

Kapillarmikroskopie

Nailfold Capillary Microscopy

Autoren

O. Sander¹, C. Dechant², C. Sunderkötter³, P. Klein-Weigel⁴

Institute

- 1 Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie & Hiller Forschungszentrum Rheumatologie, Heinrich Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf
- 2 Rheuma-Einheit, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Universitätsklinikum München – Campus Innenstadt, München
- 3 Abteilung für translationale Dermatoinfektologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster
- 4 Klinik für Angiologie, HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Berlin

Schlüsselwörter

Kapillarmikroskopie, systemische Sklerose, Raynaud-Syndrom

Key words

nailfold capillary microscopy, systemic sclerosis, Raynaud's phenomenon

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0042-105866>

Online-Publikation: 17.5.2016

Akt Rheumatol 2017; 42: 391–398

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

Dr. Oliver Sander

Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie & Hiller

Forschungszentrum Rheumatologie

Heinrich Heine-Universität Düsseldorf

Moorenstrasse 5

40225 Düsseldorf

Tel.: +49/211/8117 817, Fax: +49/211/8119 206

sander@med.uni-duesseldorf.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Kapillarmikroskopie spielt als bildgebendes Verfahren eine große Bedeutung in der Differenzialdiagnose mikrovaskulärer Pathologien der Haut. Bei Systemerkrankungen, insbesondere Kollagenosen werden hier spezifische Veränderungen gesehen. Zur Differenzierung eines Raynaud Syndroms ist sie unerlässlich. Diese interdisziplinär erstellte Arbeit bietet dem Leser eine aktuelle Übersicht der wichtigsten Anwendungsgebiete der Methode, Möglichkeiten, Grenzen der Kapillarmikroskopie und wagt einen Ausblick auf die zukünftige Entwicklung.

ABSTRACT

Nailfold capillary microscopy is an imaging procedure of great diagnostic value in the differential diagnosis of microvascular skin pathologies. It enables the detection of specific changes in systemic diseases, especially connective tissue diseases, and is essential for the differentiation between primary and secondary Raynaud's phenomenon. This interdisciplinary review provides a current overview of the most important applications of nailfold capillary microscopy as well as the chances and limitations of this procedure. Also it gives an outlook on the expected future development.

Einleitung

Die Kapillarmikroskopie ist ein bildgebendes Verfahren mit hoher diagnostischer Relevanz für die Differenzierung zwischen primärem und sekundärem Raynaud-Syndrom (RP). Sie ist insbesondere ein wichtiger Baustein bei der Diagnose der systemischen Sklerose (SSc), kann aber auch bei anderen Kollagenosen wertvolle diagnostische Informationen liefern. Angiologen, Rheumatologen und Dermatologen nutzen dieses Verfahren. Technik, Untersuchungsalgo-

rithmen und Nomenklatur variierten lange, wurden aber zwischenzeitlich durch eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe (AG KapMik der DGRh und DDG) standardisiert [1]. Regelmäßige Schulungen finden unter der Ägide der Rheumaakademie e. v. statt. [2]. Kapillarmikroskopie ist Inhalt der Facharztweiterbildung zum Angiologen und Rheumatologen.

Im Folgenden werden die Bedeutung der Kapillarmikroskopie für den Rheumatologen, die Grenzen der Methode sowie zukünftige Entwicklungen aus interdisziplinärer Perspektive zusammengefasst.

Technische Aspekte

In der Routinediagnostik sollten die Finger III-V beider Hände bei einer ruhenden Person unter stabiler Raumtemperatur untersucht werden. Eine Untersuchung der Zehen ist in der Regel nicht erforderlich und ist insbesondere nicht weiter hilfreich, um Patienten mit einem systemischen SSc-Muster zu detektieren [3, 4].

(Pflanzliches) Öl zur Immersion (alternativ Ultraschallgel), Licht (Kaltlicht, LED) und eine Möglichkeit zur optischen oder digitalen Vergrößerung (optimal bis 300fach) werden benötigt, um eine Mikroskopie der Nagelfalzkapillaren durchzuführen. Eine Kalibrierung und eine Größenangabe sollten vorgehalten werden. Integrierte digitale Messprogramme setzen sich hierfür zunehmend durch. Ein Übersichtsbild und ein Detailbild (1 mm) pro untersuchtem Finger sollten standardmäßig dokumentiert werden, alternativ pro untersuchtem Finger vier 1 mm-Bilder mit nachfolgender Rekonstruktion eines Übersichtsbildes [1]. Geräte mit variabler Brennweite überzeugen mit mehr Übersicht und leichterer Erkennbarkeit grober Veränderungen, die fixe Vergrößerung schafft bessere Auswertungsbedingungen mit auch der Möglichkeit einer gegebenenfalls automatisierten Auswertung [5]. Die Benutzung unterschiedlicher Techniken stellt im akademischen Setting hinsichtlich der Anwendung und des Untersuchungsergebnisses kein Problem dar [6], die Verlässlichkeit kostengünstiger Alternativen wird derzeit getestet. Na-Fluorescein- oder Indocyanin-Grün-Injektionen erhöhen die Sichtbarkeit der Kapillaren, haben aber keinen relevanten klinischen Zusatznutzen, insbesondere für das Erkennen und die Zuordnung pathologischer Muster [7].

