

## УЛТРАЗВУКОВА ТОМОГРАФИЯ НА ГЪРДА – ИНОВАТИВНИ РЕШЕНИЯ

Георги Вълчев<sup>1</sup>, Цветелина Тенева<sup>2</sup>, Жения Жекова-Мараджиева<sup>3</sup>,  
Бистра Велчовска<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Медицински колеж – Варна, УНС Рентгенов лаборант

<sup>2</sup>Медицински университет – Варна, Катедра по рентгенология

<sup>3</sup>Медицински колеж – Варна, УНС Рентгенов лаборант

## BREAST ULTRASOUND TOMOGRAPHY – NOVEL SOLUTIONS

Georgi Valchev<sup>1</sup>, Tsvetelina Teneva<sup>2</sup>, Zhenia Zhekova-Maradzhieva<sup>3</sup>,  
Bistra Velchovska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical College Varna, Department of Radiological Technologists

<sup>2</sup>Medical University “Prof. D-r Paraskev Stoyanov”, Varna,  
Department of Radiology, Clinic of Imaging Diagnostics

<sup>3</sup>Medical College, Varna, Department of Radiological Technologists

### РЕЗЮМЕ

Ракът на гърдата според последни проучвания е първото по честота онкологично заболяване при жени в целия свят, както и второто по смъртност за същия пол след белодробния рак. Отбелязвайки спад в честотата на новите случаи в Щатите в годините след 2000-2002 (частично в следствие на редуцираното приложение на хормон-заместителната терапия), ракът на гърдата остава заболяване с огромна социална значимост. Съответно от особена важност са методите за скрининг и диагностика. Диагностичният арсенал нараства с всяка изминала година – от стандартната и дигитална маммография еволюира маммографската томосинтеза, а от ехоскопичното изследване произлизат два нови томографски метода, напълно лишени от йонизираща радиация, но предоставящи образи с висока информативност. Те биват съответно ехоскопия на цяла гърда (Whole Breast Ultrasound - WBU) и ултразвукова компютърна томография (Ultrasound Computed Tomography - USCT). Първият метод предоставя възможност за идентификация на малки ранни лезии в гърди с висока плътност – находки, трудни за идентификация дори с дигитална маммография. Състои се от апликатор с автоматично движещ се трансдюсер, целия покриване на цялата тъкан на гърдата и прилежащите зони на интерес – съществуват две технологични разновидности на

### ABSTRACT

According to recent studies, breast cancer is the oncological disease of highest incidence in women worldwide, as well as the second-highest after pulmonary cancer mortality-wise. Noting a decrease in incidence in the USA in the years after 2000-2002 (partially due to receding use of hormone replacement therapy), breast cancer remains a condition of tremendous social significance. Therefore, special attention is to be given to the methods of screening and diagnostics. The diagnostic arsenal is augmented more and more each year – from analogue and digital mammography stems digital mammographic tomosynthesis, while ultrasonography evolves into two new methods capable of delivering images of high informativeness – also devoid of ionizing radiation. These methods are Whole Breast Ultrasound (WBU) and Ultrasound Computed Tomography (USCT). WBU allows for identification of small early lesions in dense breast tissue – difficult to identify even on digital mammography. It consists of an automatically propelled transducer, which thoroughly scans the breast and adherent zones of interest. Two technological variants of the method exist. Both require a technologist to assist with adequate compression. USCT, on the other hand, does not require compression – the breast is put into a vessel of water, the walls of which are made up of multiple transducers, all yielding images. These images are then reformatted by a computer like in Röntgen-ray CT. Technically, standard ultrasound images are tomographic – no over-

апликатора. И при двата лаборант асистира за адекватна компресия. Вторият метод не налага компресия – гърдата се поставя в съд с вода, по стените на който са разположени многобройни трансдюзери, добиващи изображения. Последните се реконструират от компютър както при рентгеновата компютърна томография. Стандартните ултразвукови изображения на практика са томографски – без наслагване на съседни структури, но са добити от един-единствен ъгъл. При USCT образът на всеки обект се добива от десетки ъгли, подобрявайки визуализацията.

