

New Drugs and their Mechanism in the Treatment of Epilepsy

Tahereh Karimi Shayan¹, Asadollah Asadi¹, Arash Abdolmaleki^{2*}¹Department of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran²Department of Bioinformatics, Faculty of Advanced Technologies, University of Mohaghegh Ardabili, Namin, Iran

Article Info:

Received: 6 Aug 2021

Revised: 7 Nov 2021

Accepted: 8 Dec 2021

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is a neurological disorder in which neuronal hyperexcitability causes seizures. This neurological disorder occurs in the hippocampus or cerebral cortex, and the neuronal network excitability affect the CA1 region of the hippocampus more than any other areas. Accordingly, studies have been conducted on the use of new methods of prescribing drugs to treat this disease. Novel methods increase effectiveness and reduce toxicity compared to oral antiepileptic drugs. The purpose of these new methods is to bring the optimal concentration of the drug to the epileptogenic zone. **Conclusion:** People with epilepsy need long-term drug treatment. Therefore, it is important to identify safe, tolerable, and effective drugs.

Keywords:

1. Epilepsy
2. Seizures
3. Methods

*Corresponding Author: Arash Abdolmaleki

Email: Abdolmalekiarash1364@gmail.com

داروهای نوین و مکانیسم آن‌ها در درمان صرع

طاهره کریمی شایان^۱، اسداله اسدی^۱، آرش عبدالملکی^{۲*}

^۱گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
^۲گروه بیوانفورماتیک، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران

دریافت: ۱۵ مرداد ۱۴۰۰

اطلاعات مقاله:
اصلاحیه: ۱۶ آبان ۱۴۰۰

پذیرش: ۱۷ آذر ۱۴۰۰

چکیده

مقدمه: صرع نوعی اختلال عصبی است که تحریک بیش از حد نورون‌ها باعث بروز آن می‌شود. این اختلال عصبی در نواحی هیپوکامپ یا قشر مغز ایجاد می‌شود و نورون‌های تحریکی منطقه CA1 هیپوکامپ را بیشتر از مناطق دیگر تحت تأثیر قرار می‌دهند. بر این اساس مطالعاتی در ارتباط با استفاده از روش‌های جدید تجویز دارو برای درمان این بیماری انجام گرفته است. روش‌های نوین در مقایسه با داروهای خوراکی ضد صرع، اثربخشی را افزایش داده و سمیت را کاهش می‌دهد. هدف از روش‌های تجویز، رساندن غلظت بهینه دارو به کانون تشنج است. **نتیجه‌گیری:** افراد مبتلا به صرع به درمان دارویی طولانی مدت نیاز دارند، بنابراین، شناسایی داروهای ایمن، قابل تحمل و موثر، به‌ویژه در زمینه درمان مهم است.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- صرع
- ۲- تشنج
- ۳- روش‌ها

*نویسنده مسئول: آرش عبدالملکی

پست الکترونیک: Abdolmalekiarash1364@gmail.com

مقدمه

عملکرد داروهای ضد صرع بر روی سلول‌های عصبی داروهای کعمدت‌تک‌رسی‌ناپس تحریکی عمل می‌کنند

اکثر سلول‌های عصبی قشر مغز تحریکی هستند و نورون‌های هدف را از طریق ترشح گلوتامات فعال می‌کنند. گیرنده‌های گلوتامات یونوتروپیک سیناپسی شامل کانال‌های تحریک سیناپسی (AMPA) و کانال‌های کاتیونی غیر انتخابی (NMDA) می‌باشد که توسط غشا فعال می‌شوند. گیرنده‌های AMPA به طور انتخابی توسط پرامپانل و احتمالاً توسط توپیرامات (TPM)، لاموتریژین (LTG) مسدود می‌شوند، بنابراین مهار گاباژیک اتفاق می‌افتد (۵). گابا از گلوتامات توسط گلوتامات دکربوکسیلازاز ترمینال‌های عصبی گاباژیک ایجاد می‌شود و توسط ترانس آمیناز GA-BA-T در ماتریکس میتوکندری کاتابولیزه می‌شود و به سمی آلدئید سوکسینیک (SSA) تبدیل می‌شود. ویگابترین با مهار برگشت‌ناپذیر GABA-T را افزایش می‌دهد. داروی تیاگابین، ترانسپورتر یک گابا (GAT1) را مهار می‌کند، که گابا را به سلول‌های عصبی و گلیا می‌برد تا از شکاف سیناپسی خارج شود (۶).

