

Valoración del riesgo cardiovascular en función de las principales variables de la hemodinámica ocular

Cardiovascular disease risk assessment on the basis of the main ocular hemodynamic variables

José E. Muñoz de Escalona-Rojas¹, Jesús Cantero-Hinojosa², Fermín Garrido-Pareja³, José F. Padilla-Torres¹, José L. García-Serrano¹

¹Unidad de Gestión Clínica de Oftalmología. Hospital Universitario San Cecilio de Granada

²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio de Granada

³Servicio de Radiología. Hospital Universitario San Cecilio de Granada

Resumen

Introducción y objetivos: Analizar la asociación entre las variables de hemodinámica ocular y las enfermedades cardiovasculares así como la estimación del riesgo de padecerlas según el grado de afectación de estas variables.

Métodos: Se trata de un estudio de casos y controles que consta de 23 pacientes que presentaban enfermedades cardiovasculares y 39 controles. Se obtuvieron las variables de hemodinámica ocular mediante ecografía doppler color en ambos grupos. Estadística: comparación de medias mediante la t de student y estimaciones del riesgo mediante Odds Ratio.

Resultados: Se establece asociación con significación estadística entre el hecho de padecer enfermedades cardiovasculares y los índices de resistencia de la arteria oftálmica ($p=0,01$). De esta forma sujetos, de más de 55 años, con valores de los índices de resistencia de la arteria oftálmica iguales o superiores a 0,8 presentaban 4,08 veces más riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares que sujetos con valores inferiores a 0,8 con un intervalo de confianza al 95% (1,35-12,30).

Conclusiones: Nuestro estudio sugiere que determinar el índice de resistencia de la arteria oftálmica, es un procedimiento no invasivo, seguro y reproducible para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Abstract

Introduction and objectives: To examine the association of ocular hemodynamic variables with cardiovascular disease and to assess the risk of suffering it based on the degree of affectation of these variables.

Methods: This is a case-control study, comprised of 23 cardiovascular disease cases and 39 controls. Ocular hemodynamic variables were obtained for both groups by color doppler ultrasound. Statistics: Student t-test for the comparison of means and odds ratio for risk assessment.

Results: Cardiovascular disease was statistically significantly associated with the ophthalmic artery resistance index ($p=0.01$). In this way, subjects over 55 years old with ophthalmic artery resistance index values equal or higher than 0.8, present 4.08 times increased risk of developing cardiovascular disease than subjects with values minor than 0.8 with a 95% confidence interval (1.35-12.30).

Conclusions: Our study suggests that ophthalmic artery resistance index determination is a non-invasive procedure, safe and reproducible for evaluating cardiovascular disease risk.

Palabras clave: Trastornos cardiovasculares, factores de riesgo, Insuficiencia cardíaca, Isquemia miocárdica.

Keywords: Cardiovascular disorders, Risk Factors, Heart failure, Myocardial ischemia.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan una de las principales causas de mortalidad en países occidentalizados (1). El interés creciente por la predicción de ECV en población sana es un hecho vigente que nos ayudaría a su prevención reduciendo costes derivados de su morbi-mortalidad.

La accesibilidad de los vasos retinianos, facilita el estudio de la disfunción vascular endotelial, así como de la estructura vascular de la circulación cerebral. La arteria oftálmica (AO), primera rama de la arteria carótida interna, contribuye a la perfusión ocular y por arterias colaterales a la perfusión cerebral (2). Por lo que la evaluación no invasiva de la estructura de la AO y de las arterias de la retina puede proporcionar una estimación del riesgo cerebrovascular (3).

Por otro lado, existe una asociación entre la distensibilidad aórtica y el estrechamiento de los vasos retinianos, habiéndose utilizado ambos como predictores cardiovasculares. De esta forma la menor distensibilidad aórtica puede tener un efecto negativo sobre la microcirculación, predisponiendo a un evento cardiovascular (4). Así se demuestra que los cambios en la microcirculación retiniana son útiles para la predicción de ECV independientemente de la presencia de factores de riesgo conocidos (5-6).

En nuestro estudio valoramos si existe asociación entre las variables ecográficas de hemodinámica ocular de las principales arterias retrobulbares :AO, arteria central de la retina (ACR) y arteria ciliar posterior (ACP) y la presencia de ECV, así como la estimación de riesgo de padecerlas en función del grado de afectación de las mismas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional analítico de casos y controles.

