12 de 2016

Cómo citar: Carrizosa-Moog J. Epilepsia y actividad física: conceptos desde la perspectiva de las ciencias básicas. *Iatreia*. 2017 Jul-Sept;30(3): 287-296. DOI 10.17533/udea.iatreia.v30n3a04.

control and psychiatric comorbidity are described. Basic and clinical research indicates that physical activity should be considered a complementary therapeutic approach for persons with epilepsy, a beneficial strategy that is available worldwide at a low cost.

KEY WORDS

Basic Research; Epilepsy; Exercise; Sports

RESUMO

Epilepsia e atividade física: conceitos desde a perspectiva das ciências básicas

A Organização Mundial da Saúde considera que a epilepsia é uma prioridade de saúde pública. Às pessoas afetadas se lhes restringe com frequência sua participação em atividades físicas e esportivas, mas os estudos clínicos há demostrado um efeito benéfico da atividade física sobre o controle das crises epiléticas. Se descrevem as descobertas desde a perspectiva das ciências básicas que demonstram os mecanismos reguladores do efeito do exercício sobre a epileptogênese, o controle da doença e de sua co-morbilidade psiquiátrica. Tanto as investigações clínicas como as básicas indicam que se deveria considerar a atividade física como uma estratégia terapêutica complementar nas pessoas com epilepsia, a qual está disponível em todas partes do mundo e a um muito baixo custo.

PALAVRAS CHAVE

Esporte; Epilepsia; Exercício; Investigação Básica

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud considera que la epilepsia es un problema de salud pública, con más de 50 millones de personas afectadas en todo el mundo, 80 % de las cuales habitan en países de bajos o medianos ingresos económicos (1-4). Tanto los pacientes como sus familias suelen tener menores niveles de calidad de vida comparados con la población general o con personas que sufren otras enfermedades crónicas (5-10). Es una enfermedad que con frecuencia se asocia a dolencias psiquiátricas

como depresión, que contribuyen al deterioro de la calidad de vida (11-13). Además, la estigmatización social, limita con frecuencia el ejercicio de los derechos humanos y civiles de las personas afectadas (14). Varios estudios clínicos han demostrado un efecto benéfico de la actividad física sobre el control de las crisis convulsivas y la disminución de las descargas epileptiformes en los trazados electroencefalográficos (15-19). Otros artículos señalan la mejoría en la comorbilidad psiquiátrica y en el nivel de calidad de vida en los pacientes con epilepsia que realizan actividad física (20-22). Estos resultados han promovido la actividad física regular como terapia complementaria, que está disponible en todo el mundo a un bajo costo (23-25). El propósito de este artículo es el de explicar partiendo de las bases neurobiológicas los mecanismos por los cuales la actividad física incide en la epileptogénesis y en las manifestaciones psiquiátricas de la enfermedad.

¿ES POSIBLE QUE EL EJERCICIO FÍSICO PUEDA PREVENIR LA EPILEPTOGÉNESIS?

Un estudio poblacional en Suecia (26) describe cómo un estado físico cardiovascular bajo o moderado a los 18 años de edad está relacionado con una mayor probabilidad de aparición de epilepsia en las siguientes décadas frente a un buen estado físico; los riesgos descritos fueron de 1,79 (IC95 %:1,57-2,03) y 1,36 (IC95 %: 1,27-1,45), respectivamente. Estos hallazgos permiten inferir que la actividad física regular ejerce un efecto protector para la aparición de epilepsia. ¿Cuáles serían las bases neurobiológicas que pudieran explicar este fenómeno?

Arida y colaboradores (27) estudiaron la aparición de convulsiones en ratas bajo el modelo epileptogénico de *kindling*, al compararlas en estado de inactividad frente a un programa de ejercicio físico agudo y crónico. Este método de epileptogénesis consta de cinco etapas, en las que se aplica corriente sobre zonas cerebrales previamente determinadas, hasta que el área estimulada genere espontáneamente descargas epileptiformes (28). El estudio encontró, frente al grupo control sin actividad física, que las ratas entrenadas requerían: a) mayor número de estímulos eléctricos para llegar a la etapa 1 de *kindling*; b) prolongación de dicha etapa para pasar

a la siguiente; c) las descargas eléctricas cerebrales espontáneas fueron de menor duración. Los hallazgos demuestran una mayor dificultad para el desarrollo de la epileptogénesis en los animales con acondicionamiento físico. Los autores atribuyen la demora de la aparición de epilepsia en este modelo al efecto inhibitorio tónico que ejerce la noradrenalina liberada por el ejercicio; también se propone que el estrés y la ansiedad generados por el deporte incrementan tanto la noradrenalina como el GABA en el cerebro, lo cual produciría un fenómeno inhibitorio cerebral en la aparición de crisis (29-32).