داروهای کعمدتاً بر روی غشای خارج سیناپسی عمل می‌کنند

کانال‌های سدیم دریچه‌دار ولتاژی (NaV) برای ایجاد پتانسیل‌های عمل بسیار مهم هستند و همراه با بسیاری از AED ها به طور کلی مسدود کننده‌های کانال سدیم نامیده می‌شوند. این گروه از AED ها شامل کاربامازپین، اگز کاربازپین، LTG، لاکوزامید (LCM)، استات اسلیکاربازپین و فنی‌توئین هستند که کانال‌های NaV نیز ممکن است تحت تأثیر TPM، زونیسامید (ZNS)، روفینامید، فلبامات (FBM) و والپروات (VPA) نیز قرار بگیرند (۵). دو نوع غیرفعال‌سازی کانال‌ها وجود دارد برای خاتمه دادن به پتانسیل‌های عمل، غیرفعال شدن آهسته در مقیاس چند ثانیه تا دقیقه با اثر

صرع نوعی اختلال عصبی است که با تحریک بیش از حد نورون‌ها و تشنج مشخص می‌شود. عامل اصلی تشنج عدم تعادل بین تحریک و مهار عملکرد نورون‌ها می‌باشد که موجب تشنج می‌گردد. این اختلال عصبی در نواحی هیپوکامپ یا قشر مغز ایجاد می‌شود و نورون‌های تحریکی منطقه CA1 هیپوکامپ را بیشتر از مناطق دیگر تحت تأثیر قرار می‌دهند (۱-۲).

صرع بر اساس علت آن به دو گروه تقسیم می‌شود:

۱- صرع ایدیوپاتیک که به دلایل ژنتیکی رخ می‌دهد و در بررسی‌های الکتروانسفالوگرافی بدون ضایعات مغزی می‌باشد. ۲- صرع علامتی، که در مقایسه با صرع ایدیوپاتیک با ضایعات مغزی مشخص می‌شود (۱).

انواع تشنج صرعی

تشنج کانونی، تشنجی است که در یک ناحیه کوچک اتفاق می‌افتد و می‌تواند یک ناحیه موضعی در قشر مغز باشد. تشنج عمومی، هر دو نیمکره مغز را تحت تأثیر قرار می‌دهد و به دو دسته حرکتی و غیر حرکتی تقسیم می‌شود. حملات حرکتی شامل تشنج‌های تونیک-کلونیک، کلونیک، اسپاسم، میوکلونیک، میوکلونیک-تونیک، کلونیک-کلونیک، میوتونیکاتونیک و آتونیک است. غیر حرکتی شامل تیپیکال، آتیپیکال و میوکلونیک پلک است (۳، ۱). شناخت نوع صرع اولین شاخص برای انتخاب داروی ضد صرع است (۴). با پیشرفت‌های اخیر، داروهای جدید ضد صرع طیف وسیعی از روش‌های درمانی را به خود اختصاص داده‌اند. در این میان، اطلاعات در مورد مکانیسم‌های عملکرد AEDs^۱ (داروهای ضد صرع) به هنگام انتخاب داروها با ارزش است. در جدول ۱ مواردی از داروهای ضد صرع همراه با مکانیسم آن‌ها ارائه شده است (۱).

جدول ۱- داروهای ضد صرع و مکانیسم عمل آن‌ها

نام دارو	مکانیسم ضد صرع
توپیرامات	مسدود کردن کانال یون‌های سدیم
ویگابترین	مهار ترانس‌آمیناز
استریپنتول	افزایش آزادسازی گابا
زونیسامید	فعال کردن کانال‌های سدیم و کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ
لوتیراساتام	مهار کردن کانال‌های کلسیم
لاکوزامید	افزایش تعدادی از کانال‌های سدیم برای دیولاریزاسیون
لاموتریژین	مهار کانال‌های سدیم دریچه‌دار ولتاژی
اکسکاربازپین	مهار کانال‌های سدیم دریچه‌دار ولتاژی