Participantes y selección de la muestra

Para la realización de este estudio se seleccionaron los casos de los pacientes atendidos en las consultas de Medicina Interna del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, con el diagnóstico de alguna de las siguientes ECV: cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares, trombosis venosas profundas o trombo-embolismos pulmonares, cumpliendo los criterios diagnósticos estándares establecidos para cada una de ellas.

Los controles fueron seleccionados mediante un proceso de aleatorización simple de la población perteneciente a nuestra área de salud. Este grupo fue equiparable en cuanto a edad y sexo al grupo con ECV , ver tabla 1.

	Numero casos	Sexo	FRCV	PAS	PAD	Edad
		V/M	Si/No	mmHg	mmHg	años
Control	39	22/17	15/24	128,09	78,43	69,02
ECV	23	10/13	23/0	134,40	81,73	71,04
p		0,325	0,000	0,169	0,186	0,300

Tabla 1. Variables demográficas del estudio. V/M: varón/mujer; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; PAS: presión arterial sistólica; mmHg: milímetros de mercurio; PAD: presión arterial diastólica; ECV: eventos cardiovasculares; p: significación estadística

Se reclutaron un total de 62 individuos mayores de 55 años de edad, de estos 39 eran sujetos controles poblacionales, 23 presentaban algún tipo de ECV. Los criterios de inclusión en nuestro estudio fueron: tener más de 18 años, aceptar las condiciones del estudio con la firma del consentimiento informado y en caso de pertenecer al grupo control no estar afecto de ECV.

Variable dependiente del estudio

Presencia de ECV considerada como variable dicotómica (sí/no).

Variables independientes (covariables) del estudio

Variables de hemodinámica ocular: velocidad sistólica, velocidad diastólica e índice de resistencia de la AO, ACR y ACP.

Presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV): hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia.

Se excluyeron los individuos con tabaquismo antiguo o activo.

Metodología de la Ecografía Doppler color

La exploración ecográfica se llevó a cabo en los 62 pacientes por el mismo examinador (médico radiólogo vascular), mediante ecógrafo Toshiba Aplio SSA-770A.

Se realizó con el paciente en decúbito supino, con los ojos cerrados y la cabeza inclinada 20º aproximadamente. La exploración duró entre 10 y 15 minutos por paciente. El transductor se fijó sobre los párpados cerrados sin ejercer demasiada presión sobre la superficie ocular. Para el buen acople acústico se utilizó un gel carbómero entre la piel y transductor. Unas 48 horas previas se advirtió a los pacientes que no realizaran ejercicios intensos o bebieran alcohol para no distorsionar las medidas ecográficas. Se realizó el eco-doppler oftálmico sobre la AO, ACR y ACP, según la metodología del GEFO (7). Las unidades de medida tanto de la velocidad diastólica como sistólica eran los centímetros por segundo (cm/s) mientras que los índices de resistencia eran adimensionales. Se realizaron pruebas ecográficas de los dos ojos aunque seleccionamos las variables de hemodinámica ocular con peor resultado de cada uno para su análisis estadístico posterior (según lo realizado en otros estudios multicéntricos).

En cada una de las arterias se estudiaron la velocidad sistólica, diastólica e índice de resistencia (como valor más estable de medida). En todo momento se realizaron 3 determinaciones y se empleó la media aritmética de las mismas para su análisis matemático.

Análisis de los datos

Para el análisis de las medias de las diferentes variables de hemodinámica ocular entre los dos grupos de estudio (con y sin ECV) se procedió a la realización de la prueba "t de student" para la comparativa de muestras independientes, como queda reflejado en la tabla 2.

Variables	SIN ECV				
	Nº	Media	Min	Max	Des.Tip.
IR-AO	39	0,76	0,66	0,90	0,06
VS-AO(cm/s)	39	29,19	16,30	42,90	8,54
VD-AO(cm/s)	39	6,82	2,40	13,10	2,52
IR-ACR	39	0,732	0,61	0,89	0,07
VS-ACR(cm/s)	39	11,20	5,30	21,00	3,43
VD-ACR(cm/s)	39	3,28	0,60	8,30	1,45
IR-ACP	39	0,68	0,51	10,87	0,09
VS-ACP(cm/s)	39	13,06	6,20	29,00	4,89
VD-ACP(cm/s)	39	4,16	1,20	11,20	2,02