Para determinar el efecto de la natación en la epileptogénesis en ratas se usó el modelo de pentilentetrazol en un estudio realizado en Brasil (33). Se dividió a los animales en ratas sedentarias y atléticas; este último grupo estuvo sometido a una exigencia física variable, al ponerles pesas en la cola durante las sesiones de ejercicio. Después del programa de acondicionamiento físico de seis semanas de duración, se sometieron ambos grupos a dosis diferentes de pentilentetrazol para la inducción de crisis epilépticas. Los resultados señalaron en los sujetos activos: a) latencia mayor para la aparición de la primera convulsión; b) menor duración de las crisis comiciales; c) disminución de las descargas epileptiformes; d) menor amplitud de las descargas paroxísticas. El entrenamiento físico se relacionó con el incremento de la actividad de la superóxido-dismutasa, los niveles de sulfidrilos no proteicos y la atenuación en la generación de sustancias oxidativas. El estudio expuesto reafirma los hallazgos de otras investigaciones, planteando que el acondicionamiento físico incrementa los procesos antioxidantes, reduce la producción de oxidantes y disminuye el escape de radicales libres durante la fosforilación oxidativa (34-36). La excitabilidad neuronal inducida por el pentilentetrazol puede relacionarse con la falla de la Na-K ATP-asa y la liberación de oxidantes durante el ejercicio. Sin embargo, en el modelo expuesto la actividad regular habría generado mecanismos de compensación con antioxidantes suficientes para atenuar la epileptogénesis (37-40).

En un estudio polaco (41) con el modelo de epilepsia focal por inyección de pilocarpina en ratas, se encontró, en comparación con los controles sedentarios, que los animales sometidos a un

programa de actividad física tenían mayor latencia para la aparición del estado epiléptico y que las crisis epilépticas eran de menor intensidad y duración. Los autores explican de manera hipotética esos hallazgos con las siguientes teorías: 1. Incremento de la densidad de nuevos vasos sanguíneos como respuesta a un aumento de la necesidad de energía provocado por el ejercicio, lo cual evitaría la excitotoxicidad neuronal por insuficiencia energética. Si no existiera ese mecanismo, habría una disminución en el suministro sanguíneo cerebral que induciría la isquemia y facilitaría a su vez la actividad epileptogénica (42-47). 2. El deporte libera factores tróficos neuroprotectores en la corteza motora, los ganglios basales y el cerebelo. Factores como el BDNF (por la sigla en inglés de *brain derived neurotrophic factor*) y el BDNFmRNA en el hipocampo aumentan el número de conexiones sinápticas, que en principio pueden ser excitadoras por transmisión glutamatérgica. Sin embargo, por la vía de la retroalimentación negativa, aumentan otros factores neurotróficos como el neuropéptido Y (NPY) y el NPYmRNA, que por su efecto inhibitorio evitarían la epileptogénesis (48-52). 3. El acondicionamiento físico aumenta la expresión de factores de crecimiento neuronal implicados en la diferenciación neuronal y en la protección celular, que actúan frente a los estados de hipoglucemia y de excitotoxicidad provocada por el aumento del calcio intracelular. Además, las mismas moléculas amplifican los mecanismos de captación de radicales libres previniendo la lesión de las neuronas inducida por la pilocarpina (53-55). 4. El entrenamiento físico eleva la expresión neuronal del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (*insulin like growth factor - IGF-1*) llevando a un aumento del recuento celular en el hipocampo y en la expresión de cFos en dichas células; ambas situaciones mejorarían el metabolismo de la glucosa al estimular los transportadores respectivos y al modular la actividad enzimática de la glicólisis (56,57).

La fortaleza de los estudios básicos presentados radica en el control del laboratorio sobre la mayoría de las variables externas como los mecanismos de inducción de epileptogénesis, el rigor de la actividad física, las pruebas de medición y desenlace, la selección de los especímenes y el control sobre la nutrición, la temperatura y los ciclos circadianos, entre otros. Lo interesante de los hallazgos es que demuestra la

existencia de diversos mecanismos que explicarían los procesos genéticos, moleculares, bioquímicos y anatómicos de protección ejercidos por la actividad física en la aparición de epilepsia. La principal falla de los estudios básicos consiste en su poca replicación para confirmar los hallazgos. Por otro lado, la confirmación de estos no suele atraer la atención de las revistas científicas por carecer de novedad.

¿CÓMO SE EXPLICA QUE EL EJERCICIO DISMINUYA EL NÚMERO DE CRISIS EN LA EPILEPSIA ESTABLECIDA?

