

A Narrative Review of The Role of Orexin in The Epileptogenesis

Taha Ghantabpour^{1,2}, Fariba Karimzadeh^{1*}¹Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran²Department of anatomy, School of medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: 7 June 2021

Revised: 28 June 2022

Accepted: 9 July 2022

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is a neurological disorder characterized by seizures and affects about 65-70 million people worldwide. Many pathways and molecules are altered in the epilepsy process that can be used as targets in the treatment of epilepsy. Orexin or hypocretin is a type of neurotransmitter that has a role in the epileptogenic process.

Conclusion: The orexin system, by acting on the brainstem, modulates the activities of the limbic and neocortical areas, which is involved in epilepsy. In this study, the role of orexin in epilepsy and its potential mechanisms have been reviewed.

Keywords:

1. Orexins
2. Epilepsy
3. Neurotransmitter Agents

*Corresponding Author: Fariba Karimzadeh

Email: fariba_karimzade@yahoo.com

مروری روایتی بر نقش اورکسین در صرع زایی

طاها قنطاب پور^{۱،۲}، فریبا کریمزاده*

^۱مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
^۲گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۱۸ تیر ۱۴۰۱

اصلاحیه: ۷ تیر ۱۴۰۱

دریافت: ۱۷ خرداد ۱۴۰۱

چکیده

مقدمه: صرع یک اختلال عصبی است که با تشنج مشخص می‌شود و حدود ۶۵ تا ۷۰ میلیون نفر در سراسر جهان را مبتلا می‌کند. بسیاری از مسیرها و مولکول‌ها در فرآیند صرع تغییر می‌کنند که می‌توانند به‌عنوان هدف در درمان صرع استفاده شوند. اورکسین یا هیپوکرتین نوعی انتقال دهنده عصبی است که در فرآیند صرع نقش دارد. **نتیجه‌گیری:** سیستم اورکسین با اثر بر روی ساقه مغز، فعالیت نواحی لیمبیک و نئوکورتیکال را که در صرع نقش دارند تعدیل می‌کند. در این مطالعه نقش اورکسین در صرع و مکانیسم‌های بالقوه آن مرور شده است.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- اورکسین‌ها
- ۲- صرع
- ۳- ترکیبات نوروترانسمیتری

*نویسنده مسئول: فریبا کریمزاده

پست الکترونیک: fariba_karimzade@yahoo.com

مقدمه

صرع نوعی اختلال عصبی است که با تشنج مشخص می‌شود و حدود ۶۵-۷۰ میلیون نفر در سراسر جهان را درگیر می‌کنند (۱، ۲). مسیرهای و ملکول‌های زیادی در فرایند صرع‌زایی شناخته شدند که می‌توان از آنها به‌عنوان هدف در درمان صرع استفاده کرد (۳، ۴). نوروتروفین‌ها مانند فاکتور رشد مشتق از سلول‌های مغزی^۱، فاکتور رشد عصبی^۲ و فاکتور نوروتروفیک مشتق از گلیال^۳ از این نوع ملکول‌ها هستند (۵-۷). علاوه بر آن میزان بالای فاکتورهای التهابی از قبیل IL-6^۴، IL-1^۵ و 1 β و TNF- α نقش مهمی در افزایش تحریک‌پذیری و سمیت نورون‌ها بازی می‌کند و به تازگی از آنها به‌عنوان فاکتورهای دخیل در صرع نام برده می‌شود (۸-۱۲). اورکسین^۶ نیز یک نوع نوروترنسمیتر می‌باشد که به تازگی نقش آن در فرایند صرع‌زایی مورد توجه محققان قرار گرفته است (۱۳-۱۵). این مطالعه، مروری روایتی بر نقش مسیر سیگنالینگ اورکسین در فرایند صرع‌زایی می‌باشد. معیار ورود مطالعات در این مقاله شامل مقالاتی می‌باشند که بیشترین ارتباط را با موضوع داشتند. در این مطالعه پایگاه داده‌های Pubmed، Scopus و Google Scholar با کلید واژه‌های مرتبط نظیر اورکسین، صرع، اورکسین و مدل آزمایشگاهی صرع، اورکسین و بیماران مبتلا به صرع جستجو شد. تمام مستندات شامل مقالات، خلاصه مقالات ارائه شده در همایش‌ها و کتبی که به‌طور مستقیم به بررسی تغییرات اورکسین در مدل‌های آزمایشگاهی و بیماران مبتلا به صرع در نمونه‌های سرم، پلاسما، مایع مغزی نخاعی و بافت مغز پرداخته بودند وارد مطالعه شدند. مقالاتی که به‌طور غیر مستقیم و یا به واسطه نظریه پردازی و پیشنهادات به نقش اورکسین در صرع پرداخته بودند از مطالعه خارج شدند.

