Личностные и нейробиологические факторы предикции эффективности терапии у больных парциальной эпилепсией

А.А. ЗЕМЛЯНАЯ, В.В. КАЛИНИН*, Е.В. ЖЕЛЕЗНОВА, Л.В. СОКОЛОВА

Московский научно-исследовательский институт психиатрии

Personality and neurobiological factors as predictors of treatment efficacy in patients with partial epilepsy

A.A. ZEMLYANAYA, V.V. KALININ, E.V. ZHELEZNOVA, L.V. SOKOLOVA

Moscow Research Institute of Psychiatry, Moscow

В настоящей работе сделаны попытки выявить предикторы реакции на противоэпилептическую терапию с учетом индивидуальных конституциональных особенностей больных — профиля межполушарной асимметрии (право- и леворукости), преморбидной личности, предрасположенности к аффективным и другим психическим расстройствам. Обследовали 146 больных парциальной эпилепсией. В исследовании использовался большой комплекс шкал (MMSE, HAM-A и HAM-D, TAS-26, МЛТ и др.). Эффективность терапии оценивалась по степени редукции частоты припадков и длительности ремиссии. Были выделены 2 группы больных: со 100% редукцией приступов после 12 мес лечения противоэпилептическими препаратами и с нулевой редукцией припадков. Получены данные о неблагоприятном влиянии на прогноз эффективности терапии леворукости, снижении когнитивных функций у правшей, алекситимии и аффективных расстройств у левшей.

Ключевые слова: *эпилепсия, парциальные припадки, больные правши и левши, алекситимия, когнитивные функции, эффективность терапии.*

In the present study, we attempted to find predictors of the response to antiepileptic treatment with the adjustment for individual constitutional characteristics of patients including the profile of hemispheric asymmetry (right- and left handedness), premorbid personality, predisposition to affective and other mental disorders. We administered a large battery of tests (MMSE, HAM-A, HAM-D, TAS-26 and others). Treatment efficacy was assessed by the degree of seizure frequency reduction and remission duration. Two groups of patients, with 100% reduction of seizures after 12 months of treatment with antiepileptic drugs and with the absence of reduction of seizures, were singled out. It has been shown that left-handedness, cognitive impairment in right-handers, alexithymia and affective disorders in left-handers predict poor treatment efficacy.

Key words: *epilepsy, partial seizures, right- and left-handedness, alexithymia, cognitive functions, treatment efficacy.*

В настоящее время в России зарегистрировано 22 оригинальных противосудорожных средства, представленных 95 торговыми наименованиями. Ежегодно этот список пополняется новыми препаратами, что предоставляет врачам возможность достаточно широкого выбора лечебного средства. Однако проблема резистентности эпилептических припадков к терапии остается чрезвычайно актуальной. Так, у 20—30% больных эпилепсией приступы сохраняются, несмотря на использование всего арсенала современной фармакологии. По данным C. Begley [7], до 80% финансовых затрат на эпилепсию приходится на больных с фармакорезистентными припадками.

Резистентными к терапии, по данным литературы, являются от 6 до 69% больных эпилепсией. Такие различия в цифрах объясняются тем, что резистентность оценивается по различным показателям: по количеству неэффективных препаратов, по количеству припадков за разные периоды наблюдения, по длительности ремиссий и т.д. В связи с необходимостью введения единого понятия резистентности Комиссия по терапевтической стратегии Международной противоэпилептической лиги в 2010 г. опубликовала следующее определение: фармакорезистентность эпилепсии определяется как невозможность достичь ремиссии припадков после адекватного назначения последовательно (в монотерапии или в комбинации) двух хорошо переносимых, правильно выбранных и правильно применяемых противоэпилептических препаратов (ПЭП). Будучи ключевой проблемой теории и практики эпилептологии [2], фармакорезистентность определяет актуальность изучения механизмов формиро-

© Коллектив авторов, 2012

*e-mail: doct.kalinin@mail.ru

вания резистентности и выявления факторов, связанных с отсутствием ответа на терапию.