Varios estudios demuestran que la actividad física disminuye las crisis epilépticas o los trazados electroencefalográficos paroxísticos en las personas con la enfermedad (15-19,58-62). En el modelo de epilepsia inducida por kainato en ratas, Hellier y Dudek describen cómo las crisis epilépticas se manifiestan en cerca de 80 % en los estados de inactividad frente a 18 % durante la vigilia activa (63). En Brasil se compararon dos grupos de ratas con epilepsia focal inducida por pilocarpina en cuanto al efecto de la actividad física en la aparición de crisis. Se encontró, de manera estadísticamente significativa, que el grupo sometido a ejercicio físico tenía menos paroxismos que el grupo sedentario. Los autores no encontraron cambios importantes en las mediciones sanguíneas posteriores al ejercicio en el pH, pCO₂, pO₂, HCO₃ y ácido láctico. En ese ensayo no se pudo confirmar que la acidosis metabólica causada por el ejercicio fuera un factor estimulante del ácido gama-amino butírico (GABA), ni que el ejercicio extremo fuera un inductor de las convulsiones (60,64). La reducción en las crisis epilépticas también fue evidente en el grupo de ratones expuestos a ejercicio tónico o de esfuerzo, como el levantamiento de pesas, frente a los grupos de control. Los dos estudios apoyan la hipótesis que tanto el ejercicio aeróbico como el tónico pueden ser beneficiosos en la reducción de las crisis epilépticas (65). Se han planteado los siguientes mecanismos moleculares y plásticos inducidos por la actividad física en la regulación de las crisis epilépticas:

Liberación por el ejercicio intenso de beta endorfinas del sistema opioide con un efecto anticonvulsivante (66,67).

El estrés, como el ejercicio físico intenso, puede liberar esteroides, que ejercen una función inhibitoria sobre la epilepsia (68,69).

Incremento de la melatonina con la actividad física; esta hormona tiene un efecto antiepiléptico (70,71).

Las crisis epilépticas pueden causar la muerte neuronal por aumento del calcio intracelular. La parvalbúmina podría revertir este proceso ejerciendo un efecto citoprotector. La actividad física puede incrementar la parvalbúmina en las células afectadas evitando su muerte y ejerciendo un efecto antiepiléptico (72,73).

El ejercicio puede disminuir la hiperreactividad de las células CA1 y generar cambios estructurales del hipocampo, que pueden ejercer una función inhibitoria de la aparición de descargas eléctricas anormales (72,74).

Existe una heterogeneidad de mecanismos experimentales por los cuales se puede explicar la observación clínica de disminución de las crisis epilépticas por la actividad física regular. Las debilidades de los estudios presentados consisten en que no se ha logrado determinar la preponderancia de un mecanismo regulador de las crisis sobre otro, la dificultad en trasladar los ensayos experimentales a un ambiente clínico y el bajo número de especímenes en los diferentes ensayos. No obstante las dificultades presentadas, se abren nuevas posibilidades de exploración en el área de la investigación traslacional.

¿CÓMO SE EXPLICA LA MEJORÍA DE LA COMORBILIDAD DEPRESIVA EN EPILEPSIA MEDIANTE EL EJERCICIO?

La depresión es la comorbilidad psiquiátrica más frecuente de la epilepsia. Se ha demostrado el efecto positivo que tiene en humanos la actividad física sobre el estado de ánimo y el control de las crisis epilépticas (75-77). Ratas con depresión de la especie SwLo sometidas a actividad física se compararon con controles sin exposición al ejercicio. El primer grupo aminoró los síntomas negativos del ánimo y se demoró en desarrollar la epilepsia (78). Los investigadores relacionan los efectos positivos inducidos por el ejercicio con el incremento de la

galanina. Este es un neuropéptido que tiene efectos antidepresivos y anticonvulsivantes (79-83).

El hecho de que una opción terapéutica como el ejercicio pueda tener efecto tanto en el control de las crisis epilépticas como en la comorbilidad psiquiátrica depresiva puede reforzar la hipótesis de que en ambas enfermedades subyacen mecanismos bidireccionales y entrelazados. Es sorprendente observar cómo la actividad física puede evitar la aparición y disminuir los síntomas de depresión y epilepsia, tanto en animales de experimentación como en humanos. Por su amplio espectro de acción sobre la depresión y la epilepsia, el ejercicio puede superar los mecanismos de acción y el perfil de seguridad de muchos de los medicamentos antidepresivos y antiepilépticos. En comparación, los fármacos pueden ser antagónicos o suelen tener mecanismos de acción muy específicos, por lo que su margen de acción es estrecho o sus efectos secundarios se potencian al combinarlos.

¿PUEDE LA ACTIVIDAD FÍSICA INDUCIR CRISIS EPILÉPTICAS?

