

- [15] Prokopenko SV, Mozheyko EY, Petrova MM, et al. Correction of post-stroke cognitive impairments using computer programs[J]. J Neurol Sci, 2013, 325(1-2):148-153.
- [16] Park IS, Yoon JG. The effect of computer-assisted cognitive rehabilitation and repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function for stroke patients[J]. J Phys Ther Sci, 2015, 27(3):773-776.
- [17] Yeh TT, Chang KC, Wu CY. The active ingredient of cognitive restoration: A multicenter randomized controlled trial of sequential combination of aerobic exercise and computer-based cognitive training in stroke survivors with cognitive decline[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2019, 100(5):821-827.
- [18] De Luca R, Leonardi S, Spadaro L, et al. Improving cognitive function in patients with stroke: Can computerized training be the future? [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(4):1055-1060.
- [19] Yoo C, Yong MH, Chung J, et al. Effect of computerized cognitive rehabilitation program on cognitive function and activities of living in stroke patients[J]. J Phys Ther Sci, 2015, 27(8):2487-2489.
- [20] 叶海程, 杨珊莉, 陈立典, 等. 计算机辅助认知训练对脑卒中患者认知功能及功能独立性的影响[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(17): 2742-2744.
- [21] 李佳, 邱锴. 电脑辅助认知康复系统治疗脑卒中后认知障碍的临床效果[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(5): 24.
- [22] 张青青, 杨艳. 计算机辅助训练联合现实环境训练对脑卒中后非痴呆血管性认知障碍的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2015, 37(5): 344-347.
- [23] 蔡天燕, 冉春风, 钞强, 等. 计算机辅助工作记忆训练对脑卒中后认知障碍的影响[J]. 中国康复, 2016, 31(5): 377-379.
- [24] 曹瀚元, 夏文广, 郑婵娟, 等. 计算机辅助认知训练对脑卒中后不同程度认知障碍康复疗效的影响[J]. 生物医学工程与临床, 2018, 22(6): 633-637.
- [25] 谢笑, 黄国志. 虚拟现实技术应用于脑卒中康复治疗的研究现状及进展[J]. 中华脑科疾病与康复杂志, 2014, 8(4): 257-260.
- [26] Ho TH, Yang FC, Lin RC, et al. Impact of virtual reality-based rehabilitation on functional outcomes in patients with acute stroke: a retrospective case-matched study[J]. J Neurol, 2019, 266(3):589-597.
- [27] 温鸿源, 李力强, 龙洁珍, 等. 3D虚拟现实技术对脑卒中记忆功能障碍患者疗效及H-MRS的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(1): 100-102.
- [28] 王辉, 吴吉生. 虚拟现实训练对认知障碍的脑卒中偏瘫患者的影响[J]. 中国康复, 2017, 32(4): 299-301.
- [29] De Luca R, Torrisi M, Piccolo A, et al. Improving post-stroke cognitive and behavioral abnormalities by using virtual reality: A case report on a novel use of nirvana[J]. Appl Neuropsychol Adult, 2018, 25(6):581-585.
- [30] Gassert R, Dietz V. Rehabilitation robots for the treatment of sensorimotor deficits: a neurophysiological perspective[J]. J Neuroeng Rehabil, 2018, 15(1):1-15.
- [31] 侯增广, 赵新刚, 程龙, 等. 康复机器人与智能辅助系统的研究进展[J]. 自动化学报, 2016, 42(12): 1765-1779.
- [32] 张通. 借鉴国内外研究进展深化我国卒中康复[J]. 中国脑血管病杂志, 2014, 11(5): 225-227.
- [33] Kriegeskorte N, Douglas PK. Cognitive computational neuroscience[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(9):1148-1160.

(收稿日期: 2019-05-15; 修回日期: 2019-08-07)

(本文编辑: 安静)

Landau-Kleffner 综合征临床研究进展

刘琪¹, 陈红燕², 姚婧璠¹, 韩在柱³, 张玉梅^{1,4*} (1. 首都医科大学附属北京天坛医院 神经病学中心, 北京 100070; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院 神经影像中心, 北京 100070; 3. 北京师范大学认知与学习国家重点实验室, 北京 100875; 4. 首都医科大学附属北京天坛医院 康复医学科, 北京 100070)