К числу факторов, снижающих вероятность достижения ремиссии, относят прежде всего наличие органического повреждения головного мозга, обусловливающего симптоматическую форму заболевания. Особенно неблагоприятным фактором является, в частности, наличие медиотемпорального (гиппокампального) склероза [8, 27]. Кроме того, есть данные о низком ответе на терапию при височной форме эпилепсии, левосторонней локализации эпилептического очага, раннем дебюте, высокой частоте и полиморфизме приступов [14, 28]. В детской эпилептологии прогностически неблагоприятными факторами признаны затяжные фебрильные судороги, фокальное замедление на ЭЭГ, неадекватный ответ на инициальную терапию [20, 23]. Имеются данные о связи резистентности припадков с низким интеллектом (мнестико-интеллектуальным недоразвитием) [10]. На уровне нейробиологических механизмов фармакорезистентности рассматриваются прежде всего молекулярно-генетические, обусловливающие неспособность препаратов достичь специфические мишени воздействия из-за изменений на клеточном уровне, уровне гематоэнцефалического барьера, нейрональных сетей, а также вследствие изменения самих мишеней [9, 19, 21]. Такие изменения могут быть следствием комплексных биологических и нейроконституциональных особенностей или патологических состояний индивидуума, определяющих в том числе и личностные, и поведенческие характеристики [21, 25].

В связи со сказанным выше правомерной является попытка выявления предикторов ответа на терапию, исходя из исследования индивидуальных конституциональных особенностей больных, таких как профиль межполушарной асимметрии (право- и леворукость), преморбидные личностные черты, предрасположенность к аффективным и другим психическим расстройствам, что и стало целью настоящего исследования.

Материал и методы

В исследование были включены 146 больных, 60 мужчин и 86 женщин, с парциальной эпилепсией, которые лечились в клинике эпилепсии Московского НИИ психиатрии. В обследованной группе больных лишь 20% имели недавний дебют заболевания, остальные страдали припадками от 5 до 25 лет.

Ранее не получали противосудорожных препаратов 5% больных, у большинства же обследованных 2 или 3 препарата уже показали свою неэффективность. Часть больных принимали до 6—9 различных ПЭП в течение жизни.

Через 12 мес после коррекции терапии более чем у половины больных (54,2%) отмечалась ремиссия припадков. У части больных наблюдалась разной степени положительная динамика. Абсолютно неэффективной оказалась коррекция терапии у 18% больных (нулевая редукция).

Преморбидные личностные характеристики выявлялись на основании данных Торонтской шкалы алекситимии (TAS-26) [5, 6] и Мюнхенского личностного теста (МЛТ). TAS-26 позволяет оценить выраженность данной устойчивой психологической черты личности, заключающейся в неспособности дифференцировать и вербализовать эмоции и проявляющейся в особом стиле мышления и поведения с отсутствием способностей к фантазированию, агрессивной реакцией на стресс и фокусировкой на внешних событиях. МЛТ включает следующие количественно оцениваемые характеристики: экстраверсия, нейротизм, толерантность к фрустрации, ригидность, изоляция, эзотерические тенденции и шизоидия.

Для оценки уровня когнитивных функций применялась шкала MMSE (Mini-mental State Examination) — краткая скрининговая шкала, в которой суммарное количество баллов, равное 28—30, соответствует нормальному интеллекту, меньшее количество — мнестико-интеллектуальному снижению. Исполнительские функции и способности к абстрактному мышлению оценивались с помощью Висконсинского теста сортировки карт (WCST). Для анализа в настоящем исследовании было выбрано 2 показателя WCST: 1) количество неправильных ответов (в процентах) — основной показатель, характеризующий общий уровень абстрактного мышления, способностей к планированию, определению стратегии и усвоению задачи; 2) количество повторных неправильных ответов (в процентах) — показатель ригидности мыслительных процессов, «застревания» на неправильном варианте.

Для оценки психических расстройств применялись клиническая шкала самооценки SCL-90 [12, 13] и шкалы депрессии и тревоги Гамильтона (HAM-D и HAM-A).

Оценка моторной асимметрии осуществлялась с помощью теста Аннет [4].

После обследования всем больным проводилась коррекция противосудорожной терапии в соответствии со стандартами Международной противоэпилептической лиги (ILAE). Через 12 мес эффективность терапии оценивалась по степени редукции частоты припадков в процентах и/или длительности терапевтической ремиссии в месяцах.

