

Rola kapilaroskopii w rozwoju wiedzy o mikrokrążeniu

The role of capillaroscopy in the development of knowledge about the microcirculation

Agnieszka Wiśniewska¹, Jolanta Neubauer-Geryk², Leszek Bieniaszewski²

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku

²Zakład Fizjologii Klinicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Najpowszechniej stosowaną obecnie metodą do oceny mikrokrążenia jest kapilaroskopia, głównie wału paznokciowego dłoni bądź stóp. Niniejsza praca stanowi przegląd rozwoju tej metody badawczej i rozumienia pojęcia mikrokrążenia od czasów starożytnych do dziś.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (3), 163–170

Słowa kluczowe: kapilaroskopia, mikrokrążenie, mikrokrążenie skórne, rozwój

ABSTRACT

Capillaroscopy is the most common method of microcirculation assessment mainly nailfold of arms and legs. This paper is the overview of development of capillaroscopy and understanding of microcirculation from the ancient up till now.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (3), 163–170

Key words: capillaroscopy, microcirculation, skin microcirculation, development

Pojęcie kapilar w obecnym rozumieniu nie było znane starożytnym Grekom. Claudius Galen (131–201) wyobrażał sobie tętnice i żyły jako różne systemy kablowe dostarczania powietrza i krwi do narządów (ryc. 1). Uważał, że są one oddzielone przez płyn zwany parenchymą [1].

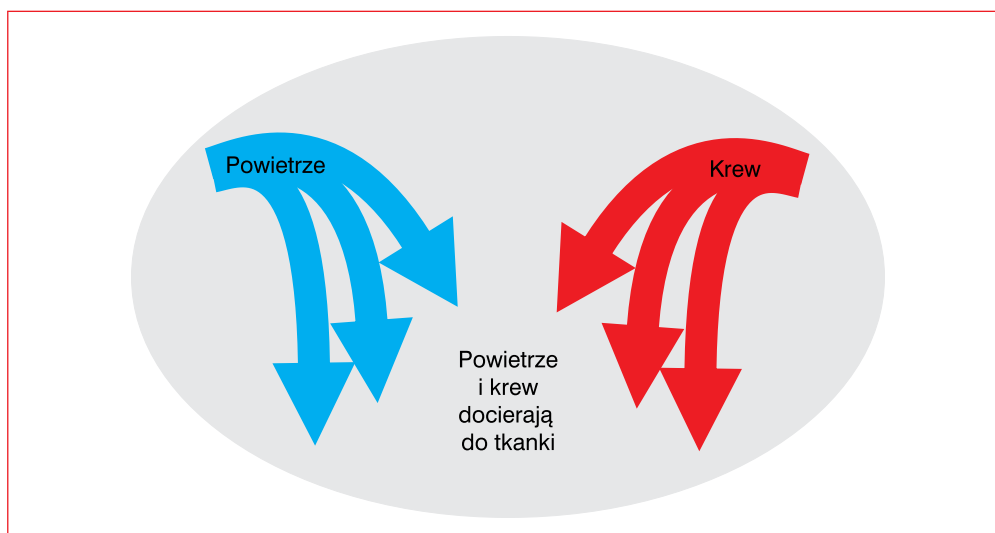
William Harvey (1578–1657) preparował narządy, takie jak wątroba, śledziona, płuca i nerki. Metodyka, którą się posługiwał, nie pozwalała jednak na opisanie mikrokrążenia. Struktury opisane przez Harveya jako *capillamenta* były w rzeczywistości małymi tętnicami

i żyłami [1]. Swoje odkrycie krążenia krwi opublikował w 1628 roku. Koncepcja Harveya — odmiennie niż u Galena — zakładała, że krew dopływa tętnicami, a odpływa żyłami (ryc. 2). Harvey wyjaśniał, że: „(...) in the members and in the extremities the blood passes from the arteries into the veins either directly by means of an anastomosis or indirectly through the porosities of the flesh, or by both these means” [2].

