

A Narrative Review of The Role of Orexin in The Epileptogenesis

Taha Ghantbpour^{1,2}, Fariba Karimzadeh^{1*}

¹Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Department 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

مرواری روایتی بر نقش اورکسین در صرع زایی

طها قنطاب پور^{۱،۲*}، فریبا کریمزاده^۳

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

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۱۴۰۱ تیر

اصلاحیه: ۷ تیر ۱۴۰۱

دربافت: 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 به عنوان هدف در درمان صرع استفاده شوند. اورکسین یا هیبوکرتین 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 تعديل می‌کند. در این مطالعه نقش اورکسین در صرع و مکانیسم‌های بالقوه آن مورد بررسی شده است.

واژه‌های کلیدی:

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

*نویسنده مسئول: فریبا کریمزاده

پست الکترونیک: fariba_karimzade@yahoo.com

نیمکره مغز را درگیر کند به عنوان صرع عمومی^۹ و هنگامی که بخشی از مغز را درگیر نماید صرع جزئی^{۱۰} خواهد می شود (۲۱). بر حسب چگونگی تاثیر صرع بر بدن می توان 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 آتونیک^{۱۵} تقسیم کرد (۲۱، ۲۲). تشنجات صرعی به سه نوع طبقه بندی می شوند: آن هایی که شروع کانونی دارند، آن هایی که شروع عمومی دارند و آن هایی که شروع ناشناخته دارند (۲۳). در تقسیم بندی دیگر، صرع را به سه سطح طبقه بندی می کنند: نوع تشنج، صرع و سندرم صرع (۲۴). علائم بالینی خاص یا اختلالاتی که در طول تشنج های صرعی تجربه می شوند به ساختارهای آناتومیکی تحت تأثیر فعالیت الکتریکی غیرطبیعی مغز بستگی دارند و می توانند از تشنج های 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. مکانیسم های درگیر در انتقال فعالیت عصبی طبیعی به صرعی در مغز نامشخص است. بنابراین، مدیریت پزشکی و استراتژی های درمانی بهتر، مستلزم درک مبانی عصبی - فیزیولوژیکی اولیه شروع، گسترش و خاتمه تشنج است. رایج ترین استراتژی درمان صرع، استفاده از داروهای ضد تشنج می باشد ولی در ۴۰-۳۰ درصد موارد این داروها نمی تواند حملات تشنجی ناشی از صرع را درمان کنند (۲۵-۲۸). صرع می تواند پیامدهای اجتماعی، اقتصادی و فرهنگی برای مبتلایان داشته باشد (۲۹). علت شناسی صرع به دلایل ژنتیکی، متابولیکی، ساختاری، عفونی، ایمنی یا ناشناخته تقسیم می شود (۳۰).

اورکسین

اورکسین^{۱۶} یا هیپوکرتین^{۱۷} نوروپیتیدی است که در بسیار از فعالیت های نوروپلوزیک نقش دارد اسید ریبونوکلئیک پیش ساز آن در نورون های ای داخل و اطراف هیپوتالاموس خارجی و خلفی قرار دارد و منجر به تولید پیتیدهای اورکسین A و B می گردد که عملکرد های مختلف فیزیولوژیکی پستانداران مانند چرخه خواب و بیداری، متabolیسم انرژی و تنفس را تنظیم می کنند (۳۱-۳۵). اورکسین A معمولاً در انسان وجود دارد، از ۳۳ آمینو اسید تشکیل شده و به دو گیرنده اورکسین OXR1 و OXR2 متصل می شود. اورکسین B یک پیتید ۲۸ آمینو اسید

صرع نوعی اختلال عصبی است که با تشنج مشخص می شود و حدود ۷۰-۶۵ میلیون نفر در سراسر جهان را درگیر می کنند (۱، ۲). مسیرهای و ملکول های زیادی در فرایند صرع زایی شناخته شدند که می توان از آنها به عنوان هدف در درمان صرع استفاده کرد (۳، ۴). نوروپتروفین ها مانند فاکتور رشد مشتق از سلول های مغزی^۱، فاکتور رشد عصبی^۲ و فاکتور نوروپتروفیک مشتق از گلیال^۳ از این نوع ملکول ها هستند (۵-۷). علاوه بر آن میزان بالای فاکتورهای التهابی از قبیل IL-۶^۴، IL-۵^۵ و TNF- α ^۶ نقش مهمی در افزایش تحریک پذیری و سمیت نورون ها بازی می کند و به تازگی از آنها به عنوان فاکتورهای دخیل در صرع نام برده می شود (۸-۱۲). اورکسین^۷ نیز یک نوع نوروپرسنسمیتر می باشد که به تازگی نقش آن در فرایند صرع زایی مورد توجه محققان قرار گرفته است (۱۳-۱۵). این مطالعه، مروری روایتی بر نقش مسیر سیگنالینگ اورکسین در فرآیند صرع زایی می باشد. معیار ورود مطالعات در این مقاله شامل مقالاتی می باشند که بیشترین ارتباط را با موضوع داشتند. در این مطالعه پایگاه داده های Pubmed با کلید واژه های مرتبط Google Scholar و Scopus نظری اورکسین، صرع، اورکسین و مدل آزمایشگاهی صرع، اورکسین و بیماران مبتلا به صرع جستجو شد. تمام مستندات شامل مقالات، خلاصه مقالات ارائه شده در همایش ها و کتبی که به طور مستقیم به بررسی تغییرات اورکسین در مدل های آزمایشگاهی و بیماران مبتلا به صرع در نمونه های سرم، بلاسم، مایع مغزی نخاعی و بافت مغز پرداخته بودند وارد مطالعه شدند. مقالاتی که به طور غیر مستقیم و یا به واسطه نظریه پردازی و پیشنهادات به نقش اورکسین در صرع پرداخته بودند از مطالعه خارج شدند.

