

Lennox-Gastaut综合征的研究进展

钟莉^{1,2,3,4,5}, 曹洁^{1,2,3,4,5*}

¹重庆医科大学附属儿童医院全科医学科, 重庆

²儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

³国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 重庆

⁴儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 重庆

⁵儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年2月27日; 录用日期: 2023年3月23日; 发布日期: 2023年3月31日

摘要

Lennox-Gastaut综合征(LGS)是一种儿童期发病, 以多种癫痫发作类型、异常脑电图及认知和/或行为障碍为主要特征的癫痫性脑病。大多数LGS患儿为难治性癫痫, 常伴有智力障碍及发育迟缓, 严重影响患儿的生活质量。在此从病因、发病机制、临床特点、脑电图特征、诊断、治疗及预后等方面进行综述, 以期LGS患儿的诊疗提供思路与参考。

关键词

Lennox-Gastaut综合征, 癫痫, 抗癫痫药物

Advances in Research on Lennox-Gastaut Syndrome

Li Zhong^{1,2,3,4,5}, Jie Cao^{1,2,3,4,5*}

¹Department of Medical General Ward, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing

³National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing

⁴China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing

⁵Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Feb. 27th, 2023; accepted: Mar. 23rd, 2023; published: Mar. 31st, 2023

*通讯作者。

Abstract

Lenox-Gastaut syndrome (LGS) is a childhood epileptic encephalopathy characterized by multiple seizure types, abnormal electroencephalography, and cognitive and/or behavioral disorders. Most children with LGS have intractable epilepsy, often accompanied by intellectual impairment and developmental delay, which seriously affect the quality of life of the children. In this paper, etiology, pathogenesis, clinical features, EEG characteristics, diagnosis, treatment and prognosis are reviewed, in order to provide ideas and reference for the diagnosis and treatment of children with LGS.

Keywords

Lenox-Gastaut Syndrome, Epilepsy, Antiepileptic Drug

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Lenox-Gastaut 综合征(LGS)是一种儿童年龄依赖性、发育性癫痫性脑病,在 1966 年被 Gastaut 等人描述并命名[1],以多种癫痫发作类型、异常脑电图及认知和/或行为障碍为主要表现[2]。其患病率约占所有儿童癫痫患者的 3%~5% [3],发病年龄为 1~8 岁。LGS 病因尚未完全明确,目前主要认为与遗传、结构、代谢相关。目前国内外研究认为 LGS 为“继发性网络癫痫”,由皮层和皮层下结构系统功能障碍引起。由于 LGS 患儿预后差、死亡率高,早期诊断与治疗尤为重要,然而部分病例临床症状及脑电图表现缺乏特异性,给临床诊疗工作带来了困难;此外,超 90%的 LGS 患儿为难治性癫痫[4],完全控制癫痫发作并解决智力和社会心理功能障碍往往难以实现,因此,合理选择药物降低最具伤害性的癫痫发作(如跌倒发作,强直阵挛发作)应作为治疗 LGS 患者的主要目标。本文就 LGS 患儿的流行病学、病因、发病机制、临床特点、脑电图特征、诊断、治疗及预后等方面的研究进展综述如下。

2. 流行病学

Lenox-Gastaut 综合征(LGS)患病率为 0.002%~0.01%,约占所有儿童癫痫病例的 3%~5%;据报道,5 岁前的儿童癫痫中,约 10%为 LGS [3];LGS 通常在 1~8 岁发病,发病高峰年龄为 3~5 岁,男女患病比例约为 5:1 [3] [5]。

3. 病因

LGS 的病因尚未完全明确,约 65%~75%的患儿有明确病因,约 25%~35%的 LGS 患儿为隐源性发病 [5]。目前研究发现,LGS 主要与脑损伤、结节性硬化症、先天性中枢神经系统感染、脑畸形和遗传代谢障碍相关。早期研究表明,缺氧缺血性损伤、新生儿败血症、低出生体重儿和高胆红素血症、中枢神经系统感染,头部外伤史与 LGS 发病相关[3]。近年研究报道,引起皮质畸形的 LIS1、DCX 或 GPR56 基因突变和引起神经皮肤综合征的 TSC1 和 TSC2 基因突变均与 LGS 发病有关[6]。此外,拷贝数变异、GABRB3、ALG13、SCN8A、STXBPI1、SCN1A、CHD2、FOXG1、DNM1 基因突变对 LGS 的致病作用也在近年被