**Ключови думи:** ултразвук, рак на гърдата, нови технологични решения

Ракът на гърдата е заболяване с огромна социоекономическа значимост. Мамарният карцином според последни проучвания е първото по честота онкологично заболяване при жени в целия свят (2,10). Той е най-честият рак при жени във Великобритания, както и втората най-честа причина за онкологична смърт след белодробния рак там и в САЩ (4,28). Ракът на гърдата е сред най-честите онкологични заболявания при жени и в Щатите, отстъпвайки само на кожните малигнитети (28). Това заболяване е сред най-честите прогнозираните онкологични заболявания в САЩ за 2015 (19). Приблизително 1 от 8 жени в Щатите (12%) ще развие инвазивен рак на гърдата през живота си, като само през 2015 се очаква да се установят 231 840 нови случая на последния, успоредно с 60 290 нови случая на неинвазивен (in situ) (27). В България мамарният карцином е петата по честота причина за смърт, нареждайки се след сърдечно-съдовите, мозъчно-съдовите заболявания, артериалната хипертония и белодробния карцином (3,5).

Ракът на гърдата отбелязва спад в честотата на новите случаи в Щатите в годините след 2000-2002 г. (частично в следствие на редуцираното приложение на постменопаузална хормон-заместителна терапия, корелация между която и рака на гърдата бе доказана през 2002) (27,28).

Изходът от рака на гърдата зависи в голяма степен от хистологичния тип, стадия на болестта, както и възрастта на пациентката. Броят на оцелелите в развитите държави е висок – близо 80-90% от болелите във Великобритания и Щатите се радват на поне 5-годишна преживяемост. Преживяемостта е по-ниска в развиващите се държави (2). Твърде вероятно една от причи-

ни на наличие на съседни структури е присутна. Въпреки това, те са получени от един ъгъл в един момент. USCT изображенията на всеки обект са получени от множество ъгли, подобрявайки визуализацията.

**Keywords:** ultrasound, breast cancer, novel technological solutions

ните за това разпределение е разликата в технологично-диагностичния капацитет на съответните страни.

Прогнозираната смъртност от мамарен карцином за САЩ през 2015 г. е около 40 290 жени. Въпреки това смъртността за Щатите търпи постепенен спад от 1989 г. Това е особено изразено при жени под 50 г. Този спад се приписва на напредък в лечението, по-ранно откриване чрез скрининг и повишено обществено внимание към болестта (27,28). Подобен спад се наблюдава и във Великобритания – от около 1985 г. до 2015 е отчетена 40% редукция на екзитиралите от рак на гърдата пациенти, като само за последните 10 години редукцията е с 20% (4). Съответно, с цел допълнително подобряване на преживяемостта, усъвършенстването на технологиите за скрининг и възможно най-ранна диагностика придобива първостепенно значение.

В последните години златният стандарт за скрининг за рак на гърдата е дигиталната мамография (20) – бърз и евтин метод, широко достъпен, с възможност за надежден добив на повторяеми резултати. Голяма част от малигнитетите се зараждат в плътна дуктална тъкан, значително затруднявайки идентификацията на лезии на този фон. Около 40% от жените в САЩ имат плътна мамарна тъкан (26), а рискът за развитие на рак при тях е 4-6 пъти по-висок (26). До 1/3 от всички ракови лезии могат да бъдат пропуснати в такива условия (16). Ултразвукът е незаменимо допълнение към мамографията – подпомага идентификацията, характеризирането и точната локализация на лезиите. Ултразвукът, също така, не среща затруднения при плътни гърди, не налага дискомфортна компресия или йонизираща радиация. Въпреки това това изследване е силно

зависимо от оператора, извършващ сонографията – за да достигне пълния си потенциал, трябва да може да доставя стандартизирани, сравними, висококачествени резултати с минимизиране на вариациите, внесени от човешкия фактор.

С тази цел са разработени следните методики, базирани на ръчната сонография: автоматичен ултразвук на цяла гърда и ултразвуково компютър-томографско изследване на гърда (с варианти за отчитане на отразен и преминал звуков сигнал).