Были выделены 2 группы больных: со 100% редукцией приступов (у которых за 12 мес наблюдения после коррекции терапии не наблюдалось ни одного припадка) и группа с нулевой редукцией приступов (у которых частота припадков через 12 мес осталась неизменной, несмотря на коррекцию терапии). В указанных группах для дальнейшего анализа были выделены подгруппы правшей и левшей.

Статистическая обработка результатов осуществлялась в программах Statistica, версия 6.0 и SPSS, с использованием методов корреляционного анализа, критерия Стьюдента, многомерной линейной модели. С помощью корреляционного анализа выявлялись показатели, связанные с редукцией разных типов припадков и длительностью ремиссии.

Результаты

Тот факт, что психопатологическое и психометрическое обследование проводилось до коррекции терапии и оценки терапевтической динамики припадков, позволил исключить реактивные механизмы развития аффективных и других психических расстройств в ответ на персистирующие приступы у больных в группе с нулевой редукцией.

Анализ связей между показателями эффективности терапии и различными психопатологическими и нейробиологическими параметрами в общей группе показал, что наибольший эффект терапии отмечался у больных с отсутствием когнитивных нарушений, высоким уровнем экстраверсии и невротизма, а также у праворуких больных (табл. 1). При этом праворукость имела положительное значение как для степени редукции припадков, в особенности парциальных, так и для длительности ремиссии.

Наличие таких личностных особенностей, как алекситимия и ригидность, снижало вероятность редукции частоты припадков и достижения ремиссии. Неблагоприятным в прогностическом отношении фактором также являлись депрессивные расстройства.

При детальном анализе выявлено, что у больных с отсутствием психических расстройств в клинической картине заболевания средняя длительность терапевтической ремиссии оказалась почти в 3 раза больше, чем у больных с сопутствующей психической патологией (табл. 2). Наличие когнитивного дефекта на порядок снижало длительность ремиссии (1,9 против 10,5 мес, p=0,021).

Наряду с этим менее эффективной оказалась коррекция терапии у больных с множественными эпилептическими очагами (с мультифокальностью на ЭЭГ) и височной локализацией эпиактивности, причем наиболее резистентными являлись височные вторично-генерализованные припадки.

У леворуких больных отмечалась значительно меньшая, чем у правшей, редукция парциальных припадков: снижение частоты парциальных приступов после коррекции терапии у левшей в среднем составило 24,6% против 71,0% у правшей (p=0,001).

Для дифференцированной оценки влияния психопатологических характеристик на эффективность

Таблица 1. **Корреляции между средними значениями шкал и показателями эффективности терапии (p<0,05)**

Показатель (шкала, тест)	Длительность терапевтической ремиссии, мес	Редукция припадков, %		
		всех типов	парциальных	вторично-генерализованных
Когнитивный уровень (MMSE)	0,23	Недост.	Недост.	0,48
Депрессия (HAM-D)	–0,27	–0,28	Недост.	Недост.
Экстраверсия (МЛТ)	Недост.	0,28	Недост.	Недост.
Ригидность (МЛТ)	Недост.	–0,30	–0,52	–0,48
Нейротизм (МЛТ)	Недост.	Недост.	0,54 недост.	Недост.
Алекситимия (TAS)	–0,21 недост.	Недост.	Недост.	Недост.
Праворукость (Аннет)	0,36	0,43	0,49	Недост.

Таблица 2. **Влияние нейробиологических и психопатологических параметров на показатели эффективности терапии**

Показатель	Длительность терапевтической ремиссии, мес	Редукция припадков, %		
		всех типов	парциальных	вторично-генерализованных
Отсутствие психических расстройств	t= –2,81; p=0,005 (22,4 мес против 8,5 мес)	Недост.	Недост.	Недост.
Когнитивный дефект	t= –2,32; p=0,021 (1,9 мес против 10,5 мес)	t= –1,99; p=0,048 (51,9% против 73,9%)	Недост.	Недост.
Мультифокальность	Недост.	t= –2,27; p=0,024 (52,4% против 74,7%)	Недост.	Недост.
Височная локализация очага	t= –2,94; p=0,003 (6,1 мес против 13,2 мес)	Недост.	Недост.	t=1,99; p=0,048 (58,3% против 77,0%)
Леворукость	Недост.	Недост.	t= –3,54; p=0,001 (24,6% против 71,0%)	Недост.

