

СЪДОВА ДЕМЕНЦИЯ. УЛТРАЗВУКОВИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ДИАГНОСТИКА**Д. Овчаров, Ю. Петрова и Л. Трайков**

Катедра по неврология, МУ – София

VASCULAR DEMENTIA: ULTRASOUND DIAGNOSTIC TOOLS**D. Ovcharov, Yu. Petrova and L. Traykov**

Department of Neurology, MU – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>В съвременния свят много хора започват да развиват промяна в когнитивните и социалните си възможности във всички възрастови периоди. Субклиничната атеросклероза може да се оцени чрез ендотелна дисфункция и измерване на отношението интима-медия дебелина (ИМТ). Доказано е, че повишената ИМТ е свързана с понижено представяне на тестовете за внимание и екзекутивни функции, при пациенти с кардиоваскуларни заболявания. Доказано е, че функционалните промени на артериалната система могат да бъдат свързани с развитието на деменция. Чрез E-tracking се мониторира биомеханичните параметри на съдовата стена. Връзката между инсулт и когнитивно увреждане е от жизненоважно значение. Една четвърт от когнитивно увредените пациенти са преживели инсулт и повече от 60% от пациентите с инсулт са имали форма на когнитивно увреждане. Съществува корелация между напредналата каротидна стеноза и ниските резултати при невропсихологичните тестове, особено при екзекутивните функции. Важно е да се подчертае, че процесите, водещи до деменция, не протичат самостоятелно и вероятно механизмите на съдовите заболявания имат важна роля в еволюцията на мозъчната увреда, която в крайна сметка води до когнитивен упадък и функционални нарушения.</p> <p>съдова деменция, ИМТ, атеросклероза, ехография, плаки</p> <p><i>Д-р Д. Овчаров, Катедра по неврология, МУ, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>In the modern world, many people begin to develop changes in cognitive and social abilities in all age periods. Subclinical atherosclerosis can be assessed by endothelial dysfunction, and measuring the ratio of the intima-media thickness (IMT). It has been shown that the increased IMT is associated with a reduced performance on the tests that evaluate attention and executive functions, in patients with cardiovascular diseases. It has been shown that a functional change in the arterial system can be associated with the development of dementia. The biomechanical parameters of the vessel wall can now be monitored by E-tracking. The relationship between stroke and cognitive impairment is of vital importance. One quarter of cognitive impaired patients had a stroke and more than 60% of patients with stroke have had a form of cognitive impairment. There is a correlation between the advanced carotid stenosis and low scores on neuropsychological tests, particularly those related to executive functions. It is important to emphasize that the processes leading to dementia itself are various and probably mechanisms of vascular diseases have an important role in the evolution of brain injury, which eventually leads to a decline in cognition and functional impairment.</p> <p>vascular dementia, IMT, atherosclerosis, ultrasound, plaques</p> <p><i>D. Ovcharov, M. D., Department of Neurology, MU, 1, Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1431 Sofia</i></p>

В съвременния свят много хора започват да развиват промяна в когнитивните и социалните си възможности във всички възрастови периоди. Възрастта (сама по себе си), причинява забавен мисловен процес, проблеми при припомняне на имена, забавено преработване на входящата информация и по-лесна уморяемост. В един момент при някои индивиди когнитивното състояние се отклонява от нормата (така нареченото леко когнитивно нарушение). Ако процесът продължи и индивидът не може да функционира самостоятелно, този пациент се диагностицира като дементен. Много случаи на деменция са причинени от съдови заболявания (съдова деменция, причинена от цереброваскуларни лезии). Фактори, които подкрепят диагнозата васкуларно когнитивно нарушение и деменция, са:

- Анамнеза за хипертония
- Предишни цереброваскуларни инциденти или транзиторни исхемични атаки (ТИА)
- Прогресиращо нарушение на менталния статус
- Патологични промени в неврологичния статус
- Огнищни неврологични белези (напр. афазия)
- Обширни исхемични промени на МРТ [23].

Честотата на деменцията в развитите страни варира между 5 и 10% при хората над 65 години, като честотата на болестта на Alzheimer се удвоява за всеки следващи четири години, а тази на съдовата деменция нараства двойно за всеки следващи пет години [2].