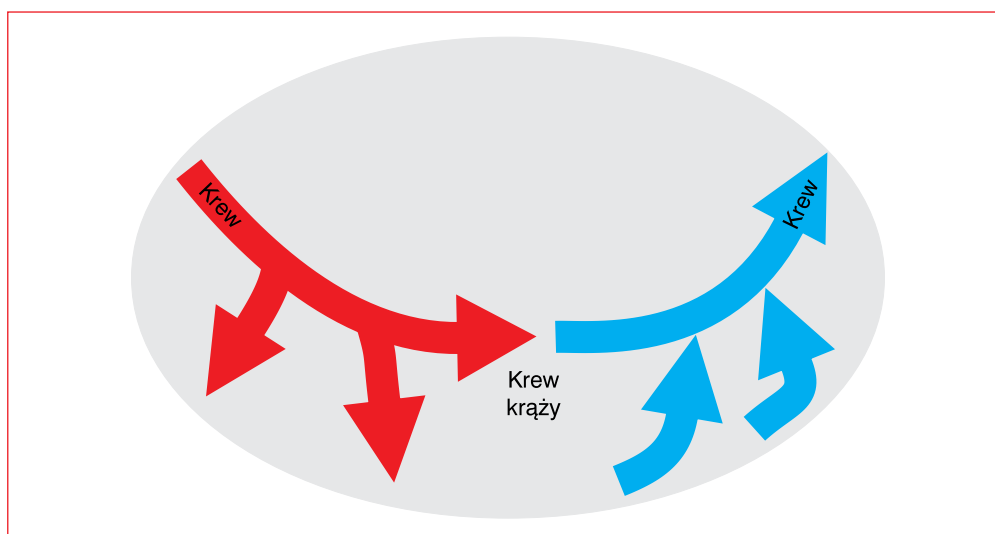
Wynaleziony w XVI wieku przez holenderskiego wytwórcę soczewek Zacharias Janssen (1580–1638) mikroskop powiększał obraz od 3 do 10 razy [3]. Mikroskop ten został zmodyfikowany przez Galileusza na początku XVII wieku. Jednak możliwość przeprowadzenia badań biologicznych stała się realna dopiero 50 lat później, kiedy Robert Hooke (1635–1703) udoskonalił mikroskop Galileusza. Dzieło *Microphagia*, opublikowane w 1665 roku,

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Jolanta Neubauer-Geryk
Zakład Fizjologii Klinicznej
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel. 58 349 23 40
faks: 58 349 23 41
e-mail: jolaneub@gumed.edu.pl



Rycina. 1 Krążenie według Galena (na podstawie [1])



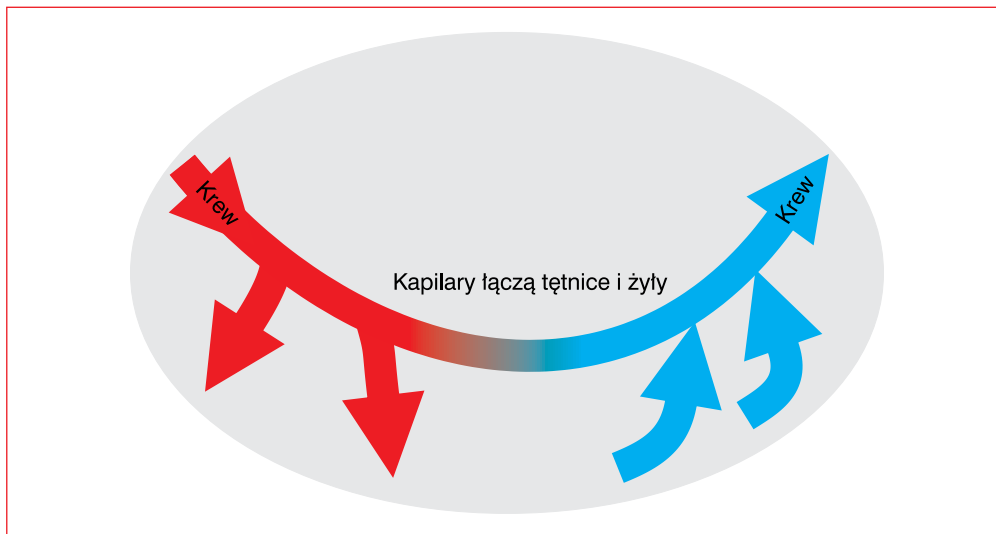
Rycina 2. Krążenie według Harveya (na podstawie [1])

zawiera kilka wczesnych obserwacji Hooke'a przy użyciu mikroskopu [4]. Oglądając pchłę pod mikroskopem, Hooke obserwował małe włosy na jej odnóżach. Po zbadaniu naturalnego korka widziane struktury zdecydował się nazwać „komórkami”. Nie wiedział wówczas, że właśnie odkrył komórki roślinne. Hook jako pierwszy zastosował immersję, aby poprawić ostrość oglądanych preparatów.