De manera excepcional se ha documentado que pocas personas con la enfermedad desarrollan crisis provocadas por la actividad física (84-90). Arida y colaboradores (91) relacionan la aparición de estos eventos con alteraciones homeostáticas asociadas a fatiga, estrés, hipoxia, hipoglucemia, hiperhidratación, hiponatremia o hipertermia. La hiperventilación induce con frecuencia las crisis de ausencias y en menor proporción las crisis focales en pacientes en inactividad. Se aduce que la hiperventilación en estado de reposo pudiera ser un mecanismo inductor de crisis epilépticas debido a la alcalosis respiratoria. Sin embargo, la hiperventilación durante la actividad física no produce dicho cambio en el pH sanguíneo, sino que es un mecanismo homeostático compensatorio de la acidosis metabólica producida por el ejercicio.

Con respecto a la infrecuente inducción de crisis por la actividad física, se ha de reconocer que no se han establecido los mecanismos por los cuales ocurre este fenómeno. La investigación en este campo podría dar indicios sobre estrategias para evitar la aparición de las convulsiones y facilitar el goce y

las ventajas reconocidas del deporte. Los escasos informes de aparición de crisis epilépticas por el ejercicio no deberían llevar a la restricción universal de la actividad física en las personas afectadas por la epilepsia, máxime cuando se han descrito múltiples beneficios de tal actividad en dicha población.

CONCLUSIONES

Esta revisión demuestra que existen explicaciones desde la perspectiva de las ciencias básicas sobre el efecto de la actividad física en la epileptogénesis, el control o reducción de las crisis epilépticas y la comorbilidad psiquiátrica de la epilepsia. Los diversos resultados que incluyen cambios estructurales y moleculares, dan cuenta de que existen muchos mecanismos por los cuales se modifican positivamente la estructura y el funcionamiento cerebrales en compensación de los mecanismos epileptogénicos. Es interesante reconocer la enorme capacidad transformadora del sistema nervioso frente a estímulos como la actividad física, que involucra genes, neuropéptidos, neurotransmisores, mecanismos oxidativos, canales iónicos, hormonas y cambios anatómicos. Desde el punto de vista clínico es interesante reconocer cómo la actividad física regular tiene efectos benéficos en el estado cardiovascular, musculoesquelético y emocional, y hasta en el control de la epilepsia y la depresión. La actividad física puede ser una estrategia terapéutica en esta enfermedad disponible en todas partes y a un costo muy bajo, que podría ser empleada de manera regular en todos los pacientes. Al menos de manera sensata, se debe procurar que las personas con epilepsia participen en actividades físicas y deportes, rompiendo de manera progresiva las restricciones injustificadas. El alcance de los resultados obtenidos en los diferentes estudios descritos es limitado. El enlace traslacional ente las ciencias básicas y clínicas es incipiente; es decir, se tienen resultados en las ciencias básicas que pudieran explicar lo observado en los estudios clínicos. Sin embargo, ello no sustenta con suficiencia que dichas observaciones sean en realidad los mecanismos por los cuales el ejercicio actúa como antiepiléptogénico o controlador de la epilepsia en humanos. Tampoco es evidente la preponderancia de un mecanismo que demuestre