Der Normalbefund

Normaler und pathologischer Befund sind klar definierbar, und bei Begutachtung des gleichen Bildes ist die Intra- und Interobserver-Übereinstimmung hoch [8]. Die Terminologie und die Definitionen für Veränderungen sind international aber nicht immer übereinstimmend. Dies muss insbesondere bei der Auswertung der publizierten Literatur beachtet werden. So führen bspw. die Definitionen zur Kapillardichte und zu den Megakapillaren von Sebastiani et al. bei der Auszählung der Kapillaren in beiden Fällen zu höheren Werten [9, 10]. Auch gilt es zu beachten, dass bei Verwendung von älteren Mikroskopen mit eingeschränkter Auflösung vor allem mit einer Unterschätzung geringfügiger Veränderungen zu rechnen ist.

Bezüglich des Normalbefundes ist zu beachten, dass beim Gesunden oft auch kapillarmikroskopische Auffälligkeiten zu finden sind. So wiesen bspw. in einer rezenten österreichischen Publikation nur 15 % der untersuchten gesunden Blutspender keine Veränderungen der Kapillarmorphologie, der Kapillardichte oder Hämorrhagien auf. Bei 67 % dagegen fanden sich Veränderungen der Kapillarmorphologie (vor allem Torquierungen, Verzweigungen und Büschelkapillaren), bei 48 % Mikrohämmorrhagien. Ferner hatten 40 % der Probanden unter 40 Jahren sowie 15 % der Probanden über 40 Jahren eine Kapillardichte von weniger als acht Kapillaren/mm [11].

Insgesamt weisen die kapillarmikroskopischen Variationen beim Gesunden in der Regel jedoch eine geringe Häufigkeit auf und sind auf einzelne Areale beschränkt. Anhand einer kapillarmikroskopischen Untersuchung an einer Bevölkerungskohorte aus dem Düssel-dorfer Raum konnten folgende Charakteristika für einen Nor-

malbefund beim Erwachsenen im Bereich des Nagelfalzes der Fingern definiert werden: Die Kapillardichte beträgt mehr als 7 Kapillaren/mm, über 80–100 % der untersuchten Kapillaren (2 SD des Mittelwertes) weisen eine Haarnadelform und/oder Torquierung auf und es sind bei den Kapillaren < 10 % Kaliberschwankungen, < 6 % Ektasien, < 19 % Verzweigungen und < 15 % Elongationen vorhanden [11]. Megakapillaren sind als hochgradig suspekt für eine zugrunde liegende Pathologie anzusehen. Der Blutfluss ist normalerweise laminar, die Füllung innerhalb von Grenzen jedoch variabel. Kleinere Cluster von Blutungen werden an etwa jedem zehntem Finger beobachtet [12].

An den Zehen liegen eine physiologisch niedrigere Kapillardichte und eine höhere Variabilität der kapillarmorphologischen Befunde mit auch häufigerem Vorhandensein von torquierten Kapillaren, Kapillarverzweigungen, -elongationen und -büscheln vor. Bei der Interpretation von Befunden an den Zehen ist daher zu beachten, dass kapillarmikroskopische Muster, die an den Fingern bereits als pathologisch klassifiziert werden würden, an den Zehen noch einen physiologischen Befund darstellen können [13].

Beeinflusst wird der kapillarmikroskopische Normalbefund unter anderem auch vom Lebensalter, Geschlecht und von der bestehenden mechanischen Belastung, wobei diese Faktoren bislang unterschätzt wurden [14]. So steigt die Kapillardichte bei Kindern erst mit zunehmendem Lebensalter an [15–18] und die Kapillarschlingen erscheinen im Vergleich zu Erwachsenen weiter. Ferner können bei gesunden Kindern Torquierungen in variabler Ausprägung im Median 29 % der untersuchten Kapillaren betragen, zuweilen sogar bizarre Deformierungen, Kapillarverzweigungen und Büschelkapillaren vorhanden sein [15, 16]. Dies begründet, dass Untersuchungsergebnisse zum Normalbefund, die bei Erwachsenen erhoben wurden, nicht einfach auf Kinder übertragen werden dürfen.

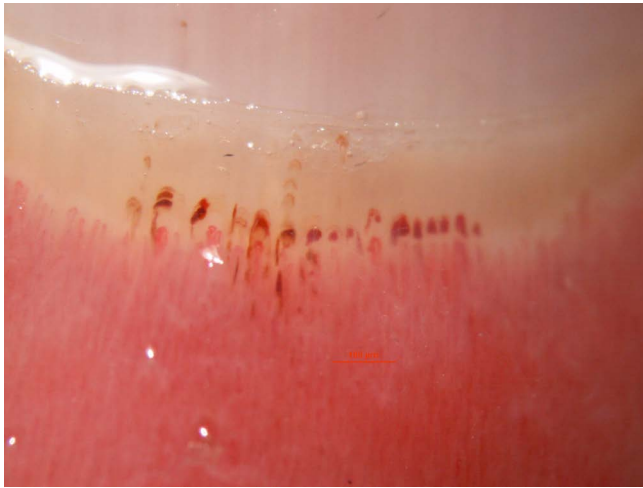
Es gibt aber noch weitere, krankheitsunspezifische Faktoren, die zu kapillarmikroskopischen Variationen führen können, die wiederum über den Normalbefund hinausgehen können: So vermindert Rauchen den Blutfluss und die Kapillarfüllung [12]. Ebenso finden sich eine geringere Füllung bei Anämie und einer Kreislaufzentralisierung. Auch kommt es bei arteriellen Gefäßverschlüssen zu einer verminderten Füllung der nachgestellten Kapillaren, bei schwerer Verschlusskrankheit kann dies sogar bis zum Kapillarverlust führen [19]. Bei Polyglobulie und bei venösen Thrombosen ist dagegen mit einer gesteigerten Füllung zu rechnen.