阐明[7] [8] [9] [10] [11]。此外, 约 20% 的 LGS 患者由 West 综合征演变而来[12]。

4. 发病机制

由于本病缺乏动物模型, 且病因存在多样性, 目前对本病的发病机制研究较为局限[13]。目前主要认为, LGS 是一种“年龄依赖性癫痫性脑病”, 在大脑发育的特定时期电临床通路被异常激活, 从而导致广泛的神经损害。

LGS 被认为是一种继发性网络癫痫, 由涉及不同皮层和皮层下结构即默认模式网络、皮质网状连接和丘脑的复杂系统功能障碍引起[14] [15]。默认模式网络的异常募集可能导致包括皮质网状和脊髓网状连接在内的级联内癫痫活动的快速扩增, 而丘脑可能对癫痫活动起着同步和放大的作用[16] [17]。在一项对 13 例 LGS 患儿同时进行的功能磁共振成像及脑电图研究表明, 1.5~2.5 Hz 的慢-棘慢复合波和阵发性棘波节律为不同神经元网络激活的脑电图表现; 其中阵发性棘波节律与相关皮层、脑干、丘脑和基底神经节的弥漫性聚集有关, 而 1.5~2.5 Hz 的慢-棘慢复合波及相关 fMRI 模式与皮层及皮层下的联合失活和激活相关[18]。皮质畸形等引起 LGS 的局灶性病变, 可能对这些网络产生慢性干扰, 从而导致癫痫发生[17]。不同类型的皮质病变与 LGS 的关联以及手术消融后癫痫表现的控制支持了皮质网络的重要性以及皮层下结构在癫痫发生中的作用[16] [17]。关于 LGS 癫痫相关的认知障碍, 可能与癫痫发作急性期后, 参与认知过程的神经网络功能持续受损, 以及脑干、边缘系统和纹状体等异常网络连接有关[15] [19] [20] [21]。

5. 临床特征

多种癫痫发作类型、广泛性慢的棘-慢复合波(1.5~2.5 Hz)和智力障碍/发育迟缓是 LGS 典型的三联征, 是临床诊断的主要依据。但由于三者不一定同时存在, 导致 LGS 往往难以早期诊断[21] [22]。

5.1. 发作类型

强直发作、不典型失神和失张力发作是 LGS 最常见的癫痫发作类型。其中强直发作是 LGS 中最典型的发作类型, 是诊断 LGS 的先决条件[12]。然而大部分强直发作往往发生在非快速眼动期, 且程度轻微, 故早期易被漏诊[5]。不典型失神发作是 LGS 中第二常见的癫痫类型, 然而此种类型癫痫通常难以识别, 故难以对癫痫严重程度进行评估。跌倒发作发生在一半以上的 LGS 患儿, 可能与强直发作、无张力发作有关, 可导致严重的创伤性损伤。然而, 由于跌倒发作缺乏特异性, 故不能作为 LGS 的诊断标准[5] [12]。除上述典型发作类型外, 肌阵挛发作、局灶性发作、强直阵挛发作、非惊厥性癫痫持续状态等其他发作类型也很常见, 进一步增加了诊断难度[5] [12] [15]。

5.2. 认知及行为损害

LGS 患儿常伴有认知和行为障碍。相关文献报道, 约 20%~60% 的 LGS 患儿初诊时即存在明显的认知障碍。随着时间的推移, 认知障碍会逐渐加重, 在发病 5 年内, 约 75%~99% 的 LGS 患儿存在严重的智力问题[5] [12]; 除认知问题外, 睡眠障碍、攻击和自闭症行为、注意力问题、精神和行为问题在 LGS 患儿中尤为突出, 对家庭护理带来了巨大的挑战[5] [23]。

