

Submitted: 10.08.2015

Accepted: 23.09.2015

Doppler imaging of orbital vessels in the assessment of the activity and severity of thyroid-associated orbitopathy

Przydatność ultrasonografii dopplerowskiej naczyń oczodołu w ocenie aktywności i ciężkości orbitopatii tarczycowej

Dorota Walasik-Szemplińska¹, Magdalena Pauk-Domańska²,
Urszula Sanocka³, Iwona Sudoł-Szopińska^{4,5}

¹ Sensor Cliniq, Warsaw, Poland

² Clinic of Retinal Diseases, Mazovian Bródno Hospital, Warsaw, Poland

³ Clinic of Nuclear Medicine, Mazovian Bródno Hospital, Warsaw, Poland

⁴ Department of Radiology, National Institute of Geriatrics Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw, Poland

⁵ Department of Medical Imaging, Second Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Correspondence: Dorota Walasik-Szemplińska, Sensor Cliniq, 01-013 Warsaw, Poland, Kacza 8, tel.: +48 502 290 379, e-mail: dszemplinska@gmail.com

DOI: 10.15557/JoU.2015.0036

Key words

Graves' disease,
Graves' ophthalmopathy,
color Doppler imaging,
ophthalmic artery

Abstract

Patients with symptoms of thyroid-associated orbitopathy are classified on the basis of the clinical activity score (CAS) proposed by Mourits in 1989. Despite its undoubted clinical usefulness, it has several limitations which can decide about the success or failure of the implemented treatment. Numerous reports mention the presence of hemodynamic changes in orbital and bulbar vessels in the course of an orbitopathy called Graves' disease. The usage of Doppler sonography in the diagnosis of numerous ophthalmologic vascular diseases suggests that changes in thyroid-associated orbitopathy can correlate with the activity and severity of the disease. This paper presents the overview of the state-of-the-art concerning the usefulness of Doppler imaging in patient selection for the treatment of thyroid-associated orbitopathy. It has been shown that the velocity of blood flow in the superior ophthalmic vein, which is the most susceptible to changes in anatomical conditions in the enclosed orbital space, decreases in a statistically significant way. A decrease in blood flow velocity is closely associated with the active stage of the disease whereas reverse flow or its absence attest to severe orbitopathy and constitute a risk factor of ocular neuropathy. The activity of the inflammatory process in the eyeball is also confirmed by an increase in peak systolic velocity (PSV) in the ophthalmic artery and central retinal artery as well as end-diastolic velocity (EDV) in the ophthalmic artery. Resistance index values decrease in the ophthalmic artery and increase in the central retinal artery mainly in cases with considerable expansion of the extraocular muscles.

Słowa kluczowe

choroba Gravesa,
oftalmopatia Gravesa,
ultrasonografia
dopplerowska kolorowa,
tętnica oczna

Streszczenie

Podstawą kwalifikacji do leczenia pacjentów z objawami orbitopatii tarczycowej jest skala aktywności choroby (*clinical activity score*, CAS), zaproponowana przez Mouritsa w 1989 roku. Mimo jej niewątpliwiej przydatności klinicznej cechuje ją kilka ograniczeń, które mogą stanowić o sukcesie lub porażce zastosowanego leczenia. W licznych doniesieniach wykazywano zmiany hemodynamiczne, do jakich dochodzi w naczyniach oczodołu i gałki ocznej w przebiegu orbitopatii związanej z chorobą Gravesa. Wykorzystanie ultrasonografii dopplerowskiej w diagnostyce wielu schorzeń okulistycznych o podłożu naczyniowym pozwala sądzić, że również w orbitopatii tarczycowej zmiany te mogą korelować z aktywnością i ciężkością choroby. W poniższym opracowaniu przedstawiamy przegląd aktualnej wiedzy dotyczącej przydatności ultrasonografii dopplerowskiej w kwalifikacji pacjentów do leczenia orbitopatii tarczycowej. Wykazano statystycznie istotne obniżenie prędkości przepływu krwi w żyłę ocznej górnej, która jest naczyniem najbardziej podatnym na zmianę warunków anatomicznych w zamkniętej przestrzeni oczodołu. Obniżenie prędkości było ściśle związane z aktywną fazą choroby, natomiast przepływ odwrócony lub brak przepływu świadczyły o ciężkiej postaci orbitopatii i stanowiły czynnik ryzyka wystąpienia neuropatii nerwu wzrokowego. Aktywność procesu zapalnego w oczodole potwierdzają również: wzrost prędkości skurczowej (PSV) w tętnicy ocznej i tętnicy środkowej siatkówki oraz prędkości końcoworozkurczowej (EDV) w tętnicy ocznej. Natomiast wartości wskaźnika oporu ulegają obniżeniu w tętnicy ocznej, a rosną w tętnicy środkowej siatkówki, głównie w tych przypadkach, w których dochodzi do znacznego powiększenia objętości mięśni gałkoruchowych.

Introduction

The autoimmune inflammatory process that takes place in the orbit in the course of Graves' disease results in multiple clinical signs, which can even lead to the loss of sight. Despite many years of study and search for the methods to classify patients in order to distinguish groups at a high risk of overt thyroid-related orbitopathy, no method has been found to ensure reliable treatment control. Appropriate classification is the basis for selecting treatment, with respect to both the time at which therapy is implemented and its type.

The identified prognostic factors that enable risk assessment of clinically overt thyroid-related orbitopathy include: age, sex⁽¹⁾, smoking⁽²⁾, serum anti-TSH receptor antibody (TSHRAb) levels⁽³⁾ and genetic predisposition, i.e. the presence of CTLA-4 gene⁽⁴⁾. However, the efficacy of immunosuppressive glucocorticosteroid therapy is merely 50–79%⁽⁵⁾. There is a large group of patients who, apart from the currently available diagnostic methods, require different evaluation criteria to enable the implementation of an effective therapy.

The aim of the paper is to assess hemodynamic changes in orbital vessels in patients with Graves' disease and to evaluate the usefulness of Doppler sonography in improving the diagnosis of the activity and severity of inflammatory processes in the orbit.

The gold standard in the assessment of thyroid-associated orbitopathy activity is CAS (clinical activity score), and patients are selected for treatment based on the obtained score⁽⁶⁾. The correlation of CAS with the level of anti-TSH receptor antibodies also attests to the usefulness of this scale in the assessment of Graves' orbitopathy⁽⁷⁾. At the same time, it is common knowledge that this

Wstęp

Autoimmunologiczny proces zapalny toczący się w oczodole w przebiegu choroby Gravesa skutkuje wieloma objawami klinicznymi, które w skrajnych przypadkach mogą doprowadzić do utraty widzenia. Mimo wieloletnich badań i poszukiwań metod klasyfikacji pacjentów w celu wyodrębnienia grupy o wysokim ryzyku rozwoju klinicznie jawnej orbitopatii tarczycowej wciąż nie udało się znaleźć takiej, która zapewniałaby wiarygodną kontrolę leczenia. Odpowiednia klasyfikacja pacjentów stanowi bowiem przede wszystkim podstawę kwalifikacji do leczenia, z uwagi zarówno na czas wprowadzenia terapii, jak i jej rodzaj.