Relevant für den Rheumatologen ist, dass ein kapillarmikroskopischer Normalbefund eine hohe negative Prädiktion für Kollagenosen, insbesondere für die Systemsklerose aufweist.

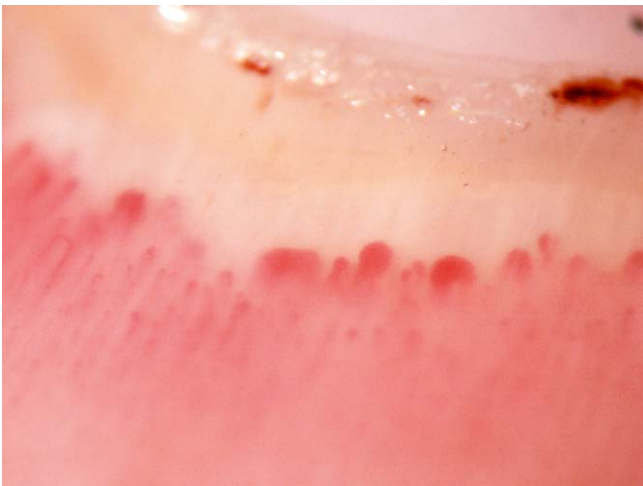
Für den Rheumatologen relevante kapillarmikroskopische Muster

Primäres Raynaud-Syndrom

Das primäre RP ist bei Erwachsenen verbreitet und betrifft ca. 3–5 % der hiesigen Bevölkerung [12, 20–22]. Bei Patienten mit primärem RP liegt in der Regel ein normaler kapillarmikroskopischer Befund, wie oben beschrieben, vor. Der Kapillarfluss ist jedoch oft reduziert und gewöhnlich ist ein Sludge-Phänomen (= sichtbare Erythrozytenaggregation mit reversiblen Abbruch der Erythrozytenäule)



► **Abb. 1** Nikon Stereo Zoom Mikroskop SMZ 1 000, NIS Elements Software (NM) Vergrößerung 1:100. 28-jährige Frau mit Akrozyanose. Normale Kapillardichte (9/mm). Gesteigerte Kapillarfüllung und Betonung des efferenten Schenkels. Quasi ausschließlich Haarnadelform. Cluster von frischerer überwiegend einzeitiger Blutung „Early pattern“ nach Cutolo. ANA negativ. Pathogenese Regulatorische Weitstellung mit Flussverlangsamung. Diagnose Akrozyanose.



► **Abb. 2** Nikon Stereo Zoom Mikroskop SMZ 1 000, NIS Elements Software (NM) Vergrößerung 1:100. 34-jährige Patientin mit Sklerodaktylie und kutaner Kalzinose. Verminderte Kapillardichte (6/mm). Gesteigerte Kapillarfüllung und Betonung des Scheitels mit Ektasie (Durchmesser > 20 µm) und Ausbildung von Megakapillaren (Durchmesser > 50 µm). Quasi ausschließlich Haarnadelform. Ältere fast ausgewachsene Blutung. „Active pattern“ nach Cutolo. Centromer Antikörper positiv. Pathogenese Immunologische Schädigung der Kapillarwand. Diagnose SSc mit limitiertem kutanen Befall/CREST Syndrom.

nachweisbar. Während der ischämischen Phase der Raynaud-Attacke nimmt die Kapillarfüllung durch den Vasospasmus ab, während in der hyperämischen Phase eine Zunahme der Kapillarfüllung zu beobachten ist. Auch ist oft die Variabilität der Füllung im Vergleich zu Menschen ohne RP erhöht [12].

In Studien mit einer Beobachtungszeit von 10–12 Jahren zeigte sich bei 1 % der Betroffenen pro Jahr ein Übergang von einem primären RP in eine Kollagenose [23, 24]. Die Prävalenz des RP bei Kin-

dern ist nicht gut untersucht, bei 12–15-jährigen aber ähnlich wie bei Erwachsenen [25, 26]. Bei Kindern lag die Übergangsrate von einem primärem RP in eine manifeste Kollagenose bei 8–24 % [27, 28]. Kapillarmikroskopische Verlaufsuntersuchungen sind daher in Abhängigkeit der Dauer des RP und der sonstigen Klinik sinnvoll.

Akrozyanose

Die Akrozyanose kann als primär funktionelle dystone Mikrozirkulationsstörung unbekannter Ursache aufgefasst werden, kann aber auch selten sekundär im Rahmen anderer Erkrankungen, wie Kollagenosen, Antiphospholipidsyndrom, Kälteagglutinerkrankung, Essstörungen oder Malignom auftreten [29]. Typischerweise finden sich bei der Akrozyanose kapillarmikroskopisch verengte afferente Kapillarschlingen, (leicht bis mäßig) erweiterte Scheitelbereiche und erweiterte abführende Schenkel und Venolen. Die Kapillarfüllung ist meist erhöht und der Blutfluss reduziert, was sich wiederum mittels Sludge-Phänomen, Stase und einer durch die Desoxygenierung bedingten lila Färbung der Erythrozyten und damit der Kapillaren manifestiert. Ödem und Blutungen sind häufig vorhanden (► **Abb. 1**). Verzweigungen oder andere Abweichungen können vermehrt angetroffen oder aufgrund der besseren Füllung gesehen werden, sollten dann aber differenzialdiagnostisch an eine sekundär bedingte Akrozyanose denken lassen.