Variables	CON ECV				
	Nº	Media	Min	Max	Des.Tip.
IR-AO	23	0,81	0,65	0,92	0,06
VS-AO(cm/s)	23	26,73	15,50	38,90	5,95
VD-AO(cm/s)	23	5,36	2,20	10,80	1,96
IR-ACR	23	0,76	0,62	0,90	0,06
VS-ACR(cm/s)	23	9,16	4,40	13,90	2,68
VD-ACR(cm/s)	23	2,34	1,20	3,60	0,64
IR-ACP	23	0,73	0,62	0,89	0,06
VS-ACP(cm/s)	23	12,03	4,20	30,50	5,66
VD-ACP(cm/s)	23	3,28	1,30	6,80	1,38

Variables	Dif. Medias	Prueba Levene (Sig.)	Sig.	IC=95% Para dif. medias
IR-AO	0,040	0,860	0,011	0,016-0,77
VS-AO(cm/s)	2,450	0,006	0,189	-1,24-6,15
VD-AO(cm/s)	1,450	0,100	0,021	0,22-2,67
IR-ACR	0,030	0,190	0,110	-0,06-0,007
VS-ACR(cm/s)	2,030	0,316	0,018	0,36-3,70
VD-ACR(cm/s)	0,930	0,016	0,005	0,39-1,47
IR-ACP	0,052	0,054	0,029	0,005-0,09
VS-ACP(cm/s)	1,020	0,612	0,454	-1,70-3,75
VD-ACP(cm/s)	0,880	0,126	0,069	-0,07-1,83

Tabla 2. Resumen de los principales valores de las variables de hemodinámica ocular según grupos de estudio y comparación de medias mediante "t de student" para muestras independientes. ECV: enfermedades cardiovasculares; Nº: número pacientes; Min: mínimo; Max: máximo; Des.tip.: desviación típica; Dif.medias: diferencia entre las medias; Sig.: significación ; IC: intervalo de confianza; IR: índice de resistencia, VS: velocidad sistólica; VD: velocidad diastólica; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; ACP: arteria ciliar posterior; cm/s: centímetros por segundo.

Posteriormente se recodificaron las variables de hemodinámica ocular a variables cualitativas para el análisis de asociación y cálculo de riesgo frente al hecho: "padecer enfermedades cardiovasculares" según puntos de corte que correspondían a las medias del primer cuartil (en el caso de las velocidades sistólicas y diastólicas) y a las medias del cuartil superior (en el caso de los índices de resistencia) según los valores medios de distintos estudios multicéntricos (8), ver tabla 3. De esta forma aquellas velocidades sistólicas y diastólicas que estuvieran por debajo del punto de corte adquirirían el valor "1" mientras aquellas que estuvieran por encima tomaban valor "0". En el caso de los índices de resistencia, ocurría al contrario, cuando se encontraban por encima del punto de corte tomaban valor "1" y por debajo del mismo adoptaban valor "0".

	IR-AO	VS-AO (cm/s)	VD-AO (cm/s)	IR-ACR	VS-ACR (cm/s)	VD-ACR (cm/s)	IR-ACP	VS-ACP (cm/s)	VD-ACP (cm/s)
Punto de corte	>0,8	<32,5	<7,8	>0,7	<9,7	<2,6	>0,7	<10,6	<3,0
Sig.	0,010	0,082	0,051	0,082	0,056	0,220	0,082	0,220	0,258
OR	4,08	2,96	3,73	2,96	2,77	1,95	2,96	1,95	1,83
IC al 95%	1,35-12,30	0,84-10,42	0,94-14,8	0,84-10,42	0,96-8,03	0,66-5,76	0,84-10,42	0,66-5,76	0,63-5,26

Tabla 3. Resumen de la prueba chi cuadrado y estimación de riesgo mediante odds ratio (OR) de cada una de las variables de hemodinámica ocular frente al hecho: "padecer enfermedades cardiovasculares" según puntos de corte predeterminados (ver texto).

Sig.: significación; IC: intervalo de confianza; IR: índice de resistencia, VS: velocidad sistólica; VD: velocidad diastólica; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; ACP: arteria ciliar posterior.

Tras esto, se procedió al cálculo del riesgo para padecer ECV (Odds ratio con un IC del 95%) en aquella variable que obtuvo significación estadística según las comparaciones realizadas mediante Chi cuadrado, que en nuestro caso se trató del índice de resistencia de la arteria oftálmica, ver tabla 4.

	Índice resistencia arteria oftálmica		
	<0,8	≥0,8	Total
Sin ECV	25	14	39
Con ECV	7	16	23
Total	32	30	62

Tabla 4. Prueba Chi cuadrado, para IR-AO≥0,8 y su asociación con el hecho padecer enfermedades cardiovasculares.