los efectos del ejercicio sobre esta enfermedad, sino que pareciera que la explicación desde el punto de vista del laboratorio fuera multifactorial. No obstante, es necesario incentivar la investigación en las áreas clínicas y básicas para lograr un mayor soporte científico, que favorezca con evidencia contundente la prescripción del ejercicio en las personas con epilepsia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levira F, Thurman DJ, Sander JW, Hauser WA, Hesdorffer DC, Masanja H, et al. Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Jan;58(1):6-16. DOI 10.1111/epi.13603.
2. Pan American Health Organization [Internet]. Washington: PAHO; 2015 [cited 2016 Jan 18]. World Health Assembly passed a resolution on strengthening care for epilepsy. Available from: http://www.paho.org/bulletins/index.php?option=com_content&view=article&id=1853%3Aworld-health-assembly-passed-a-resolution-on-strengthening-care-for-epilepsy&catid=931%3Aamay-june-2015&lang=es
3. Covanis A, Guekht A, Li S, Secco M, Shakir R, Perucca E. From global campaign to global commitment: The World Health Assembly's Resolution on epilepsy. *Epilepsia*. 2015 Nov;56(11):1651-7. DOI 10.1111/epi.13192.
4. Li S. Commentary: From global campaign to global commitment. *Epilepsia*. 2015 Nov;56(11):1658-9. DOI 10.1111/epi.13208.
5. Shallcross AJ, Becker DA, Singh A, Friedman D, Montesdeoca J, French J, et al. Illness perceptions mediate the relationship between depression and quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2015 Nov;56(11):e186-90. DOI 10.1111/epi.13194.
6. Puka K, Smith ML. Predictors of long-term quality of life after pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2015 Jun;56(6):873-81. DOI 10.1111/epi.13004.
7. Jacoby A, Sudehl M, Tudur Smith C, Crossley J, Marson AG, Baker GA, et al. Quality-of-life outcomes of initiating treatment with standard and newer antiepileptic drugs in adults with new-onset epilepsy: findings from the SANAD trial. *Epilepsia*. 2015 Mar;56(3):460-72. DOI 10.1111/epi.12913.
8. Reilly C, Taft C, Nelander M, Malmgren K, Olsson I. Health-related quality of life and emotional well-being in parents of children with epilepsy referred for presurgical evaluation in Sweden. *Epilepsy Behav*. 2015 Dec;53:10-4. DOI 10.1016/j.yebeh.2015.09.025.
9. Zamani G, Shiva S, Mohammadi M, Mahmoudi Gharaie J, Rezaei N. A survey of quality of life in adolescents with epilepsy in Iran. *Epilepsy Behav*. 2014 Apr;33:69-72. DOI 10.1016/j.yebeh.2014.02.012.
10. Hinnell C, Williams J, Metcalfe A, Patten SB, Parker R, Wiebe S, et al. Health status and health-related behaviors in epilepsy compared to other chronic conditions--a national population-based study. *Epilepsia*. 2010 May;51(5):853-61. DOI 10.1111/j.1528-1167.2009.02477.x.
11. Turkey A, Felce D, Jones G, Kerr M. A prospective case control study of psychiatric disorders in adults with epilepsy and intellectual disability. *Epilepsia*. 2011 Jul;52(7):1223-30. DOI 10.1111/j.1528-1167.2011.03044.x.
12. Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brughna TS. Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia*. 2012 Jun;53(6):1095-103. DOI 10.1111/j.1528-1167.2012.03500.x.
13. Baldin E, Hesdorffer DC, Caplan R, Berg AT. Psychiatric disorders and suicidal behavior in neurotypical young adults with childhood-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1623-8. DOI 10.1111/epi.13123.
14. McLin WM, de Boer HM. Public perceptions about epilepsy. *Epilepsia*. 1995 Oct;36(10):957-9.
15. Nakken KO, Løyning A, Løyning T, Gløersen G, Larsson PG. Does physical exercise influence the occurrence of epileptiform EEG discharges in children? *Epilepsia*. 1997 Mar;38(3):279-84. Erratum in: *Epilepsia* 1997 Aug;38(8):956.
16. Vancini RL, de Lira CA, Scorza FA, de Albuquerque M, Sousa BS, de Lima C, et al. Cardiorespiratory and electroencephalographic responses to exhaustive acute physical exercise in people with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2010 Nov;19(3):504-8. DOI 10.1016/j.yebeh.2010.09.007.
17. de Lima C, Vancini RL, Arida RM, Guilhoto LM, de Mello MT, Barreto AT, et al. Physiological and electroencephalographic responses to acute exhaustive physical exercise in people with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011 Dec;22(4):718-22. DOI 10.1016/j.yebeh.2011.08.033.