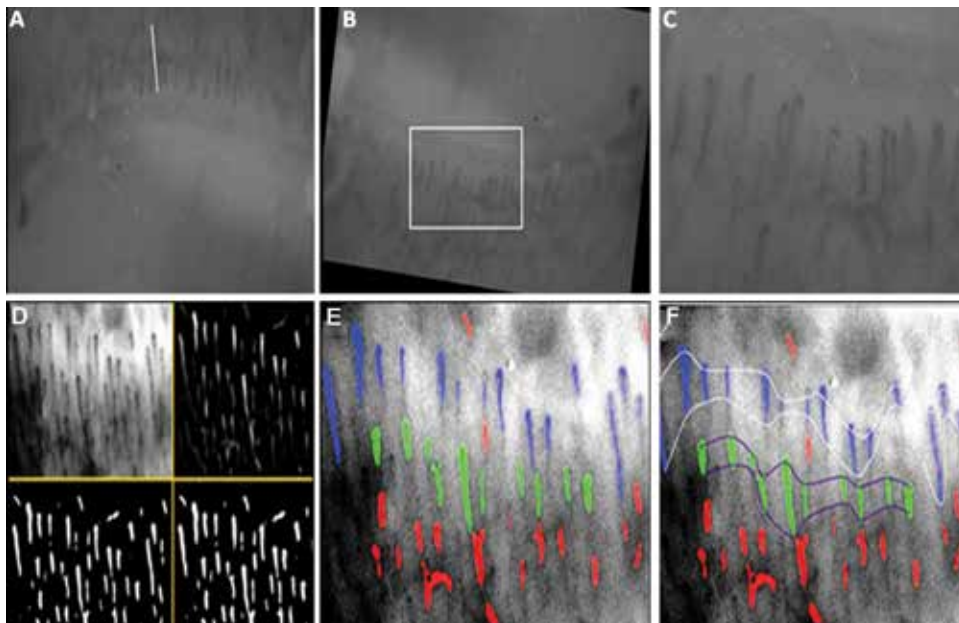
Marcello Malpighi (1628–1694), profesor medycyny na Uniwersytecie w Bolonii, odkrył naczynia włosowate płuca żaby. Użył w tym celu mikroskopu zaprojektowanego przez Hooke'a z podwójnie wypukłą soczewką. W 1661 roku pisał do swojego przyjaciela Giovanniego Borelli, profesora Uniwersytetu w Pizie: „(...) From this I could clearly see that the blood is divided and flows through tortuous vessels and that it is not poured out

into spaces, but is always driven through tubules and distributed by the manifold bendings of the vessels” (ryc. 3).

W tym samym czasie w Niderlandach Antoni van Leeuwenhoek (1632–1723), pasjonat nauki, udoskonalał konstrukcję mikroskopu. Wytworzył on kilkaset mikroskopów, które były bardzo kompaktowymi urządzeniami o długości 7–10 cm. Umożliwiały powiększanie obrazów od 70 do 250 razy, zależnie od zastosowanych soczewek. Leeuwenhoek był pierwszym badaczem, który obserwował i opisywał organizmy jednokomórkowe, zwane wówczas żyjątkami. Swoje pionierskie obserwacje bakterii opublikował w 1683 roku w *Philosophical transactions*. Natomiast wyniki badań naczyń kijanki, ryby, grzebienia koguta czy też naczyń krwionośnych w ogonie węgorka dokonane za pomocą mikroskopu, który od tego mo-



Rycina 3. Krążenie według Marcello Malpighiego (na podstawie [1])



Rycina 4A–F. Ilustracja działania programu do detekcji kapilar

mentu można nazywać kapilaroskopem, zawarł w dziele „Mikrografia” wydanym w 1686 roku. W uznaniu zasług w mikroskopii został przyjęty do *Royal Society of Medicine*. Obsługa mikroskopu Leeuwenhoek’a była prosta, wymagała jedynie bardzo dobrego oświetlenia oraz wytrwałości badacza. Leeuwenhoek był niezwykle zazdrosny o swe umiejętności szlifowania soczewek. Nikomu nie chciał zdradzić sekretu i stanowczo odmawiał uczenia innych, chętnie natomiast przekazywał gotowe mikroskopy. Kiedy Piotr Wielki z Rosji przybył do Delft, odwiedził Leeuwenhoek’a, który sprezentował mu jeden ze swoich mikroskopów rozrysowany na diagramie (ryc. 4).

Leeuwenhoek podarował swoje mikroskopy również królowi Prus — Fryderykowi I, królowej Anglii — Annie czy królowi Jakubowi II.

W XVIII wieku Giovanni Rasori (1766–1873) przy użyciu szkła powiększającego obserwował *inextricable knot of capillary loops*. Zwrócił uwagę na ścisły związek między obecnością tych zmian a zapaleniem spojówek.

Wydaje się, że momentem przełomowym w badaniu mikrokrążenia było przedstawienie w 1862 roku wyników badań Maurice’a Raynauda (1834–1881) o lokalnym niedokrwiennym uszkodzeniu rąk, stóp, nosa i języka [5]. Objawy te na cześć uczonego są obecnie nazywane ob-

jawem Raynauda (ryc. 5). Począwszy od tego wydarzenia, kapilaroskopia jest postrzegana jako ważne badanie umożliwiające wizualizację zaangażowania mikrokrążenia w proces chorobowy.