摘要: Landau-Kleffner综合征(Landau-Kleffner syndrome, LKS)又称获得性癫痫性失语,是一种与年龄相关的癫痫综合征,常发生于少儿,以获得性失语、癫痫发作和脑电图异常为特征。随着各种生物技术和临床辅助检查手段的发展,这一疾病越来越多地被了解。本文从LKS的病因、临床表现及治疗3个方面对其近年来的研究进展进行综述。

关键词: Landau-Kleffner综合征; 获得性癫痫性失语; 癫痫性脑病; 病因

中图分类号: R742.1 文献标识码: A 文章编号: 1008-1070(2019)10-1070-05

doi:10.3969/j.issn.1008-1070.2019.10.009

1957年Landau和Kleffner通过对6例儿童的报道首次提出获得性癫痫性失语(acquired epileptic aphasia, AEA)这一概念^[1],其后学者多将其称作Landau-Kleffner综合征(Landau-Kleffner syndrome, LKS)。本病较少见,仅占儿童癫痫的0.2%,是一种

与年龄相关的癫痫综合征,在2001年国际抗癫痫联盟癫痫综合征分类中被列入癫痫性脑病组^[2]。

1 Landau-Kleffner综合征的病因

LKS的病因尚未明确。因LKS可随年龄而自然缓解,且影像学检查并未发现患儿脑部的器质性病

基金项目:国家重点研发项目(SQ2018YFC200065-02);北京市医管局“扬帆计划”重点医学扶持项目(ZYLX201836);国家自然科学基金面上项目(8137120)

*通信作者, Email: zhangyumei95@aliyun.com

变,多数学者认为本病属于原发性癫痫^[3]。目前已有研究显示LKS发病与遗传、免疫及神经元功能性损伤有关。

1.1 遗传因素 有研究发现约20%的LKS患者存在N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体亚基基因GRIN2A单源性突变^[4]。Yang等^[5]对9例中国LKS患儿进行PCR和Sanger测序筛查GRIN2A突变,发现GRIN2A突变(G760S)发生率为11.1%。Conroy等^[6]也发现1例LKS患儿GRIN2A基因存在突变(CG1553A),且此变异可能使谷氨酸结合位点发生改变,降低谷氨酸受体的兴奋性而导致LKS。Addis等^[7]使用细胞生物学及免疫组化方法检测了不同GRIN2A突变蛋白的表达和功能,发现突变P79R、C231Y、G483R和M705V导致谷氨酸和甘氨酸激动剂的效能显著下降,而突变D73NN无明显影响。此外,Conroy等^[6]对13例LKS患儿进行癫痫相关基因的重叠率分析,发现分别编码外分泌糖蛋白Reelin、bassoon蛋白、酪氨酸激酶EphB2蛋白和巢蛋白-2的基因RELN、BSN、EPHB2和NID2在患儿中有较高的突变率,提示这些基因与LKS发病相关。

1.2 免疫机制 已有研究发现LKS患儿中存在髓鞘磷脂蛋白自身抗体,其头颅MRI示侧脑室周围白质有脱髓鞘改变,且脑脊液中IgG、IgM和细胞因子水平升高,提示自身免疫可能为LKS的发病机制^[8]。Munckhof等^[9]对11例睡眠期癫痫持续状态(electrical status epilepsy during sleep, ESES)患儿和20例健康控制儿童(对照组)进行血清细胞因子的研究,发现ESES患儿白细胞介素-1a、白细胞介素-6、白细胞介素-10、趋化因子C-C型配体-2和趋化因子C-X-C型配体-8/白细胞介素-8明显高于对照组,巨噬细胞迁移抑制因子和趋化因子C-C型配体-3显著低于对照组。且临床上,静脉丙种球蛋白已被证实对改善LKS患儿的预后具有良好效果^[10]。这些研究均提示免疫机制可能参与了LKS的发病,但具体机制尚未明确。

1.3 神经元损伤 有学者认为LKS患儿的失语症状是由神经异常癫痫样放电引起的^[11]。随着LKS的发展,语言中枢或联合皮层的大量发作性异常放电(尤其是棘波放电)可对患儿语言发育期神经通路的建立造成损伤,从而导致语言功能障碍^[12]。临床上已发现失语可随脑电图严重程度的变化而缓解或加重,进一步证实了上述猜测。