Wśród dotychczas zidentyfikowanych czynników prognostycznych pomagających oszacować ryzyko rozwoju klinicznie jawnej orbitopatii tarczycowej znalazły się: wiek, płeć⁽¹⁾, palenie papierosów⁽²⁾, stężenie przeciwciał przeciw receptorowi TSH (TSHRAb) w surowicy krwi⁽³⁾, czynniki genetyczne, tj. obecność genu CTLA-4⁽⁴⁾. Jednak skuteczność leczenia immunosupresyjnego glikokortykosteroidami nadal wynosi tylko 50–79%⁽⁵⁾. Istnieje zatem duża grupa pacjentów, która mimo zastosowania obecnie dostępnych metod diagnostycznych wymaga innych kryteriów oceny, które pozwolą na włączenie skutecznej terapii.

Celem pracy jest ocena zmian hemodynamicznych w naczyniach oczodołu u pacjentów z chorobą Gravesa oraz ocena przydatności badania ultrasonografii dopplerowskiej do poprawy diagnostyki aktywności i ciężkości procesu zapalnego toczącego się w oczodole.

Złotym standardem oceny aktywności orbitopatii tarczycowej pozostaje skala CAS (*clinical activity score* – skala aktywności choroby), a kwalifikacja pacjentów do leczenia następuje w zależności od uzyskanej punktacji⁽⁶⁾. Korelacja punktacji CAS ze stężeniem przeciwciał przeciw receptorowi

scale, despite being very useful, has certain limitations. First of all, it mainly allows for a qualitative rather than quantitative assessment. Secondly, all symptoms are scored in the same way whereas their diagnostic value probably varies. Thirdly, this scale is not of much use for the monitoring of changes. Finally, both eyeballs are examined simultaneously. Furthermore, the cut-off point of "4" in the CAS scale has been selected arbitrarily. This means that there is a group of patients who, despite having a score lower than 4, still has the signs of the disease activity. These limitations result in a decrease in its sensitivity and prompt the search for other diagnostic tools to improve the efficacy of immunosuppression. Based on literature reports, it is estimated that oral steroid therapy in patients with active thyroid-associated orbitopathy brings about effects in merely 56% of cases, and the intravenous use of glucocorticosteroids increases this value to 79%⁽⁵⁾.

It should be asked what hemodynamic changes take place in orbital vessels of patients with thyroid-associated orbitopathy, whether color Doppler ultrasound can supplement the CAS score and become an additional criterion in patient selection for immunosuppressive treatment, and whether it can be a prognostic tool of treatment outcomes.

If it was possible to identify hemodynamic changes characteristic of and specific for persons with thyroid-associated orbitopathy in the course of Graves' disease, Doppler ultrasound would become a valuable tool enabling early selection for treatment and strict control of patients at a high risk of overt orbitopathy even before clinical signs develop.

Doppler ultrasound is the only method of non-invasive measurement of blood flow in the orbital and retrobulbar circulation. Moreover, it is relatively safe assuming that the mechanical index (MI) does not exceed 0.23 and the thermal index (TI) is lower than 2.0⁽⁸⁾.

Doppler ultrasound of retrobulbar vessels is used in the diagnosis of numerous ophthalmologic diseases, such as: central retinal artery occlusion, central retinal artery thrombosis, diabetic retinopathy, glaucoma, ocular ischemic syndrome, intrabulbar inflammatory diseases, tumors and vascular malformations⁽⁹⁻¹¹⁾.

The retrobulbar vascular bed is visualized using probes with the frequency of 7–10.5 MHz. Sporadically, probes of lower frequency are used to visualize the posterior fragment of the ophthalmic artery⁽¹²⁾. The examination is typically conducted in the supine position through closed eyelids. Attention should be paid to various factors that can cause false results. They depend of the examiner and scanning conditions, and include: intensity of external lighting, compression on the eyeball, tightening eyelids, blinking, width of the Doppler gate and examiner's experience⁽¹³⁾.

TSH świadczy również o przydatności skali do oceny aktywności orbitopatii Gravesa⁽⁷⁾. Jednocześnie wiadomo, że skala ta, jakkolwiek niezwykle przydatna, ma kilka ograniczeń. Po pierwsze, na jej podstawie dokonujemy głównie oceny jakościowej, a nie ilościowej; po drugie, wszystkie objawy są jednakowo punktowane, a ich wartość diagnostyczna jest prawdopodobnie różna; po trzecie, skala stanowi słabe narzędzie do monitorowania zmian; po czwarte, ocenie poddaje się oboje oczu jednocześnie. Ponadto punkt odciążenia przy „4” w skali CAS został ustalony arbitralnie, a to znaczy, że istnieje grupa pacjentów, która pomimo punktacji niższej niż 4 posiada cechy aktywności choroby. Ograniczenia te powodują zmniejszenie czułości skali i skłaniają do poszukiwań narzędzi diagnostycznych, które zwiększyłyby efektywność leczenia immunosupresyjnego. Według doniesień szacuje się, że leczenie pacjentów z aktywną postacią orbitopatii tarczycowej glikokortykosteroidami podawanymi doustnie przynosi efekt tylko u 56% z nich, a zastosowanie glikokortykosteroidów dożylnie zwiększa ten odsetek do 79%⁽⁵⁾.

Należy postawić pytania: jakie zmiany hemodynamiczne zachodzą w naczyniach oczodołu u pacjentów z orbitopatią tarczycową, czy badanie kolorowym dopplerem może stanowić uzupełnienie skali CAS i stać się dodatkowym kryterium w kwalifikacji do leczenia immunosupresyjnego oraz czy stanowi ono narzędzie pozwalające na prognozowanie wyników leczenia.

Gdyby udało się określić zmiany hemodynamiczne charakterystyczne i swoiste dla osób z orbitopatią tarczycową w przebiegu choroby Gravesa, badanie dopplerowskie stałoby się cennym narzędziem pozwalającym na wczesną kwalifikację do leczenia oraz ścisłą kontrolę pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia jawnej orbitopatii, jeszcze przed pojawieniem się objawów klinicznych.