^۱ AEDs

ولتاژ پایین نوع (T) را در تالاموکورتیکال مسدود می‌کند تا تشنج‌های اِپسنس را سرکوب کند. کانال‌های کلسیم نوع T نیز ممکن است توسط ZNS و VPA مهار شوند (۱۱). داروهای سولتیمام و استازولامید مهارکنندهٔ کربنیک انیدراز، کاتالیزور هیدراتاسیون دی‌اکسید کربن می‌باشند که منجر به کاهش تشکیل بی‌کربنات می‌شوند که این عملکرد مهارری باعث ایجاد یک اسیدوز داخل سلولی در باز شدن کانال‌های یونی در سلول‌های عصبی می‌شود (۵). رژیم درمانی کتوزنیک از طریق تولید اجسام کتون (به‌عنوان مثال، بی‌هیدروکسی بوتیرات، استواستات و استون) اثرات ضد صرع دارد اگرچه مکانیسم‌های اساسی عملکرد کتون هنوز کاملاً درک نشده‌اند اما چندین مکانیسم فرضی وجود دارد که شامل: افزایش سطح گابا، کاهش سطح گلوتامات، اثرات بر متابولیسم میتوکندری، کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش سطح سنتز آدنوزین می‌باشد (۱۲). بنابراین درک دقیق مکانیسم‌های عمل AEDs برای انتخاب بهترین داروها در درمان بیماران مبتلا به صرع حائز اهمیت است. استفاده از نانو حامل‌ها یک روش جدید برای انتخاب دارو می‌باشد. این نانو حامل‌ها به‌عنوان سیستم‌های دارورسانی موثر برای کنترل صرع با غلبه بر مشکل حذف AED در سد خونی-مغزی (BBB)، انجام می‌گیرد (۱۳).

شناخت، بینش و اختلالات دارویی

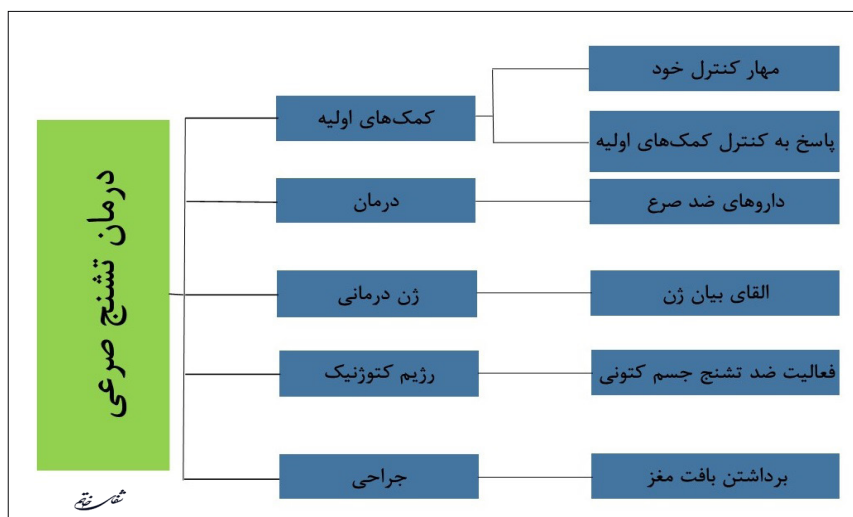
با وجود دسترس بودن داروهای ضد تشنج، ۳۰ درصد بیماران صرعی در برابر درمان پزشکی مقاوم هستند. افراد مبتلا به صرع به درمان دارویی طولانی مدت نیاز دارند، بنابراین، شناسایی داروهای ایمن، قابل تحمل و موثر، به ویژه در زمینهٔ درمان مهم و آگاهی از تداخلات دارویی داروهای ضد صرع در کنترل صرع ضروری است (۱۴). متوتروکسات برای اتصال به آلبومین با VPA رقابت می‌کند که در نتیجه بخش بیشتری از VPA به‌سرعت توسط کبد متابولیزه و باعث کاهش سطح VPA می‌شود (۱۵). لوتیراستام که معمولاً به‌عنوان داروی ضد تشنج تجویز می‌شود، ممکن است باعث