6. 脑电图表现

LGS 的典型脑电图特征是发作间期 1.5~2.5 Hz 的慢-棘慢复合波和睡眠中阵发性棘波节律[5] [12]。慢-棘慢复合波在大部分非典型失神发作患儿脑电图中可见, 波形可能不规则, 没有明确的开始和偏移, 具有“时消时现”的特征, 常伴有异常缓慢的背景活动, 即弥散性无明显节律的慢波[5] [12]。睡眠中阵发性棘波节律为 LGS 最具特征的脑电图表现, 为 10~20 Hz 的快节律爆发, 通常在非快速眼动期被捕获,

此种爆发持续时间短, 常常约数秒钟, 短时间内易复发[5] [12]。

7. 诊断

LGS 的诊断主要基于病史、临床表现和脑电图。多种类型癫痫发作、典型脑电图特征和智力障碍/发育迟缓即可诊断 LGS。然而, 由于部分患儿临床表现缺乏特异性、脑电图表现不典型, 早期难以识别而易导致漏诊[12]。此外, 随着时间的推移, 儿童时期的典型 LGS 特征可能会发生演变, 使诊断愈发困难。研究表明, 癫痫发作的频率、严重程度和种类通常会随着时间的推移而减少, 到成年时, 超过一半的 LGS 患儿不再具有 LGS 临床及脑电图特征[24]。

8. 治疗

LGS 的癫痫发作通常具有顽固性和耐药性, 完全控制癫痫发作并解决智力和社会心理功能障碍往往难以实现, 降低致残和损伤性癫痫发作的频率是 LGS 患者治疗的主要目标[25]。

8.1. 药物治疗

由于 LGS 发作类型多样, 癫痫发作难以控制, 常多种抗癫痫药物联合使用, 其中包括丙戊酸、拉莫三嗪、托吡酯、鲁非那胺、氯巴占、左乙拉西坦、唑尼沙胺和苯二氮卓类药物等[21]。国外指南推荐丙戊酸钠作为 LGS 癫痫发作的一线治疗药物, 拉莫三嗪(LTG)作为首选的辅助药物, 如果丙戊酸钠单一疗法失败, 鲁非那胺(RFM), 非巴酯(FLB)和托吡酯(TPM)作为替代方案[22]。

8.1.1. 丙戊酸钠

丙戊酸钠是 LGS 患者的首选治疗药物。研究表明, 在用于治疗 LGS 的众多抗癫痫药物中, 丙戊酸钠控制肌阵挛、不典型失神发作和失张力发作效果最佳[25]。丙戊酸钠的起始剂量为 7~10 mg/kg/日, 非肠溶胶囊或糖浆 3~4 次/日, 缓释片 2 次/日, 根据患儿癫痫控制情况及耐受性, 每周增加 5 mg/kg/日的剂量, 最大剂量为 60 mg/kg/天[26]。丙戊酸钠常见的不良反应为消化道不适及体重增加, 最严重的不良反应为肝毒性和胰腺炎[25]。

8.1.2. 托吡酯

托吡酯是一种广谱抗癫痫药物, 具有多种作用机制[26]。对于 2~10 岁患儿, 起始剂量为 0.5~1 mg/kg/日, 连续服用 1~2 周, 每 1~2 周逐渐增加 0.5~1 mg/kg/日, 维持剂量为 3~6 mg/kg/日。对于大于 10 岁的儿童及青少年, 常分两次给药, 起始剂量为 2.5 mg/kg/日, 连续服用 1~2 周后逐渐加药至 25 mg/日, 最大剂量为 100 mg/日; 维持剂量为 50 mg/次, 2 次/日。如果癫痫控制欠佳, 可每周增加 50 mg, 小于 16 岁患者的最大剂量为 18 mg/kg/日, 16 岁以上患儿最大剂量为 600 mg/日[26]。托吡酯的常见不良反应为厌食和体重减轻; 此外托吡酯还会导致肾结石, 认知能力下降[25]。