Badanie dopplerowskie jest jedyną metodą przyżyciowego nieinwazyjnego pomiaru przepływu krwi w krążeniu gałkowym oraz pozagałkowym i jest relatywnie bezpieczne, przy założeniu, że wskaźnik mechaniczny (*mechanical index*, MI) nie przekroczy 0,23, a wskaźnik termiczny (*thermal index*, TI) będzie mniejszy lub równy 2,0⁽⁸⁾.

Metoda ultrasonografii dopplerowskiej naczyń pozagałkowych znalazła już zastosowanie kliniczne w diagnostyce licznych schorzeń okulistycznych, takich jak: zator tętnicy środkowej siatkówki, zakrzep żyły środkowej siatkówki, retinopatia cukrzycowa, jaskra, oczny zespół niedokrwienny, choroby zapalne wnętrza gałki ocznej, guzy i malformacje naczyniowe⁽⁹⁻¹¹⁾.

Do obrazowania łożyska naczyniowego okolicy pozagałkowej stosuje się sondy o częstotliwości 7–10,5 MHz. Sporadycznie używa się sond o niższej częstotliwości w celu oceny tylnego odcinka tętnicy ocznej⁽¹²⁾. Badanie wykonywane jest typowo w pozycji leżącej, przez zamknięte powieki. Należy zwrócić uwagę na liczne czynniki mogące powodować fałszowanie wyników, a zależne od badającego i warunków badania. Są to przede wszystkim: natężenie oświetlenia zewnętrznego, ucisk na gałkę oczną, zaciskanie

Hemodynamic changes in the superior ophthalmic vein

Hemodynamic changes in orbital vessels can be observed in thyroid-associated orbitopathy⁽¹⁴⁾. The main venous outflow pathway from the eyeball to the cavernous sinus is the superior ophthalmic vein. In a color Doppler examination, it can be localized in the superomedial part of the orbit (Fig. 1). Even in physiological conditions, the velocity of blood flow in the superior ophthalmic vein varies depending on the cardiac and respiratory activity⁽¹⁵⁾. Because of the flaccidity of the wall and the lack of valves, the flow in this vessel largely depends on the external conditions in the orbit. The apical crowding of tissues in the orbit, which is observed in the course of thyroid-associated orbitopathy, is the main cause of stasis in the superior ophthalmic vein⁽¹⁶⁾.

Thanks to Doppler examinations, hemodynamic changes in thyroid-associated orbitopathy, such as decreased flow velocity and stasis in the superior ophthalmic vein, are well-documented. They are detected in both active (congestive) and passive (fibrotic) stage of the disease⁽¹⁷⁾. A few clinical and experimental studies have revealed that venous congestion (stasis) is a probable cause of extraocular muscle expansion, orbital tissue edema, conjunctival chemosis and optic neuropathy⁽¹⁸⁾. Moreover, the apical orbital crowding, superior ophthalmic vein compression and decreased flow velocity can cause the dilatation of slight venous vessels that drain the adipose tissue thus increasing its volume and leading to eyeball protrusion. The induction of stasis in the superior ophthalmic vein in experimental settings causes clinical and histological signs of thyroid-associated orbitopathy⁽¹⁹⁾.

Apart from decreased flow velocity in the superior ophthalmic vein in patients with thyroid-associated orbitopathy, reverse venous flow has also been observed. Monteiro et al. reported that 14% of patients with the congestive stage of the disease presented posteroanterior (reverse) flow in the superior ophthalmic artery⁽¹⁶⁾. These data are confirmed in the studies of Nakase et al.⁽²⁰⁾ and Alpa et al.⁽²¹⁾ Nakase observed reverse venous flow in 36% of patients with thyroid-associated orbitopathy and features

powiek, mruganie, szerokość bramki dopplerowskiej, doświadczenie badającego⁽¹³⁾.

Zmiany hemodynamiczne w żyłę ocznej górnej

W przebiegu orbitopatii tarczycowej dochodzi do zmian hemodynamicznych w naczyniach oczodołu⁽¹⁴⁾. Główną drogę odpływu krwi żyłnej z oczodołu do zatoki jamistej stanowi żyła oczna górna, którą w badaniu metodą kolorowego dopplera można zlokalizować w górno-przyrodkowej części oczodołu (ryc. 1). Nawet w warunkach fizjologicznych prędkość przepływu w żyłę ocznej górnej ulega wahaniom w zależności od czynności serca oraz czynności oddechowej⁽¹⁵⁾. Z powodu wiotkości ścian i braku zastawek w naczyniu przepływ jest w dużym stopniu zależny od warunków zewnętrznych panujących w oczodole. Stłoczenie tkanek w szczycie oczodołu, do którego dochodzi w przebiegu orbitopatii tarczycowej, stanowi główną przyczynę zastój w żyłę ocznej górnej⁽¹⁶⁾.

Dzięki badaniom dopplerowskim dobrze udokumentowane zostały zmiany hemodynamiczne w przebiegu orbitopatii tarczycowej, takie jak zmniejszenie prędkości przepływu oraz zastój w żyłę ocznej górnej. Stwierdzane są one zarówno w fazie naciekowej (aktywnej), jak i w fazie włóknienia (nieaktywnej)⁽¹⁷⁾. W nielicznych badaniach klinicznych i eksperymentalnych wykazano, że przekrwienie żyłne (zastój) jest prawdopodobną przyczyną powiększenia mięśni okoruchowych, obrzęku tkanek oczodołu, chemozy spojówki, a także neuropatii nerwu wzrokowego⁽¹⁸⁾. Ponadto stłoczenie tkanek w szczycie oczodołu, kompresja żyły ocznej górnej i zmniejszenie prędkości przepływu mogą powodować poszerzenie drobnych naczyń żylnych drenujących tkankę tłuszczową, a przez to zwiększenie jej objętości, co prowadzi do wytrzeszczu. W badaniach eksperymentalnych wywołanie stazy w żyłę ocznej górnej naśladuje objawy kliniczne i histologiczne występujące w orbitopatii tarczycowej⁽¹⁹⁾.