Systemische Sklerose (SSc)

Der typische kapillarmikroskopische Befund bei systemischer Sklerose ist gut definiert [30–32] und kann mit einer hohen Intra- und Interobserver-Übereinstimmung zum Normalbefund unterschieden werden [33]. In der neueren Literatur wird die Definition von Cutolo et al. [32] am häufigsten genutzt. Typische morphologische Merkmale sind Scheitelektasie, Ödem und zunächst eine normale oder nur leicht reduzierte Dichte („early pattern“) (► **Abb. 2**). Im Verlauf kommt es dann zur Zunahme der Ektasien bis zum Auftreten von Megakapillaren (= Kapillare mit einem Durchmesser $\geq 50 \mu\text{m}$), Kapillarblutungen und fortschreitendem Verlust von Kapillaren bis hin zur Ausbildung von avaskulären Feldern („active pattern“). Schließlich sind Zeichen der Revaskularisation mit unregelmäßigen Kapillarverzweigungen und -büscheln zu sehen („late pattern“) (► **Abb. 3**).

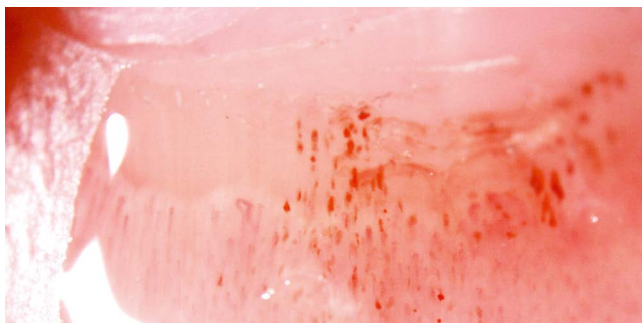
Die kapillarmikroskopischen Muster korrelieren aber nur bedingt mit der Krankheitsdauer und es ist auch ein stabiles „aktives“ Muster über Jahrzehnte möglich. Das „aktive“ Muster bedeutet folglich nicht automatisch eine aktive Erkrankung [32]. Ein „kapillarmikroskopischer Progress“ wurde mit Änderungen angiogener Marker, einer klinischen Verschlechterung und sogar mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit SSc assoziiert [34–37]. Eine partielle Reversibilität der kapillarmikroskopischen Auffälligkeiten konnte unter Therapie beobachtet werden [38, 39].

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Beim SLE sind normale Befunde deutlich seltener als bei gesunden Personen anzutreffen [14, 40, 41]. Der kapillarmikroskopische Befund ist nicht krankheitsspezifisch und es findet sich ein buntes Bild verschiedener Veränderungen. Am häufigsten wurden Kapillarver-



► **Abb. 3** Optilia 5MP Cam 200x Videokapillarskop Vergrößerung 1:200. 56 jährige Patientin mit fortgeschrittener Sklerodaktylie. Verminderte Kapillardichte (6/mm). Variable Kapillarfüllung und Kaliberschwankungen mit Ausbildung einer Megakapillare (Durchmesser > 50 µm). Aufgehobene Kapillararchitektur mit Verzweigung bis zur Büschelform. Ältere fast ausgewachsene Blutung. „Late pattern“ nach Cutolo. Centromer Antikörper positiv. Pathogenese Neoangiogenese nach Kapillarverlust, erneute Immunologische Schädigung der Kapillarwand. Diagnose SSc mit limitiertem kutanen Befall/CREST Syndrom.



► **Abb. 4** Nikon Stereo Zoom Mikroskop SMZ 1000, NIS Elements Software (NM) Vergrößerung 1:100. 42 jährige Patientin mit Frostbeulen. Normale Kapillardichte (8/mm). Variable Kapillarfüllung und Betonung des efferenten Schenkels in einer Region. Eine Elongation. Quasi ausschließlich Haarnadelform. Cluster von wiederholter Blutung aus einer Region. ANA 1:160 granulär, Kryofibrinogen positiv. Pathogenese Thrombosierung der Venolen mit Stauung. Diagnose Kryofibrinogenämie.

lust, Torquierungen, Elongationen, Verzweigungen, Kaliberschwankungen, Sludge-Phänomen und Blutungen beschrieben. Bei einem geringen Teil der Patienten ist auch ein SSc-Muster anzutreffen. Bei Patienten können Kapillaranomalien, die in Phasen eines akuten Krankheitsschubes vorhanden sind, bei Remission wieder verschwinden.

Auch bei anderen Kollagenosen werden kapillarmikroskopische Auffälligkeiten beobachtet, oft in einer Assoziation mit dem klinischen Phänotyp. So lassen sich oft bei U1-RNP-assoziierten Kollagenosen mit Anteilen einer Sklerodermie aber auch ohne diese Konstellation Anteile eines SSc-Musters darstellen [40, 41].

Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APS)

Bei aktivem (primären) APS sind Sludge Phänomen, thrombosierte Kapillaren, Blutungen und Kapillarverlust erwartbar mit vollständiger Normalisierung unter Therapie [42]. Beim SLE assoziierten APS überlappen sich diese Befunde mit anderen durch den systemischen Lupus erythematos bedingten Veränderungen [40].