Besag等^[13]猜测发作间期癫痫样放电会干扰癫

痫病灶周围部位和中断病灶与远端神经元的联系,从而引起失语。目前已有临床、神经生理学等领域的研究支持该假设^[12,14]。Datta等^[15]通过三维脑电图成像技术对1例LKS患儿进行研究,发现其左前颞叶异常连续放电,并扩散到右顶叶和左半顶叶区域;并通过功能性磁共振成像发现随着该患儿语言功能的好转,其语言任务由左半球转移到右半球,推测是通过大脑的代偿机制发挥作用的。

2 Landau-Kleffner综合症的临床表现 LKS的发病高峰年龄为4~7岁,男女发病比为2:1^[16]。Riccio等^[17]对14例LKS患儿回顾性分析发现,86%的患儿出现持续语言表达能力下降,50%有语言接收问题,57%听觉处理减弱;除1例患儿外均有癫痫发作症状;57%的患儿存在自闭症等精神问题。目前,LKS诊断原则为:①发病前语言发育正常,EEG异常或癫痫发作出现在最初语言障碍的前后2年间;②智力和听力正常;③语言障碍总病程不超过6个月;④无器质性神经疾病^[1]。

2.1 获得性失语 获得性失语指在正常语言发育过程中,语言功能的减弱。LKS往往在语言发育期发病,患儿出现失语的年龄为3~12岁(平均5岁)^[18]。LKS典型的失语表现为语言听觉失认,即患儿对他人的语言不理解但听力检查正常,故常以耳聋、缄默症就诊^[1]。早期患儿进行简单的语言表达,随着LKS的进展,患儿因无法得到正确的语言交流和反馈而产生语言表达的障碍,严重者语言功能完全丧失^[1]。

早期药物治疗对语言功能的恢复至关重要,但Fandino等^[19]对3例LKS患儿发现,即使经药物治疗改善了失语症状,但患儿仍不能理解嘈杂环境下的语言,提示听觉失认症会持续潜在地存在于LKS患者中。

2.2 癫痫症状 癫痫并非LKS的必要症状,20%的LKS患儿可无癫痫发作,以癫痫发作为首发症状者约占50%^[16]。LKS患儿常见的发作类型为部分性运动性发作(常伴Todd麻痹)、复杂部分性发作及全身性发作,一般无强直发作,多数患儿同时存在多种发作形式。癫痫发作和失语的出现无明确时间顺序^[3]。

LKS患儿的癫痫发作一般在15岁前自发消失。Down等^[20]对LKS患儿的预后进行预测模型分析,发现癫痫持续发作和发病年龄较早是患儿生活质量降低的影响因子,提示早期控制的重要性。然而一些研究持相反的观点,即癫痫发作年龄、ESES持续时间与治疗效果无显著相关性^[21-22]。

2.3 脑电图检查 脑电图是LKS特征性的诊断检查

方法,几乎所有LKS患儿都存在脑电图异常。LKS较为特征的脑电图表现是在非快动眼睡眠期出现广泛或局限的频发棘慢波,即ESES^[23]。Van Bogaert等^[24]对3例确诊为LKS的患儿进行研究,其脑电图异常可出现在发病后2个月~2年,提示LKS患儿睡眠脑电图在听觉失认症早期可以正常,对怀疑LKS者应经常测脑电图以促进早期治疗。Munckhof等^[25]发现治疗后认知能力的改善与睡眠脑电图尖峰波指数的降低密切相关,因此其还可作为功能预后的评价指标。

然而ESES还可存在于BECT综合征和CSWS综合征两种其他类型的疾病中,所以LKS的确诊不应只专注于脑电图的特征波形^[23]。

2.4 精神症状 自闭行为、注意力缺陷和多动障碍已被描述为LKS患者的特点^[26]。Besag等^[27]发现LKS异常的精神行为与自闭症谱系病类似,然而前者的行为障碍较后者更局限,且缺乏重复性和强迫性。目前,LKS与精神症状的关系尚未明确,由于精神行为常发生于癫痫发作之后,Besag等^[28]猜测自闭症可能是由癫痫引起的。Moreno等^[29]认为失语症会使患儿的社会和智力受到影响,从而导致自闭症的形。还有研究猜测两者同时发生是由于共同的相关基因突变所致^[30]。