Sig.: 0,010; OR: 4,082 con IC al 95% (1,35-12,30).

También se realizó curva ROC, para el estudio de la prueba, con la medición de su sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), ver figura 1. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS 13.0 para Windows (Chicago, Illinois) y se trabajó con un nivel de significación estadística del 5%.

Este trabajo siguió las recomendaciones para guiar la investigación en seres humanos establecidas según la declaración de Helsinki (1964) y todas las directrices de la Universidad de Granada para investigación en seres humanos.

RESULTADOS

Los pacientes con ECV y el grupo control (sin ECV) no eran significativamente distintos en lo que se refiere a sus variables demográficas: edad media y sexo. Tampoco existían diferencias en la presión arterial sistólica y diastólica, la única diferencia se encontraba en la presencia de FRCV, más prevalente en el grupo con ECV como era esperable, ver tabla 1.

Los casos cumplían criterios diagnósticos para cada una de las enfermedades que este grupo incluía.

En relación con el análisis de comparación de medias entre los dos grupos de estudio (con y sin ECV) mediante la prueba "t de student", se obtuvieron diferencias con significación estadística para las medias de las variables: índice de resistencia de la AO ($p=0,011$), velocidad diastólica de la AO ($p=0,021$), velocidad sistólica de la ACR ($p=0,018$), velocidad diastólica de la ACR ($p=0,005$) e índice de resistencia de la ACP ($p=0,029$). Presentando los índices de resistencia valores mayores en el grupo con ECV comparadas con el grupo sin ECV, y valores menores en las VS y las VD en el grupo con ECV comparadas con el grupo control, ver tabla 2.

Posteriormente se realizó el cálculo que estimaba el riesgo y la asociación para padecer ECV en función de los puntos de corte de las diferentes variables de hemodinámica ocular, ver tabla 3. Obteniendo significación estadística el índice de resistencia de la AO ($p=0,01$). De esta forma índices de resistencia de la AO iguales o superiores a 0,8 (cuartil superior establecido según la media de estudios multicéntricos) (8), presentaron una odds ratio de 4,08 con un intervalo de confianza al 95% de 1,35-12,30. En nuestro estudio encontramos que pacientes con índices de resistencia de la AO iguales o superiores a 0,8 tienen 4,08 veces más riesgo de presentar una ECV que aquellos cuyos índices de resistencia de la AO estaban por debajo de 0,8, ver tabla 4. Otras variables estuvieron próximas a obtener la significación pero no llegaron a alcanzarla, como fue el caso de la velocidad diastólica de la AO ($p=0,051$) y la velocidad sistólica de la ACR ($p=0,056$).

También se realizó curva ROC, ver figura 1, utilizando como variable contraste el índice de resistencia de la AO y como variable estado el hecho de padecer o no ECV, con un área bajo la curva=0,701, un error típico=0,07, y una significación=0,009 con un intervalo de confianza al 95% de 0,56-0,83. Presentando la prueba una sensibilidad y especificidad de 69,57% y 64,1% respectivamente y un valor predictivo positivo y negativo de 53,33% y 78,12% respectivamente.

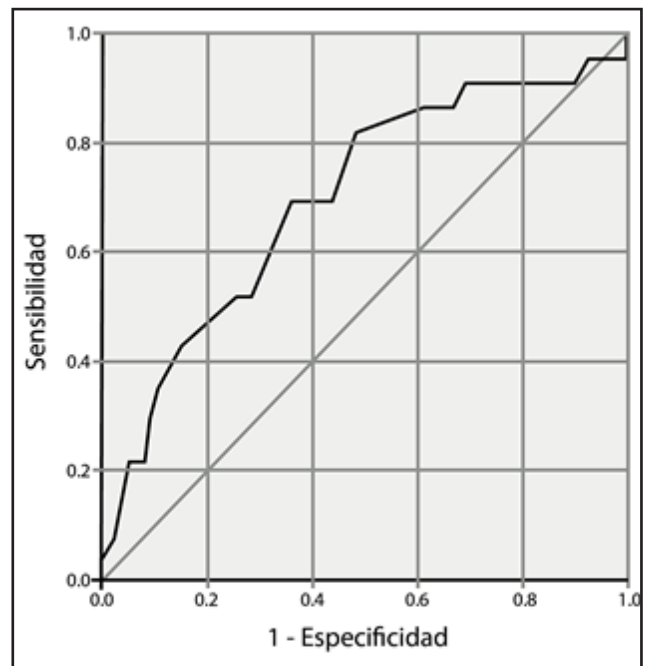


Figura 1. Curva ROC. Variable contraste: índice de resistencia de la AO, variable estado: padecer o no ECV.