8.1.3. 拉莫三嗪

研究表明, 拉莫三嗪可显著降低 LGS 患儿强直阵挛发作和跌倒发作频率[25]。对于在未予以丙戊酸钠或酶诱导抗癫痫药物治疗的 12 岁以下患儿, 常分两次给药, 初始剂量为 0.6 mg/kg/日, 持续 3~4 周后按原剂量每 1~2 周加量一次。通常维持剂量为 4.5~7.5 mg/kg/日, 最大剂量为 300 mg/日。而对于未予以丙戊酸钠或酶诱导抗癫痫药物治疗的 12 岁以上的儿童及青少年, 初始剂量为 25 mg/次, 2 次/日, 连续给药 3~4 周, 若疗效欠佳, 可 1~2 周加量一次, 逐渐加量至 50 mg, 直到达到维持剂量; 通常维持剂量为 200~400 mg/日, 分 1~2 次给药。对于正在接受酶诱导抗癫痫药物治疗的患儿, 治疗剂量通常为未诱导患儿的两倍, 而对于正在接受丙戊酸盐治疗的患者中, 拉莫三嗪的治疗剂量则通常是未接受丙戊酸钠治疗的一半[26]。拉莫三嗪通常耐受良好, 最常见的不良反应是皮疹、嗜睡、恶心、厌食、头痛和共济失调[25]。

8.1.4. 鲁非酰胺

鲁非酰胺作为 LGS 常用的二线治疗药物, 主要通过延长电压门控钠通道的失活期发挥作用[27]。相关研究表明, 鲁非酰胺能显著减少癫痫发作频率及严重程度, 其中对跌倒发作、非典型失神发作、失张力性发作尤为有效[28] [29]; 对于 4 岁以上 LGS 患儿, 鲁非酰胺起始剂量为 10 mg/kg/天, 分两次给药, 隔日以 10 mg/kg 的剂量递增至最大剂量 45 mg/kg/天或 3200 mg/天, 对于合并服用丙戊酸钠的患儿, 鲁非酰胺的起始剂量应适当减少[26]。鲁非酰胺最常见的副作用为嗜睡、呕吐和体重减轻, 最严重的不良反应为心脏损害[26]。

8.1.5. 氯巴占

氯巴占为苯二氮卓类抗癫痫药物, 主要用于 2 岁以上 LGS 患者的辅助治疗。研究表明, 氯巴占能有效减少癫痫的发作次数, 其中对跌倒发作尤为有效[30]。对于体重小于 30 kg 的儿童, 氯巴占的起始剂量为 0.25 mg/kg/天, 分两次给药, 每 5 天逐渐增加剂量, 直到癫痫发作得到控制或不良反应限制进一步增加, 最大剂量限制为 1 mg/kg/日; 对于体重大于 30 kg 的儿童及青少年的起始剂量为 5~10 mg/日, 每 5 天增加 5~15 mg, 维持剂量通常为 20~40 mg/日, 最大剂量限制为 80 mg/日[26]; 相对于其它苯二氮卓类抗癫痫药物, 氯巴占的不良反应较少, 常见的副作用为嗜睡、镇静、唾液分泌过多、便秘、攻击性、轻度躁狂和失眠[30]。

若以上药物疗效欠佳, 大麻二酚、皮质类固醇、丙种球蛋白可考虑用于 LGS 患者治疗, 然而还需要大规模的随机临床试验来支持其疗效及安全性。

8.2. 生酮饮食

生酮饮食对于 LGS 患者是一种有效且耐受性良好的治疗选择, 适用于原因不明及结构性异常的 LGS 患儿。研究表明, 通过生酮饮食治疗, 半数以上的 LGS 患儿癫痫发作频率减少了 50%, 20% 的患儿实现了无癫痫发作[31]。生酮饮食发生严重不良事件的风险较低。常见的不良反应包括便秘、呕吐、腹痛、乏力、饥饿、高胆固醇血症、矿物质缺乏、酸中毒等[32]。