تعريف صرع

صرع یک نوع اختلال عصبی مزمن است که با دوره های مکرر و ناجای برانگیختگی عصبی و تخلیه الکتریکی در سیستم عصبی مرکزی تعریف می شود (۱۶، ۱۷) و می تواند 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 می شود (۱۹، ۲۰). هنگامی که این تخلیه های الکتریکی به طور همزمان هر دو

^۱ Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

^۲ Nerve growth factor (NGF)

^۳ Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)

^۴ Interleukin 6

^۵ Interleukin 1 beta

^۶ Tumor necrosis factor alpha

^۷ Orexin

^۸ Epilepsy syndrome

^۹ General

^{۱۰} Partial

^{۱۱} Absence Seizure

^{۱۲} Myoclonic Seizure

^{۱۳} Clonic Seizure

^{۱۴} Tonic Seizure

^{۱۵} Atonic Seizure

^{۱۶} Prepro-orexin mRNA

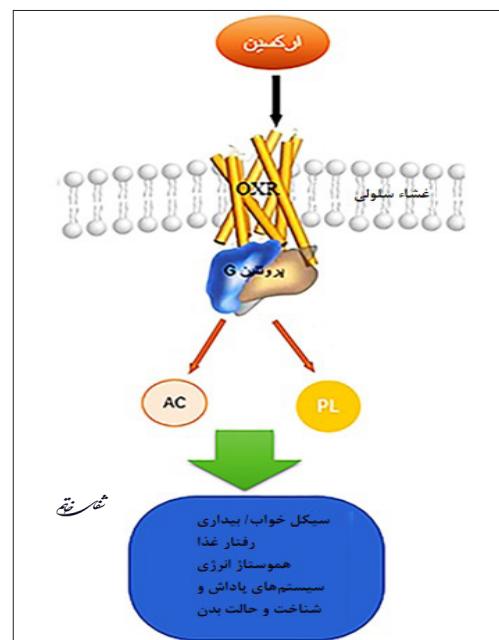
^{۱۷} Hypocretin

شناخت

اورکسین و صرع

مطالعات نشان می‌دهند که اورکسین‌ها پپتیدهای تحریک‌کننده هستند و چرخه خواب-بیداری و سایر عملکردهای رفتاری را تنظیم می‌کنند (۴۱، ۴۳). سیستم عصبی اورکسین با اثر بر دیگر مراکز تنظیم کننده عصبی موجود در ساقه مغز باعث کنترل ساختارهای لیمبیک و نئوکوتیکال مثل هیپوکامپ می‌شود که در تشنج و صرع نقش دارد (۴۴، ۴۵). همچنین مطالعات نشان می‌دهند که استفاده از اورکسین در برش‌های هیپوکامپی باعث تغییر تعادل بین سیستم گاباگلریک و انتقال عصبی گلوتامات‌ارژیک می‌شود، به همین دلیل اورکسین می‌تواند در اپیلپتوژنیس 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 نارکولپسی و کاتالپلکسی گزارش شده است که با بررسی‌های بیشتر فقدان اورکسین A در مایع مغزی-نخاعی تأیید شد و به‌دلیل 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 دلالت سیستم اورکسینرژیک در ایجاد تشنج است. گودرزی و همکارنش 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 بنابرین به نظر می‌رسد مهارکردن آن بتواند از بروز تشنج جلوگیری نماید. بنابرین 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 به‌دلیل تشنج‌های مکرر و به‌دلیل آن وارد شدن نوروپپتیدهای هیپوتalamوسی به سرم دلیل 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 سنتر 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 دیپولاریزه شدن نورون و افزایش تحریک‌پذیری آن می‌شوند (۳۶، ۳۷). باعث برانگیختگی می‌شود (به عنوان شروع کننده بیداری) و OXR2 ترجیحاً بیداری را افزایش می‌دهد (۳۵، ۳۸). اورکسین با بیان شدن در هیپوتalamوس خارجی و اثر بر دیگر ساختارهای مغزی نقش مهمی در تنظیم خواب، دریافت غذا و آب و رفتارهای شناختی خواب و بیداری دارد (۳۹). سیستم اورکسینرژیک در فرایندهای مختلف فیزیولوژیکی مانند برانگیختگی، رفتارهای جستجوی پاداش، هموستاز انرژی، تنظیمات حسی، پردازش استرس، نقش‌های اندوکراتینی، نقش‌های احساسی و تعدیل کننده درد دخالت می‌کند (۴۰، ۴۱). نورون‌های اورکسینرژیک با توزیع در مناطق تحریک کننده بیداری از طریق اثر بر روی سیستم هیستامینرژیک و فعال کردن هسته توپرو-مامیلاری^{۱۹}، سیستم کولینرژیک و فعال کردن ناحیه تگمنتال و جلوی پایک‌ها، سیستم سروتونرژیک و فعال کردن هسته رافه پشتی، سیستم نورادرنرژیک و فعال کردن لوکوس سرولوئوس و در نهایت سیستم دوپامینرژیک منجر به حفظ بیداری می‌شوند. این مناطق هر دو گیرنده OXR1 و OXR2 را بیان می‌کنند هر چند لوکوس سرولوئوس و هسته توپرو-مامیلاری به طور ویژه غنی از OXR1 و OXR2 هستند (۴۱). مطالعات ایمونوهویستوشیمی ردپای این نوروپپتید را علاوه بر هیپوتalamوس، در هسته قوسی و هسته هیپوتalamوس در قشر، هسته‌های داخلی تalamوس، سیستم لیمبیک هیپوکامپ، آمیگدالا، هسته ساقه مغز و هسته‌های رافه نشان داده است (۴۲). در تصویر زیر نمایی مختصراً از مسیر سیگنالینگ گیرنده اورکسین به تصویر کشیده شده است.