Poza zmniejszeniem prędkości przepływu w żyłę ocznej górnej u pacjentów z orbitopatią tarczycową obserwowano również odwrócony przepływ żylny. W badaniu Monteiro i wsp. u 14% osób z fazą naciekową przepływ w żyłę ocznej górnej odbywał się w kierunku tylnoprzodnym

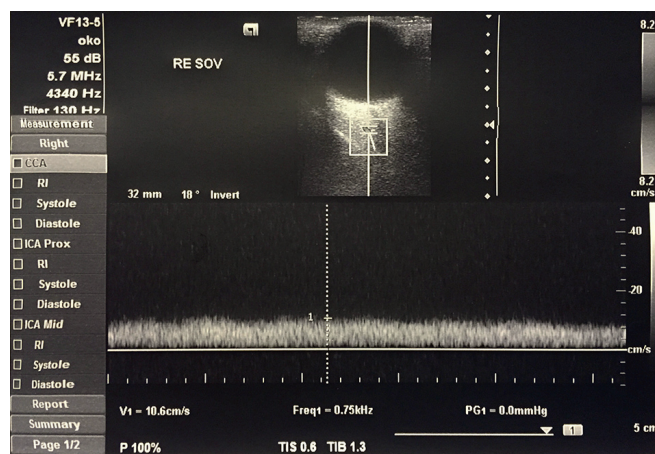


Fig. 1. Flow velocity waveform in the superior ophthalmic vein
Ryc. 1. Spektrum prędkości przepływu w żyłę ocznej górnej

of apical orbital crowding, 23% of whom presented features of nerve II neuropathy. Reverse venous flow was observed in 15% of patients with thyroid-associated orbitopathy without features of neuropathy. Based on the foregoing, a hypothesis was put forward that stasis in the superior ophthalmic vein is a risk factor of nerve II neuropathy. The compression of the superior ophthalmic vein is caused by enlarged extraocular muscles in the region of the orbital apex^(16-18,20,21).

Benning et al. have also observed decreased flow velocity in the superior ophthalmic vein, and the degree of the reduction correlated with the severity of the disease. No reverse flow has been observed⁽¹⁴⁾.

Sommer et al. examined 48 orbits (24 patients) and did not observe reverse flow. Reduced flow in the superior ophthalmic vein was noted in 62% of patients, and the lack of flow was observed in 37.5% of the orbits examined. Moreover, computed tomography conducted in these patients also revealed the signs of increased orbital tissue volume, features of apical crowding and superior ophthalmic vein compression. This confirms the hypothesis that the lack of flow in the superior ophthalmic vein in patients with thyroid-associated orbitopathy is connected with venous stasis due to vascular compression⁽²²⁾.

In one of few studies aiming to find correlations between the quantitative flow impairment in the superior ophthalmic vein and the stage of thyroid-associated orbitopathy, Monteiro et al. demonstrated that all patients with congestive-edematous stage of the disease presented considerably restricted venous flow; a similar situation was observed in the fibrotic stage in which extraocular muscle involvement prevailed. However, patients with fibrotic stage with prevailing adipose tissue hypertrophy did not present flow disturbances compared with healthy controls⁽¹⁶⁾.

Also, Yanik et al. evaluated maximum flow velocity in the superior ophthalmic vein depending on the intensity of the inflammatory process in the orbit measured with the use of CAS. They found out that maximum flow velocity (MV) in patients with CAS >3 was considerably lower than in the group with CAS 0-2, but no statistically significant differences were found between CAS 0 and CAS 2 patients⁽²³⁾.

These hypotheses are indirectly confirmed in publications that assess venous flow following surgical orbit decompression. Apart from a simple increase in the volume in the orbit by removing the bony wall, the superior ophthalmic venous flow can be additionally improved by reducing the crowding since this lowers venous stasis thereby decreasing orbital tissue edema⁽²⁴⁾.

Reverse venous flow can be considered an indicator of more severe orbital flow disorders. Moreover, it has been demonstrated that it is correlated with increased incidence of ocular neuropathy^(14,17,20,21).

(odwróconym)⁽¹⁶⁾. Dane te znajdują potwierdzenie w badaniach Nakase i wsp.⁽²⁰⁾ oraz Alpa i wsp.⁽²¹⁾ Nakase obserwował odwrócony przepływ żylny u 36% chorych z orbitopatią tarczycową i cechami ciasnoty w szczycie oczodołu, z czego 23% miało dodatkowo cechy neuropatii nerwu II. Odwrócony przepływ żylny występował też u 15% pacjentów z orbitopatią tarczycową bez cech neuropatii. Pozwoliło to na postawienie tezy, że zastój w żyłce ocznej górnej stanowi czynnik ryzyka wystąpienia neuropatii nerwu II. Kompresja żyły ocznej górnej jest wywoływana przez powiększone mięśnie gałkoruchowe w okolicy szczytu oczodołu^(16-18,20,21).

W badaniu Benninga i wsp. również zaobserwowano obniżenie prędkości przepływu w żyłce ocznej górnej, a stopień obniżenia korelował z ciężkością choroby. Nie stwierdzono natomiast przepływu odwróconego⁽¹⁴⁾.

Sommer i wsp. w badaniu 48 oczodołów (24 pacjentów) nie obserwowali przepływu odwróconego, natomiast obniżenie prędkości przepływu w żyłce ocznej górnej odnotowano u 62% badanych, a w 37,5% oczodołów nie stwierdzono żadnego przepływu żylnego. U tych pacjentów w badaniu tomografii komputerowej również wykazano cechy zwiększenia objętości tkanek oczodołu, cechy stłoczenia w okolicy szczytu oraz kompresję żyły ocznej górnej. Potwierdza to tezę, że brak przepływu w żyłce ocznej górnej u pacjentów z orbitopatią tarczycową jest związany z zastojem krwi żyłnej na skutek kompresji naczynia⁽²²⁾.

W jednym z niewielu badań próbujących powiązać zależność ilościową upośledzenia przepływu w żyłce ocznej górnej z fazą orbitopatii tarczycowej Monteiro i wsp. wykazali, że u wszystkich pacjentów w naciekowo-obrzękowej fazie choroby występuje znacznie ograniczony przepływ żylny, podobnie jak w fazie włóknienia, w której dominującą cechą było zajęcie mięśni gałkoruchowych. Natomiast u chorych w fazie włóknienia, w której dominował przerost tkanki tłuszczowej, nie odnotowano zaburzeń przepływu w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych⁽¹⁶⁾.

Również w badaniu Yanik i wsp. ocenie poddano maksymalną prędkość przepływu w żyłce ocznej górnej w zależności od nasilenia aktywności procesu zapalnego w oczodole mierzonego skalą CAS. Stwierdzono, że maksymalna prędkość przepływu (MV) w grupie pacjentów ze wskaźnikiem CAS >3 była znacząco niższa niż w grupach ze wskaźnikiem CAS 0-2, przy czym nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między pacjentami ze wskaźnikiem 0 a grupą ze wskaźnikiem 2⁽²³⁾.

Pośrednio hipotezy te potwierdzają również prace oceniające przepływ żylny po operacyjnym odbarczeniu oczodołu. Poza prostym zwiększeniem objętości oczodołu poprzez usunięcie ściany kostnej przepływ w żyłce ocznej górnej dodatkowo poprawia zmniejszenie ciasnoty, powoduje bowiem zmniejszenie zastój żylny, a tym samym obrzęku tkanek oczodołowych⁽²⁴⁾.

Odwrócony przepływ żylny może zostać uznany za wskaźnik cięższej postaci zaburzeń przepływu oczodołowego.