تعریف صرع

صرع یک نوع اختلال عصبی مزمن است که با دوره‌های مکرر و نابجای برانگیختگی عصبی و تخلیه الکتریکی در سیستم عصبی مرکزی تعریف می‌شود (۱۶، ۱۷) و می‌تواند به میزان زیادی زندگی بیماران را تحت تاثیر قرار دهد (۱۸). صرع معمولاً پس از حداقل یک حمله تهاجمی بدون علت و همچنین پس از اثبات ابتلا سندرم صرع^۸ مشخص می‌شود (۱۹، ۲۰). هنگامی که این تخلیه‌های الکتریکی به‌طور همزمان هر دو

نیمکره مغز را درگیر کند به‌عنوان صرع عمومی^۹ و هنگامی که بخشی از مغز را درگیر نماید صرع جزئی^{۱۰} خوانده می‌شود (۲۱). بر حسب چگونگی تاثیر صرع بر بدن می‌توان صرع عمومی را به تشنج غیابی^{۱۱} (صرع کوچک)، تشنج میوکلونیک^{۱۲}، تشنج کلونیک^{۱۳}، تشنج تونیک^{۱۴}، تشنج تونیک-کلونیک (صرع بزرگ) و تشنج اتونیک^{۱۵} تقسیم کرد (۲۲، ۲۱). تشنجات صرعی به سه نوع طبقه‌بندی می‌شوند: آن‌هایی که شروع کانونی دارند، آن‌هایی که شروع عمومی دارند و آن‌هایی که شروع ناشناخته دارند (۲۳). در تقسیم‌بندی دیگر، صرع را به سه سطح طبقه‌بندی می‌کنند: نوع تشنج، صرع و سندرم صرع (۲۴). علائم بالینی خاص یا اختلالاتی که در طول تشنج‌های صرعی تجربه می‌شوند به ساختارهای آناتومیک تحت تاثیر فعالیت الکتریکی غیرطبیعی مغز بستگی دارند و می‌توانند از تشنج‌های بدون علامت تا فشارهای حسی یا حرکتی کانونی محدود باشند. در صورت نداشتن مشکلات عصبی دیگر، بیماران مبتلا به صرع معمولاً عملکرد عصبی طبیعی بین حملات تشنجی دارند. مکانیسم‌های درگیر در انتقال فعالیت عصبی طبیعی به صرعی در مغز نامشخص است. بنابراین، مدیریت پزشکی و استراتژی‌های درمانی بهتر، مستلزم درک مبانی عصبی-فیزیولوژیکی اولیه شروع، گسترش و خاتمه تشنج است. رایج‌ترین استراتژی درمان صرع، استفاده از داروهای ضد تشنج می‌باشد ولی در ۴۰-۳۰ درصد موارد این داروها نمی‌تواند حملات تشنجی ناشی از صرع را درمان کنند (۲۵-۲۸). صرع می‌تواند پیامدهای اجتماعی، اقتصادی و فرهنگی برای مبتلایان داشته باشد (۲۹). علت شناسی صرع به دلایل ژنتیکی، متابولیکی، ساختاری، عفونی، ایمنی یا ناشناخته تقسیم می‌شود (۳۰).