РИСКОВИ ФАКТОРИ

Показаните статистически данни подчертават необходимостта от изясняване на рисковите фактори, свързани с развитието на съдова деменция (СД) след прекаран инсулт, както и дават основание да се акцентира върху първичната и вторичната профилактика на съдовите заболявания и когнитивните нарушения, предизвикани от тях [1].

Въпреки многобройните изследвания няма консенсус за възможните рискови фактори (освен възрастта и нивото на образование), които са от значение за развитието на СД след прекаран инсулт. Предразполагащи фактори са високата възраст, ниското ниво на образование, предшествващи инвалидизация и зависимост от грижите на околните, когнитивни нарушения. Възможните рискови фактори за изява на съдова деменция след прекаран инсулт са: артериална хипертония, захарен диабет, предсърдно мъждене и други сърдечни аритмии, миокарден

инфаркт, конгестивна сърдечна недостатъчност, епилептични гърчове и сепсис в протичането на инсульта. Следователно определянето и контролирането на тези рискови фактори може да намали честотата на настъпване на съдова деменция след преживян инсулт. Невроизобразяващите данни от проведени компютърна и магнитнорезонансна томография за „тихи“ мозъчни инсулти, промените на бялото вещество, генерализираната корова атрофия, както и атрофия на медиалната част на темпоралния лоб също са асоциирани с повишен риск от развитие на съдова деменция след прекаран инсулт [10]. При млади хора половите различия в маркерите за субклинична атеросклероза могат да се обяснят с разликите в рисковите фактори и вероятно морфологията на кръвоносните съдове. Това подчертава значимостта на контрола на рисковите фактори за превенцията на атеросклероза при млади хора [14]. За да се предотврати проявата на атеросклероза, е важно да се разграничат високорисковите пациенти от напреднало преклинично заболяване. Поради тази причина скринингът за субклинична атеросклероза е одобрен от Петата конференция на Американската кардиологична асоциация (АНА).

КЛИНИЧНА КЛАСИФИКАЦИЯ

Съдовата деменция като част от съдовото когнитивно нарушение включва множество клинични характеристики, свързани с различни съдови механизми и мозъчни структурни промени. Патофизиологията се определя от взаимодействието между съдовата етиология (МСБ и съдови рискови фактори), промените в мозъка (инфаркти, промени в бялото мозъчно вещество, атрофия) и множество други фактори: възраст, образование. Основните типове СД са:

- Корова СД или мултиинфарктна деменция (МИД, определяна също като постинсултна) – множествени обширни мозъчни инфаркти (обичайно при обтурация на големите мозъчни артерии), включващи корови и подкорови области на мозъка.

- Болест на малките съдове с деменция – исхемичните лезии (обусловени от засягане на малките съдове) могат да са локализирани корово и подкорово; като последните включват лакуни и лезии в бялото мозъчно вещество.

- Деменция при единични мозъчни инфаркти със стратегическа локализация – проявите са резултат на малки исхемични лезии във функционално важни корови и подкорови области.

- Хипоперфузионна деменция, резултат от глобална мозъчна исхемия.

- Хеморагична деменция.
- Хередитарна деменция при CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy).
- Болест на Алцхаймер с МСБ [2].

ДИАГНОСТИЧНИ УЛТРАЗВУКОВИ МЕТОДИ

Образната диагностика на мозъчните структури (КТ или МРТ) е от основно значение, като дава информация за големината, вида и разпространението на съдовите лезии, както и за изключване на други възможни причини за деменция (като субдурален хематом или тумор). Функционални образни изследвания (като еднофотонна емисионна томография, ПЕТ и функционална МРТ) могат да дадат допълнителна информация за функционалното значение на всяка наблюдавана лезия или да установят промени, които не се виждат на структурните изображения [8]. Други специализирани изследвания включват ехографска оценка на съдове, ехокардиография, маркери за васкулити, електрофореза на серумен протеин и изследване на ликвор.

Най-често използваните екстракраниални сонографски методи са: B-mode, цветно кодирана дуплекс сонография (ЦКДС) и power Doppler.