Cynthia等^[17]对14例LKS患儿进行研究,5例失语症状最严重的患儿其精神行为问题也是最突出的。Zappella等^[31]发现有自闭症状的LKS患儿癫痫发作和脑电图异常出现年龄早于精神行为正常的LKS患儿,提示精神因素可能通过加重癫痫而影响预后。Stefanatos等^[32]还发现精神行为的异常会加重失语,这可能是患儿对语言的自我调节被抑制所致。早期有效的治疗可能会使自闭症状有所改善,然而也有研究发现,癫痫发作药物控制后可导致精神症状^[27]。

3 Landau-Kleffner综合征的治疗

目前抗癫痫药仍作为LKS治疗的首选^[33],但Munckhof等^[34]的荟萃分析显示,类固醇和手术对ESES(包括LKS)的疗效较好。此外,有研究发现用于治疗帕金森病的金刚烷胺对LKS也有效果^[35]。

3.1 药物 药物多通过抑制发作间期癫痫样放电来缓解LKS患儿的症状^[11]。Datta等^[15]对LKS患儿进行研究,药物治疗后病灶的连续放电消失,但原发灶仍存在放电,提示药物只能起到缓解作用。

3.1.1 抗癫痫药 现多主张仅对合并癫痫发作的LKS患儿使用抗癫痫药,因为该类药物对脑电图的改善、失语及整个病程无明显影响^[36]。目前常用于治疗

本病的药物有丙戊酸、乙琥胺、乙酰唑胺、苯二氮草类及左乙拉西坦等,其中丙戊酸钠为首选^[37-38]。值得注意的是,卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠对LKS无明显效果,甚至可加重病情,引起癫痫持续状态^[33]。Imataka等^[39]对1例22月龄部分癫痫发作的女童进行口服卡马西平治疗,治疗两年病情并未控制,因出现语言功能减弱,该患儿4岁被确诊为LKS,改用丙戊酸后病情好转,这一病例验证了上述结论。此外,该患儿听觉处理能力并未恢复,且智力低下,提示药物治疗时间早晚会影响预后^[39]。Garcia等^[40]认为,LKS患儿的ESES现象应在18个月内控制,以避免其对认知行为的影响。Caraballo等^[41]对29例LKS患儿长达12年的研究也得出早期及时合理应用抗癫痫药物可避免语言和认知功能恶化的结论。

3.1.2 免疫相关药物 有研究发现皮质类固醇较抗癫痫药可能有更明显和持续的疗效^[25]。肾上腺皮质激素及促肾上腺皮质激素可抑制惊厥发作,促进脑电图好转及语言功能改善,其用药原则为早期、足量、缓慢减量、长期维持^[11]。

Scantlebury等^[42]对Kcna1-null(KO)癫痫小鼠进行了促肾上腺皮质激素静脉注射以研究激素在发育性癫痫脑病中对学习记忆的作用。结果显示其减轻了海马CA1区高频刺激对长时程增益效应的损伤,此外巴恩斯迷宫测试发现小鼠的空间学习和记忆能力恢复,提示促肾上腺皮质激素可能对癫痫患者有直接的益智作用。

Munckhof等^[25]对ESES(包括LKS)患者分别进行包括类固醇和不包括类固醇的药物治疗,发现实验组第一次激素治疗和后续激素治疗后认知功能的改善率分别为36%和45%,且与对照组差异有显著性,提示类固醇治疗在提高认知能力方面较为成功。他们还还对5例ESES患者进行了血清细胞因子水平检测,发现在免疫调节治疗后白细胞介素-6水平随着脑电图的改善和神经心理评估而下降,提示白细胞介素-6与疾病活动和免疫调节治疗的疗效有关^[9]。

目前使用较多的为脉冲加口服激素的治疗方式。Chen等^[22]探究了此种给药方法下甲泼尼龙对ESES的疗效,发现BECT、CSWS和LKS的治疗有效率分别为82%、81%、100%,治疗1个月后复发率为47%、59%、50%,提示甲泼尼龙的治疗效果较好。Bast等^[21]的研究也证实此种给药方式下的甲泼尼龙可有效缓解ESES(包括LKS)发作。

Devinsky等^[43]对2例LKS患儿使用大剂量皮质

类固醇脉冲和苯二氮草类药物口服的联合治疗,发现患儿的听觉失认症明显改善,其睡眠期痫样放电也有所减少,提示抗癫痫药及激素类药物联合治疗有利于疾病转归。

此外, Fainberg 等^[44]对 1 例 GRIN2A 杂合突变的男性患儿进行口服类固醇和每月静脉滴注免疫球蛋白治疗,发现患儿停止此治疗后病情复发,恢复治疗后仍有药物反应,提示免疫治疗可应用于 GRIN2A 突变的 LKS 患者。