اورکسین

اورکسین^{۱۶} یا هیپوکرتین^{۱۷} نوروپپتیدی است که در بسیار از فعالیت‌های نورولوژیک نقش دارد اسید ریبونوکلیک پیش‌ساز آن در نورون‌های داخل و اطراف هیپوتالاموس خارجی و خلفی قرار دارد و منجر به تولید پپتیدهای اورکسین A و B می‌گردد که عملکردهای مختلف فیزیولوژیکی پستانداران مانند چرخه خواب و بیداری، متابولیسم انرژی و تغذیه را تنظیم می‌کنند (۳۱-۳۵). اورکسین A معمولاً در انسان وجود دارد، از ۳۳ آمینواسید تشکیل شده و به دو گیرنده اورکسین OX1 و OX2 متصل می‌شود. اورکسین B یک پپتید ۲۸ آمینواسید

¹ Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

² Nerve growth factor (NGF)

³ Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)

⁴ Interleukin 6

⁵ Interleukin 1 beta

⁶ Tumor necrosis factor alpha

⁷ Orexin

⁸ Epilepsy syndrome

⁹ General

¹⁰ Partial

¹¹ Absence Seizure

¹² Myoclonic Seizure

¹³ Clonic Seizure

¹⁴ Tonic Seizure

¹⁵ Atonic Seizure

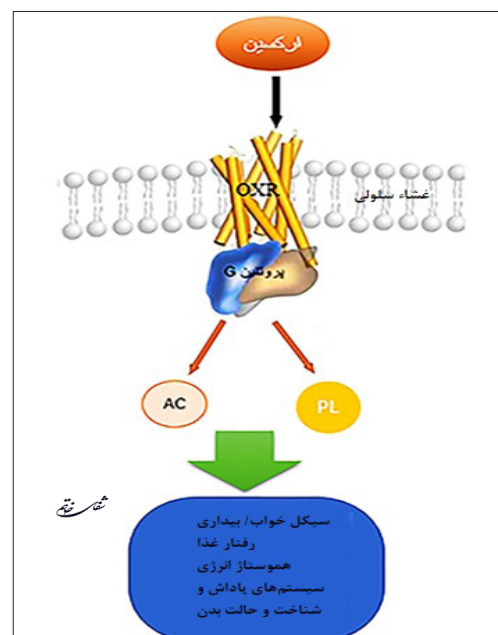
¹⁶ Prepro-orexin mRNA

¹⁷ Hypocretin

اورکسین و صرع

مطالعات نشان می‌دهند که اورکسین‌ها پپتیدهای تحریک کننده هستند و چرخه خواب-بیداری و سایر عملکردهای رفتاری را تنظیم می‌کنند (۴۳، ۴۱). سیستم عصبی اورکسین با اثر بر دیگر مراکز تنظیم کننده عصبی موجود در ساقه مغز باعث کنترل ساختارهای لیمبیک و نئوکورتیکال مثل هیپوکامپ می‌شود که در تشنج و صرع نقش دارد (۴۵، ۴۴). همچنین مطالعات نشان می‌دهند که استفاده از اورکسین در برش‌های هیپوکامپی باعث تغییر تعادل بین سیستم گاباژژیک و انتقال عصبی گلوتاماتارژیک می‌شود، به همین دلیل اورکسین می‌تواند در اپیلتوتونزیزس نقش داشته باشد (۴۶). در این راستا مطالعات زیادی به بررسی نقش اورکسین در صرع پرداخته‌اند. در سال ۲۰۰۳ یک مورد بالینی از سندرم راسموسن^{۱۸} همراه با ناکولپسی و کاتاپلکسی گزارش شده است که با بررسی‌های بیشتر فقدان اورکسین A در مایع مغزی-نخاعی تأیید شد و به دنبال آن تشنج‌های جزئی پیچیده در بیمار پدیدار گشت (۴۷). علاوه بر این، تزریق داخل بطن مغزی دوز بالای اورکسین باعث فعالیت تشنج-رفتاری در موش‌ها شد (۴۱). از طرف دیگر، اورکسین مایع مغزی نخاعی پس از تشنج تونیک-کلونیک در هر یک از بیماران صرعی از بین می‌رود (۴۸). بنابراین، تغییرات در رفتار و دوز اورکسین نشان دهنده دخالت سیستم اورکسینرژیک در ایجاد تشنج است. گودرزی و همکارانش در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که آنتاگونیسم OXR1 باعث کاهش مدت تشنج شده و از تشنج جلوگیری می‌کند در حالی که بلاک کردن OXR2 با پتانسیل کمتری از مدت تشنج می‌کاهد (۴۹). از آنجا که ناحیه CA3 با تحریک CA1 باعث شروع تشنج می‌شود بنابراین به نظر می‌رسد مهار کردن آن بتواند از بروز تشنج جلوگیری نماید. بنابراین مهار کردن CA3 بوسیله بلاک کردن OXR2 رفتارهای تشنجی را کاهش می‌دهد. در سال ۲۰۱۲ نتایج یک مطالعه مبنی بر کاهش سطح سرمی اورکسین A در کودکان صرعی بدون تشنج منتشر شد در حالی که سطح سرمی این هورمون در بیمارانی که مبتلا به اختلال خواب بوده و تجربه تشنج را داشتند افزایش یافت (۵۰). این محققان ادعا کردند که افزایش نفوذپذیری سد خونی مغزی به دنبال تشنج‌های مکرر و به دنبال آن وارد شدن نوروپپتیدهای هیپوتالاموسی به سرم کودکان اصلی این افزایش سطح اورکسین A در سرم کودکان مبتلا به کودکان صرعی همراه با تشنج می‌باشد (۴۳). همچنین این فرضیه وجود دارد که آزاد شدن اورکسین A در طی تشنج می‌تواند با افزایش سنتز این پروتئین در مغز مرتبط باشد و اینکه این تغییر سطح اورکسین

است و فقط به گیرنده OXR2 متصل می‌شود. OXR1 و OXR2 با جفت شدن به زیرواحد Gq/11-alpha و فعال کردن فسفولیپاز C، هجوم کاتیون‌ها را تحریک کرده و باعث دپولاریزه شدن نورون و افزایش تحریک‌پذیری آن می‌شوند (۳۶، ۳۷). OXR1 باعث برانگیختگی می‌شود (به عنوان شروع کننده بیداری) و OXR2 ترجیحاً بیداری را افزایش می‌دهد (۳۸، ۳۵). اورکسین با بیان شدن در هیپوتالاموس خارجی و اثر بر دیگر ساختارهای مغزی نقش مهمی در تنظیم خواب، دریافت غذا و آب و رفتارهای شناختی خواب و بیداری دارند (۳۹). سیستم اورکسینرژیک در فرایندهای مختلف فیزیولوژیکی مانند برانگیختگی، رفتارهای جستجوی پاداش، هموستاز انرژی، تنظیمات حسی، پردازش استرس، نقش‌های اندوکرائینی، نقش‌های احشایی و تعدیل کننده درد دخالت می‌کند (۴۰، ۳۱). نورون‌های اورکسینرژیک با توزیع در مناطق تحریک کننده بیداری از طریق اثر بر روی سیستم هیستامینرژیک و فعال کردن هسته توبرو-مامیلاری^{۱۸}، سیستم کولینرژیک و فعال کردن ناحیه تگمنتال و جلوی پایک‌ها، سیستم سروتونرژیک و فعال کردن هسته رافه پشتی، سیستم نورآدرنرژیک و فعال کردن لوکوس سروتوئوس و در نهایت سیستم دوپامینرژیک منجر به حفظ بیداری می‌شوند. این مناطق هر دو گیرنده OXR1 و OXR2 را بیان می‌کنند هر چند لوکوس سروتوئوس و هسته توبرو-مامیلاری به طور ویژه غنی از OXR1 و OXR2 هستند (۴۱). مطالعات ایمونوهیستوشیمی ردپای این نوروپپتید را علاوه بر هیپوتالاموس، در هسته قوسی و هسته هیپوتالاموس در قشر، هسته‌های داخلی تالاموس، سیستم لیمبیک هیپوکامپ، آمیگدالا، هسته ساقه مغز و هسته‌های رافه نشان داده است (۴۲). در تصویر زیر نمایی مختصر از مسیر سیگنالینگ گیرنده اورکسین به تصویر کشیده شده است.