W 1912 roku Lombard [6] zauważył, że za pomocą mikroskopu można oglądać naczynia wału paznokciowego po wcześniejszym naniesieniu kropli oleju lub gliceryny na wał paznokciowy (ryc. 6). Cztery lata później Weiss wystandaryzował technikę kapilaroskopii i sfotografował obraz kapilar skórnych [7]. Kilka lat później Brown i O'Leary zastosowali kapilaroskopię do wykazania zmian i scharakteryzowania zaburzeń mikrokrążenia u chorych z objawem Raynauda w przebiegu twardziny układowej [8]. W latach 30. ubiegłego wieku ukazał się również pierwszy atlas zawierający obrazy kapilar skóry ilustrowany przez Müllera. Do obserwacji używał on zaprojektowanego i wykonanego przez siebie kapilaroskopu [9].

Kapilaroskopia (ryc. 7) jest techniką stosunkowo tanią, nieinwazyjną i bezpieczną. To metoda powtarzalna, cechująca się wysoką czułością i specyficznością. Klasyczna analiza jakościowa obrazu kapilaroskopowego jest bardzo mozolna. W rutynowym badaniu ocenia się następujące parametry: tło obrazu, umiejscowienie kapilar, ich układ i rozmieszczenie, kształt pętli naczyniowych

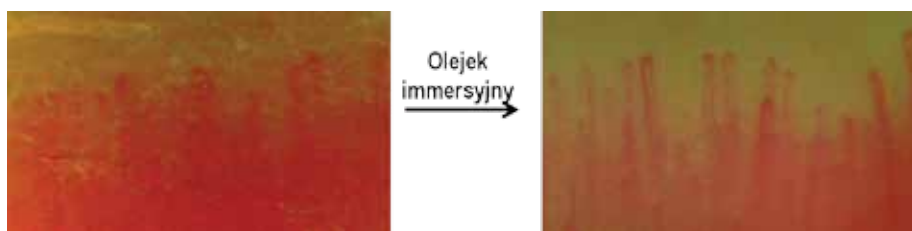
i obecność charakterystycznych typów, liczbę kapilar, gęstość oraz ich ewentualny brak, czyli tak zwane obszary beznaczyniowe, a także wybroczyny i obrzęk podścieliska, obecność neoangiogenezy.

W latach 70. i 80. XX wieku ukazały się publikacje z dziedziny reumatologii, w których opisywano charakterystyczne nieprawidłowości w badaniu kapilaroskopowym w twardzinie. Był to moment przełomowy w ustalaniu znaczenia klinicznego kapilaroskopii. Badanie kapilaroskopowe ma ugruntowaną pozycję we wstępnej diagnostyce sklerodermii, ponieważ umożliwia wykrywanie specyficznych odchyłeń w mikrokrążeniu, które pozwalają na różnicowanie pierwotnego i wtórnego objawu Raynauda oraz są skuteczne w monitorowaniu postępu choroby. Czułość kryteriów klasyfikacyjnych Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego wzrosła z 67% do 99% po dodaniu do klasyfikacji specyficznych zaburzeń obrazu kapilaroskopowego. Gigantyczne kapilary są najwcześniejszą i najbardziej uderzającą morfologiczną cechą wtórnego objawu Raynauda. Cutolo i wsp. [10] opisali trzy fazy zmian obrazu kapilaroskopowego w twardzinie układowej (ryc. 8): fazę wczesną, dla której charakterystyczne jest pojawienie się kilku poszerzonych lub/i olbrzymich kapilar oraz kilku wybroczyn; fazę aktywną, w której występuje większa liczba kapilar olbrzymich i wybroczyn oraz umiarkowany ubytek kapilar, a także mogą wystąpić zaburzenie organizacji i rozlany obrzęk okołokapilarny; fazę późną, którą cechują znaczny ubytek kapilar z obszarami beznaczyniowymi oraz kapilary porozgałęziane. W przypadku twardziny układowej wykazano, że istnieje zależność między ciężkością zmian w mikrokrążeniu skórny a wystąpieniem przyszłych ciężkich powikłań obwodowych i płucnych (ryc. 8).

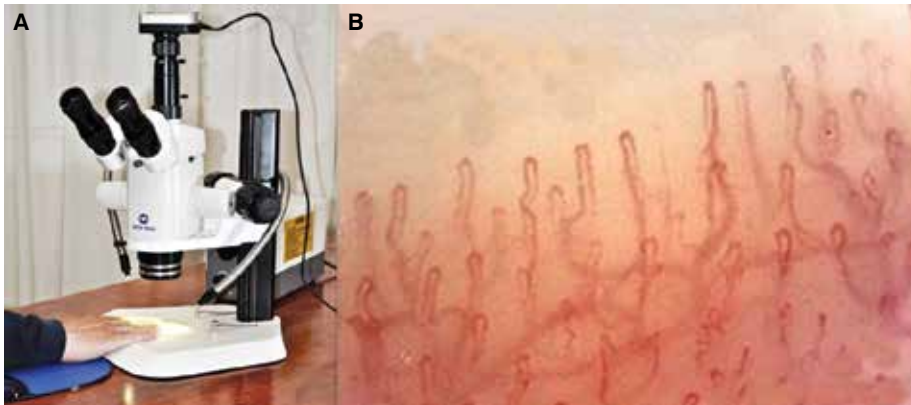
Wzorzec zmian mikrokrążenia skórny w zapaleniu skórno-mięśniowym (ryc. 9) obejmuje występowanie dwóch lub więcej odchyłeń umiejscowionych na co najmniej dwóch wałach paznokciowych, takich jak: rozszerzenie pętli naczyń włosowatych i utratę kapilar, dezorganizację rozkładu kapilar oraz krzaczaste kapilary,