Myositis

Häufig finden sich bei der Dermatomyositis – aber nicht bei der Polymyositis – ektatische Kapillaren oder Megakapillaren, Blutungen, Verzweigungen und ein Kapillarverlust, während große avaskuläre Bereiche bei Erwachsenen selten sind [43–45]. Kinder mit Dermatomyositis zeigen ein SSc Muster „late pattern“ mit überwiegender Kapillarrarefizierung. Mit Eintreten einer klinischen Remission kann oftmals auch eine Regredienz der kapillarmikroskopischen Veränderungen beobachtet werden.

Vaskulitis

Die Immunkomplex assoziierte Kleingefäßvaskulitis (z. B. bei rheumatoider Arthritis, Sjögren-Syndrom, Kryoglobulinämie, Virus assoziiert) führt zu einer Vielzahl von morphologischen Veränderungen, Neoangiogenese und Sludge-Phänomen; Megakapillaren sind aber nur selten anzutreffen [46–49].

ANCA-assoziierte Kleingefäßvaskulitiden führen nicht in erster Linie zu Veränderungen der Kapillaren, jedoch können Veränderungen der Kapillarfüllung, avaskuläre Felder und Neoangiogenese beobachtet werden [unveröffentlichte Daten Sander O]. Vaskulitiden mittlerer Gefäße und Großgefäßvaskulitiden der Arterien der Arme können die Kapillarfüllung reduzieren, während ein Sludge-Phänomen bei allen hoch entzündlichen Erkrankungen häufig ist.

Kryofibrinogenämie und Frostbeulen

Klinisch kann eine Überlappung von Raynaud-Syndrom und Akrozyanose vorhanden sein. Durch Thrombose der Venen finden sich bei der Kapillarmikroskopie häufig ein reduzierter Fluss, Ektasien der ableitenden Schenkel, Kapillarthrombosen, Blutungen und ein Ödem [50], unveröffentlichte Daten Sander O (► **Abb. 4**). Bei länger anhaltender Erkrankung sind Rarefizierung und Neoangiogenese zu beobachten (oder zu erwarten) (► **Tab. 1**).

Stellenwert der Kapillarmikroskopie in der Rheumatologie

Ihren bedeutendsten Stellenwert hat die Kapillarmikroskopie beim diagnostischen Algorithmus des Raynaud-Syndrom: Das RP ist weit verbreitet und betrifft ca. 3–5 % der hiesigen Bevölkerung [12, 20–22]; dabei handelt es sich mehrheitlich um ein primäres RP. Kollagenosen stellen die häufigste Ursache eines sekundär bedingten RP dar und Personen mit einem RP weisen im Vergleich zu Personen ohne RP ein erhöhtes Risiko für die Manifestation einer Kollagenose auf. Dabei ist bei Personen mit einem initial isolierten RP

► **Tab. 1** Kapillarmikroskopische Muster bei Gesunden und Patienten mit Kollagenosen.

Krankheit	Dichte	Ektasie	Megakapillaren	Verzweigungen	Ödem	Blutung
Keine (gesund)	normal	-	-	-	-	
Primäres RP	normal	-	-	-	-	(+)
Akrozyanose	normal	+	-	-	(+)	+
SSc early pattern	normal	+	+	*	(+)	(+)
SSc active pattern	-	*	++	*	+	++
SSc late pattern	-	*	(-)	++	++	(+)
Kryoglobulinämie	normal	(+)	-	+	(+)	(+)
SLE remission	normal/(-)	-	-	(+)	-	(-)
SLE active	normal/-	(+)	(-)	+	(+)	+
APS	normal/-	-	-	-	-	+
DM Remission	normal	+	(+)	+	-	(-)
DM aktiv	-	++	++	++	+	++

RP = Raynaud Phänomen, SSc = Sklerodermie/systemische Sklerose, SLE = systemischer Lupus erythematodes, APS = Antiphospholipid-Antikörper Syndrom, DM = Dermatomyositis

► **Tab. 2** Systemisklerose-Vorhersagemodell für Menschen mit isoliertem Raynaud-Syndrom nach Ingegnoli [52].

Risiko für SSc	<10%		10–50%	>50%
Kapillardichte	≥ 8,4	<8,4	<8,4	<8,4
ANA	negativ oder positiv	negativ	positiv	positiv
Mega-kapillaren	Keine	keine	keine	vorhanden

(d. h. Personen mit einem RP und sonst unauffälliger Anamnese und Klinik) am häufigsten mit einer SSc zu rechnen. In Studien mit einer Beobachtungszeit von mehreren Jahren (bis zu 12 Jahren) zeigte sich bei jedem Siebten mit RP im Verlauf ein Übergang in eine Kollagenose [23].

Um einerseits die von einer Kollagenose betroffenen Personen herauszufiltern und um andererseits eine Überdiagnostik bei Personen mit RP zu vermeiden, ist ein sicheres, preiswertes und leicht durchzuführendes Screeningverfahren erforderlich. Hierfür ist die Kapillarmikroskopie gut geeignet, da die Vorhersage des Vorhandenseins oder einer späteren Entwicklung einer Kollagenose bei Vorliegen eines typischen systemischen SSc-Musters hoch ist. Merkmale eines SSc-Musters sind nicht in der gesunden Normalbevölkerung oder bei primärem RP [11] zu erwarten. Die negative Prädiktion ist in den vorliegenden Studien bei kapillarmikroskopischem Normalbefund sehr hoch [27, 32, 33].