تصویر ۱- خلاصه شمایک مسیرهای سیگنالینگ با واسطه سیستم اورکسین/گیرنده. اتصال اورکسین‌ها به گیرنده اورکسین (OXR) باعث تحریک پروتئین G می‌شود که متعاقباً باعث فعال شدن فسفولیپازها (PL) یا آدنیلیل سیکلازها (AC) می‌شود. در نهایت ابشاری از واکنش‌ها اتفاق می‌افتد که می‌تواند بر سیکل خواب/بیداری، رفتار غذا، هموستاز انرژی، سیستم‌های پاداش، شناخت و حالت بدن بگذارد.

¹⁸ Tubermammillary nucleus

¹⁹ Rasmussen's syndrome

رنج می‌بردند، مقادیر بسیار کمی از اورکسین A در مایع مغزی نخاعی خود دارند (۵۴). هریسون و همکارانش در سال ۲۰۱۸ نشان دادند که درمان با یک آنتاگونیست گیرنده اورکسین به‌طور قابل توجهی تعداد و طول دوره‌های خواب REM^{۲۱} را افزایش داده و شروع خواب REM را تسریع می‌کند. علاوه بر این، درمان موش‌های مصروع همراه با اختلال خواب با آنتاگونیست اورکسین (آلمورکسانت^{۲۲}) از شدت تشنجات می‌کاهد (۵۹).

نتیجه‌گیری

با توجه به شواهد و مطالعات منتشر شده، به نظر می‌رسد اورکسین می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر موثر در تشخیص و درمان بیماری صرع معرفی شود. این پپتید در فرایند صرع‌زایی نقش به‌سزایی دارد. هم‌چنین بکار بردن آنتاگونیست‌های گیرنده‌های اورکسین می‌تواند به‌عنوان یک داروی ضد صرع موثر معرفی گردد هرچند برای ورود آن در لیست داروهای رایج ضد صرع نیاز به مطالعه بیشتر می‌باشد. در این راستا پیشنهاد می‌شود این نوروترنسمیتر مورد توجه پژوهشگران حوزه اعصاب به‌عنوان هدف درمانی در مداخلات درمانی افراد مبتلا به صرع قرار بگیرد.

بخشی از سیستم حفاظت عصبی - ضد تشنجی به شمار می‌رود. سام زاده و همکارانش در سال ۲۰۲۰ نشان دادند که تشنجهای منتشر پایدار ممکن است باعث کاهش سطح اورکسین A در مایع مغزی نخاعی شود. یعنی سطوح پایین اورکسین A مایع مغزی نخاعی با طول مدت تشنج رابطه عکس دارد. نتایج مطالعه آن‌ها نشان می‌دهد که سطح اورکسین A در مایع مغزی نخاعی ممکن است یک بیومارکر پیش‌آگهی ابتلا به صرع باشد (۵۱). اورکسین در سال ۱۹۹۸ به‌عنوان کلید اصلی تعدیل‌کننده خواب کشف شد و از هزاران سال شناخته شده است که خواب تاثیر عمیقی بر بروز تشنج و صرع دارد (۵۲). از دست دادن فعالیت اورکسینوژنیک با شروع خواب REM^{۲۰} همراه است و خواب REM عموماً یک محافظت در برابر تشنج می‌باشد (۵۵-۵۳). علاوه بر این، چندین مطالعه نشان داده است که موش‌های ناک اوت گیرنده اورکسین و یا موش‌ها با کمبود گیرنده‌های آن دارای مقدار طبیعی خواب و بیداری در طول چرخه روشن- تاریکی هستند اما پایداری این حالت‌های رفتاری به‌طور قابل توجهی کاهش می‌یابد (۵۸-۵۶). بیمارانی که از نازکولپسی همراه با کاتاپلکسی