Rycina 5. Objaw Raynauda



Rycina 6. Zmiana widoczności naczyń wału paznokciowego po naniesieniu kropli olejku immersyjnego



Rycina 7A, B. Kapilaroskop — badania własne



Rycina 8. Obraz kapilar w późnej twardzinie układowej

poskręcane poszerzone kapilary i wynaczynienia [11]. U pacjentów dotkniętych zespołem antyfosfolipidowym stwierdzono interesujące zmiany mikronaczyniowe, a mianowicie: symetryczne mikrowylewy, które występują zwłaszcza u chorych wykazujących obecność zarówno przeciwciał antyfosfolipidowych klasy IgG, jak i IgM [11]. Podobnie jak w twardzinie układowej, w odniesieniu do omówionych wyżej jednostek chorobowych możliwe było sprecyzowanie wzorca charakterystycznych odchyleń, jak również wykazanie, że zmiany w mikrokrążeniu korelują z zaburzeniami immunologicznymi, ciężkością stanu klinicznego i zajęciem narządowym występującymi w tych patologiach.

Kapilaroskopia jest narzędziem diagnostycznym do badania zaburzeń przepływu włośniczkowego nie tylko w przebiegu chorób tkanki łącznej, diagnostyce choroby czy zespołu Raynauda (choroby Raynauda czy zespołu Raynauda), ale również w zaburzeniach endokrynnych, chorobach wątroby i nerek, w nadciśnieniu tętniczym czy otyłości, a także w cukrzycy (tab. 1, 2). Typowy wzorec zaburzeń mikrokrążenia w cukrzycy nie został jeszcze zdefiniowany. Kapilaroskopia pozwala jednakże obrazować zaburzenia, które wydają się częste w cukrzycy (tab. 2). Najczęściej opisywanymi w piśmiennictwie zmianami w morfologii kapilar



Rycina 9. Obraz kapilar w zapaleniu skórno-mięśniowym

u chorych na cukrzycę są mikrotętniaki, wierzchołkowe rozszerzenia kapilar, odgałżenia oraz wyboczyny [12]. Z wyjątkiem mikrotętników pozostałe zmiany można wykazać również u osób bez cukrzycy (ryc. 10).

Pewnym niedostatkim kryteriów przedstawionych wyżej był brak wiarygodnych parametrów ilościowych. Obecny poziom technologii pozwala na usunięcie tego niedostatku. Przykładem takiego rozwiązania jest zaproponowana przez badaczy holenderskich [30] metoda oceny gęstości kapilar oparta na cyfrowej analizie obrazu. Problem analizy ilościowej obrazów kapilaroskopowych, który pojawił się również w trakcie prac nad mikrokrążeniem skórny w cukrzycy, rozwiązano przy innych założeniach [29, 31]. Autorska metodyka ilościowej oceny mikrokrążenia skórny w obszarze wału paznokciowego została oparta na cyfrowej analizie obrazu kapilaroskopowego i obliczaniu stopnia jego pokrycia przez kapilary. Opracowany program komputerowy służący do identyfikacji i oceny gęstości kapilar pozwolił na powtarzalną ocenę zmian zależnych od stosowanego bodźca (ryc. 11).

Tabela 1. Kapilaroskopia w diagnostyce różnych jednostek chorobowych — przegląd piśmiennictwa