18. Götze W, Kubicki S, Munter M, Teichmann J. Effect of physical exercise on seizure threshold (investigated by electroencephalographic telemetry). *Dis Nerv Syst.* 1967 Oct;28(10):664-7.
19. Horyd W, Gryziak J, Niedzielska K, Zieliński JJ. [Effect of physical exertion on seizure discharges in the EEG of epilepsy patients]. *Neurol Neurochir Pol.* 1981 Sep-Dec;15(5-6):545-52. Polish.
20. Arida RM, Cavalheiro EA, Scorza FA. From depressive symptoms to depression in people with epilepsy: contribution of physical exercise to improve this picture. *Epilepsy Res.* 2012 Mar;99(1-2):1-13. DOI 10.1016/j.eplepsyres.2011.10.012.
21. Eom S, Lee MK, Park JH, Jeon JY, Kang HC, Lee JS, et al. The impact of an exercise therapy on psychosocial health of children with benign epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Behav.* 2014 Aug;37:151-6. DOI 10.1016/j.yebeh.2014.06.017.
22. Arida RM. Impact of physical exercise therapy on behavioral and psychosocial aspects of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014 Nov;40:90-1. DOI 10.1016/j.yebeh.2014.08.031.
23. Vancini RL, de Lira CA, Arida RM. Physical exercise: potential candidate as coping strategy for people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013 Jul;28(1):133. DOI 10.1016/j.yebeh.2013.04.004.
24. Arida RM, Scorza FA, Gomes da Silva S, Schachter SC, Cavalheiro EA. The potential role of physical exercise in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2010 Apr;17(4):432-5. DOI 10.1016/j.yebeh.2010.01.013.
25. Arida RM, Scorza FA, Terra VC, Scorza CA, de Almeida AC, Cavalheiro EA. Physical exercise in epilepsy: what kind of stressor is it? *Epilepsy Behav.* 2009 Nov;16(3):381-7. DOI 10.1016/j.yebeh.2009.08.023.
26. Nyberg J, Aberg MA, Torén K, Nilsson M, Ben-Menachem E, Kuhn HG. Cardiovascular fitness and later risk of epilepsy: a Swedish population-based cohort study. *Neurology.* 2013 Sep;81(12):1051-7. DOI 10.1212/WNL.0b013e3182a4a4c0.
27. Arida RM, de Jesus Vieira A, Cavalheiro EA. Effect of physical exercise on kindling development. *Epilepsy Res.* 1998 Apr;30(2):127-32.
28. Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1972 Mar;32(3):281-94.
29. Westerberg V, Lewis J, Corcoran ME. Depletion of noradrenaline fails to affect kindled seizures. *Exp Neurol.* 1984 Apr;84(1):237-40.
30. Bortolotto ZA, Cavalheiro EA. Effect of DSP4 on hippocampal kindling in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1986 Mar;24(3):777-9.
31. Besson JM, Guilbaud G, Abdelmoumene M, Chaouch A. [Physiology of nociception]. *J Physiol (Paris).* 1982;78(1):7-107. French.
32. Yoneda Y, Kanmori K, Ida S, Kuriyama K. Stress-induced alterations in metabolism of gamma-aminobutyric acid in rat brain. *J Neurochem.* 1983 Feb;40(2):350-6.
33. Souza MA, Schneider Oliveira M, Furian AF, Rambo LM, Ribeiro LR, Lima FD, et al. Swimming training prevents pentylenetetrazol-induced inhibition of Na, K ATP-ase activity, seizures, and oxidative stress. *Epilepsia.* 2009;50(4):811-23. DOI 10.1111/j.1528-1167.2008.01908.x.
34. Packer L, Cadenas E. Oxidants and antioxidants revisited. New concepts of oxidative stress. *Free Radic Res.* 2007 Sep;41(9):951-2.
35. Navarro A, Gomez C, López-Cepero JM, Boveris A. Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004 Mar;286(3):R505-11.
36. Radak Z, Chung HY, Goto S. Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radic Biol Med.* 2008 Jan;44(2):153-9. DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.029.
37. Leeuwenburgh C, Heinecke JW. Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Curr Med Chem.* 2001 Jun;8(7):829-38.
38. Salo DC, Donovan CM, Davies KJ. HSP70 and other possible heat shock or oxidative stress proteins are induced in skeletal muscle, heart, and liver during exercise. *Free Radic Biol Med.* 1991;11(3):239-46.
39. Patel AB, de Graaf RA, Mason GF, Kanamatsu T, Rothman DL, Shulman RG, et al. Glutamatergic neurotransmission and neuronal glucose oxidation are coupled during intense neuronal activation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004 Sep;24(9):972-85.
40. Viguie CA, Frei B, Shigenaga MK, Ames BN, Packer L, Brooks GA. Antioxidant status and indexes of

oxidative stress during consecutive days of exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1993 Aug;75(2):566-72.