IMT (intima media thickness), измерена с B-mode е достоверен, неинвазивен начин за измерване на промени по артериалните стени. Въпреки че малкото увеличение на IMT може да бъде приспособителен отговор на промените в кръвното налягане, има консенсус, че IMT над 0.9 mm е убедителна индикация за атеросклеротична съдова болест и органна увреда. Атеросклероза на големите и средни артерии е свързана с формиране на плаки, възпаление, ендотелна дисфункция, тромбоза (остра или хронична обструкция на лумена), водещи до абнормен кръвен поток към мозъка. Поради церебралната архитектура и васкулатура, предните субкортикални мрежи (които отговарят за комплексното внимание, егзекутивните функции и скоростта на когнитивните процеси) са особено податливи на исхемична увреда в резултат на нарушение на кръвния ток. Увреда на психомоторните функции като внимание и егзекутивни функции е белег както на съдова деменция, така и на по-лека съдова когнитивна увреда. IMT се оказва добър предсказател за когнитивна увреда след време при пациенти с исхемичен инсулт, но не и при социално затруднени възрастни хора. Доказано е, че повишена IMT е свързана с понижено представяне на тестовете за внимание и егзекутивни функции при пациен-

ти с кардиоваскуларни заболявания, т.е. при тях се очаква настъпване на патологични промени на артериалната стена с много по-бърз темп, отколкото в общата популация. Средната стойност на IMT в една подгрупа на участниците в проучването на Auperin et al., непоказваща връзка между IMT и когнитивни функции, е 0.69 mm, сравнено с 0.73 mm за подгрупата, в която се намира лека връзка. В сравнение средната IMT на проучването на Haley et al. е 0.88 mm. Тези резултати показват, че е необходимо достигането на един определен праг на патология, преди IMT цялостно да се свърже с упадък на невропсихологичните функции, и че приетият праг на IMT > 0.9 mm, може да се отнесе към риска за когнитивна увреда, както и за атеросклеротична увреда на съдовете. A. Haley и сътр. показват, че наклонената права на линейната зависимост между IMT, от една страна, и вниманието, и егзекутивните функции, от друга, е с много по-голям наклон при подгрупата с висока IMT (> 0.9), отколкото при подгрупата с по-ниска IMT (< 0.9) [12]. Проучването Framingham при подбрана група хора на средна възраст, показва че IMT на вътрешната каротидна артерия е подобър маркер за когнитивен упадък от IMT на общата сънна артерия. Повишаване на каротидната IMT корелира с намаляването на резултатите при невропсихологично тестване, особено егзекутивните функции. Някои от проучванията показват връзка между повишена IMT и упадък на когнитивните функции една година след инсулта, което дава основание измерването на IMT по време на инсулта да може да предвиди когнитивния упадък, но данни показват, че каротидната стеноза не може [21].

Връзките между хипертонията и повишената мозъчносъдова резистентност, дифузните лезии и множествените лакуарни инфаркти на бялото мозъчно вещество са добре познати. Пациентите с хипертония и когнитивно нарушение имат промяна в съдовата морфология, характеризираща се със: повишена IMT, променен атеросклеротичен липиден профил и увредена хемодинамична функция (проявена с повишено централно систолно кръвно налягане) [6]. Предвид че дебелината на IMT се асоциира с хипертония и се повлиява добре от антихипертензивна терапия, то трябва да се вземе под внимание при оценка на когнитивния статус. IMT, измерена по време на получен инсулт, дава информация за възможно когнитивното нарушение за 1 година напред [22].

Много автори приемат измерването на IMT като показателен маркер за атеросклеротична болест на цялата артериална система, не само

на цереброваскуларната. Задебеляването на ІМТ по-голямо от 0.8 mm е абнормно и може да е част от най-ранните промени на атеросклеротичната болест. Според някои автори поради факта, че дебелината на интима-медия се повишава с възрастта, абсолютното измерване на ІМТ за всеки отделен човек може да не е сигурен индикатор за атеросклеротични рискови фактори [24].