8.3. 手术治疗

对于耐药的 LGS 患儿, 手术干预为进一步治疗措施, 常见的术式为切除性脑外科手术、胼胝体切开术以及迷走神经刺激术。切除性脑外科手术可以成功地控制癫痫发作, 但由于 LGS 患儿通常为弥漫性或多灶性脑异常, 故该术式选择较少。胼胝体切开术是一种姑息性外科手术, 主要用于不适合切除性脑外科手术的弛缓性癫痫发作, 主要通过切开前 1/2~4/5 的胼胝体从而切断两个半球之间的连接进而阻碍癫痫发作活动的扩散[33]; 相关研究表明, 胼胝体切开术对于严重癫痫效果良好, 约 38.8% 的 LGS 患者术后 1 年无致残性癫痫发作, 其中 33.3% 的患者术后 2 年无致残性癫痫发作[33]。胼胝体切开术永久性严重并发症较少, 大多数为短期不良反应, 如切开连接综合征等, 后期可自主恢复。迷走神经刺激术被认为是适用于所有发作类型的耐药癫痫患儿的姑息性治疗, 为肌阵挛、不典型失神发作、强直阵挛发作的首选术式[34]; 迷走神经刺激术(VNS)疗效良好, 研究表明, 约 50% 的 LGS 患者通过迷走神经刺激术癫痫发作频率降低 $\geq 50%$ [35]。与胼胝体切开术相比, VNS 的不良反应相对较小, 常见的不良反应为声音改变、唾液分泌增多、呼吸困难、咳嗽[36]。

9. 预后

LGS 患儿的远期预后较差, 常伴有癫痫持续发作, 智力发育、社会功能和独立生活障碍, 给家庭及社会带来了沉重负担。研究表明, 94.7% 的 LGS 患儿存在中度至重度智力障碍[37]; LGS 患儿总医疗成

本明显高于其他类型的癫痫患儿[38]。此外, LGS 患儿的死亡率高, 癫痫猝死是 LGS 患儿最常见的死亡原因; 亚特兰大一项关于 10 岁儿童流行病学研究发现, LGS 死亡率比一般人群高近 14 倍[39]。

10. 总结

LGS 是一种儿童难治性癫痫性脑病, 常伴有癫痫持续发作、智力障碍, 社会功能和独立生活障碍等, 如不积极治疗, 致残率及死亡率高。充分认识、早期诊断并规范化治疗对 LGS 患儿远期预后有着重要意义。临床常用于治疗 LGS 的药物为丙戊酸、拉莫三嗪、托吡酯、鲁非那胺、氯巴占等, 但由于疗效欠佳及不良反应的因素, 生酮饮食及手术治疗也逐渐被应用于 LGS。但由于目前药物治疗及手术治疗有效性均基于临床实践, 缺乏大样本量随机对照研究, 后续还需国内外大量研究为 LGS 的临床治疗提供理论基础。