41. Setkowicz Z, Mazur A. Physical training decreases susceptibility to subsequent pilocarpine-induced seizures in the rat. *Epilepsy Res.* 2006 Oct;71(2-3):142-8.
42. Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990 Jul;87(14):5568-72.
43. Ding YH, Ding Y, Li J, Bessert DA, Rafols JA. Exercise pre-conditioning strengthens brain microvascular integrity in a rat stroke model. *Neurol Res.* 2006 Mar;28(2):184-9.
44. Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Black JE, Greenough WT. Exercise and the brain: angiogenesis in the adult rat cerebellum after vigorous physical activity and motor skill learning. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992 Jan;12(1):110-9. Erratum in: *J Cereb Blood Flow Metab* 1992 May;12(3):533.
45. Kleim JA, Cooper NR, VandenBerg PM. Exercise induces angiogenesis but does not alter movement representations within rat motor cortex. *Brain Res.* 2002 Apr;934(1):1-6.
46. Maruyama N, Fukuma A, Ihara I, Ando S, Moritake K. Epilepsy and variation in the frontal lobe artery. *Epilepsy Res.* 2005 Mar-Apr;64(1-2):71-5.
47. Swain RA, Harris AB, Wiener EC, Dutka MV, Morris HD, Theien BE, et al. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience.* 2003;117(4):1037-46.
48. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 2002 Jun;25(6):295-301.
49. Gómez-Pinilla F, So V, Kesslak JP. Spatial learning and physical activity contribute to the induction of fibroblast growth factor: neural substrates for increased cognition associated with exercise. *Neuroscience.* 1998 Jul;85(1):53-61.
50. Lähteinen S, Pitkänen A, Knuutila J, Törönen P, Castren E. Brain-derived neurotrophic factor signaling modifies hippocampal gene expression during epileptogenesis in transgenic mice. *Eur J Neurosci.* 2004 Jun;19(12):3245-54.
51. Levenson CW, Moore JB. Response of rat adrenal neuropeptide Y and tyrosine hydroxylase mRNA to acute stress is enhanced by long-term voluntary exercise. *Neurosci Lett.* 1998 Feb;242(3):177-9.
52. Vezzani A, Ravizza T, Moneta D, Conti M, Borroni A, Rizzi M, et al. Brain-derived neurotrophic factor immunoreactivity in the limbic system of rats after acute seizures and during spontaneous convulsions: temporal evolution of changes as compared to neuropeptide Y. *Neuroscience.* 1999;90(4):1445-61.
53. Cheng B, Mattson MP. NGF and bFGF protect rat hippocampal and human cortical neurons against hypoglycemic damage by stabilizing calcium homeostasis. *Neuron.* 1991 Dec;7(6):1031-41.
54. Nisticò G, Ciriolo MR, Fiskin K, Iannone M, De Martino A, Rotilio G. NGF restores decrease in catalase activity and increases superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity in the brain of aged rats. *Free Radic Biol Med.* 1992;12(3):177-81.
55. Scott SA, Crutcher KA. Nerve growth factor and Alzheimer's disease. *Rev Neurosci.* 1994 Jul-Sep;5(3):179-211.
56. Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci.* 2001 Aug;21(15):5678-84.
57. Torres-Aleman I. Serum growth factors and neuroprotective surveillance: focus on IGF-1. *Mol Neurobiol.* 2000 Jun;21(3):153-60.
58. Denio LS, Drake ME Jr, Pakalnis A. The effect of exercise on seizure frequency. *J Med.* 1989;20(2):171-6.
59. Eriksen HR, Ellertsen B, Grønningsaeter H, Nakken KO, Løyning Y, Ursin H. Physical exercise in women with intractable epilepsy. *Epilepsia.* 1994 Nov-Dec;35(6):1256-64.
60. Götze W, Kubicki S, Munter M, Teichmann J. Effect of physical exercise on seizure threshold (investigated by electroencephalographic telemetry). *Dis Nerv Syst.* 1967 Oct;28(10):664-7.
61. Livingston S, Berman W. Participation of epileptic patients in sports. *JAMA.* 1973 Apr;224(2):236-8.
62. Nakken KO, Bjørholt PG, Johannessen SI, Løyning T, Lind E. Effect of physical training on aerobic capacity, seizure occurrence, and serum level of antiepileptic