کاهش تحریک‌پذیری غشا رخ می‌دهد. بسیاری از مسدودکننده‌های کانال سدیم، غیرفعال‌سازی سریع را با اثرات متغیر در غیرفعال شدن آهسته تقویت می‌کنند، اما LCM عمدتاً در غیرفعال شدن آهسته عمل می‌نماید (۵). در میان انواع مختلف کانال‌های پتاسیم دریچه‌دار ولتاژی، که با اثر رپولاریزاسیون و کاهش تحریک‌پذیری غشا اجازهٔ ورود یون‌های پتاسیم را می‌دهند، کانال‌های KV7 توسط ازوگابین (رتیگابین) افزایش می‌یابند (۵). ۱- غیرفعال شدن سریع در یک بازهٔ زمانی میلی ثانیه‌ای رخ می‌دهد. ۲- برای خاتمه دادن به پتانسیل‌های عمل، غیرفعال شدن آهسته در مقیاس چند ثانیه تا دقیقه با اثر کاهش تحریک‌پذیری غشا رخ می‌دهد. گیرنده‌های $GABA_A$ خارج سیناپسی در مقایسه با گیرنده‌های $GABA_A$ مرحلهٔ پس‌سیناپسی عمل کوتاه مدت دارند، این نوع گیرنده‌ها مهارکنندهٔ قوی و طولانی مدت می‌باشند. داروی گاناکسولون هم روی گیرنده‌های $GABA_A$ سیناپسی و هم خارج سیناپسی عمل می‌کند (۴).

سایر داروها و درمان‌ها

لوتیراستام (LEV) و بریوراستام (BRV) برای کاهش انتشار انتقال دهندهٔ عصبی تحریکی به پروتئین (SV2A) و زیکول سیناپسی متصل می‌شوند. BRV انتخابی‌تر است و نسبت به LEV میل بیشتری به SV2A دارد با این حال، نقش دقیق SV2A هنوز ناشناخته است (۷). همچنین احتمال داده می‌شود که LEV در سیناپس عمل بازدارنده داشته باشد (۸). مثال دیگر سیتیکولین می‌باشد که یک عامل محافظت‌کنندهٔ عصبی است که در پی آسیب‌های ایسکمیک و ضربهٔ مغزی تجویز می‌شود. همچنین اطلاعاتی در مورد اثرات ضد اضطرابی و ضد تشنج سیتیکولین نیز وجود دارد (۹). نتایج دیگر نشان داده است که میزان بازسازی عصب با تجویز نانوذرات اکسید سریع در دوزهای بالا افزایش می‌یابد (۱۰).

داروی اتوسوکسیمید کانال‌های کلسیم فعال شده با



تصویر ۱- درمان تشنج صرعی

راه‌های درمان تشنج صرعی ارائه شده است (۱). در حال حاضر انواعی از داروهای خوراکی برای درمان صرع وجود دارد، اما هیچکدام مناسب نیستند (۱۸). در جدول ۲ مسیره‌های غیرخوراکی نام برده شده است (۱۹).

پوست: پوست در دسترس‌ترین عضو برای تجویز داروها است، به شرطی که برای نفوذ به اپیدرم و در یک لایه پوستی غنی از خون، طراحی شده باشد. در جدول ۳ روش‌های تجویز داروهای ضد صرع آورده شده است.

تحریک‌پذیری، افسردگی و عصبانیت شود. مکانیسم‌های اساسی این تأثیرات رفتاری ناشناخته مانده است (۱۶).

درمان صرع

مصرف داروی خوراکی تنها راه درمان نیست و رویکردهای جدید درمانی برای کنترل صرع در حال افزایش هستند که شامل ژن درمانی، اصلاحات ژنی، سلول درمانی و موارد دیگر می‌باشد (۱۷). در تصویر