Таблица 3. **Средние значения психопатологических шкал у больных со 100% терапевтической редукцией припадков (ремиссией) и 0% редукцией (резистентностью)**

Показатель (шкала или тест)	Больные со 100% редукцией припадков (*n*=57)	Больные с 0% редукцией припадков (*n*=18)	*p*
Когнитивные функции (MMSE)	27,84	26,00	<0,05
Депрессия (HAM-D)	4,29	5,16	Недост.
Тревога (HAM-A)	4,68	6,33	<0,05
Алекситимия (TAS)	61,23	70,28	<0,005
Обсессии (SCL-90)	6,80	10,00	<0,05
Депрессия (SCL-90)	7,12	11,44	<0,05
Тревога (SCL-90)	5,64	10,27	<0,005
Агрессия (SCL-90)	3,12	5,61	<0,05
Параноидность (SCL-90)	3,29	5,55	<0,05
Психотизм (SCL-90)	2,59	5,33	<0,05

Таблица 4. **Средние значения психопатологических шкал у больных со 100% терапевтической редукцией припадков (ремиссией) и 0% редукцией (резистентностью) в группах правшей и левшей**

Показатель	Правши		Левши	
	100% редукции (*n*=52)	0% редукции (*n*=11)	100% редукции (*n*=12)	0% редукции (*n*=7)
Когнитивные функции (MMSE)	27,91	25,27*	27,52	27,14
% неправильных ответов (WCST)	33,20	42,26*	46,25	36,1
% повторных неправильных ответов (WCST)	18,6	26,81*	30,50	18,0
Экстраверсия (МЛТ)	15,60	16,90	17,63	11,85*
Алекситимия (TAS)	61,74	69,76	57,18	70,72*
Депрессия (HAM-D)	4,6	5,4	3,1	7,7*
Тревога (HAM-A)	5,0	4,6	3,4	6,0*
Обсессии (SCL-90)	7,13	10,09*	5,58	9,85
Депрессия (SCL-90)	8,01	12,45	3,50	9,85*
Тревога (SCL-90)	6,22	11,09*	3,50	9,00
Агрессия (SCL-90)	3,55	4,51	1,58	6,28*
Параноидность (SCL-90)	3,57	4,72	2,55	6,25*
Психотизм (SCL-90)	3,02	5,36	1,00	5,28*

Примечание. * — различия с подгруппой со 100% редукцией достоверны, $p<0,05$.

терапии были проанализированы отдельные группы больных: группа со 100% редукцией припадков после коррекции лечения (ремиссия в течение 12 мес наблюдения) и группа больных с отсутствием эффекта, у которых частота приступов осталась неизменной (0% редукции). В результате анализа было выявлено, что группы значительно различались по основным характеристикам, включая уровень когнитивных функций, выраженность алекситимии, депрессии, тревоги, агрессии, обсессий, параноидности и психотицизма. Таким образом, у больных с наличием в клинической картине психических расстройств следует ожидать меньшего ответа на антиэпилептическую терапию в отношении припадков (табл. 3).

Дальнейший анализ этих данных с учетом профиля моторной асимметрии (право- и леворукости) показал неоднозначность полученных результатов: часть выявленных взаимосвязей оказалась значимой только для праворуких больных, в то время как другие корреляции были правомерны почти исключительно для левшей. Так, уровень когнитивных функций, в том числе средний общий балл по MMSE и средний процент неправильных и повторных неправильных ответов в тесте WCST значительно различались при разной эффективности противосудорожной терапии только у правшей. У левшей мнестико-интеллектуальные и исполнительские функции не имели никакой связи с терапевтической редукцией приступов или длительностью ремиссии: эти показатели практически не отличались в группах со 100% редукцией припадков и с отсутствием эффекта от терапии (табл. 4).

В то же время высокий уровень экстраверсии и отсутствие признаков алекситимии оказались характерны для леворуких больных с ремиссией припадков, в отличие от группы больных-левшей с неэффективностью терапии (средние показатели экстраверсии по МЛТ 17,63 против 11,85; алекситимии по шкале TAS — 57,18 против 70,72; $p<0,05$). У правшей такие различия не наблюдались либо не достигали статистической значимости.