Автоматичният ултразвук на цяла гърда представлява механично асистирана сонографска система, която изобразява целия паренхим на гърда и прилежащите зони на интерес – добитите изображения се разглеждат в кинематографичен формат след добива. Разработени са две разновидности на този метод, одобрени за употреба – *Invenia™ ABUS* и *SonoCiné AWBUS*.

*ABUS (Automated Breast Ultrasound System)* на *Invenia* представлява стандартен ехографски апарат с модифициран конкавен *Reverse Curve™* трансдюсер, монтиран в специален апликатор, снабден с автоматичен плъзгач. Апликаторът е застопорен на края на подвижно рамо, което позволява той да се постави върху избраната гърда (14).

Позиционирайки апликатора върху предварително покритата с акустичен гел гърда, лаборант упражнява лека компресия, за да осигури сцепление. Компресията продължава до завършване на изследването. Стартира се сканиращата процедура – с равномерна скорост трансдюсерът преминава през цялата зона на гърдата, изобразявайки я в дълбочина. Единично сканиране отнема 40 секунди. За всяка гърда се добиват 3 различни частично припокриващи се сканирания („обеми“) – AP, медиално и латерално. За 15 минути (включително подготовка на пациента) се добива пълна серия от изображения, които подлежат на софтуерен постпроцесинг за оптимизиране на образа (максимален и равномерен фокус на всички изображения и компенсация за артефакти) и 3D реконструкции. Изображенията се интерпретират в 2 мм дебели коронарни срези с висока степен на анатомичен детайл и отлична възпроизводимост при поредни контролни изследвания. Интерпретацията се извършва в удобно за рентгенолога време, оптимизиращо работния процес (14).

Конкавната архитектура на плъзгачия се трансдюсер е оптимална за добиване на образи от гърди – приляга максимално плътно към зоната на интерес и минимизира нуждата от ком-

пресия, осигурявайки максимален комфорт на пациентите (14).

*ABUS* е сертифицирана от FDA (Food and Drug Administration) като устройство за автоматичен скрининг на жени с плътна гърдна тъкан. Мамография в комбинация с *ABUS* открива 35,7% повече ракови лезии в сравнение със самостоятелно мамографско изследване (11).

*SonoCiné AWBUS (Automated Whole Breast Ultrasound)* е друга разновидност на механично подпомогната сонография на гърда. *AWBUS* представлява статив с управлявана от компютър роботизирана ръка, която движи трансдюсер (7-12 MHz) на отделен ехографичен апарат по строго определени припокриващи се лонгитудинални пътеки. Припокриването е между 7-10 мм, осигуряващо непрекъснато покритие. Ширината на самите пътеки без припокриването е 45мм. При различните пациенти броят на необходимите пътеки за пълно покритие е между 4 и 7 (6,15,21).



Фиг. 1. Апарат *Invenia™ ABUS*

Роботизираната ръка осигурява постоянна скорост, адекватна позиция и неотклоняемост от траекторията, зададена по програма. Лаборант през цялото изследване поддържа адекватен натиск за оптимален контакт между трансдюсера и кожата на пациента, както и правилна вертикална позиция на последния спрямо кожата. Добиват се около 150-300 изображения на пътека – интервалът помежду им е 0,8 мм. В предварително зададените пътеки на изследването се включват аксиларната, инфраклавикуларна, инфрамамарна и медиална зони. Времето за добив на целия комплект необходими изображения е около 10-20 минути, с около 5-10 минути време за подготовка на пациента. Последната се състои в поставянето на акустично прозрачна фиксираща камизолка и напояването ѝ с акустичен гел, както и на специален акустичен протектор от хидрогел за ареолата и мамилата, осигуряващ комфорт и оптимален образ (15, 21).

Добитите 2000-5000 изображения са двумерни и не подлежат на допълнителен постпроцесинг извън капацитета на ехографския апарат, чийто трансдюсер се употребява от *AWBUS*. Изображенията се запаметяват от бордовия компютър на роботизирания апарат в кинематографичен формат, без загуба на качество. В последствие могат да се интерпретират в удобно за рентгенолога време – средното време за разчитане от трениран персонал е 7-10 минути (6,15,21).