تصویر ۱- خلاصه شماتیک مسیرهای سیگنالینگ با واسطه سیستم اورکسین/ گیرنده. اتصال اورکسین‌ها به گیرنده اورکسین (OXR) باعث تحریک پروتئین G می‌شود که متعاقباً باعث فعال شدن سفولیپازها (PL) با آنبلیل سیکل‌ها (AC) می‌شود. در نهایت اشبشاری از اکشن‌ها اتفاق می‌افتد که می‌تواند بر سیکل خواب/ بیداری، رفتار غذا، هموستاز انرژی، سیستم‌های پاداش، شناخت و حالت بدن تاثیر بگذارد.

^{۱۸} Tuberomammillary nucleus

^{۱۹} 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 به طور قابل توجهی تعداد و طول دوره‌های خواب NREM^{۲۰} را افزایش داده و شروع خواب REM را تسريع می‌کند. علاوه بر این، درمان موش‌های مصروف 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 به عنوان یک بیومارکر موثر در تشخیص و درمان بیماری صرع معرفی شود. این پیتید در فرایند صرع زایی نقش به سزایی دارد. هم چنین بکار بردن آنتاگونیست‌های گیرنده‌های اورکسین می‌تواند به عنوان 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 به عنوان هدف درمانی در مداخلات درمانی افراد مبتلا به صرع قرار بگیرد.

بخشی از سیستم حفاظت عصبی- ضد تشنجی به شمار می‌رود. سام زاده و همکارنش 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 ابتلاء به صرع باشد (۵۱). اورکسین در سال ۱۹۹۸ به عنوان کلید اصلی تعديل کننده 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 همراه است و خواب REM عموماً یک محافظت در برابر تشنج می‌باشد (۵۳-۵۵). 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 بطور قابل توجهی کاهش می‌یابد (۵۶-۵۸). بیمارانی که از نارکولپسی همراه با کاتاپلکسی

منابع

- 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.
- Ramazi S, KARIMZADEH F. A Review on the most Valuable Biomarkers in Epilepsy. 2018.
- 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.
- 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.
- Voss MW. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. Trends Cogn Sci. 2013; 17(10): 525-44.
- 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.
- 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
- de Vries EE, et al. Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and metaanalysis. Neurosci Biobehav Rev. 2016; (63): 177-90.
- Vezzani AaAF. Brain inflammation as a biomarker in epilepsy. Biomark Med. 2011; 5(5): 607-14.
- Sinha S, Patil S, Jayalekshmy V, Satishchandra P. Do cytokines have any role in epilepsy? Epilepsy Research. 2008; 82(2-3): 171-6.
- 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.
- Ramazi S, Arani F, Safaei A, Heidari Z, Ghasemian NH, MOHAMMADSADEGH H, et al. The Role Of Astrocytes In The Central Nervous Sys Tem: Physiological And Pathophysiological Conditions. 2021.

^{۲۰} Rapid eye movement

^{۲۱} Non-Rapid eye movement

^{۲۲} Almorexant

13. Çikrikclar 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 GABA_A 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, Arzmanoglou 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, Ghadamoor 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, Papuć 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, Zajac 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, Papuć 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 *Kcnal1*-null mice. *Sleep*. 2016; 39(2): 357-68.