Среди психопатологических параметров, оцениваемых с помощью шкалы SCL-90, группы правшей с разной эффективностью терапии различались лишь по показателям обсессий и тревоги. Соматизация и трудности социальных контактов не коррелировали с эффективностью терапии ни у правшей, ни у левшей.

Наиболее выраженные различия между группами отмечались у леворуких больных и касались агрессии, параноидности и психотицизма.

У левшей также оказались значимыми различия между подгруппами по степени выраженности аффективных расстройств (шкалы Гамильтона для оценки тревоги и депрессии, а также показатель депрессии в шкале SCL-90). Аналогичных взаимосвязей у праворуких больных не выявлено.

Обсуждение

Проведенное исследование согласуется с ранее полученными данными о неблагоприятном влиянии на эффективность противосудорожной терапии когнитивных, депрессивных и психических расстройств. Однако включение в анализ показателей моторной асимметрии (право- и леворукости) позволило внести ряд серьезных дополнений.

Вопрос об эффективности фармакотерапии ПЭП в зависимости от профиля функциональной асимметрии мозга остается открытым. Между тем имеющиеся данные об особенностях биохимических, гормональных, иммунологических процессов у лиц с признаками синистральности позволяют предположить отсутствие идентичности в фармакокинетике, эффективности и переносимости препаратов у больных с различными профилями межполушарной организации.

В настоящем исследовании получены данные о неблагоприятном влиянии на эффективность антиэпилептической терапии леворукости в целом, в особенности в отношении парциальных припадков. Кроме того, при раздельном анализе групп правшей и левшей установлено, что не все ранее признанные предикторы фармакологической резистентности одинаково правомерны для обеих групп. Снижение когнитивных функций оказалось связано с низким эффектом терапии исключительно у праворуких больных, в то время как алекситимия и аффективные расстройства имели значительно большее значение в группе больных-левшей.

Взаимосвязь депрессии и эпилепсии в последние годы рассматривается как двусторонняя, основу которой составляют общие патогенетические механизмы, включающие гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также нарушения деятельности серотонинергической, норадренергической, ГАМКергической и глутаматергической нейротрансмиттерных систем [17]. У леворуких симптомы депрессии встречаются чаще, чем у праворуких, что подтверждено K. Denny [11] в большом популяционном исследовании.

В свою очередь алекситимия часто рассматривается как фактор риска для развития психосоматических и аффективных заболеваний [1, 18, 22]. Имеются указания на связь алекситимии с функциональными и структурными характеристиками правого полушария мозга [3, 24], а также с дефицитом межполушарного обмена информацией [26]. В работах последних лет [15, 29] показано, что у леворуких наблюдается менее выраженная анатомическая и функциональная асимметрия мозга, чем у праворуких, с определенной гипофункцией правого полушария. Очевидно, вследствие этого алекситимия у левшей имеет гораздо большее значение и для развития аффективных расстройств, как было показано в предыдущих исследованиях [16], и для формирования резистентности к антиэпилептической терапии.

В целом понимание механизмов эпилептогенеза с учетом вклада межполушарной функциональной асимметрии мозга намечает эффективные пути к постановке точного дифференцированного диагноза и применению адекватно направленной терапии [30], а нейропсихиатрический взгляд на проблемы эпилепсии расширяет границы клинических представлений о патогенезе и лечении данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гаранян Н.Г., Холмогорова А.Б.* Концепция алекситимии. Социальная и клиническая психиатрия 2003; 1: 128—145.
2. *Карлов В.А.* Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М: Медицина 2010; 718.
3. *Aftanas L.I., Varlamov A.A.* Effects of alexithymia on the activity of the anterior and posterior areas of the cortex of the right hemisphere in positive and negative emotional activation. Neurosci Behav Physiol 2007; 37: 1: 67—73.
4. *Annett M.* A classification of hand preference by association analysis. British Journal of Psychology 1970; 61: 303—321.
5. *Bagby R.M., Taylor G.J., Ryan D.* Toronto Alexithymia Scale: Relationship with personality and psychopathology measures. Psychother Psychosom 1986; 45: 207—215.
6. *Bagby R., Taylor G., Parker J.* Cross-validation of the factor structures of the Toronto alexithymia scale. J Psychosom Res 1990; 34: 47—51.
7. *Begley C.* The Economic Cost of Epilepsy: A Review of the Literature. Epilepsy 2002; 43: 4: 3—9.
8. *Berg A.T.* Identification of pharmacoresistant epilepsy. Neurol Clin 2009 27: 4: 1003—1013.
9. *Brodie M.* Are drug-resistant and drug-sensitive patient the same? Drug-resistance Epilepsies, John Libbey Eurotext 2008; 17—28.
10. *Callaghan B.C., Anand K., Hesdorffer D. et al.* Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. Ann Neurol 2007; 62: 382.
11. *Denny K.* Handedness and depression: evidence from a large population survey. Laterality 2009; 14: 3: 246—255.