Показанията за приложение на *AWBUS* са идентични с тези на *ABUS* – скрининг на пациенти с плътна гръдна тъкан. *AWBUS* не може да замени мамографията сам по себе си, но я допълва отлично. При *AWBUS* е налично и предимството от обхващане на съседните на гърдата зони в сканирането от робота обем (6). *AWBUS* в помощ на мамографията доказано удвоява откриваемостта на ракови лезии при сравнение със същата извадка пациенти, характеризирани само с мамография (15).

Ултразвуковото компютър-томографско изследване на гърда – *USCT* (Ultrasound Computer Tomography) – представлява най-новият етап в развитието на ултразвуковата техника. Свдъхновени от компютърната томография алгоритми за реконструкция, първични образи, получени от множество трансдюсери, се синтезират в сумарен образ, съдържащ информация за сигнала, ехогенността, отслабването и звуковата скорост (7,12,13). Проучвания сравняват чувствителността на ядрено-магнитното изследване на гърда с тази на *USCT* – резултатите са обещаващи – идентифицират се подобни тъканни структу-

ри (13,20,22,23). *USCT*, в още по-голяма степен от *ABUS* и *AWBUS*, може да предоставя стандарти-



Фиг. 2. Апарат SonoCiné AWBUS

зирана, надеждно възпроизводима при множество поредни контроли информация, максимално облекчена от човешка вариация – процесът на сканиране е напълно автоматизиран (9,20,24).

Допълнително, изображения, базирани на регистрирано ехо от изпратения сигнал, са оптимални за откриване на много малки структури, докато базираните на звуковата скорост (тоест на регистрацията на преминалия през структурата звуков сигнал – подобно на принципа на рентгеновата томография) са оптималната модалност за определяне на малигнитет (13). Доказано е, че съществува сигнификантна корелация между скоростта на преминаване на звуковата вълна през гърдата и плътността на последната – скоростта се увеличава с нарастване на плътността (8). Това е от голямо диагностично значение, защото структурите с най-висока плътност са с най-голям риск за развитие на рак (8,25).

Процедурата при *USCT* е, както следва: пациентката лежи по корем върху масата за изследвания, като избраната гърда е провесена през отвор в резервоар с вода, обвита в тънка мембрана. Това позволява сканиране и на част от аксиларната зона. Пръстеновиден трансдюсер, действащ на централна честота 1,5 MHz, обгражда гърдата и я сканира от гръдната стена до мамилата чрез моторизирано гентри. Ниската честота позволява проникване през 20-сантиметровия диаметър на пръстена, но синтезираните образи са с реду-

цирани артефакти и добра контрастна резолюция. Самият трансдюсер се състои от 256 елемента, които последователно излъчват и приемат ултразвукови сигнали. Скоростта на звука във вода е около 1,5 км/с – подобно на скоростта в мрамната тъкан. Водата служи за куплираща среда между гърдата и трансдюсера. Преминали и отразени ултразвукови сигнали се записват последователно при пробна честота 6,25 MHz, добивайки 30-115 томографски среза от гърдата (в зависимост от размера  $\gamma$ ) на 1 милиметрови интервали. Времето за пълно сканиране на една гърда е около минута.

Вариация на *USCT* е създадената от професор Василис Мармарелис мултимодална ултразвукова томография – *MUT* (Multimodal Ultrasound Tomography) (17,18). Апаратът *Mastoscopia*, работещ на този принцип, има уникалния капацитет да отдиференцира малигнени от бенигнени лезии и също така да отграничава лезии с минимален размер до 2 мм в 3D изображения на гърди, дори в плътни / имплантирани със силикон гърди (17) – значително подобрение в сравнение с относителния минимален размер на suspectните лезии при мамография (20). *MUT* извършва 3D томографско сканиране на гърдата, поставена в цилиндрична водна вана с постоянно дегазираща, дейонизираща и филтрираща се вода – премахват се всички предпоставки за артефакти от проводната (куплираща) среда. Ваната съдържа успоредни сетове от предаващи и приемащи ултразвукови масиви, които извършват трансмисионна томография през 16-сантиметровото поле. Размерът на пикселите на добитите изображения е 0,25x0,25 мм, а отстоянието между съседни коронарни срезове е между 2 и 4 мм, според нуждите на радиолога. *MUT* диференцира неинвазивните лезии, използвайки комбинация от пречупващи, дисперсионни и честотно зависими характеристики на отслабването на сигнала през всеки воксел от 3D изображението (17, 29). Трансмисионната ултразвукова томография дава възможността за отграничаване на бенигнени от малигнени лезии – това е невъзможно с рефлексивната, която е най-силно застъпена в другите *USCT* апарати (17,29).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Boyd, Guo, Martin, Sun, Stone, Fishell, . . . MJ, Y. (2007, January 18). Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.*, 356(3), 227-236.