Hemodynamic changes in arteries

By contrast with relatively well-documented hemodynamic changes in the superior ophthalmic vein in patients with thyroid-associated orbitopathy, arterial flow evaluation is still rare.

Irrespective of the causes of hyperthyroidism, hemodynamic changes in arteries are associated with elevated systemic pressure, increased cardiac output, higher pulse pressure and tachycardia⁽²⁵⁾. Moreover, patients with Graves' diseases, particularly with the signs of orbitopathy, present considerably higher concentration of markers attesting to the injury of the vascular endothelium (thrombomodulin)⁽²⁶⁾. The histochemical changes are accompanied by inflammatory markers in the orbital tissues caused by an autoimmune reaction. As a result, it is difficult to specify which of the hemodynamic changes observed in orbital arteries are the consequences of systemic changes and concern all vessels in patients with Graves' disease, and which are isolated and present only in orbital vessels as a result of local changes.

In clinical studies involving orbital arteries, the following are assessed: ophthalmic artery, central retinal artery, short posterior ciliary arteries, more rarely lacrimal artery, long posterior ciliary arteries, supraorbital artery and supra-trochlear artery.

The ophthalmic artery is typically localized at a depth of 35–36 mm. The flow in this vessel is characterized by moderate resistance, rapidly increasing velocity, up to the maximum value in the systolic phase, and relatively rapidly decreasing diastolic velocity. Between these phases a so-called "dichotomous notch" can be observed⁽²⁷⁾ (Fig. 2).

The central retinal artery can be visualized in the region of the head of the ocular nerve. The flow velocity is measured at a distance of 1–10 mm from the posterior wall of the orbit. It is worth noting that, depending on the Doppler gate placement, the flow velocity changes: the deeper it is,

Wykazano także jego związek ze zwiększoną częstością występowania neuropatii nerwu wzrokowego^(14,17,20,21).

Zmiany hemodynamiczne w naczyniach tętniczych

W przeciwieństwie do dość dobrze udokumentowanych zmian hemodynamicznych w żyłę ocznej górnej u pacjentów z orbitopatią tarczycową badania dotyczące przepływów w naczyniach tętniczych nadal należą do rzadkości.

U chorych z nadczynnością tarczycy, niezależnie od przyczyny hipertyreozy, zmiany hemodynamiczne w naczyniach tętniczych są związane ze wzrostem ciśnienia systemowego, zwiększonym rzutem serca, wzrostem ciśnienia tętna oraz tachykardią⁽²⁵⁾. Dodatkowo u osób z chorobą Gravesa, w szczególności z cechami orbitopatii, odnotowano znacznie podwyższone stężenie czynników świadczących o uszkodzeniu śródbłonna naczyń (trombomodulina)⁽²⁶⁾. Na zmiany histochemiczne nakładają się czynniki stanu zapalnego w tkankach oczodołu spowodowane reakcją autoimmunologiczną. W rezultacie trudno jest określić, które zmiany hemodynamiczne obserwowane w naczyniach tętniczych oczodołu wynikają ze zmian systemowych i dotyczą wszystkich naczyń u pacjentów z chorobą Gravesa, a które są izolowane tylko do naczyń oczodołu i stanowią pochodną zmian lokalnych.

W badaniach klinicznych naczyń oczodołu ocenie podlegają zwykle: tętnica oczna, tętnica środkowa siatkówki, naczynia rzęskowe tylne krótkie, rzadziej tętnica łzowa, tętnice rzęskowe tylne długie, tętnica nadoczodołowa i nadbłoczkowa.

Tętnicę oczną typowo lokalizuje się na głębokości 35–36 mm. Przepływ w tym naczyniu jest pośredniooporowy i charakteryzuje się szybko narastającą prędkością przepływu, do wartości maksymalnej w fazie skurczu, i dość szybko zmniejszającą się prędkością przepływu w czasie rozkurczu. Pomiedzy fazami widoczne jest tzw. wcięcie dychotomiczne⁽²⁷⁾ (ryc. 2).

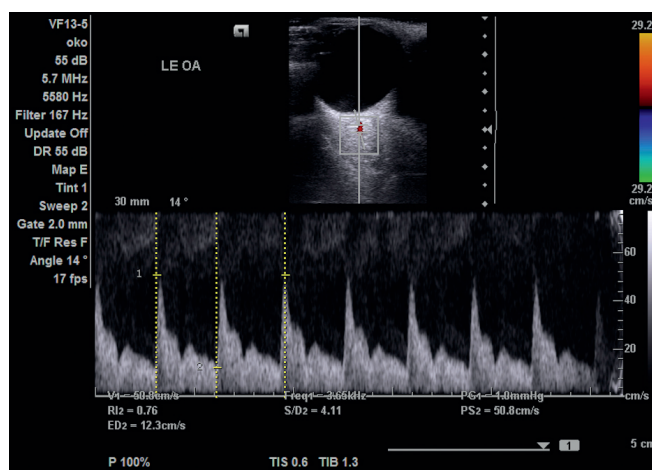


Fig. 2. Flow velocity waveform in the ophthalmic artery

Ryc. 2. Spektrum prędkości przepływu w tętnicy ocznej

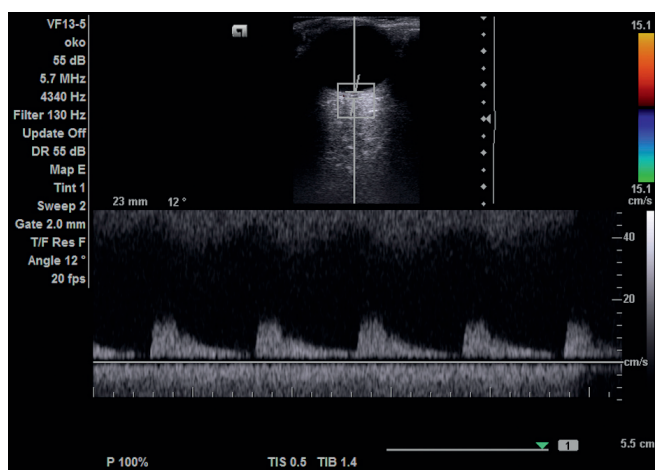


Fig. 3. Flow velocity waveform in the central retinal artery

Ryc. 3. Spektrum prędkości przepływu w tętnicy środkowej siatkówki

the lower the flow. This also concerns measurements conducted in the ophthalmic artery⁽²⁸⁾.

The flow in the central retinal artery is characterized by low resistance: low peak systolic velocity values and relatively rapid flow in the diastolic phase (Fig. 3).

Laterally and medially from the ocular nerve, there are short posterior ciliary arteries. The Doppler gate is positioned 1–3 mm from the posterior orbital pole. The flow in these vessels is characterized by low resistance and flow values in the systolic and diastolic phases are in between those obtained in the ophthalmic artery and central retinal artery⁽²⁷⁾.