参考文献

- [1] Gastaut, H., Roger, J., Soulayrol, R., *et al.* (1966) Epileptic Encephalopathy of Children with Diffuse Slow Spikes and Waves (Alias “Petit Mal Variant”) or Lennox Syndrome. *Annals of Pediatrics (Paris)*, **13**, 489-499.
- [2] Bourgeois, B.F., Douglash, L.M. and Sankar, R. (2014) Lennox-Gastaut Syndrome: A Consensus Approach to Differential Diagnosis. *Epilepsia*, **55**, 4-9. <https://doi.org/10.1111/epi.12567>
- [3] Trevathan, E., Murphy, C.C. and Yeargin-Allsopp, M. (1997) Prevalence and Descriptive Epidemiology of Lennox-Gastaut Syndrome among Atlanta Children. *Epilepsia*, **38**, 1283-1288. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb00065.x>
- [4] Ostendorf, A.P. and Ng, Y.T. (2017) Treatment-Resistant Lennox-Gastaut Syndrome: Therapeutic Trends, Challenges and Future Directions. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **13**, 1131-1140. <https://doi.org/10.2147/NDT.S115996>
- [5] Camfield, P.R. (2011) Definition and Natural History of Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsia*, **52**, 3-9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03177.x>
- [6] Parrini, E., Ferrari, A.R., Dorn, T., *et al.* (2009) Bilateral Frontoparietal Polymicrogyria, Lennox-Gastaut Syndrome, and GPR56 Gene Mutations. *Epilepsia*, **50**, 1344-1353. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01787.x>
- [7] Lund, C., Brodtkorb, E., Røsby, O., *et al.* (2013) Copy Number Variants in Adult Patients with Lennox-Gastaut Syndrome Features. *Epilepsy Research*, **105**, 110-117. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.01.009>
- [8] Selmer, K.K., Lund, C., Brandal, K., *et al.* (2009) SCN1A Mutation Screening in Adult Patients with Lennox-Gastaut Syndrome Features. *Epilepsy & Behavior*, **16**, 555-557. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.08.021>
- [9] Lund, C., Brodtkorb, E., Øye, A.M., *et al.* (2014) CHD2 Mutations in Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsy & Behavior*, **33**, 18-21. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.02.005>
- [10] Terrone, G., Bienvenu, T., Germanaud, D., *et al.* (2014) A Case of Lennox-Gastaut Syndrome in a Patient with FOXG1-Related Disorder. *Epilepsia*, **55**, e116-e119. <https://doi.org/10.1111/epi.12800>
- [11] von Spiczak S, Helbig KL, Shinde DN, *et al.* (2017) DNMI Encephalopathy: A New Disease of Vesicle Fission. *Neurology*, **89**, 385-394. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004152>
- [12] Arzimanoglou, A., French, J., Blume, W.T., *et al.* (2009) Lennox-Gastaut Syndrome: A Consensus Approach on Diagnosis, Assessment, Management, and Trial Methodology. *The Lancet Neurology*, **8**, 82-93. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70292-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70292-8)
- [13] Blume, W.T. (2001) Pathogenesis of Lennox-Gastaut Syndrome: Considerations and Hypotheses. *Epileptic Disorders*, **3**, 183-196.
- [14] Auvin, S., Cilio, M.R. and Vezzani, A. (2016) Current Understanding and Neuro-Biology of Epileptic Encephalopathies. *Neurobiology of Disease*, **92**, 72-89. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.03.007>
- [15] Markand, O.N. (2003) Lennox-Gastaut Syndrome (Childhood Epileptic Encephalopathy). *Journal of Clinical Neurophysiology*, **20**, 426-441. <https://doi.org/10.1097/00004691-200311000-00005>
- [16] Archer, J.S., Warren, A.E., Jackson, G.D., *et al.* (2014) Conceptualizing Lennox-Gastaut Syndrome as a Secondary Network Epilepsy. *Frontiers in Neurology*, **5**, 225. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00225>
- [17] Intusoma, U., Abbott, D.F., Masterton, R.A., *et al.* (2013) Tonic Seizures of Lennox-Gastaut Syndrome: Peri-Ictal Single-Photon Emission Computed Tomography Suggests a Corticopontine Network. *Epilepsia*, **54**, 2151-2157. <https://doi.org/10.1111/epi.12398>