منابع

1. Mousazadeh O, Haji Alizadeh K. Prediction of Depression Based on Dysfunctional Attitudes, Personality Traits, and Family Communication Patterns among Patients with Epilepsy. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2017; 5(4): 47-56.
2. Ramazi S, KARIMZADEH F. A Review on the most Valuable Biomarkers in Epilepsy. 2018.
3. Aronica E, Bauer S, Bozzi Y, Caleo M, Dingledine R, Gorter JA, et al. Neuroinflammatory targets and treatments for epilepsy validated in experimental models. Epilepsia. 2017; 58: 2, 38-7.
4. Zavvari F, Alivan F, Abdi M, Jahanbazi Jahan-Abad A, Karimzadeh FJSSfH. Maternal exercise during pregnancy increases neuregulin-1 and ErbB4 expression in the newborn offspring of Wistar rats. 2022: 1-7.
5. Voss MW. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. Trends Cogn Sci. 2013; 17(10): 525-44.
6. Maass A, et al. . Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. Neuroimage. 2016; 131: 142-54.
7. Ramazi s, Arani f, Safaei a, Abbasi z, Heidari z, Ghasemian nafchi h, et al. The Role of Astrocytes in the Central Nervous System: Physiological and Pathophysiological Conditions. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2021; (2)90, 39-1190
8. de Vries EE, et al. Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and metaanalysis. Neurosci Biobehav Rev. 2016; (63): 177-90.
9. Vezzani AaAF. Brain inflammation as a biomarker in epilepsy. Biomark Med. 2011; 5(5): 607-14.
10. Sinha S, Patil S, Jayalekshmy V, Satishchandra P. Do cytokines have any role in epilepsy? Epilepsy Research. 2008; 82(2-3): 171-6.
11. Chou IC, Lin WD, Wang CH, Tsai CH, Li TC, Tsai FJ. Interleukin (IL)-1 β , IL-1 receptor antagonist, IL-6, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor α gene polymorphisms in patients with febrile seizures. Journal of clinical laboratory analysis. 2010; 24(3): 154-9.
12. Ramazi S, Arani F, Safaei A, Heidari Z, Ghasemian NH, MOHAMMADSADDEGHI H, et al. The Role Of Astrocytes In The Central Nervous Sys Tem: Physiological And Pathophysiological Conditions. 2021.