Субклиничната атеросклероза може да се оцени чрез ендотелна дисфункция и измерване на отношението интима-медия дебелина. М. Jurašić и сътр. [15] показват, че понижена артериална еластичност с ендотелна дисфункция е част от нормалния процес на остаряване, както и покачането на систолното артериално налягане и пулсовото налягане, и се нарича съдово ремоделиране. Повечето теории за васкуларното ремоделиране включват хронично ендотелно травмиране, причинено от различни механизми. Това е причина за увреда на ендотелния слой, адхезия на тромбоцити и други последващи промени, които причиняват ендотелна дисфункция, удебеляване на стената и формиране на плаки в напреднала фаза. Проучванията показват, че скоростта на пулсовата вълна е силен предсказател за настъпващ когнитивен упадък, независимо от пол, възраст, образование и традиционни рискови фактори [25]. О. Напон и сътр. показват съотношение между артериалната еластичност и когнитивно увреждане, което подсказва, че функционалните промени на артериалната система могат да бъдат свързани с развитието на деменция [13]. І. Zavoreo и сътр. показват корелация между нормалното остаряване на кръвоносните съдове, намаляването на артериалната еластичност и когнитивния упадък [25].

E-tracking е нов автоматизиран софтуер за оценка на функцията на съдовите стени. Той позволява мониториране на биомеханичните параметри на съдовата стена и ранна детекция на субклиничните атеросклеротични промени на екстракраниалните съдове. Чрез него се постига точно измерване на разтягането на съда в реално време чрез радиочестотни вълни [5].

Връзката между инсулт и когнитивно увреждане е от жизненоважно значение. Една четвърт от когнитивно увредените пациенти са преживели инсулт и повече от 60% от пациентите с инсулт са имали форма на когнитивно увреждане. Упадъкът на когнитивните функции, особено на екзекутивните, може да предвиди 10-годишния риск от инсулт. Тези открития показват, че някои настъпващи патологични процеси водят до когнитивен дефицит и инсулт едновременно, и че

намесата в тези процеси може да бъде полезна за избягване и на двете. Последните проучвания показват, че разликите между деменцията при болестта на Алцхаймер и съдовият когнитивен упадък все повече се размиват. Нещо повече, процесите, образуващи каротидните плаки: отлагане на липиди, възпаление, ангиогенеза и микрохеморагии са същите процеси, които настъпват в мозък с дегенеративна деменция.

Чрез ехографските методи (Вi mode, ЦКДС, power Dopler) се оценява морфологията (структурата) и функционалността на плаките. Атероматозните каротидни плаки трябва да бъдат внимателно оценявани, за да се установят размерът им, локализацията, повърхностният контур, текстурата и да се оцени степента на промяна на лумена. Най-честата причина за ТИА е емболизъм, като по-малко от половината пациенти с документирана ТИА имат хемодинамично значима стеноза. Особено важно е да се разграничат нискостепенни атеросклеротични лезии, които могат да съдържат хеморагия или разязвяване, което да служи като „гнездо“ за емболи, причиняващи както ТИА, така и инсулт [19].

Текстурата на плаките обикновено се определя като хомогенна и хетерогенна. Плаките трябва да се огледат в сагитална и трансверзална равнина. Хомогенните плаки като цяло имат еднакъв ехографски модел и гладка повърхност. Могат да се наблюдават анехогенни участъци, но степента на анехогенност е под 50% от обема на плаката. Еднаквата сонографска текстура патологично кореспондира с плътна фиброзна съединителна тъкан на плаката. Калцифицираната плака образува задно акустично засенчване и е честа при асимптомните индивиди. Хетерогенната плака има по-комплексен ехографски модел и съдържа един или повече фокални анехогенни участъка, съставляващи над 50% от обема на плаката. Тя се класифицира патологично със съдържанието на вътреплакова хеморагия и натрупвания от липиди, холестерол и протеинов материал. Хомогенните плаки се срещат много по-често от хетерогенните – при около 80-85% от пациентите. Ехографското изследване и ЦКДС точно определят наличието или отсъствието на вътреплакова хеморагия (чувствителност 90-94%, специфичност 75-88%) [16]. Някои автори предлагат класифицирането на плаките на четири групи. Плаките тип 1 и 2 (подобно на хетерогенните плаки) е по-вероятно да бъдат свързани с вътреплакова хеморагия и разязвяване и се считат за нестабилни, като се наблюдава рязко нарастване на размера на плаките след кръвоизлив или емболизация [3]. Плаки тип 1 и 2 често се