- [18] Pillay, N., Archer, J.S., Badawy, R.A., *et al.* (2013) Networks Underlying Paroxysmal Fast Activity and Slow Spike and Wave in Lennox-Gastaut Syndrome. *Neurology*, **81**, 665-673. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a08f6a>
- [19] Badawy, R.A., Macdonell, R.A., Vogrin, S.J., *et al.* (2012) Cortical Excitability Decreases in Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsia*, **53**, 1546-1553. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03599.x>
- [20] Warren, A.E., Abbott, D.F., Vaughan, D.N., *et al.* (2016) Abnormal Cognitive Network Interactions in Lennox-Gastaut Syndrome: A Potential Mechanism of Epileptic Encephalopathy. *Epilepsia*, **57**, 812-822. <https://doi.org/10.1111/epi.13342>
- [21] Crumrine, P.K. (2011) Management of Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome. *Pediatric Drugs*, **13**, 107-118. <https://doi.org/10.2165/11536940-000000000-00000>
- [22] Epilepsies: Diagnosis and Management. NICE Clinical Guideline 137[CG137]. 2012 April 2018.
- [23] Glauser, T.A. (2004) Following Catastrophic Epilepsy Patients from Childhood to Adulthood. *Epilepsia*, **45**, 23-26. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.05005.x>
- [24] Kerr, M., Kluger, G. and Philip, S. (2011) Evolution and Management of Lennox-Gastaut Syndrome through Adolescence and into Adulthood: Are Seizures Always the Primary Issue? *Epileptic Disorders*, **13**, S15-S26. <https://doi.org/10.1684/epd.2011.0409>
- [25] Michoulas, A. and Farrell, K. (2010) Medical Management of Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs*, **24**, 363-374. <https://doi.org/10.2165/11530220-000000000-00000>
- [26] Asadi-Pooya, A.A. and Sperling, M.R. (2016) Antiepileptic Drugs: A Clinician's Manual. 2nd Edition, Oxford University Press, New York. <https://doi.org/10.1093/med/9780190214968.001.0001>
- [27] Gilchrist, J., Dutton, S., Diaz-Bustamante, M., *et al.* (2014) Nav1.1 Modulation by a Novel Triazole Compound Attenuates Epileptic Seizures in Rodents. *ACS Chemical Biology*, **9**, 1204-1212. <https://doi.org/10.1021/cb500108p>
- [28] Glauser, T., Kluger, G., Sachdeo, R., *et al.* (2008) Rufinamide for Generalized Seizures Associated with Lennox-Gastaut Syndrome. *Neurology*, **70**, 1950-1958. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000303813.95800.0d>
- [29] Kluger, G., Haberlandt, E., Kurlmann, G., *et al.* (2010) First European Long-Term Experience with the Orphan Drug Rufinamide in Childhood-Onset Refractory Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, **17**, 546-548. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.01.005>
- [30] Conry, J.A., Ng, Y.-T., Paolicchi, J.M., *et al.* (2009) Clobazam in the Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsia*, **50**, 1158-1166. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01935.x>
- [31] Caraballo, R.H., Fortini, S., Fresler, S., *et al.* (2014) Ketogenic Diet in Patients with Lennox-Gastaut Syndrome. *Seizure*, **23**, 751-755. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.06.005>
- [32] Kossoff, E.H. and Shields, W.D. (2014) Nonpharmacologic Care for Patients with Lennox-Gastaut Syndrome: Ketogenic Diets and Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsia*, **55**, 29-33. <https://doi.org/10.1111/epi.12546>
- [33] Asadi-Pooya, A.A., Malekmohamadi, Z., Kamgarpour, A., *et al.* (2013) Corpus Callosotomy Is a Valuable Therapeutic Option for Patients with Lennox-Gastaut Syndrome and Medically-Refractory Seizures. *Epilepsy & Behavior*, **29**, 285-288. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.08.011>
- [34] Cukiert, A., Cukiert, C.M., Burattini, J.A., Lima, A.M., *et al.* (2013) Long-Term Outcome after Callosotomy or Vagus Nerve Stimulation in Consecutive Prospective Cohorts of Children with Lennox-Gastaut or Lennox-Like Syndrome and Non-Specific MRI Findings. *Seizure*, **22**, 396-400. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.02.009>
- [35] García-Navarrete, E., Torres, C.V., Gallego, I., *et al.* (2013) Long-Term Results of Vagal Nerve Stimulation for Adults with Medication-Resistant Epilepsy Who Have Been on Unchanged Antiepileptic Medication. *Seizure*, **22**, 9-13. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.09.008>
- [36] Douglass, L.M. and Salpekar, J. (2014) Surgical Options for Patients with Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsia*, **55**, 21-28. <https://doi.org/10.1111/epi.12742>
- [37] Kim, H.J., Kim, H.D., Lee, J.S., *et al.* (2015) Long-Term Prognosis of Patients with Lennox-Gastaut Syndrome in Recent Decades. *Epilepsy Research*, **110**, 10-19. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.11.004>
- [38] Piña-Garza, J.E., Montouris, G.D., Vekeman, F., *et al.* (2017) Assessment of Treatment Patterns and Healthcare Costs Associated with Probable Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsy & Behavior*, **73**, 46-50. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.05.021>
- [39] Autry, A.R., Trevathan, E., Van Naarden Braun, K., *et al.* (2010) Increased Risk of Death among Children with Lennox-Gastaut Syndrome and Infantile Spasms. *Journal of Child Neurology*, **25**, 441-447. <https://doi.org/10.1177/0883073809348355>