Área bajo la curva=0,70, error típico=0,07, significación=0,009.

DISCUSIÓN

La disfunción celular endotelial y la enfermedad microvascular de la vascularización de la órbita están relacionados con el fracaso renal crónico (9). Los datos experimentales indican que el lecho

vascular ocular y renal representan objetivos preferentes en el daño de las enfermedades vasculares sistémicas, comportándose como predictores no solo de complicaciones locales sino también de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (10).

De esta forma, estimamos probable que los índices de resistencia juegan el papel de ser índices hemodinámicos con gran valor para la evaluación del daño vascular. Los índices de resistencia funcionan como una medida indirecta de la resistencia que ofrecen los vasos al flujo vascular. En este contexto el grupo de Basturk *et al.* (11) demostraron índices de resistencia más elevados en las arterias orbitarias y renales en pacientes diabéticos con afectación renal que en sujetos control, señalando a los índices de resistencia como marcadores útiles para el diagnóstico precoz y el seguimiento de la nefropatía y retinopatía diabética. En nuestro estudio en particular, se trataban de los índices de resistencia de la arteria oftálmica los que determinaban un mayor riesgo para padecer EVC.

Además de las alteraciones en los índices de resistencia otros autores apuntan afectaciones en otras de las variables de hemodinámica ocular, como es el caso de Baydar A. *et al.* (12) que objetivan en sujetos diabéticos sin retinopatía disminuciones en la velocidad sistólica y del flujo vascular ocular tanto en la ACR como en la ACP además de incrementos en los índices de resistencia de la ACR comparados con sujetos control, manifestando alteraciones hemodinámicas previas a la aparición de la retinopatía. Otro estudio en esta línea es el realizado por Fujioka *et al.* (13) en pacientes diabéticos con afectación coronaria, en él, las alteraciones encontradas en la hemodinámica ocular son una disminución de las velocidades sistólica y diastólica de la ACR.

Por otro lado la AO confiere ciertas ventajas para su evaluación mediante eco-Doppler, entre ellas la ausencia de obstáculos para el ultrasonido tales como huesos y tejidos de grasa, además la sonolucencia del globo ocular es buena y el ángulo casi vertical de la AO al transductor facilita su realización. Los cambios hemodinámicos del eco-Doppler a nivel de la AO pueden reflejar la resistencia vascular periférica y la reproducibilidad técnica de la AO mediante eco-Doppler está bien establecida en el campo de la oftalmología (14,15).

En nuestro estudio en particular, los índices de resistencia de la arteria oftálmica son los que determinan el mayor riesgo para padecer EVC. En esta misma línea, son varios los autores que demuestran alteraciones en la AO en pacientes afectados de ECV. Es el caso del grupo de Almeida Freitas *et al.* (16) que encuentran resultados similares a los hallados en nuestro estudio, pero en este caso en relación con pacientes afectados de insuficiencia cardíaca congestiva. De esta forma corroboran una disminución de la velocidad diastólica y un incremento en el índice de resistencia de la AO en pacientes con insuficiencia cardíaca, estos resultados probablemente debidos a una disminución del gasto cardíaco.

En este mismo sentido, pero en relación con el hecho de padecer isquemia miocárdica, Hidetomo Maruyoshi *et al.* (17), demostraron en estos pacientes incrementos en los índices de resistencia así como disminuciones en las velocidades diastólicas de la AO en comparación con sujetos control, siendo estos resultados similares a los de nuestro trabajo.

Los índices de resistencia de la AO aumentan con la edad. Los índices de resistencia elevados se producen por la combinación de la rigidez vascular y el incremento de la resistencia vascular periférica (11). De esta forma, los índices de resistencia de la AO en la insuficiencia renal crónica están elevados y oscilan entre 0.74 y 0.78 (9,11). En el artículo de Maruyoshi (17) el índice de resistencia medio de la AO de los pacientes con enfermedad de la arteria coronaria es de 0.8. En nuestro trabajo los índices de resistencia de la AO ≥ 0.8 incrementan por cuatro el riesgo relativo para padecer ECV, frente a aquellos que presentan un índice de resistencia < 0.8 . La solicitud del ecodoppler de la AO encontraría su justificación en pacientes con oclusión de la arteria carótida interna $\geq 50\%$.