Wird die Kapillarmikroskopie mit der Bestimmung der antinukleären Antikörper (ANA) und der spezifischen Autoantikörper – die ebenfalls jeweils ein unabhängiger Prädiktor sind – kombiniert, wird die Genauigkeit der Langzeitvorhersage noch erhöht. Zur Bewertung dieser Befunde gibt es mehrere Untersuchungen, die zur

Abschätzung des Risikos, eine Kollagenose zu entwickeln, herangezogen werden können [51–54]. Das von Ingegnoli et al. entwickelte Vorhersagemodell für Menschen mit isoliertem RP ist in ► **Tab. 2** dargestellt [54].

Bei Vorhandensein von Megakapillaren und Blutungen kann, wenn bei gleichzeitigem Nachweis SSc spezifischer Antikörper die Diagnose einer frühen SSc auch ohne weitere klinische Zeichen [55] gestellt werden. Dies hat dazu geführt, dass die Kapillarmikroskopie und die Autoantikörperdiagnostik in die aktuellen ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien für die SSc aufgenommen wurden [56].

Somit gibt es überzeugende Daten, die eine Kapillarmikroskopie für jeden mit einer neuen aufgetretenen symptomatischen Fingerverfärbung rechtfertigen.

Verlaufsuntersuchungen werden von einigen Autoren für Erwachsene und Kinder mit Raynaud-Syndrom in 6–12-monatigen Abständen vorgeschlagen, um einen Übergang in eine SSc möglichst frühzeitig zu erfassen [57, 58]. Ob durch derartige Verlaufsuntersuchungen tatsächlich die klinisch manifeste Erkrankungen frühzeitiger erkannt werden können und die Prognose verbessert werden kann, ist bislang nicht ausreichend untersucht. Aufgrund der begrenzten Ressourcen und Vergütung der Kapillarmikroskopie empfehlen wir regelmäßige Follow-up-Untersuchungen nur für Risikopersonen, wie z. B. bei Nachweis von ANA oder spezifischen Autoantikörpern, bei klinischen sonstigen Symptomen oder bei kapillarmorphologischen Auffälligkeiten wie verringerte Kapillardichte oder Kapillarerweiterung.

Derzeit ist auch noch nicht ausreichend untersucht, inwieweit stets die zusätzliche Bestimmung der ANA sinnvoll ist. Mittels einer durch Schlager et. al. [52] entwickelten Rechenformel, in die Probandenalter, Geschlecht und die kapillarmikroskopischen Parameter Megakapillaren, reduzierte Kapillardichte, avaskuläre Felder, Verzweigungen und Ödem eingehen, konnte bei Personen mit beginnendem RP die Wahrscheinlichkeit positiver ANA zuverlässig

vorhergesagt werden. Wenngleich diese Berechnung eine Autoimmunodiagnostik sicherlich nicht ersetzen kann, ist aus unserer Sicht zu diskutieren, dass bei der Konstellation eines niedrigen Scores (z. B. bei junger Frau mit normalem Kapillarmikroskopie-Befund) und somit niedriger Wahrscheinlichkeit positiver ANA, im Falle einer sonst unauffälligen Klinik auf die Bestimmung der ANA ggf. verzichtet werden kann. Ebenfalls ist unter Heranziehung des oben aufgeführten Vorhersagemodells von Ingegnoli [54] bei sonst unauffälliger Klinik und normalem Kapillarmikroskopiebefund mit einer hohen Kapillardichte von durchschnittlich $\geq 8,4$ Kapillaren/mm die Prätestwahrscheinlichkeit für eine Kollagenose sehr gering und daher im Verlauf die Bestimmung der ANA aus unserer Sicht nicht zwingend erforderlich.

Die Kapillarmikroskopie kann auch Informationen zum Verlauf der Erkrankung und dem Auftreten von Komplikationen, insbesondere digitale Ulzerationen, liefern. In diesem Zusammenhang wurden Scores erarbeitet und publiziert, um die Vorhersage von klinischen Ereignissen zu verbessern, wobei diese noch nicht in der klinischen Routine etabliert sind. Die beste Vorhersage von digitalen Ulzerationen bei der systemischen Sklerose scheint der CSURI (Capillaroscopic skin ulcer risk index) zu bieten [9, 59]. Der CSURI wird dominiert durch die Kapillardichte, die leicht und reproduzierbar beurteilt werden kann. Je niedriger diese ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer digitalen Ulzeration [60]. Die Reproduzierbarkeit des CSURI in Deutschland und anderen Regionen wurde untersucht, aber noch nicht veröffentlicht [NCT01377090, 2013].

Limitationen der Methode

Liegt bei einem Patienten ein typisches SSc-Muster vor, weist dies zwar eine relativ hohe Spezifität für die SSc auf. Es muss allerdings beachtet werden, dass auch bei anderen Kollagenosen ein solches Muster vorliegen kann. Somit kann die spätere tatsächliche klinische Manifestation und Klassifikation der Erkrankung innerhalb der Gruppe der Kollagenosen alleine durch das Kapillarmuster nicht sicher [27] vorausgesagt werden. Ein Normalbefund spricht gegen eine manifeste SSc oder DM, schließt hingegen eine andere Kollagenose nicht sicher aus.