Фиг. 3. Апарат *Mastoscopia*

- Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229950>
2. Breast Cancer. (n.d.). Retrieved August 2015, from Wikipedia: [https://en.wikipedia.org/wiki/Breast\\_cancer](https://en.wikipedia.org/wiki/Breast_cancer)
  3. Breast Cancer in Bulgaria. (n.d.). Retrieved August 2015, from World Health Rankings: <http://www.worldlifeexpectancy.com/bulgaria-breast-cancer>
  4. Breast cancer statistics. (n.d.). Retrieved August 2015, from Cancer Research UK: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer>
  5. Bulgarian Cancer Organisations and Resources. (2012). Retrieved August 2015, from Cancer Index: <http://www.cancerindex.org/Bulgaria>
  6. Dense Breast Ultrasound - Automated Whole Breast Ultrasound (AWBUS). (n.d.). Retrieved August 2015, from Palo Alto Medical Foundation: <http://www.pamf.org/radiology/services/automated-whole-breast-ultrasound/>
  7. Duric, N., Littrup, P., Li, C., Roy, O., Schmidt, S., Seamans, J., . . . Bey-Knight, L. (2015). Whole breast tissue characterization with ultrasound tomography. *Medical Imaging 2015: Ultrasonic Imaging and Tomography*, 9419. Orlando, Florida. doi:10.1117/12.2083203
  8. Duric, N., Boyd, N., Littrup, P., Sak, M., Myc, L., Li, C., . . . Albrecht, T. (2013). Breast density measurements with ultrasound tomography: A comparison with film and digital mammography. *Medical Physics*, 40(1). doi:<http://dx.doi.org/10.1118/1.4772057>