Kurioka et al. have found a relationship between thyroid function and hormonal status of patients with Graves' disease and flow values in the ophthalmic and central retinal arteries. The assessment mainly involved the resistance index (RI), which is defined as the difference between the maximum and minimum flow velocity divided by diastolic flow velocity. In Graves' disease patients with euthyroidism and with no signs of overt orbitopathy, resistance index values in the ophthalmic artery were considerably higher than in healthy controls. Furthermore, resistance index values were positively correlated with the degree of exophthalmos and serum TRAB level in patients with active thyroid-associated orbitopathy. However, no correlation has been found between TRAB concentration and the intensity of exophthalmos despite the fact that the antibody level is considered a good sign of the disease activity. Also, an RI decrease in the central retinal artery has been observed: from 0.719 ± 0.041 in patients with hyperthyroidism to 0.661 ± 0.051 in patients with euthyroidism after thyreostatic treatment. However, these values were not decreased to the level observed in healthy controls (0.642 ± 0.052). RI values in the central retinal artery demonstrated no relationship with the intensity of exophthalmos and FT3 and FT4 levels. A slight reduction of RI after hormonal treatment was closely correlated with the β stiffness index in the carotid artery and pulse pressure⁽²⁹⁾.

In their study, Yanik et al. asked a question whether blood flow in orbital vessels of patients with thyroid-associated orbitopathy is connected with the activity of the disease measured with the use of the CAS score. The statistical analysis of studies conducted on 118 patients has revealed that systolic (PSV) and end-diastolic (EDV) velocities measured in the ophthalmic artery and central retinal artery were considerably higher in patients with CAS >3 compared with patients with CAS 0 and CAS 1–2 as well as healthy controls. The RI in the ophthalmic artery was considerably lower than in controls. There were no differences in systolic velocity, end-diastolic velocity and resistance index, both in the ophthalmic artery and in the central retinal artery, between the controls and groups with a low CAS score (0–2)⁽²³⁾.

Considering local factors (excluding mechanical ones) that can cause hemodynamic changes in orbital vessels

Tętnica środkowa siatkówki najlepiej widoczna jest w okolicy głowy nerwu wzrokowego. Pomiaru prędkości przepływu dokonuje się w odległości 1–10 mm od tylnej ściany gałki ocznej. Warto zaznaczyć, że w zależności od miejsca ustawienia bramki dopplerowskiej zmienia się prędkość przepływu krwi w naczyniu – im głębiej, tym przepływ będzie niższy. Prawdopodobnie ta dotyczy również pomiarów przeprowadzanych w tętnicy ocznej⁽²⁸⁾.

Przepływ w tętnicy środkowej siatkówki ma cechy przepływu niskooporowego: niskie wartości prędkości maksymalnej w czasie skurczu i względnie szybki przepływ przez całą fazę rozkurczu (ryc. 3).

Boczenie i przyśrodkowo od nerwu wzrokowego lokalizuje się tętnice rzęskowe tylne krótkie. Bramkę dopplerowską ustawia się 1–3 mm od tylnego bieguna gałki ocznej. Naczynia te charakteryzują się niskooporowym spektrum przepływu, a wartości prędkości przepływu w fazie skurczu i rozkurczu zawierają się pomiędzy wartościami w tętnicy ocznej a tętnicy środkowej siatkówki⁽²⁷⁾.

W badaniu Kurioka i wsp. wykazano zależność pomiędzy funkcją tarczycy i stanem hormonalnym pacjentów z chorobą Gravesa a przepływami w tętnicy ocznej i tętnicy środkowej siatkówki. Ocenie podlegał głównie wskaźnik oporu (*resistivity index*, RI), definiowany jako różnica maksymalnej i minimalnej prędkości przepływu, podzielona przez prędkość skurczową przepływu krwi. U pacjentów z chorobą Gravesa będących w eutyreozy, bez cech klinicznie jawnej orbitopatii, wartości wskaźnika oporu w tętnicy ocznej były znacznie wyższe niż w grupie kontrolnej zdrowych ochotników. Ponadto wartości wskaźnika oporu dodatnio korelowały ze stopniem wytrzeszczu oraz stężeniem przeciwciał TRAB w surowicy u chorych z cechami aktywnej orbitopatii tarczycowej. Nie znaleziono natomiast korelacji pomiędzy stężeniem przeciwciał TRAB a nasileniem wytrzeszczu, pomimo że stężenie przeciwciał jest uznawane za dobry wskaźnik aktywności choroby. Również w tętnicy środkowej siatkówki obserwowano spadek wartości RI z $0,719 \pm 0,041$ u pacjentów z nadczynnością tarczycy do $0,661 \pm 0,051$ w fazie eutyreozy po zastosowaniu leczenia tyreostatykami. Wartości te nie ulegały jednak obniżeniu do poziomu obserwowanego w grupie kontrolnej osób zdrowych ($0,642 \pm 0,052$). Wartości wskaźnika RI w tętnicy środkowej siatkówki nie wykazywały związku z nasileniem wytrzeszczu i stężeniem hormonów FT3, FT4. Niewielka redukcja wartości wskaźnika RI po zastosowaniu leczenia hormonalnego była natomiast ściśle związana ze wskaźnikami sztywności β w tętnicy szyjnej oraz z ciśnieniem tętna⁽²⁹⁾.

W badaniu Yanik i wsp. postawiono pytanie, czy przepływy w naczyniach oczodołu u pacjentów z orbitopatią tarczycową mają związek z aktywnością choroby mierzoną według skali CAS. Analiza statystyczna badań przeprowadzona na grupie 118 pacjentów wykazała, że prędkość skurczowa (PSV) oraz rozkurczowa (EDV) mierzone w tętnicy ocznej oraz w tętnicy środkowej siatkówki były znacząco wyższe w grupie chorych z CAS >3 w porównaniu z grupami CAS 0, CAS 1–2 oraz z grupą kontrolną osób zdrowych. Wskaźnik RI w tętnicy ocznej był natomiast znacznie

of patients with Graves' diseases, the most important is increased concentration of vascular injury markers. The markers that are well-documented are: high levels of thrombomodulin, coagulation factor VIII and von Willebrand factor as well as their relationship with hemodynamic disorders. At the same time, it has been shown that the levels of the above-mentioned parameters normalize following thyreostatic treatment. However, Kurioka has not found any differences in the concentration of vascular injury markers depending on the intensity of thyroid-associated orbitopathy. Moreover, it was also impossible to correlate the reduction of these markers with changes in vascular resistance caused by the implemented treatment. Serum concentrations of all vascular injury markers were not significantly different between patients with or without clinically overt thyroid-associated orbitopathy, both in those with hyperthyroidism and euthyroidism⁽²⁹⁾.