намират при пациенти с изразена симптоматика и стеноза над 70% в диаметър. Плаки тип 3 и 4 основно се състоят от фиброзна тъкан и калцификати. Тези плаки са подобни на хомогенните плаки. Обикновено са по-бенигнени, стабилни плаки, типично срещани при асимптомни индивиди. Представят се и други методи за определяне на плаките по по-автоматизиран и възпроизводим начин. M. Reiter и сътр. [20] са разработили gray-scale median (GSM) нива на ехогенност на плаките след стандартизиране и нагласяне на B-mode образа. Те са установили стандартизирани GSM нива за асимптомни пациенти със стеноза над 30% и са открили, че намаляващата ехогенност на каротидните плаки в период от 6 до 9 месеца е белег за значителни кардиоваскуларни инциденти, засягащи коронарната, периферната и цереброваскуларната циркулация. Въпреки това абсолютните GSM нива не се свързват със специфичен риск [20]. Пациенти с големи каротидни плаки > 70% изпитват значителни промени в менталния статус, независимо дали имат проявени класически симптоми, или са асимптомни. Докато езиковият дефицит може да е неспецифичен маркер за инсултни симптоми, визуално-пространственият дефицит се наблюдава преди класическите симптоми, което предполага, че каротидното заболяване може да даде симптоми по-рано и по-недоловимо, отколкото е смятано преди [4].

Редица проучвания показват, че мозъчните емболи, установени с транскраниален доплер, могат да предвидят когнитивна увреда. Тези открития утвърждават значението на отграничаването кои плаки са рискови за руптура и емболизация. Предишни проучвания са установили, че уязвимостта на плака към руптура се определя основно от механични/еластични свойства на съдовата стена и плаката. Разположението на каротидната атеросклероза в бифуркацията на общата сънна артерия я прави практически удобна за неинвазивно изследване с ултразвук. Изследването на параметрите на плаката и отграничаването на стабилна от нестабилна плака може да даде корелация с когнитивния упадък.

Въпреки това отношението между ехографската морфология на плаките и наличните симптоми е противоречиво. Съществува корелация между напредналата каротидна стеноза и ниските резултати при невропсихологичните тестове, особено при езекутивните функции. Проучването на Cardiovascular Health показва, че когнитивното увреждане при пациенти с напреднала каротидна стеноза (между 80 и 100%) не е поради съдови рискови фактори и/или мозъчни лезии (мултивариантен анализ). Когнитивното

увреждане в проучването е свързано с асимптомна високостепенна стеноза на лявата вътрешна каротидна артерия (ICA) и високостепенната стеноза, като за дясната ICA не е доказана връзката с когнитивна увреда. В проучването на Tromso повечето пациенти са имали десностранна стеноза или двустранна оклузия на каротидните артерии. Пациентите с каротидна стеноза/оклузия са показали по-ниско представяне на няколко части от когнитивните тестове. В това проучване някои от невропсихологичните тестове са показали градирана зависимост със степента на каротидна стеноза [11]. Според The Tromso study каротидната стеноза се свързва с намалено представяне на невропсихологичните тестове. Това не може да се обясни с повисоката пропорция на „тихи“ MPT лезии при хора с асимптомна каротидна стеноза, правейки по-малко вероятно когнитивното нарушение да се предизвиква от тихи емболи [17].

Резултатите на F. Доерр и сътр. показват, че окципиталният кортекс е частично запазен при болест на Алцхаймер и функционалната транскраниална доплерова сонография е ценен метод за диференциране между болест на Алцхаймер и съдова деменция [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разбирането за ролята на съдовите заболявания при развитието на когнитивни нарушения и деменция е преминало през няколко етапа през последния половин век. До известна степен значението на съдовата патология за развитието на деменция е било засенчено от множеството образни и морфологични проучвания на мозъчните лезии при болестта на Алцхаймер. Важно е да се подчертае, че процесите, водещи до деменция, не протичат самостоятелно и вероятно механизмите на съдовите заболявания имат важна роля в еволюцията на мозъчната увреда, която в крайна сметка води до когнитивен упадък и функционални нарушения. Необходимо е ново задълбочено проучване и ранна профлактика на тези заболявания.