3.2 手术 皮层正常生理性传递主要依靠垂直起源的柱状结构,而癫痫放电的同步化则依靠水平纤维的联系。颞叶切除及多处软脑膜下切除术(multiple subpial transection, MST)选择性切断了水平纤维以阻断异常放电传导,同时保留了垂直结构和正常的生理联系,现已被用于治疗药物难治性 LKS 患儿^[45]。

Grote 等^[46]发现 14 例接受 MST 的患儿中有 11 例术后语言功能明显改善,且这种语言功能的提高可能出现在手术后数年。Down 等^[20]对 14 例耐药 ESES 患儿进行 MST(手术组),并与 21 例药物治疗的 LKS 患儿(对照组)比较,发现手术组及对照组预后(包括语言、非语言能力,适应行为方面)差异无显著性。但因 Down 等^[20]的研究对象为 ESES 患儿,学者认为 Grote 等^[46]的研究更可靠,即 MST 可能恢复 LKS 儿童的语言基础^[47]。

此外,术前评估对手术效果有着重要的影响。脑磁图是一种通过测量脑磁场信号对脑功能区进行定位及评价的技术,目前常规应用于 MST 术前诊断^[48]。近年来,脑电图因具有无创和经济的优点而越来越多地被应用, Martin 等^[49]对 7 例 LKS 患儿进行术前脑电图延迟分析,发现 6 例患儿确定的原发灶所在的半球与传统定位相同,提示脑电图延迟分析可无创地进行 MST 术前评估。

3.3 康复治疗 虽然 LKS 患儿成年后癫痫放电消失,但如果不进行以恢复语言交流的康复治疗,患儿可能会失声、失聪。Van Bogaert 等^[11]鼓励 LKS 患儿使用视觉形式的语言来交流。Pullens 等^[12]发现手语作为治疗的一部分,也许会使语言沟通能力恢复。此外有研究指出,手语可能是通过刺激功能连接的语言网络核心来促进听觉的恢复的^[50]。

至今报道确诊为 LKS 的病例仅 100 余例,这限制了 LKS 的研究。因样本量少,有一部分研究将范围扩大到 ESES 综合征,这可能对研究的准确性有一定影响。对于治疗 LKS,最重要的问题是如何早期发现,然而因癫痫症状多样且并非发生于所有 LKS

患儿中,EEG 异常可在发病后才出现,故 LKS 患儿常误诊为耳聋、精神疾病而延误治疗。

此外,虽有大量研究证实了抗癫痫药及免疫相关药物对 LKS 的作用,但很少有研究规范其使用剂量,这对临床治疗有一定影响。对于药物难治性 LKS 患儿,目前可采用 MST 手术治疗,但因其样本量的局限,缺乏坚定的证据证明手术与预后的关系^[51]。因此为了对 LKS 进行更深入的研究,迫切需要一个大型、前瞻性、多中心的合作。

参考文献:

- [1] Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children[J]. *Neurology*, 1957, 7(8):523-530.
- [2] Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology[J]. *Epilepsia*, 2001, 42(6):796-803.
- [3] Lo HY, Ke DS, Chaou WT. Landau-Kleffner syndrome: An acquired epileptic aphasia[J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2015, 24(1):34-35.
- [4] Turner SJ, Morgan AT, Perez ER, et al. New genes for focal epilepsies with speech and language disorders[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15(6):35.
- [5] Yang X, Qian P, Xu X, et al. GRIN2A mutations in epilepsy-aphasia spectrum disorders[J]. *Brain Dev*, 2018, 40(3):205-210.
- [6] Conroy J, McGettigan PA, McCreary D, et al. Towards the identification of a genetic basis for Landau-Kleffner syndrome[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(6):858-865.
- [7] Addis L, Virdee JK, Vidler LR, et al. Epilepsy-associated GRIN2A mutations reduce NMDA receptor trafficking and agonist potency-molecular profiling and functional rescue[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):66.
- [8] Gogou M, Papadopoulou-Alataki E, Spilioti M, et al. Clinical applications of intravenous immunoglobulins in child neurology[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2017, 18(8):628-637.
- [9] van den Munckhof B, de Vries EE, Braun KP, et al. Serum inflammatory mediators correlate with disease activity in electrical status epilepticus in sleep (ESES) syndrome[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(2):e45-e50.
- [10] Geva-Dayana K, Shorer Z, Menascu S, et al. Immunoglobulin treatment for severe childhood epilepsy[J]. *Pediatr Neurol*, 2012, 46(6):375-381.
- [11] Van Bogaert P. Epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during slow-wave sleep including Landau-Kleffner syndrome[J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 111:635-640.
- [12] Pullens P, Pullens W, Blau V, et al. Evidence for normal letter-sound integration, but altered language pathways in a case of recovered Landau-Kleffner syndrome[J]. *Brain Cogn*, 2015, 99:32-45.
- [13] Besag F, Gobbi G, Aldenkamp A, et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Subtle behavioural and cognitive manifestations of epilepsy in children[J]. *Epileptic Disord*, 2016. [Epub ahead of print].
- [14] Nemati R, Nabipour I, Javadi H, et al. Regional cerebral blood-flow with 99mTc-ECD brain perfusion SPECT in Landau-Kleffner syndrome: Report of two cases[J]. *Case Rep Radiol*, 2014, 2014: 617343.
- [15] Datta AN, Oser N, Ramelli GP, et al. BECTS evolving to Landau-Kleffner Syndrome and back by subsequent recovery: a longitudinal language reorganization case study using fMRI, source EEG, and neuropsychological testing[J]. *Epilepsy Behav*,