Pozycja piśmiennictwa	Charakterystyka badanych grup	Stosowane metody	Wnioski
Nadciśnienie tętnicze (NT)			
[13]	Grupa z NT — 20 osób; grupa kontrolna — 20 osób	Kapilaroskopia	Mniejsza gęstość kapilar w porównaniu z grupą kontrolną. Zależność między gęstością kapilar a MDBP
[14]	Grupa z NT — 50 osób; grupa kontrolna — 25 osób	Kapilaroskopia v. dno oka	Zmniejszenie liczby kapilar, ich wydłużenie i ściężenie w grupie z NT — zmiany takie jak na dnie oka. Kapilary poszerzone i kręte, mikrowybroczyny częściej u chorych z ISH
[15]	Grupa z NT — 14 osób	Wideokapilaroskopia/test lokalnego ochłodzenia	Poprawa mikrokrążenia związana ze zmniejszeniem dysfunkcji naczyń w NT po leczeniu hipotensyjnym
[16]	Grupa z (nieleczonym) NT — 26 osób; grupa kontrolna — 26 osób	Wideokapilaroskopia po okluzji żyłnej oraz po przekrwieniu reaktywnym	Upośledzenie rekrutacji kapilar, funkcjonalne i strukturalne rozrzedzenie
[17]	Grupa kontrolna — 105 osób	Fluksometria za pomocą laserowego doplera (acetylocholina, ogrzewanie), kapilaroskopia	Zmiany w mikrokrążeniu u osób z nieznacznym wzrostem RR lub glikemii na czczo; zaburzenia funkcji i struktury mikrokrążenia nie tłumaczą zależności między NT a insulinoopornością
Akromegalia (A)			
[18]	Stabilna A — 8 osób; aktywna A — 17 osób; grupa kontrolna — 26 osób	Kapilaroskopia	Redukcja liczby i długości kapilar (A v. grupa kontrolna) A — istotnie większa liczba krętych i meandrowatych kapilar.
Niedoczynność tarczycy (h, hypothyroidism)			
[19]	Grupa kontrolna — 15 osób; hipotyreoza h — 6 osób; H — 5 osób	Badania przed i po uzyskaniu eutyreozy. Kapilaroskopia przed i po przekrwieniu czynnym (60 s okluzji)	H — minimalne zmiany; h — zaburzenia autoregulacji mikrokrążenia skórniego, zaburzenie maksymalnej szybkości przepływu krwi po niedokrwieniu związane z wyrównaniem choroby
Choroba wieńcowa (CAD, coronary artery disease)			
[20]	CAD — 49 osób; NT+ NT-; dodatnia próba wysiłkowa, prawidłowa koronarografia; grupa kontrolna — 29 osób; leczone NT — 21 osób	Kapilaroskopia po okluzji żyłnej	Mniejsza gęstość kapilar u chorych z zespołem X niż w grupie kontrolnej — uogólniona dysfunkcja mikrokrążenia u tych chorych
[21]	CAD — 46 osób	Fluksometria za pomocą laserowego doplera (acetylocholina, nitroprusydek sodu), kapilaroskopia wału paznokciowego	<i>Framingham Score</i> dla CAD; wysokie ryzyko — nieprawidłowa funkcja mikrokrążenia skórniego
Obturacyjny bezdech senny (OBS)			
[22]	NT umiarkowane, bez OBS — 32 osoby; umiarkowany OBS — 33 osoby; ciężki OBS — 35 osób	Gęstość kapilar przedramienia i wału paznokciowego — wideokapilaroskopia. Okluzja żylna	Rozrzedzenie kapilar w warunkach podstawowych oraz funkcjonalne, większe w grupie z ciężkim OBS niż w grupie z łagodnym OBS oraz bez OBS
Pierwotna marskość żółciowa wątroby (PBC, primary biliary cirrhosis)			
[23]	PBC — 59 osób; grupa kontrolna — 46 (inne choroby wątroby — 15 osób, hiperlipidemia — 11 osób, zdrowi — 20 osób)	Kapilaroskopia, vWF, t-PA	Mikroangiopatia w naczyniach palców; vWF i t-PA odzwierciedlają dysfunkcją śródbłonna naczyń wątroby
Choroba Crohna (CC)			
[24]	n = 7	Kapilaroskopia w ostrej fazie choroby	Tylko u 3 osób duży zanik kapilar

cd. →

Tabela 1 (cd.). Kapilaroskopia w diagnostyce różnych jednostek chorobowych — przegląd piśmiennictwa

Pozycja piśmiennictwa	Charakterystyka badanych grup	Stosowane metody	Wnioski
Ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa (CAPD, chronic ambulatory peritoneal dialysis)			
[25]	10 osób z CAPD bez DM	Wideokapilaroskopia, lepkość osocza	Zmiany w morfologii kapilar korelowały z klirensem mocznika i kwasu moczowego. Wysokie stężenie fibrynogenu pogarsza stan mikrokrążenia

MDBP (*mean diastolic blood pressure*) — średnie ciśnienie rozkurczowe; ISH (*isolated systolic hypertension*) — izolowane nadciśnienie skurczowe; vWF (*von Willebrand's factor*) — czynnik von Willebranda; t-PA (*tissue plasminogen activator*) — tkankowy aktywator plazminogenu; DM (*diabetes mellitus*) — cukrzyca