12. *Derogatis L.R., Lipman R., Covi L.* SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale: preliminary report. Psychopharmacol Bull 1973; 9: 13—28.
13. *Derogatis L.R., Cleary P.A.* Confirmation of the dimensional structure of SCL-90: a study of construct validation. J Clin Psychol 1977; 33: 981—989.
14. *Geelhoed M., Boerrigter A. et al.* The Accuracy of Outcome Prediction Models for Childhood-onset Epilepsy. Epilepsia 2005; 46: 9: 1526—1532.
15. *Hervé P.Y., Crivello F., Perchey G., Mazoyer B., Tzourio-Mazoyer N.* Handedness and cerebral anatomical asymmetries in young adult males. Neuroimage 2006; 29: 4: 1066—1079.
16. *Kalinin V.V., Zemlyanaya A.A., Krylov O.E., Zheleznova E.V.* Handedness, alexithymia, and focus laterality as risk factors for psychiatric comorbidity in patients with epilepsy. Epilepsy & Behavior 2010; 17: 3: 389—394.
17. *Kanner A.M.* Depression and epilepsy: A bidirectional relation? Epilepsia 2011; 52: 1: 21—27.
18. *Karlsson H., Näätänen P., Stenman H.* Cortical activation in alexithymia as a response to emotional stimuli. Br J Psychiatry 2008; 192: 1: 32—38.
19. *Kwan P., Schachter S.C., Brodie M.J.* Drug-resistant epilepsy. N Engl J Med 2011; 365: 10: 919—926.
20. *Kwong K.L., Sung W.Y., Wong S.N., So K.T.* Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. Pediat Neurol 2003; 29: 1: 46—52.
21. *Lösher W.* Current knowledge on basic mechanisms of drug-resistance. Drug-resistance Epilepsies, John Libbey Eurotext 2008; 47—62.
22. *Lumley M.A.* Alexithymia, emotional disclosure, and health: a program of research. J Personality 2004; 72; 6: 1271—1300.
23. *Ohtsuka Y.* Refractory Childhood Epilepsy and Factors Related to Refractoriness. Epilepsia 2000; 41: 9: 14—17.
24. *Paradiso S., Vaidya J.G., McCormick L.M., Jones A., Robinson R.G.* Aging and alexithymia: association with reduced right rostral cingulate volume. Am J Geriat Psychiatry 2008; 16: 9: 760—769.
25. *Petrovski S., Szoeke C.E., Jones N. et al.* Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. Neurology 2010; 75: 11: 1015.
26. *Romei V., De Gennaro L., Fratello F., Curcio G., Ferrara M., Pascual-Leone A., Bertini M.* Interhemispheric transfer deficit in alexithymia: a transcranial magnetic stimulation study. Psychother Psychosom 2008; 77: 3: 175—181.
27. *Schmidt D., Löscher W.* Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. Epilepsia 2005; 46: 6: 858—877.
28. *Spooner C.G., Berkovic S.F., Mitchell L.A., Wrennall J.A., Harvey A.S.* New-onset temporal lobe epilepsy in children: lesion on MRI predicts poor seizure outcome. Neurology 2006; 26: 67: 12: 2147—2153.
29. *Vingerhoets G., Acke F., Alderweireldt A.S., Nys J., Vandemaele P., Achten E.* Cerebral lateralization of praxis in right- and left-handedness: Same pattern, different strength. Hum Brain Mapp 2011; 15: doi: 10.1002/hbm.21247. [Epub ahead of print].
30. *Zaidi Z.F.* Body asymmetries: incidence, etiology and clinical implications. Australian Journal of Basic and Applied Sciences 2011; 5: 9: 2157—2191.