²⁰ Rapid eye movement

²¹ Non-Rapid eye movement

²² Almorexant

13. Çikrikler HI, Kotan D, Yücel M, Ceylan M, Çiftçi GG, Bayraktutan ÖF, et al. The role of Orexin-A levels in epileptic seizure. *Neuroscience Letters*. 2020; 734: 135097.
14. Razavi BM, Farivar O, Etemad L, Hosseinzadeh H. Suvorexant, a dual orexin receptor antagonist, protected seizure through interaction with GABAA and glutamate receptors. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*. 2020; 19(2): 383.
15. Kordi Jaz E, Moghimi A, Fereidoni M, Asadi S, Shamsizadeh A, Roohbakhsh A. SB-334867, an orexin receptor 1 antagonist, decreased seizure and anxiety in pentylenetetrazol-kindled rats. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2017; 31(2): 201-7.
16. Dehghani F, Ziyaei F, Asemi N. The Mediating Role of Spiritual Intelligence Dimensions in the Relationship between Mindfulness and Expressed Emotion in Caregivers of Epileptic Patients. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2021; 9(3): 73-82.
17. Rahbar Karbasdehi F, Hosseinkhanzadeh AA, Shakerinia I. The Effectiveness of Schema Therapy on Cognitive Emotion Regulation and Social Self- Efficacy in Adolescents with Epilepsy. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2021; 9(3): 64-72.
18. Mohammadkhani Ghiasvand N, Ghaderi F. Epileptic Seizure Prediction from Spectral, Temporal, and Spatial Features of EEG Signals Using Deep Learning Algorithms. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2020; 9(1): 110-9.
19. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(4): 475-82.
20. Barzroodi Pour M, Bayat M, Navazesh A, Soleimani M, Karimzadeh FJNR. Exercise Improved the Anti-Epileptic Effect of Carbamazepine through GABA Enhancement in Epileptic Rats. 2021; 46(8): 2112-30.
21. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *The Lancet*. 2019; 393(10172): 689-701.
22. Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. *Seizure*. 2017; 44: 48-52.
23. Drenthen GS, Backes WH, Aldenkamp AP, Vermeulen RJ, Klinkenberg S, Jansen JF. On the merits of non-invasive myelin imaging in epilepsy, a literature review. *Journal of neuroscience methods*. 2020; 338: 108687.
24. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy research*. 2018; 139: 73-9.
25. yaghoubi F, Jafarian M, Gorji A. The Anticonvulsant Effect of the Ketogenic Diet in the Treatment of Epilepsy. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2020; 9(1): 200-9.
26. Engel Jr J. Approaches to refractory epilepsy. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2014; 17(Suppl 1): S12.
27. Lauritzen F, Eid T, Bergersen LH. Monocarboxylate transporters in temporal lobe epilepsy: roles of lactate and ketogenic diet. *Brain Structure and Function*. 2015; 220(1): 1-12.
28. Neal EG, Cross J. Efficacy of dietary treatments for epilepsy. *Journal of human nutrition and dietetics*. 2010; 23(2): 113-9.
29. Roshannia S, Rezaei F, Ghadampoor E. An Overview of Psychological Factors in Epilepsy. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2017; 5(2): 110-23.
30. Scheffer IE, French J, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, et al. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate-Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia open*. 2016; 1(1-2): 37-44.
31. Razavi BM, Hosseinzadeh H. A review of the role of orexin system in pain modulation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017; 90: 187-93.
32. Chieffi S, Carotenuto M, Monda V, Valenzano A, Villano I, Precenzano F, et al. Orexin system: the key for a healthy life. *Frontiers in physiology*. 2017; 8: 357.
33. Tsujino N, Sakurai T. Role of orexin in modulating arousal, feeding, and motivation. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2013; 7: 28.
34. Soya S, Sakurai T. Evolution of orexin neuropeptide system: Structure and function. *Frontiers in Neuroscience*. 2020; 14: 691.
35. Li J, Hu Z, de Lecea L. The hypocretins/orexins: integrators of multiple physiological functions. *British journal of pharmacology*. 2014; 171(2): 332-50.
36. Zhu Y, Miwa Y, Yamanaka A, Yada T, Shibahara M, Abe Y, et al. Orexin receptor type-1 couples exclusively to pertussis toxin-insensitive G-proteins, while orexin receptor type-2 couples to both pertussis toxin-sensitive and-insensitive G-proteins. *Journal of pharmacological sciences*. 2003; 92(3): 259-66.
37. De Lecea L, Kilduff T, Peyron C, Gao X-B, Foye P,