جدول ۲- انواع راه‌های غیرخوراکی داروی ضد صرع

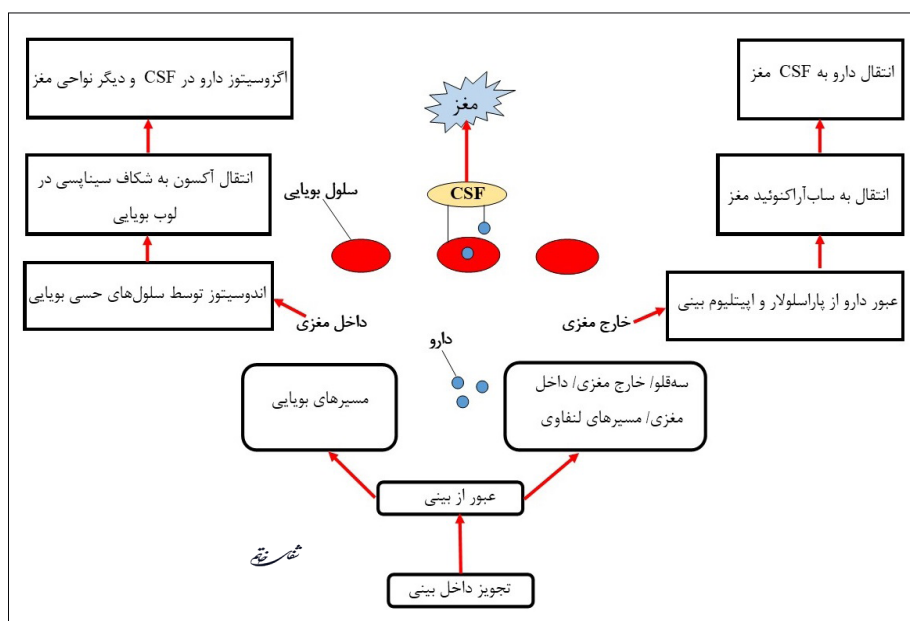
انواع راه‌های غیر خوراکی داروی ضد صرع
مقعدی
پوستی
بینی / دهانی
استنشاقی

شمرتنه

جدول ۳- روش‌های تجویز مستقیم داروهای ضد صرع به مغز

روش‌های تجویز مستقیم داروهای ضد صرع به مغز
تجویز مغزی- نخاعی
دارو- Wafers
انتشار موضعی
داروی فعال کننده تشنج
لیپوزوم- میکروزوم
کاشت سلولی
ژن درمانی

شمرتنه



شمرتنه

تصویر ۲- دارو رسانی به مغز از طریق تجویز داخل بینی

غلظت‌های بالایی از اسید والپروئیک می‌شود (۲۲). لیپوزوم‌ها - پلی‌زوم‌ها: لیپوزوم یک حباب چربی است که با یک داروی مورد نظر پر می‌شود. به طور دقیق‌تر، لیپوزوم‌ها ذرات کلوئیدی هستند که از مولکول‌های فسفولیپیدی تشکیل شده‌اند و در دو لایه غشای سلول یا در یک شکل دیسک چند لایه جمع شده‌اند. هدف از تشکیل این لیپوزوم‌ها تولید وزیکول حامل است که قادر باشد طی چند روز تا هفته دارو را به صورت لوکال آزاد کند (۲۵). پیوندهای سلول و ژن درمانی: سلول‌ها می‌توانند برای آزادسازی انتقال دهنده‌های عصبی، تعدیل‌کننده‌های عصبی یا سایر ترکیبات طراحی شوند. پیوند سلول در مغز می‌تواند آزاد یا کپسوله (محصور) باشد (۲۶، ۲۷). سلول‌های آزاد می‌توانند با نورون‌های خودی سیناپس ایجاد کنند، که به راحتی از طریق سیستم ایمنی خودی مورد حمله قرار می‌گیرند. نورون‌های محصور شده نمی‌توانند سیناپس ایجاد کنند، اما می‌توانند عوامل موضعی را که ممکن است به طور مطلوب آستانه تشنج را تحت تأثیر قرار می‌دهند را آزاد کنند. ژن درمانی: ژن درمانی می‌تواند ژن‌های معیوب را ترمیم و محصولات ژنی از دست رفته را جایگزین و از سلول‌های عصبی در هنگام تشنج محافظت می‌نماید. بسیاری از آزمایشگاه‌ها با استفاده از ناقلین (وکتور) و ویروس که به‌منظور افزایش تولید داروهای گاباژتیک یا سایر تعدیل‌کننده‌های عصبی طراحی شده‌اند، روی چنین روش‌هایی کار می‌کنند (۲۸).

نتیجه‌گیری

شناخت اختلالات دارویی و شناسایی داروهای ایمن در درمان صرع بسیار حائز اهمیت است و از آنجا که شیوع اختلالات عصبی در حال افزایش است، بنابراین تقاضا برای داروهای درمانی CNS نیز با گذشت زمان افزایش می‌یابد. رویکردهای جدید درمانی برای کنترل صرع شامل ژن درمانی، اصلاحات ژنی و سلول درمانی می‌باشد اما در مقایسه با این موارد مسیر داخل نخاعی آسان‌تر و ایمن‌تر است، زیرا دارو می‌تواند در CSF انتقال یابد و نیازی به جراحی مغز نیست و از طرفی مسیر داخل بینی نیز می‌تواند جایگزینی کارآمد برای درمان صرع باشد که در حال حاضر یک روش غیرتهاجمی و جایگزینی برای تکنیک‌های متداول و تهاجمی تجویز دارو می‌باشد.