9. Duric, N., Littrup, P., Li, C., Roy, O., Schmidt, S., Janer, R., . . . Greenway, W. (2012). Breast ultrasound tomography: bridging the gap to clinical practice. SPIE 8320, Medical Imaging 2012: Ultrasonic Imaging, Tomography, and Therapy. 8320. Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers (SPIE) Proceedings. doi:10.1117/12.910988
10. EUCAN Factsheets - Breast Cancer. (2012). Retrieved August 2015, from International Agency for Research on Cancer - World Health Organization: <http://eu-cancer.iarc.fr/eucan/CancerOne.aspx?Cancer=46&Gender=2>
11. FDA PMA P110006. (2012, April 11). Retrieved from Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/RadiologicalDevicesPanel/UCM299397.pdf>
12. Glide-Hurst, C., Duric, N., & Lit, P. (2008). Volumetric breast density evaluation from ultrasound tomography images. *Medical Physics*, 35(9). doi:<http://dx.doi.org/10.1118/1.2964092>
13. Hopp, T., Šroba, L., Zapf, M., & Dap, R. (2014). Breast Imaging with 3D Ultrasound Computer Tomography: Results of a First In-vivo Study in Comparison to MRI Images. *Lecture Notes in Computer Science*, 8539, 72-79. Retrieved from [http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-07887-8\\_11](http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-07887-8_11)
14. Invenia ABUS. (n.d.). Retrieved August 2015, from General Electric Healthcare: [http://www3.gehealthcare.com/en/products/categories/ultrasound/somo\\_v\\_abus\\_breast\\_imaging/invenia\\_abus](http://www3.gehealthcare.com/en/products/categories/ultrasound/somo_v_abus_breast_imaging/invenia_abus)
15. Kelly, K., Dean, J., Comulada, S., & Lee, S.-J. (2010, March). Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *European Radiology*, 20(3), 734-742. doi:10.1007/s00330-009-1588-y
16. Mandelson, e. a. (2000). Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst*, 92, 1081-1087.
17. McCall, B. (2011, March 14). Multimodal Ultrasound Tomography Correctly Spots Breast Cancer Lesions. Retrieved from Medscape Radiology: <http://www.medscape.com/viewarticle/738898>
18. McKissick, K. (2014, October 2). A better way to detect breast cancer? Retrieved from USC News: <https://news.usc.edu/69305/a-better-way-to-detect-breast-cancer/>
19. National Cancer Institute. (n.d.). Retrieved August 2015, from Cancer Statistics: <http://www.cancer.gov/about-cancer/what-is-cancer/statistics>
20. Nelson, Cerviño, Boone, & Lindfors. (2008). Early Breast Cancer Detection Using 3D Ultrasound Tomography. *Medical Physics*, 35(3), 1078-86. Retrieved from [http://cbcrp.org.184.seekdotnet.com/research/PageGrant.asp?grant\\_id=3937](http://cbcrp.org.184.seekdotnet.com/research/PageGrant.asp?grant_id=3937)
21. Procedure Video - SonoCine Automated Whole Breast Ultrasound. (n.d.). Retrieved August 2015, from Sonocine: <http://www.sonocine.com/united-states/technology/procedure-video/>
22. Ranger, B., Littrup, P., Duric, N., Chandiwala-Mody, P., Li, C., Schmidt, S., & Lupinacci, J. (2012). Breast Ultrasound Tomography Versus MRI for Clinical Display of Anatomy and Tumor Rendering: Preliminary Results. *American Journal of Roentgenology*, 198(1), 233-239. doi:10.2214/AJR.11.6910
23. Ranger, B., Littrup, P., Duric, N., Li, C., Schmidt, S., Rama, O., & Bey-Knight, L. (2011). Breast imaging with ultrasound tomography: update on a comparative study with MR. SPIE 7968, Medical Imaging 2011: Ultrasonic Imaging, Tomography, and Therapy. 7968. Lake Buena Vista, Florida: Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers (SPIE) Proceedings. doi:10.1117/12.878922
24. Ruiter, N., Zapf, M., Hopp, T., Dapp, R., & Kret, E. (2012, September). 3D ultrasound computer tomography of the breast: a new era? *European Journal of Radiology*, 81, Supplement 1, S133-S134. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0720-048X\(12\)70055-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0720-048X(12)70055-4)
25. Sak, M., Duric, N., Boyd, N., Littrup, P., West, E., & Li, C. (2012). Breast tissue composition and breast density measurements from ultrasound tomography. *Medical Imaging 2012: Ultrasonic Imaging, Tomography,*

- and Therapy. San Diego, California.  
doi:10.1117/12.912407
26. Tabár, Vitak, Chen, Yen, Cohen, Tot, . . .  
Duffy. (2011). Swedish two-county trial:  
impact of mammographic screening  
on breast cancer mortality during 3  
decades. *Radiology*, 658-663. doi:10.1148/  
radiol.11110469
27. U.S. Breast Cancer Statistics. (n.d.).  
Retrieved August 2015, from Breast Cancer:  
[http://www.breastcancer.org/symptoms/  
understand\\_bc/statistics](http://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics)
28. What are the key statistics about breast  
cancer? (n.d.). Retrieved August 2015, from  
American Cancer Society: [http://www.cancer.  
org/cancer/breastcancer/detailedguide/  
breast-cancer-key-statistics](http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-key-statistics)
29. Zografos, G., Koulocheri, D., Liakou, P.,  
Sofras, M., Hadjiagapis, S., Orme, M.,  
& Marmarelis, V. (2013, March). Novel  
technology of multimodal ultrasound  
tomography detects breast lesions.  
*European Radiology*, 23(3), 673-683.  
Retrieved from [http://link.springer.com/  
article/10.1007%2Fs00330-012-2659-z](http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00330-012-2659-z)

**Адрес за кореспонденция:**  
Георги Вълчев  
Медицински колеж Варна  
гр. Варна, бул. «Цар Освободител» 84,  
e-mail: [Georgi.Valchev@mu-varna.bg](mailto:Georgi.Valchev@mu-varna.bg)