Zukünftige Entwicklungen

Die Zukunftsperspektive liegt in einer zunehmenden Verwendung von automatischen Scannern und Auswertalgorithmen. Erste Anwendungen haben gezeigt, dass sie bei der Erfassung und Messung der Kapillaren und Erkennen des SSc-Musters so gut wie Experten sind [61, 62]. Hierdurch könnte dann der tatsächliche Nutzen engmaschigerer Untersuchungen für Prädiktion von Krankheitsausbruch und Manifestationen in Studien auch besser überprüft werden.

Bisher fokussieren sich Rheumatologen, Dermatologen und Angiologen in der Regel nur auf bestimmte Aspekte dieser vielschichtigen Syndrome und Krankheiten – Angiologen beschäftigen sich z. B. eher mit der Funktionsdiagnostik und Rheumatologen eher mit der Autoantikörperdiagnostik. Zudem wird die Kapillarmikroskopie im klinischen Alltag trotz bestehender Indikation aufgrund mangelnder Ressourcen oftmals nicht eingesetzt. Gerade durch

die derzeit initiierten interdisziplinären Weiterbildungscurricula und Schulungsmaßnahmen zur Kapillarmikroskopie und zur Diagnostik von akralen Durchblutungsstörungen wird zu erwarten sein, dass die Kapillarmikroskopie häufiger im klinischen Alltag zum Einsatz kommen kann und die verschiedenen Herangehensweisen der einzelnen Fachdisziplinen besser verzahnt werden.

Danksagung

Die Autoren haben die Übersicht vertretend für die interdisziplinäre Arbeitsgruppe Kapillarmikroskopie (Cord Sunderkoetter, Ilka Herrgott, Ina Koetter, Ekkehard Genth, Mike Becker, Peter Klein-Weigel, Ingrid Wagner, Johannes Wohlrab, Claudia Dechant, Christof Iking-Konert, Pia Moinszadeh, Walter Hermann, Oliver Sander) erstellt.

Interessenkonflikt

Nein

Literatur

- [1] Sander O, Sunderkötter C, Kötter I et al. Kapillarmikroskopie Durchführung und Nomenklatur. *Z Rheumatol* 2010; 69: 253–262
- [2] Klein-Weigel P, Sunderkötter C, Sander O. Nailfold capillaroscopy microscopy – an interdisciplinary appraisal. *VASA* 2016 (accepted)
- [3] Batticciotto A, Atzeni F, Foglia S et al. Feet nailfold capillaroscopy is not useful to detect the typical scleroderma pattern. *Clin Exp Rheumatol* 2012; Mar-Apr 30 (Suppl 71): S116–S117
- [4] Lambova S, Hermann W, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern at the toes of systemic sclerosis patients: does it „tell“ more than those of fingers? *J Clin Rheumatol* 2011; 17: 311–314
- [5] Berks M, Tresadern P, Dinsdale G et al. An automated system for detecting and measuring nailfold capillaries. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2014; 17: 658–654
- [6] Sebastiani M, Manfredi A, Lo Monaco A et al. Capillaroscopic Skin Ulcers Risk Index (CSURI) calculated with different videocapillaroscopy devices: how its predictive values change. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (Suppl 76): 115–117
- [7] Meli M, Gitzelmann G, Koppensteiner R et al. Predictive value of nailfold capillaroscopy in patients with Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 153–158
- [8] Sekiyama JY, Camargo CZ, Eduardo L et al. Reliability of widefield nailfold capillaroscopy and video capillaroscopy in the assessment of patients with Raynaud's phenomenon. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1853–1861
- [9] Sebastiani M, Manfredi A, Vukatana G et al. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: a multicentre validation study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 67–70
- [10] Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 688–694
- [11] Hoerth C, Kundi M, Katzenschlager R et al. Qualitative and quantitative assessment of nailfold capillaries by capillaroscopy in healthy volunteers. *Vasa* 2012; 41: 19–2615
- [12] Sander O, Schroeder M, Ostendorf B et al. Capillary microscopy – a cross-sectional study in the population. *Arthritis Rheum* 2010; 62: S671–S672