Conclusions

Despite various discrepancies between publications, the final conclusions suggest that color Doppler imaging can be useful in the diagnosis of thyroid-associated orbitopathy. A decrease in flow velocity in the superior ophthalmic vein is characteristic of the active stage of this pathology. A decrease in venous flow velocity has also been observed in the fibrotic (passive) stage. However, when this stage is characterized by predominant adipose tissue hypertrophy, flow velocities in the superior ophthalmic vein are not different from the values observed in healthy individuals.

The lack of flow, additionally confirmed in other examinations (NMR), attests to the severe course of the active stage and is a risk factor of optic neuropathy. Similarly, the reverse flow in the superior ophthalmic vein is an indicator of severe stasis and is usually correlated with considerable extraocular muscle enlargement.

As for flow velocity parameters in arteries, there are even more discrepancies in the literature. Most authors are of the opinion that peak systolic velocity (PSV) in the ophthalmic artery and central retinal artery as well as end-diastolic velocity (EDV) in the ophthalmic artery also indicate the activity of the disease.

The resistance index (RI) in the ophthalmic artery remains decreased in most studies. When combining this finding with increased arterial flow velocities, a hypothesis can be put forward that hemodynamic disorders are caused not only by tissue compression, but also by an inflammatory process in the orbit.

However, it must be emphasized that the resistance index in the central retinal artery in patients with considerable extraocular muscle expansion was higher than in patients with prevailing increase in the volume of orbital fat. Compared with healthy individuals, RI values are increased even in patients with Graves' diseases without the features of thyroid-associated orbitopathy.

niższy w porównaniu z grupą kontrolną. Nie odnotowano różnic między grupą kontrolną a grupami z niskim wskaźnikiem (0–2) według skali CAS w zakresie prędkości skurczowej, rozkurczowej oraz wskaźnika oporu naczyniowego zarówno w tętnicy ocznej, jak i środkowej siatkówki⁽²³⁾.

Rozważając czynniki miejscowe, poza mechanicznymi, mogące powodować zmiany hemodynamiczne w naczyniach oczodołu u pacjentów z chorobą Gravesa, w pierwszej kolejności należy wymienić podwyższone stężenie czynników uszkadzających śródbłonek naczyń. Najlepiej udokumentowano wysokie miana trombomoduliny, czynnika VIII oraz czynnika von Willebranda oraz ich związek z zaburzeniami hemodynamicznymi. Wykazano jednocześnie, że po zastosowaniu leczenia tyreostatykami dochodzi do normalizacji mian powyższych parametrów. W badaniu Kurioka nie odnotowano jednak różnic w stężeniu czynników uszkadzających śródbłonek w zależności od stopnia nasilenia orbitopatii tarczycowej, nie udało się także powiązać redukcji tych czynników ze zmianami w oporze naczyniowym pod wpływem zastosowanego leczenia. Stężenia w surowicy wszystkich czynników uszkadzających śródbłonek nie różniły się zasadniczo także pomiędzy pacjentami z klinicznie jawną orbitopatią tarczycową lub bez, zarówno w hipertyreozie, jak i eutyreozie⁽²⁹⁾.

Wnioski

Mimo licznych rozbieżności pojawiających się w publikacjach ostateczne wnioski wskazują na przydatność badania z wykorzystaniem kolorowego dopplera w diagnostyce orbitopatii tarczycowej. Obniżenie prędkości przepływu w żyłę ocznej górnej jest typowe dla aktywnej fazy tej patologii. Zmniejszenie prędkości przepływu żylnego obserwowano również w fazie włóknienia mięśni (nieaktywnej), aczkolwiek w fazie włóknienia, w której dominuje przerost tkanki tłuszczowej, wartości prędkości przepływu w żyłę ocznej górnej nie różnią się od wartości u osób zdrowych.

Brak przepływu, dodatkowo potwierdzony innymi badaniami obrazowymi (NMR), świadczy o ciężkim przebiegu fazy aktywnej i jest czynnikiem ryzyka rozwoju neuropatii nerwu wzrokowego. Podobnie przepływ odwrócony w żyłę ocznej górnej stanowi wskaźnik ciężkiego zastoju i jest najczęściej skorelowany ze znacznym powiększeniem mięśni gałkoruchowych.

Nieco więcej rozbieżności w literaturze dotyczy wartości parametrów przepływu w naczyniach tętniczych. Większość badaczy wykazuje, że maksymalna prędkość skurczowa (PSV) w tętnicy ocznej i tętnicy środkowej siatkówki oraz prędkość końcoworozkurczowa (EDV) w tętnicy ocznej są również wskaźnikami aktywności choroby.

Wskaźnik oporu (RI) w tętnicy ocznej w większości badań pozostaje obniżony, co w powiązaniu ze wzrostem prędkości przepływu w naczyniach tętniczych skłania do postawienia tezy, że nie tylko kompresja tkanek powoduje zaburzenia hemodynamiczne, ale też dodatkowo proces zapalny toczący się w oczodole.

The assessment of flow velocity in the superior ophthalmic vein as a stasis function is a highly valuable parameter that can be used in the clinical evaluation of patients and their selection to thyroid-associated orbitopathy treatment. Among patients who show a poor response to immunosuppressive treatment with glucocorticosteroids, stasis is a probable cause of persisting clinical signs. Its earlier assessment with Doppler imaging should entail a surgical intervention and orbital decompression instead of a long-term therapy with high doses of methylprednisolone.

Color Doppler ultrasound is the supplementation and a source of important information enabling one to reasonably plan the treatment on the basis of quantitative data. Moreover, it is less expensive and more accessible than magnetic resonance imaging. A low number of studies, which are conducted on small groups of patients, have not enabled the authors to standardize the results and determine the norms that would serve as a reference in daily clinical practice. Nonetheless, color Doppler imaging currently enables the quantitative assessment of the vasculature in Graves' orbitopathy.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

Należy jednak podkreślić, że wskaźnik oporu w tętnicy środkowej siatkówki u pacjentów ze znacznym powiększeniem mięśni gałkoruchowych przybierał wyższe wartości niż u chorych, u których dominował wzrost objętości tłuszczu oczodołowego. Wartości RI są podwyższone nawet u pacjentów z chorobą Gravesa bez cech orbitopatii tarczycowej, w porównaniu z grupą osób zdrowych.