Tabela 2. Kapilaroskopia w diagnostyce cukrzycy — przegląd piśmiennictwa

Pozycja piśmiennictwa	Charakterystyka badanych grup	Stosowane metody	Wniosek
Cukrzyca (DM, diabetes mellitus)			
[26]	Grupa z DM typu 1; grupa z DM typu 2; grupa kontrolna	Wideokapilaroskopia	Cukrzyca: większa liczba kapilar olbrzymich i pozakręcanych w porównaniu z grupą kontrolną. <i>Nodular apical elongation</i> tylko w DM; ich liczba korelowała z czasem trwania choroby. Cukrzyca typu 2 z powikłaniami — częściej kapilary olbrzymie i <i>nodular apical elongation</i> . Kontrola glikemii bez wpływu na obraz mikrokrążenia
[27]	DM typu 1 — 25 osób (czas trwania 19,9 roku); grupa kontrolna — 25 osób	Wideokapilaroskopia z testem ochłodzenia v. kapilaroskopia v. dno oka	Różnice w średnicy i gęstości kapilar między chorymi na DM z retinopatią a grupą kontrolną. Brak różnicy hemodynamicznej w spoczynku oraz w zakresie reaktywności na zimno między chorymi z DM a grupą kontrolną
[28]	Kobiety: szczupłe — 16 osób, otyłe — 12 osób	Insulinowrażliwość. Kapilaroskopia po przekrwieniu reaktywnym. Fluksometria laserowym doplerem (acetylocholina, nitroprusydek sodu)	Wpływ zmian stężenia FFA na mikrokrążenie, zmiany stężenia FFA — odwrotna korelacja z wielkością rekrutacji kapilar i insulinowrażliwością w obu grupach
[29]	DM typu 1 — 48 osób; grupa kontrolna — 24 osoby	Kapilaroskopia, infuzja L-argininy	Nieprawidłowa reaktywność kapilar może być wykładnikiem mikroangiopatii skórnej. Reaktywność naczyń mikrokrążenia skórniego jest mniejsza w DM typu 1 z początkiem po okresie dojrzewania niż u osób, które zachorowały wcześniej. Zmiany reaktywności mikrokrążenia skórniego nie wiążą się z występowaniem innych mikroangiopatii

FFA (*free fatty acid*) — wolne kwasy tłuszczowe



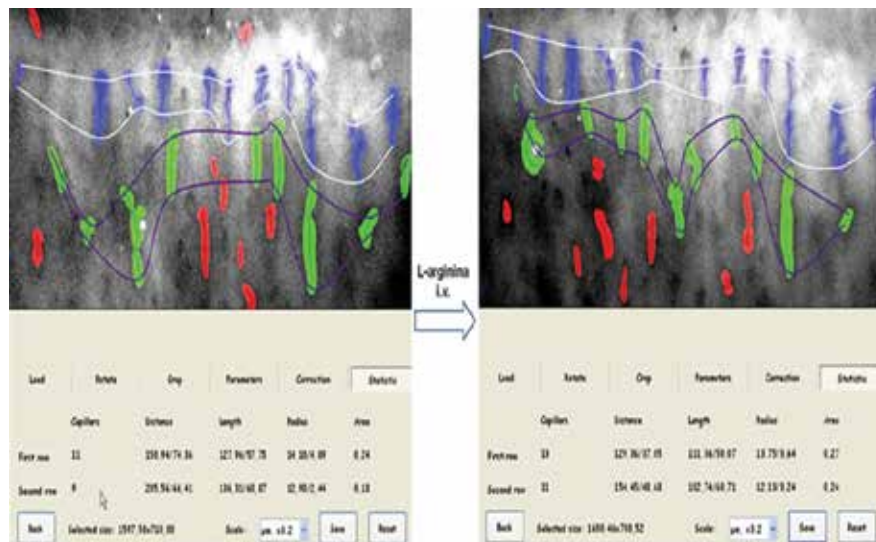
Rycina 10. Obraz kapilar w cukrzycy

Uzyskano w ten sposób cenne narzędzie do rozpoznawania mikroangiopatii skórnej u chorych na cukrzycę. Mikroangiopatię skórnią zdefiniowano jako brak reaktywności naczyń skórnych w odpowiedzi na zastosowaną w tego typu badaniach po raz pierwszy L-argininę [29, 31].

Przez wieki nastąpił niebywały postęp w zakresie możliwości wejrzenia w mikrokrążenie skórne. W badaniach z wykorzystaniem obrazu kapilar potwierdzono ich znaczenie w prognozowaniu przebiegu wielu chorób [32].

PIŚMIENNICTWO

1. Hwa C., Aird W.C. The history of the capillary wall: doctors, discoveries, and debates. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 293: H2667–H2679.
2. Harvey W., Whitteridge G. An anatomical disputation concerning the movement of the heart and blood in living creatures, 1628.