Para concluir, sugerimos que el eco-Doppler de la AO, y la valoración de su índice de resistencia, podría tratarse de un procedimiento no invasivo, y con imágenes reproducibles siendo

útil para la determinación del riesgo cardiovascular, como así lo demuestran los resultados de nuestro estudio. Sin embargo estudios adicionales y con mayor número de pacientes deberían llevarse a cabo sobre este tema con el fin de explorar más detalles en los cambios hemodinámicos en cada patología concreta.

REFERENCIAS

1. Pagidipati NJ, Gaziano TA. Estimating deaths from cardiovascular disease: a review of global methodologies of mortality measurement. *Circulation*. 2013 Feb 12;127(6):749-56.
2. Drakou AA, Koutsiaris AG, Tachmitzi SV, Roussas N, Tsironi E, Gianoukas AD. The importance of ophthalmic artery hemodynamics in patients with atheromatous carotid artery disease. *Int Angiol*. 2011 Dec; 30(6):547-54.
3. Touyz RM. Vascular remodeling, retinal arteries, and hypertension. *Hypertension*. 2007 Oct; 50(4):603-4.
4. Cheung N, Sharrett AR, Klein R, Criqui MH, Islam FM, Macura KJ, Cotch MF, Klein BE, Wong TY. Aortic distensibility and retinal narrowing: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2007; 50(4):617-22.
5. Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, Wofford MR, Sharrett AR. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet*. 2001; 358:1134-40.
6. Wong TY, Rosamond W, Chang PP, Couper DJ, Sharrett AR, Hubbard LD, Folsom AR, Klein R. Retinopathy and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005; 293:63-9.
7. Martínez A, García-Serrano JL, Benítez del Castillo J. Flujo Sanguíneo Ocular y glaucoma. Grupo Español para el estudio del Flujo Ocular (GEFO). *Oculística Andaluza*. 2007; Vol. 1:9-18.
8. Stalmans I, Vandewalle E, Anderson DR, Costa VP, Frenkel RE, Garhofer G, et al. Use of colour Doppler imaging in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol*. 2011 Dec; 89 (8): e609-30.
9. Yazdi HD, Faraji S, Ahmadi F, Shahmirzai R. Color Doppler indices of orbital arterial flow in end-stage renal disease patients; are the changes related to chronic hemodialysis or chronic renal failure?. *Iran J Radiol*. 2012; 9(1):12-6.
10. Lockhart CJ, McCann A, Agnew CA, Hamilton PK, Quinn CE, McClenaghan V, Impaired microvascular properties in uncomplicated type 1 diabetes identified by Doppler ultrasound of the ocular circulation. *Diab Vasc Dis Res*. 2011 Jul; 8 (3):211-20.
11. Basturk T, Akcay M, Albayrak R, Unsal A, Ulas T, Koc Y. Correlation between the resistive index values of renal and orbital arteries. *Kidney Blood Press Res*. 2012; 35(5):332-9.
12. Baydar S, Adapinar B, Kebapci N, Bal C, Topbas S. Colour Doppler ultrasound evaluation of orbital vessels in diabetic retinopathy. *Australas Radiol*. 2007 Jun; 51(3):230-5.
13. Fujioka S, Karashima K, Nishikawa N, Saito Y. Ocular circulation in diabetic patients with coronary artery disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Feb; 244(2):163-9.
14. Matthiessen ET, Zeitz O, Richard G, Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using colour decoded Doppler imaging. *Eye*. 2004; 18:400-5.
15. Németh J, Kovács R, Harkányi Z, Knézy K, Sényi K, Marsovszky I. Observer experience improves reproducibility of color Doppler sonography of orbital blood vessels. *J Clin Ultrasound*. 2002; 30:332-5.
16. Almeida-Freitas DB, Meira-Freitas D, Melo Jr LA, Paranhos Jr A, Iared W, Ajzen S. Color Doppler imaging of the ophthalmic artery in patients with chronic heart failure. *Arq Bras Oftalmol*. 2011 Sep-Oct; 74 (5):326-9.
17. Maruyoshi H, Kojima S, Kojima S, Nagayoshi Y, Horibata Y, Kaikita K, Sugiyama S, Ogawa H. Waveform of ophthalmic artery Doppler flow predicts the severity of systemic atherosclerosis. *Circ J*. 2010 Jun; 74(6):1251-6.