- Danielson P, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998; 95(1): 322-7.
38. Kalogiannis M, Grupke S, Potter P, Edwards J, Chemelli R, Kisanuki Y, et al. Narcoleptic orexin receptor knockout mice express enhanced cholinergic properties in laterodorsal tegmental neurons. *European Journal of Neuroscience*. 2010; 32(1): 130-42.
39. Dauvilliers Y, Baumann C, Carlander B, Bischof M, Blatter T, Lecendreux M, et al. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2003; 74(12): 1667-73.
40. Chiou L-C, Lee H-J, Ho Y-C, Chen S-P, Liao Y-Y, Ma C-H, et al. Orexins/hypocretins: pain regulation and cellular actions. *Current pharmaceutical design*. 2010; 16(28): 3089-100.
41. Ida T, Nakahara K, Katayama T, Murakami N, Nakazato M. Effect of lateral cerebroventricular injection of the appetite-stimulating neuropeptide, orexin and neuropeptide Y, on the various behavioral activities of rats. *Brain research*. 1999; 821(2): 526-9.
42. Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M, Goto K. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain research*. 1999; 827(1-2): 243-60.
43. Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattam TA, Holmes S, et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999; 96(19): 10911-6.
44. Bonnavion P, de Lecea L. Hypocretins in the control of sleep and wakefulness. *Current neurology and neuroscience reports*. 2010; 10(3): 174-9.
45. Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007; 8(3): 171-81.
46. Selbach O, Doreulee N, Bohla C, Eriksson K, Sergeeva O, Poelchen W, et al. Orexins/hypocretins cause sharp wave-and θ -related synaptic plasticity in the hippocampus via glutamatergic, gabaergic, noradrenergic, and cholinergic signaling. *Neuroscience*. 2004; 127(2): 5190-28.
47. Lagrange A, Blaivas M, Gomez-Hassan D, Malow B. Rasmussen's syndrome and new-onset narcolepsy, cataplexy, and epilepsy in an adult. *Epilepsy & Behavior*. 2003; 4(6): 788-92.
48. Rejdak K, Papuc E, Grieb P, Stelmasiak Z. Decreased cerebrospinal fluid hypocretin-1 (orexin A) in patients after repetitive generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*. 2009; 50(6): 1641-4.
49. Goudarzi E, Salmani ME, Lashkarbolouki T, Goudarzi I. Hippocampal orexin receptors inactivation reduces PTZ induced seizures of male rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2015; 130: 77-83.
50. Kaciński M, Budziszewska B, Lasoń W, Zając A, Skowronek-Bała B, Leśkiewicz M, et al. Level of S100B protein, neuron specific enolase, orexin A, adiponectin and insulin-like growth factor in serum of pediatric patients suffering from sleep disorders with or without epilepsy. *Pharmacological Reports*. 2012; 64(6): 1427-33.
51. Samzadeh M, Papuc E, Furtak-Niczyporuk M, Rejdak K. Decreased Cerebrospinal Fluid Orexin-A (Hypocretin-1) Concentrations in Patients after Generalized Convulsive Status Epilepticus. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(10): 3354.
52. Inutsuka A, Yamanaka A. The physiological role of orexin/hypocretin neurons in the regulation of sleep/wakefulness and neuroendocrine functions. *Frontiers in endocrinology*. 2013; 4: 18.
53. Ng MC. Orexin and epilepsy: potential role of REM sleep. *Sleep*. 2017; 40(3): zsw061.
54. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *The Lancet*. 2000; 355(9197): 39-40.
55. Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, et al. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron*. 2001; 30(2): 345-54.
56. Mochizuki T, Arrigoni E, Marcus JN, Clark EL, Yamamoto M, Honer M, et al. Orexin receptor 2 expression in the posterior hypothalamus rescues sleepiness in narcoleptic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011; 108(11): 4471-6.
57. Mochizuki T, Crocker A, McCormack S, Yanagisawa M, Sakurai T, Scammell TE. Behavioral state instability in orexin knock-out mice. *Journal of Neuroscience*. 2004; 24(28): 6291-300.
58. Anaclet C, Parmentier R, Ouk K, Guidon G, Buda C, Sastre J-P, et al. Orexin/hypocretin and histamine: distinct roles in the control of wakefulness demonstrated using knock-out mouse models. *Journal of Neuroscience*. 2009; 29(46): 14423-38.
59. Roundtree HM, Simeone TA, Johnson C, Matthews SA, Samson KK, Simeone KA. Orexin receptor antagonism improves sleep and reduces seizures in Kcna1-null mice. *Sleep*. 2016; 39(2): 357-68.