- drugs in adults with epilepsy. *Epilepsia*. 1990 Jan-Feb;31(1):88-94.
63. Hellier JL, Dudek FE. Spontaneous motor seizures of rats with kainate-induced epilepsy: effect of time of day and activity state. *Epilepsy Res*. 1999 May;35(1):47-57.
 64. Kuijter A. Epilepsy and exercise, electroencephalographic and biochemical studies. In: Wada JA, Penry JK editors. *Advances in Epileptology: The 10th Epilepsy International Symposium*. New York: Raven; 1978. p. 545.
 65. Peixinho-Pena LF, Fernandes J, de Almeida AA, Novaes Gomes FG, Cassilhas R, Venancio DP, et al. A strength exercise program in rats with epilepsy is protective against seizures. *Epilepsy Behav*. 2012 Nov;25(3):323-8. DOI 10.1016/j.yebeh.2012.08.011.
 66. Contet C, Gavériaux-Ruff C, Matifas A, Caradec C, Champy MF, Kieffer BL. Dissociation of analgesic and hormonal responses to forced swim stress using opioid receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Aug;31(8):1733-44.
 67. Hammers A, Asselin MC, Hinz R, Kitchen I, Brooks DJ, Duncan JS, et al. Upregulation of opioid receptor binding following spontaneous epileptic seizures. *Brain*. 2007 Apr;130(Pt 4):1009-16.
 68. Arida RM, Scorza FA, Toscano-Silva M, Cavalheiro EA. Does exercise correct dysregulation of neurosteroid levels induced by epilepsy? *Ann Neurol*. 2010 Dec;68(6):971-2. DOI 10.1002/ana.22086.
 69. Lawrence C, Martin BS, Sun C, Williamson J, Kapur J. Endogenous neurosteroid synthesis modulates seizure frequency. *Ann Neurol*. 2010 May;67(5):689-93. DOI 10.1002/ana.21989.
 70. Mevissen M, Ebert U. Anticonvulsant effects of melatonin in amygdala-kindled rats. *Neurosci Lett*. 1998 Nov;257(1):13-6.
 71. Theron JJ, Oosthuizen JM, Rautenbach MM. Effect of physical exercise on plasma melatonin levels in normal volunteers. *S Afr Med J*. 1984 Dec;66(22):838-41.
 72. Arida RM, Scorza CA, Scorza FA, Gomes da Silva S, da Graça Naffah-Mazzacoratti M, Cavalheiro EA. Effects of different types of physical exercise on the staining of parvalbumin-positive neurons in the hippocampal formation of rats with epilepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 May;31(4):814-22.
 73. Sloviter RS, Sollas AL, Barbaro NM, Laxer KD. Calcium-binding protein (calbindin-D28K) and parvalbumin immunocytochemistry in the normal and epileptic human hippocampus. *J Comp Neurol*. 1991 Jun;308(3):381-96.
 74. Arida RM, Sanabria ER, da Silva AC, Faria LC, Scorza FA, Cavalheiro EA. Physical training reverts hippocampal electrophysiological changes in rats submitted to the pilocarpine model of epilepsy. *Physiol Behav*. 2004 Oct;83(1):165-71.
 75. Mata J, Thompson RJ, Jaeggi SM, Buschkuhl M, Jonides J, Gotlib IH. Walk on the bright side: physical activity and affect in major depressive disorder. *J Abnorm Psychol*. 2012 May;121(2):297-308. DOI 10.1037/a0023533.
 76. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatri P, Doraiswamy M, Moore K, et al. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med*. 2000 Sep-Oct;62(5):633-8.
 77. Arida RM, Cavalheiro EA, Scorza FA. From depressive symptoms to depression in people with epilepsy: contribution of physical exercise to improve this picture. *Epilepsy Res*. 2012 Mar;99(1-2):1-13. DOI 10.1016/j.epilepsyres.2011.10.012.
 78. Epps SA, Kahn AB, Holmes PV, Boss-Williams KA, Weiss JM, Weinshenker D. Antidepressant and anticonvulsant effects of exercise in a rat model of epilepsy and depression comorbidity. *Epilepsy Behav*. 2013 Oct;29(1):47-52. DOI 10.1016/j.yebeh.2013.06.023.
 79. Lu X, Ross B, Sanchez-Alavez M, Zorrilla EP, Bartfai T. Phenotypic analysis of GalR2 knockout mice in anxiety- and depression-related behavioral tests. *Neuropeptides*. 2008 Aug;42(4):387-97. DOI 10.1016/j.npep.2008.04.009.
 80. Lerner JT, Sankar R, Mazarati AM. Galanin and epilepsy. *EXS*. 2010;102:183-94.
 81. Lu X, Sharkey L, Bartfai T. The brain galanin receptors: targets for novel antidepressant drugs. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2007 Jun;6(3):183-92.
 82. Mazarati AM, Hohmann JG, Bacon A, Liu H, Sankar R, Steiner RA, et al. Modulation of hippocampal excitability and seizures by galanin. *J Neurosci*. 2000 Aug;20(16):6276-81.
 83. Reiss JJ, Dishman RK, Boyd HE, Robinson JK, Holmes PV. Chronic activity wheel running reduces the

- severity of kainic acid-induced seizures in the rat: possible role of galanin. *Brain Res.* 2009 Apr;1266:54-63. DOI 10.1016/j.brainres.2009.02.030.
84. Nakken KO. Physical exercise in outpatients with epilepsy. *Epilepsia.* 1999 May;40(5):643-51.
85. Ogunyemi AO, Gomez MR, Klass DW. Seizures induced by exercise. *Neurology.* 1988 Apr;38(4):633-4.
86. Korczyn AD. Participation of epileptic patients in sports. *J Sports Med Phys Fitness.* 1979 Jun;19(2):195-8.
87. Schmitt B, Thun-Hohenstein L, Vontobel H, Boltshauser E. Seizures induced by physical exercise: report of two cases. *Neuropediatrics.* 1994 Feb;25(1):51-3.
88. Simpson RK Jr, Grossman RG. Seizures after jogging. *N Engl J Med.* 1989 Sep;321(12):835.
89. Werz MA. Idiopathic generalized tonic-clonic seizures limited to exercise in a young adult. *Epilepsy Behav.* 2005 Feb;6(1):98-101.
90. Sturm JW, Fedi M, Berkovic SF, Reutens DC. Exercise-induced temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2002 Oct;59(8):1246-8.
91. Arida RM, Cavalheiro EA, da Silva AC, Scorza FA. Physical activity and epilepsy: proven and predicted benefits. *Sports Med.* 2008;38(7):607-15.