Rycina 11. Wynik analizy obrazów kapilaroskopowych za pomocą programu (przed i po infuzji L-argininy)

- <http://www.history-of-the-microscope.org/hans-and-zacharias-jansen-microscope-history.php> (dostęp: 18.05.2014).
- Micrographia: or some physiological descriptions of miniature bodies made by magnifying glasses, 1665.
- Portraits de médecins. www.medarus.org (dostęp: 18.05.2014).
- Lombard W.P. The blood pressure in the arterioles, capillaries and small veins of the human skin. *Am. J. Physiol.* 1912; 29: 335–362.
- Weiss E., Müller O. Beobachtung und micrographische Darstellung der Hautkapillaren am lebenden Menschen. *Deutsches Arch. Klin. Med.* 1916; 129: 1–38.
- Brown G.E., O'Leary P.A. Skin capillaries in scleroderma. *Arch. Intern. Med.* 1925; 36: 73–88.
- Müller O. Die feinsten blutgefäße des menschen. E. Enke Verlag, Stuttgart 1939.
- Cutolo M., Sulli A., Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010; 6: 578–587.
- Cutolo M., Sulli A., Secchi M.E., Paolino S., Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology* 2006; 45 (supl. 4): iv43–iv46.
- Cutolo M. (red.). Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases. Vol. 1. Elsevier Srl, Milano 2010.
- Gasser P., Buhler F.R. Nailfold microcirculation in normotensive and essential hypertensive subjects, as assessed by video-microscopy. *J. Hypertens.* 1992; 10: 83–86.
- Bonacci E., Santacroce N.D., Amico N., Mattace R. Nail-fold capillaroscopy in the study of microcirculation in elderly hypertensive patients. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1996; 22: 79–83.
- Martina B., Surber C., Jakobi C., Sponagel L., Gasser P. Effect of monoxidine and cilazapril on microcirculation as assessed by finger nailfold capillaroscopy in mild-to-moderate hypertension. *Angiology* 1998; 49: 897–901.
- Serné E.H., Gans R.O., ter Maaten J.C. i wsp. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension* 2001; 38: 238–242.
- Irving R.J., Walker B.R., Noon J.P. i wsp. Microvascular correlates of blood pressure, plasma glucose, and insulin resistance in health. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 271–276.
- Schiavon F., Maffei P., Martini C. i wsp. Morphologic study of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 3151–3155.
- Pazos-Moura C.C., Moura E.G., Breitenbach M.M.D., Bouskela E. Nailfold capillaroscopy in hypothyroidism and hyperthyroidism: blood flow velocity during rest and postocclusive reactive hyperemia. *Angiology* 1998; 49: 471–476.
- Antonios T.F.T., Kaski J.C., Hasan K.M., Brown S.J., Singer D.R.J. Rarefaction of skin capillaries in patients with anginal chest pain and normal coronary arteriograms. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1144–1148.
- Ijzerman R.G., de Jongh R.T., Beijl M.A. i wsp. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. *Eur. J. Clin. Invest.* 2003; 33: 536–542.
- Nazzaro P., Schirosi G., Clemente R. i wsp. Severe obstructive sleep apnoea exacerbates the microvascular impairment in very mild hypertensives. *Eur. J. Clin. Invest.* 2008; 38: 766–773.
- Marasini B., Pipia C., DeValle G. i wsp. Vascular impairment in patients with primary biliary cirrhosis. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1995; 15: 75–79.
- Jouanny P., Schmidt C., Wahl D. i wsp. Nailfold capillaroscopy in Crohn's disease. *Rev. Med. Interne* 1991; 12: 377–379.
- Schumann L., Korten G., Holdt B., Holtz M. Microcirculation of the fingernail fold in CAPD patients: preliminary observations. *Perit. Dial. Int.* 1996; 16: 412–416.
- Pazos-Moura C.C., Moura E.G., Bouskela E., Torres-Filho I.P., Breitenbach M.M. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus: morphological abnormalities and relationship with microangiopathy. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1987; 20: 777–780.
- Gasser P., Berger W. Nailfold videomicroscopy and local cold test in type I diabetics. *Angiology* 1992; 43: 395–400.
- de Jongh R.T., Serné E.H., Ijzerman R.G., De Vries G., Stehouwer C.D. Free fatty acid levels modulate microvascular function: relevance for obesity-associated insulin resistance, hypertension, and microangiopathy. *Diabetes* 2004; 53: 2873–2882.
- Neubauer-Geryk J., Kozera G.M., Wolnik B. i wsp. Decreased reactivity of skin microcirculation in response to L-arginine in later-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 950–956.
- Gronenschild E.H.B.M., Muris D.M., Schram M.T. i wsp. Semi-automatic assessment of skin capillary density: proof of principle and validation. *Microvasc. Res.* 2013; 90: 192–198.
- Neubauer-Geryk J. Rozprawa habilitacyjna. Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk 2012.
- Cutolo M., Smith V. State of the art on nailfold capillaroscopy: a reliable diagnostic tool and putative biomarker in rheumatology? *Rheumatology* 2013; 52: 1933–1940.