تجویز داخل بینی: اسپری بینی برای انتقال دارو خطر پنومونی یا صدمات ناشی از انتقال آن توسط دهان/ زیر زبانی/ بوکال (جذب از مخاط دهان) دارو در هنگام تشنج را ندارد (۲۰). به محض اینکه داروها در اپی‌تلیوم بینی نفوذ کنند از اعصاب بویایی به مغز می‌روند که این آسان‌ترین و کوتاه‌ترین مسیر رسیدن نانوحامل‌ها به CNS است. تصویر ۲ مسیر انتقال دارو از اپی‌تلیوم بویایی را نشان می‌دهد که از طریق اعصاب بویایی و عصب سه‌قلو به مغز منتقل می‌شوند (۱۲). عوامل موثر برای تجویز داخل بینی و همچنین انتقال حامل به مغز شامل: فرمولاسیون، آناتومی و فیزیولوژی مسیر بینی به مغز و عوامل مرتبط با فرم دارو یا دوز آن می‌باشند (۲۱). تجویز مستقیم AED به سیستم عصبی مرکزی، موجب سمیت بیشتری نسبت به تجویز سیستمیکی دارو می‌شود. این سمیت می‌تواند شامل واکنش‌های جانبی ناخواسته، مانند سنگ کلیه، سمیت کبدی، حساسیت پوستی یا دیسکرازی خونی باشد. جدول ۲ روش‌های ممکن برای تجویز مستقیم دارو به سیستم عصبی مرکزی را نشان می‌دهد (۲۲). تجویز دارو به مغز: محرک عصب واگ (VNS) اولین دستگاه مورد تأیید برای درمان کمکی در صرع می‌باشد که ۳۰-۴۰ درصد فرکانس تشنج را کاهش می‌دهد (۲۳). تجویز به CSF: تجویز به CSF می‌تواند به صورت داخل بطنی یا داخل نخاعی باشد. مسیر داخل نخاعی آسانتر و ایمن‌تر است، زیرا دارو می‌تواند در CSF انتقال یابد و نیازی به جراحی مغز نیست. پرفیوژن موضعی: پرفیوژن موضعی به تجویز دارو از طریق سوند متصل به پمپ اطلاق می‌شود. پمپ را می‌توان برای تزریق دارو به طور ثابت، متغیر و یا بر اساس نیاز برای تشخیص تشنج به کار برد. این روش در مدل موش صرعی اثبات شده است (۲۴). داروی القا کننده تشنج: در این روش، یک داروی پیش‌ساز غیرفعال توسط ماده‌ای که در کانون تشنج ترشح می‌شود فعال می‌شود که منجر به غلظت بسیار ویژه‌ای از دارو در مغز می‌شود. عمل این نوع از دارو در مغز به این صورت است که با اتصال به گروه فسفونو، بدون اثر است اما هنگامی که تشنج رخ می‌دهد، افزایش فعالیت آنزیم فسفولیپاز-2، قسمت فسفونو را می‌شکافد و باعث ایجاد

منابع

- Anwar H, Khan QU, Nadeem N, Pervaiz I, Ali M, Cheema FF. Epileptic seizures. Discoveries. 2020; 8(2).
- Pfisterer U, Petukhov V, Demharther S, Meichsner J, Thompson JJ, Batiuk MY, et al. Identification of epilepsy-associated neuronal subtypes and gene expression underlying epileptogenesis. Nature communications. 2020; 11(1): 1-19.
- 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): 200-09.
- Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. Pediatrics. 2012; 129(2): 256-64.
- Lagae L. The need for broad spectrum and safe anti-epileptic drugs in childhood epilepsy. Acta Neurol Belg. 2009; 109(3): 167-70.
- Kobayashi K, Endoh F, Ohmori I, Akiyama T. Action of antiepileptic drugs on neurons. Brain and Development. 2020; 42(1): 2-5.
- Abumurad S, Issa NP, Wu S, Rose S, Esengul YT, Nordli D, et al. Laser interstitial thermal therapy for NPRL3-related epilepsy

with multiple seizure foci: A case report. *Epilepsy & Behavior Reports*. 2021; 100459.

8. Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. Mechanisms of action of antiseizure drugs and the ketogenic diet. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016; 6(5): a022780.

9. Abdolmaleki A, Moghimi A, Ghayour MB, Rassouli MB. Evaluation of neuroprotective, anticonvulsant, sedative and anxiolytic activity of citicoline in rats. *European journal of pharmacology*. 2016; 789: 275-9.

10. Soluki M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A, Asadi A, Sabahi Namini A. Cerium oxide nanoparticles as a new neuroprotective agent to promote functional recovery in a rat model of sciatic nerve crush injury. *British Journal of Neurosurgery*. 2020: 1-6.

11. Schipper S, Aalbers M, Rijkers K, Swijsen A, Rigo J, Hoogland G, et al. Tonic GABA A receptors as potential target for the treatment of temporal lobe epilepsy. *Molecular neurobiology*. 2016; 53(8): 5252-65.

12. Rogawski MA, Tofighty A, White HS, Matagne A, Wolff C. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy research*. 2015; 110: 189-205.

13. Powell KL, Cain SM, Snutch TP, O'Brien TJ. Low threshold T-type calcium channels as targets for novel epilepsy treatments. *British journal of clinical pharmacology*. 2014; 77(5): 729-39.

14. Nilo A, Pauletto G, Gigli GL, Vogrig A, Dolso P, Valente M. Perampanel as add-on therapy in epilepsies with known etiology: A single center experience with long-term follow-up. *Epilepsy & Behavior Reports*. 2021; 15: 100393.

15. Cherian A, Shetty SC, Divya K, Pavuluri H. Weekly methotrexate may reduce valproate levels causing relapse of genetic generalized epilepsy. *Epilepsy & Behavior Reports*. 2021; 16.

16. Dreischmeier E, Zuloaga A, Kotloski RJ, Karasov AO, Gidal BE. Levetiracetam-associated irritability and potential role of vitamin B6 use in veterans with epilepsy. *Epilepsy & Behavior Reports*. 2021; 16: 100452.

17. Upadhaya PG, Pulakkat S, Patravale VB. Nose-to-brain delivery: exploring newer domains for glioblastoma multiforme management. *Drug delivery and translational research*. 2020.

18. Pardridge WM. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRx*. 2005; 2(1): 3-14.

19. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 2000; 342(5): 314-19.

20. Bennewitz MF, Saltzman WM. Nanotechnology for delivery of drugs to the brain for epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2009; 6(2): 323-36.

21. Sonvico F, Clementino A, Buttini F, Colombo G, Pescina S, Stanisçuaski Guterres S, et al. Surface-modified nanocarriers for nose-to-brain delivery: from bioadhesion to targeting. *Pharmaceutics*. 2018; 10(1): 34.

22. Tayab ZR, Hochhaus G. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of inhalation drugs: application to targeted pulmonary delivery systems. *Expert opinion on drug delivery*. 2005; 2(3): 519-32.

23. Fisher RS, Chen DK. New routes for delivery of anti-epileptic medications. *Acta Neurologica Taiwanica*. 2006; 15(4): 225.

24. Heiss JD, Walbridge S, Morrison P, Hampton RR, Sato S, Vortmeyer A, et al. Local distribution and toxicity of prolonged hippocampal infusion of muscimol. *Journal of neurosurgery*. 2005; 103(6): 1035-45.

25. Stein AG, Eder HG, Blum DE, Drachev A, Fisher RS. An automated drug delivery system for focal epilepsy. *Epilepsy research*. 2000; 39(2): 103-14.

26. Anshel DJ, Ortega E, Fisher RS. Diazepam prophylaxis for bicuculline-induced seizures: a rat dose-response model. *Neuroscience letters*. 2004; 356(1): 66-8.

27. Litt B, Echaz J. Prediction of epileptic seizures. *The Lancet Neurology*. 2002; 1(1): 22-30.

28. Dowd E, Monville C, Torres EM, Wong LF, Azzouz M, Mazarakis ND, et al. Lentivector-mediated delivery of GDNF protects complex motor functions relevant to human Parkinsonism in a rat lesion model. *European Journal of Neuroscience*. 2005; 22(10): 2587-95.