Библиография

1. Димитров, И. Деменции и леки когнитивни нарушения. Невроепидемиологични и диагностични аспекти. Варна, 2010.
2. Трайков, Л. Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция. Ранна диагноза при болестта на Алцхаймер и съдовата деменция, София, 2006, 8-9.
3. Blut, El. Evaluation and characterization of carotid plaque. – *SeminUltrasound CT MR*, 18, 1997, 57-65.
4. Rocque, Br. G. et al. Impaired cognitive function in patients with atherosclerotic carotid stenosis and correlation

- with ultrasound strain measurements. – J. Neurolog. Sci., 322, 2012, № 1-2, 20-24.
5. Demarin, V. et al. Evaluation of aging vs dementia by means of neurosonology. – J. Neurol. Sci., 283, 2009, 9-12.
 6. Dias, E. et al. Carotid intima-media thickness is associated with cognitive deficiency in hypertensive patients with elevated central systolic blood pressure. – J. Neurol. Sci., 322, 2012, 20-24.
 7. Doepp, F., J. M. Valdueza et S. J. Schreiber. Transcranial and extracranial ultrasound assessment of cerebral hemodynamics in vascular and Alzheimer's dementia. – Neurol. Res., 28, 2006, 645-649.
 8. Foster, N. L. et al. Alzheimer disease: focal cortical changes shown by positron emission tomography. – Neurology, 33, 1983, 961-965.
 9. Gorelick, P. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. – Stroke, 42, 2011, 2672-2713.
 10. Gorelick, P. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia. – Stroke, 42, 2011, 672-713.
 11. Hacke, W. et al. European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. – Eur. J. Neurol., 7, 2000, 607-623.
 12. Haley, A. et al. Carotid artery intima-media thickness and cognition. – Int. J. Cardiol., 121, 2007, 148-154.
 13. Hanon, O. et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. – Stroke, 36, 2005, 2193-2197.
 14. Jounala, M. et al. Effect of age and sex on carotid intima media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: The cardiovascular risk in young finns study. – Eur. Heart J., 29, 2008, № 9, 1198-1206.
 15. Jurašić, M. et al. How to monitor vascular aging with an ultrasound. – J. Neurol. Sci., 257, 2007, 1-9.
 16. Langsfeld, M. et al. The role of plaque morphology and diameter reduction in the development of new symptoms in asymptomatic carotid arteries. – J. Vasc. Surg., 9, 1989, 548-557.
 17. Mathiesen, E. et al. The Tromsø Study. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis. – Neurology, 62, 2004, 695-701.
 18. Musto, R. et M. R. Roach. Flow studies in glass models of aortic aneurysms. – Can. J. Surg., 23, 1980, № 5, 452-455.
 19. Polak, J. et al. Determination of the extent of lower-extremity peripheral arterial disease with color-assisted duplex sonography: comparison with angiography. – Am. J. Roentgenol., 155, 1990, 1085-1089.
 20. Reiter, M. et al. Increasing carotid plaque echolucency is predictive of cardiovascular events in high-risk patients. – Radiology, 248, 2008, 1050-1055.
 21. Rundek, T. et V. Demarin. Carotid intima-media thickness (IMT): a surrogate marker of atherosclerosis. – Acta Clin. Croat., 45, 2006, 45-51.
 22. Spence, J. D. Carotid intima-media thickness and cognitive decline: what does it mean for prevention of dementia? – J. Neurol. Sci., 223, 2004, 103-105.
 23. Strub, R. L. Vascular dementia. – Ochsner J., 5, 2003, 40.
 24. Zavoro, I. et V. Demarin. Breath holding index and arterial stiffness as markers of vascular aging. – Curr. Aging Sci., 3, 2010, 67-70.
 25. Zavoro, I. et al. Breath holding index in detection of early cognitive decline. – J. Neurol. Sci., 299, 2010, 116-119.

Постъпил за печат на 25 август 2014 г.

ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:

- на корица – 720 лв.;
- в книжното тяло – 600 лв.

2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.

3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.20 лв./брой.

При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.

По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.

Всеки рекламодател получава книжки от списанието.