Zatem badanie prędkości przepływu w żyłę ocznej górnej jako funkcja zastój stanowi niezwykle cenny parametr, który można wykorzystać w klinicznej ocenie pacjentów i kwalifikacji do leczenia orbitopatii tarczycowej. Wśród chorych słabo reagujących na leczenie immunosupresyjne glikokortykosteroidami prawdopodobną przyczyną utrzymywania się objawów klinicznych jest właśnie zastój. Wcześniejsza jego ocena przy pomocy badania dopplerowskiego powinna skutkować interwencją chirurgiczną i odbarzeniem oczodołu, zamiast wielotygodniowej kuracji wysokimi dożylnymi dawkami metyloprednizolonu.

Badanie ultrasonograficzne metodą kolorowego dopplera stanowi uzupełnienie i źródło ważnych informacji pozwalających na racjonalne planowanie leczenia oparte na danych ilościowych. Jest ponadto tańsze i bardziej dostępne niż rezonans magnetyczny. Niewielka liczba badań, dodatkowo prowadzonych na małych grupach pacjentów, nie pozwoliła autorom na standaryzację wyników i ustalenie norm, które stanowiłyby punkt odniesienia w codziennej praktyce klinicznej. Niemniej obecnie badanie metodą kolorowego dopplera stwarza już możliwość oceny ilościowej unaczynienia w orbitopatii Gravesa.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

References / Piśmiennictwo

- Perros P, Crombie AL, Matthews J, Kendall-Taylor P: Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38: 367–372.
- Vestergaard P: Smoking and thyroid disorders – a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 153–161.
- Eckstein A, Plicht M, Lax H, Neuhäuser M, Mann K, Lederbogen S *et al.*: Thyrotropin receptor antibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3464–3470.
- Bednarczuk T, Gopinath B, Ploski R, Wall JR: Susceptibility genes in Graves' ophthalmopathy: searching for a needle in a haystack? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 3–19.
- Wiersinga W, Kahaly G: Graves' Orbitopathy. A Multidisciplinary Approach – Questions and Answers. Karger 2010, p. 152.
- Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R: Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 639–644.
- Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhäuser M, Mann K, Lederbogen S, Heckmann C *et al.*: Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3464–3470.
- Nowicki A, Lewin AP, Łypacewicz G: Dopuszczalne dawki mocy akustycznych w ultradźwiękowych urządzeniach diagnostycznych. *Ultrasonografia* 2000; 4: 17–25.
- Ho AC, Lieb WE, Flaharty PM, Sergott RC, Brown GC, Bosley TM *et al.*: Color Doppler imaging of the ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology* 1992; 99: 1453–1462.
- Tamaki Y, Nagahara M, Yamashita Y, Kikuchi M: Blood velocity in the ophthalmic artery determined by color Doppler imaging in normal subjects and diabetics. *Jpn J Ophthalmol* 1993; 37: 385–392.
- Kaiser HJ, Schoetzau A, Stümpfig D, Flammer J: Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 320–327.

12. Modrzejewska M: Zastosowanie ultrasonografii dopplerowskiej w okulistyce. Część I: metody ultrasonograficzne stosowane w diagnostyce schorzeń gałki ocznej i oczodołu. *Ultrasonografia* 2006; 26: 9–10.
13. Ustymowicz A: Ultrasonografia dopplerowska z obrazowaniem przepływu krwi w kolorze (USG-kolor Doppler) w diagnostyce okulistycznej – doświadczenia własne i przegląd literatury. *Klinika Oczna* 2008; 110: 108–111.
14. Benning H, Lieb W, Kahaly G, Grehn F: Color Doppler ultrasound findings in patients with thyroid ophthalmopathy. *Ophthalmologie* 1994; 91: 20–25.
15. Hansen F, Bergqvist D, Mangell P, Rydén A, Sonnesson B, Länne T: Non-invasive measurement of pulsatile vessel diameter change and elastic properties in human arteries: a methodological study. *Clin Physiol* 1993; 13: 631–643.
16. Monteiro M, Angotti-Neto H, Benabou J, Betinjane AJ: Color Doppler imaging of the superior ophthalmic vein in different clinical forms of Graves' orbitopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2008; 52: 483–488.
17. Konuk O, Onaran Z, Ozhan Oktar S, Yucel C, Unal M: Intraocular pressure and superior ophthalmic vein blood flow velocity in Graves' orbitopathy: relation with the clinical features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 1555–1559.
18. Hudson HL, Levin L, Feldon SE: Graves exophthalmos unrelated to extraocular muscle enlargement. Superior rectus muscle inflammation may induce venous obstruction. *Ophthalmology* 1991; 98: 1495–1499.
19. Saber E, McDonnell J, Zimmermann K, Yugar J, Feldon SE: Extraocular muscle changes in experimental orbital venous stasis: some similarities to Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 331–336.
20. Nakase Y, Osanai T, Yoshikawa K, Inoue Y: Color Doppler imaging of orbital venous flow in dysthyroid optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol* 1994; 38: 80–86.
21. Alp MN, Ozgen A, Can I, Cakar P, Gunalp I: Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Graves' disease with computed tomographic correlation. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1027–1030.
22. Somer D, Ozkan SB, Ozdemir H, Atilla S, Söylev MF, Duman S: Colour Doppler imaging of superior ophthalmic vein in thyroid-associated eye disease. *Jpn J Ophthalmol* 2002; 46: 341–345.
23. Yanik B, Conkbayir I, Acaroglu G, Hekimoglu B: Graves' ophthalmopathy: comparison of the Doppler sonography parameters with the clinical activity score. *J Clin Ultrasound* 2005; 33: 375–380.
24. Pérez-López M, Sales-Sanz M, Rebolledo G, Casas-Llera P, González-Gordaliza C, Jarrín E, Muñoz-Negrete FJ: Retrobulbar ocular blood flow changes after orbital decompression in Graves' ophthalmopathy measured by color Doppler imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 5612–5617.
25. Mercé J, Ferrás S, Oltra C, Sanz E, Vendrell J, Simón I *et al.*: Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: a prospective Doppler echocardiographic study. *Am J Med* 2005; 118: 126–131.
26. Morikawa Y, Morikawa A, Makino I: Relationship of thyroid states and serum thrombomodulin (TM) levels in patients with Graves' disease: TM, a possible new marker of the peripheral activity of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 609–614.
27. Modrzejewska M: Zastosowanie ultrasonografii dopplerowskiej w okulistyce. Część II: technika badania gałki ocznej i oczodołu, określenie norm pracownianych prędkości przepływu krwi w naczyniach oka dla zdrowych ochotników. *Ultrasonografia* 2006; 26: 15–20.
28. Ustymowicz A: Ultrasonografia Duplex-Doppler w diagnostyce okulistycznej. *Ultrasonografia* 2010; 10: 9–13.
29. Kurioka Y, Inaba M, Kawagishi T, Emoto M, Kumeda Y, Inoue Y *et al.*: Increased retinal blood flow in patients with Graves' disease: influence of thyroid function and ophthalmopathy. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 99–107.