- 2013, 27(1):107-114.
- [16] Tuft M, Arva M, Bjornvold M, et al. Landau-Kleffner syndrome[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2015, 135(22):2061-2064.
- [17] Riccio CA, Vidrine SM, AUID-Oho, et al. Neurocognitive and behavioral profiles of children with Landau-Kleffner syndrome[J]. Appl Neuropsychol Child, 2017, 6(4):345-354.
- [18] Jambaque I, Pinabiaux C, Lassonde M. Cognitive disorders in pediatric epilepsy[J]. Handb Clin Neurol, 2013, 111:691-695.
- [19] Fandino M, Connolly M, Usher L, et al. Landau-Kleffner syndrome: a rare auditory processing disorder series of cases and review of the literature[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2011, 75(1):33-38.
- [20] Downes M, Greenaway R, Clark M, et al. Outcome following multiple subpial transection in Landau-Kleffner syndrome and related regression[J]. Epilepsia, 2015, 56(11):1760-1766.
- [21] Bast T, Richter S, Ebinger F, et al. Efficacy and tolerability of methylprednisolone pulse therapy in childhood epilepsies other than infantile spasms[J]. Neuropediatrics, 2014, 45(6):378-385.
- [22] Chen J, Yang Z, Liu X, et al. [Efficacy of methylprednisolone therapy for electrical status epilepticus during sleep in children][J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2014, 52(9):678-682.
- [23] Hughes JR. A review of the relationships between Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike-waves during sleep[J]. Epilepsy Behav, 2011, 20(2):247-253.
- [24] van Bogaert P, King MD, Paquier P, et al. Acquired auditory agnosia in childhood and normal sleep electroencephalography subsequently diagnosed as Landau-Kleffner syndrome: a report of three cases[J]. Dev Med Child Neurol, 2013, 55(6):575-579.
- [25] van den Munckhof B, Alderweireld C, Davelaar S, et al. Treatment of electrical status epilepticus in sleep: Clinical and EEG characteristics and response to 147 treatments in 47 patients[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2018, 22(1):64-71.
- [26] Besag F, Aldenkamp A, Caplan R, et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Epilepsy and autism[J]. Epileptic Disord, 2016. [Epub ahead of print]
- [27] Besag F, Gobbi G, Aldenkamp A, et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Behavioural and psychiatric disorders associated with childhood epilepsy syndromes[J]. Epileptic Disord, 2016. [Epub ahead of print].
- [28] Besag FM. Epilepsy in patients with autism: links, risks and treatment challenges[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2018, 14:1-10.
- [29] Moreno-Flagge N. [Language disorders. Diagnosis and treatment][J]. Rev Neurol, 2013, 57 Suppl 1:S85-S94.
- [30] Deonna T, Roulet-Perez E. Early-onset acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome, LKS) and regressive autistic disorders with epileptic EEG abnormalities: the continuing debate[J]. Brain Dev, 2010, 32(9):746-752.
- [31] Zappella M. Autistic regression with and without EEG abnormalities followed by favourable outcome[J]. Brain Dev, 2010, 32(9):739-745.
- [32] Stefanatos G. Changing perspectives on Landau-Kleffner syndrome[J]. Clin Neuropsychol, 2011, 25(6):963-988.
- [33] Larsson PG, Bakke KA, Bjornaes H, et al. The effect of levetiracetam on focal nocturnal epileptiform activity during sleep—a placebo-controlled double-blind cross-over study[J]. Epilepsy Behav, 2012, 24(1):44-48.
- [34] van den Munckhof B, van Dee V, Sagi L, et al. Treatment of electrical status epilepticus in sleep: A pooled analysis of 575 cases[J]. Epilepsia, 2015, 56(11):1738-1746.
- [35] Wilson RB, Eliyan Y, Sankar R, et al. Amantadine: A new treatment for refractory electrical status epilepticus in sleep[J]. Epilepsy Behav, 2018, 84:74-78.
- [36] Zavadenko NN, Kholin AA, Zavadenko AN, et al. [Neurodevelopmental disorders in children with epilepsy][J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2016, 116(3):88-95.
- [37] Fine AL, Wirrell EC, Wong-Kissel LC, et al. Acetazolamide for electrical status epilepticus in slow-wave sleep[J]. Epilepsia, 2015, 56(9):e134-e138.
- [38] Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 5(6). pii: a022426.
- [39] Imataka G, Arisaka O. Serial EEG study in a girl with Landau-Kleffner syndrome associated with continuous spikes and waves during slow sleep[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(15):2145-2147.
- [40] Garcia-Penas JJ. [Neurocognitive dysfunction in electrical status epilepticus during slow-wave sleep syndrome: Can the natural course of the syndrome be modified with early pharmacological treatment?][J]. Rev Neurol, 2010, 50 Suppl 3:S37-S47.
- [41] Caraballo RH, Cejas N, Chamorro N, et al. Landau-Kleffner syndrome: a study of 29 patients[J]. Seizure, 2014, 23(2):98-104.
- [42] Scantlebury MH, Chun KC, Ma SC, et al. Adrenocorticotrophic hormone protects learning and memory function in epileptic Kcna1-null mice[J]. Neurosci Lett, 2017, 645:14-18.
- [43] Devinsky O, Goldberg R, Miles D, et al. Episodic epileptic verbal auditory agnosia in Landau Kleffner syndrome treated with combination diazepam and corticosteroids[J]. J Child Neurol, 2014, 29(10):1291-1298.
- [44] Fainberg N, Harper A, Tchapyjnikov D, et al. Response to immunotherapy in a patient with Landau-Kleffner syndrome and GRIN2A mutation[J]. Epileptic Disord, 2016, 18(1):97-100.
- [45] Fine A, Nickels K. Temporoparietal resection in a patient with Landau-Kleffner syndrome[J]. Semin Pediatr Neurol, 2014, 21(2):96-100.
- [46] Grote CL, Van Slyke P, Hoepfner JA. Language outcome following multiple subpial transection for Landau-Kleffner syndrome[J]. Brain, 1999, 122 (Pt 3):561-566.
- [47] Kheder A, Wongwiangjunt S, Kotagal P. Comment on outcome following multiple subpial transection in Landau-Kleffner syndrome and related regression[J]. Epilepsia, 2016, 57(4):674.
- [48] Zhu M, Zhang W, Dickens D, et al. Sparse MEG source imaging in Landau-Kleffner syndrome[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2011, 2011:4909-4912.
- [49] Martin MMC, Garcia SJJ, Valentin A, et al. EEG latency analysis for hemispheric lateralisation in Landau-Kleffner syndrome[J]. Clin Neurophysiol, 2011, 122(2):244-252.
- [50] Kuriakose S, Lang R, Boyer K, et al. Rehabilitation issues in Landau-Kleffner syndrome[J]. Dev Neurorehabil, 2012, 15(5):317-321.
- [51] Besag F, Caplan R, Aldenkamp A, et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Behavioural effects of epilepsy surgery[J]. Epileptic Disord, 2016. [Epub ahead of print].

(收稿日期: 2019-02-10; 修回日期: 2019-08-11)

(本文编辑: 安静)