- [13] Jung P, Trautinger F. Capillaroscopy of toes. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 855–866 Epub 2013 Jun 14
- [14] Richter JG, Klein-Weigel P, Brinks R et al. Geschlechtsspezifische Unterschiede und der Kapillarmikroskopie bei Gesunden und Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 2014; 73: 615–622
- [15] Dolezalova P, Young SP, Bacon PA et al. Nailfold capillary microscopy in health children and in childhood rheumatic diseases: a prospective single blind observational study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 444–449
- [16] Terreri MT, Andrade LE, Puccinelli ML et al. Nailfold capillaroscopy: normal findings in children and adolescents. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 36–42
- [17] Cony M, Klene-Boudard C, Fontan I et al. Periungual capillaroscopy patterns in normal children. *Arch Fr Pediatr* 1992; 49: 171–174
- [18] Martino F, Agolini D, Aprigliano D et al. Nailfold capillaroscopy in normal children between 0 and 16 years of age. *Minerva Pediatr* 1997; 49: 197–201
- [19] Bollinger A, Fagrell B. *Clinical capillaroscopy: A guide for its use in clinical research and practice*. Toronto: Hogrefe & Huber; 1990
- [20] Prete M, Fatone MC, Favoino E et al. Raynaud's phenomenon: from molecular pathogenesis to therapy. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 655–667
- [21] Linnemann B, Erbe M. Raynaud's phenomenon – assessment and differential diagnoses. *Vasa* 2015; 44: 166–177
- [22] Czirájk L, Kiss CG, Lövei C et al. Survey of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis based on a representative study of 10,000 south Transdanubian Hungarian inhabitants. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 801–808
- [23] Ziegler S, Brunner M, Eigenbauer E et al. Long-term outcome of primary Raynaud's phenomenon and its conversion to connective tissue disease: a 12-year retrospective patient analysis. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 343–347
- [24] Hirschl M, Hirschl K, Lenz M et al. Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: results of ten years of prospective surveillance. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1974–1981
- [25] Jones GT, Herrick AL, Woodham SE et al. Occurrence of Raynaud's phenomenon in children ages 12–15 years: prevalence and association with other common symptoms. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3518–3521
- [26] Heslop J, Coggon D, Acheson ED. The prevalence of intermittent digital ischaemia (Raynaud's phenomenon) in a general practice. *J R Coll Gen Pract* 1983; 33: 85–89
- [27] Pavlov-Dolijanović S, Damjanov N, Ostojić P et al. The prognostic value of nailfold capillary changes for the development of connective tissue disease in children and adolescents with primary raynaud phenomenon: a follow-up study of 250 patients. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 437–442
- [28] Nigrovic PA, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Raynaud's phenomenon in children: a retrospective review of 123 patients. *Pediatrics* 2003; 111: 715–721
- [29] Heidrich H. Functional vascular diseases: Raynaud's syndrome, acrocyanosis and erythromelalgia. *Vasa* 2010; 39: 33–41
- [30] Maricq H, Weinberger A, LeRoy E. Early detection of scleroderma-spectrum disorders by in vivo capillary microscopy: a prospective study of patients with Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1982; 9: 289–291
- [31] Carpentier P, Franco A., (Hrsg.). *Atlas der Kapillaroskopie*. Wiesbaden 1983, Abbott GmbH.
- [32] Cutolo M, Smith V. State of the art on nailfold capillaroscopy: a reliable diagnostic tool and putative biomarker in rheumatology? *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1933–1940
- [33] Smith V, Pizzorni C, De Keyser F et al. Reliability of the qualitative and semiquantitative nailfold videocapillaroscopy assessment in a systemic sclerosis cohort: a two-centre study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1092–1096
- [34] Sulli A, Soldano S, Pizzorni C et al. Raynaud's phenomenon and plasma endothelin: correlations with capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009; 36: 1235–1239
- [35] Smith V, Decuman S, Sulli A et al. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? A pilot study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1636–1639
- [36] Kayser C, Sekiyama JY, Próspero LC et al. Nailfold capillaroscopy abnormalities as predictors of mortality in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (Suppl 76): 103–108
- [37] Avouac J, Vallucci M, Smith V et al. Correlations between angiogenic factors and capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R55
- [38] Aschwanden M, Daikeler T, Jaeger KA et al. Rapid improvement of nailfold capillaroscopy after intense immunosuppression for systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1057–1059
- [39] Cutolo M, Zampogna G, Vremis L et al. Longterm effects of endothelin receptor antagonism on microvascular damage evaluated by nailfold capillaroscopic analysis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2013; 40: 40–45
- [40] Richter J, Klein-Weigel P, Acar et al. Kapillarmikroskopische Befunde bei Lupus erythematodes – Einflüsse der klinischen Manifestationen und des Geschlechts. *Z Rheumatol* 2012; 71 (Suppl.2): S21
- [41] Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic lupus erythematosus and undifferentiated connective tissue disease: what we still have to learn? *Rheumatol Int* 2013; 33: 689–695
- [42] Aslanidis S, Pyrasopoulou A, Doumas M et al. Association of capillaroscopic microhaemorrhages with clinical and immunological antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 307–309
- [43] Leu AJ, Yanar A, Geiger M et al. Dermatomyositis diagnostischer Wert der Kapillarmikroskopie. *Schweiz Med Wochenschr* 1991; 121: 363–367
- [44] Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T et al. Association between nail-fold capillary findings and disease activity in dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1091–1098
- [45] Manfredi A, Sebastiani M, Cassone G et al. Nailfold capillaroscopic changes in dermatomyositis and polymyositis. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 279–284
- [46] Rossi D, Mansouri M, Baldovino S et al. Nail fold videocapillaroscopy in mixed cryoglobulinaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2245–2249
- [47] Capobianco KG, Xavier RM, Bredemeier M et al. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjögren's syndrome: clinical and serological correlations. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 789–794
- [48] Aguiar T, Furtado E, Dorigo D et al. Nailfold videocapillaroscopy in primary Sjögren's syndrome. *Angiology* 2006; 57: 593–599
- [49] Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in inflammatory arthritis. *Microvasc Res* 2012; 83: 318–322
- [50] Nash JW, Ross P Jr, Neil Crowson A et al. The histopathologic spectrum of cryofibrinogenemia in four anatomic sites. *Skin, lung, muscle, and kidney*. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 114–122
- [51] Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3902–3912
- [52] Schlager O, Kiener HP, Stein L et al. Associations of nailfold capillary abnormalities and immunological markers in early Raynaud's phenomenon. *Scand J Rheumatol* 2014; 43: 226–233

- [53] Ingegnoli F, Boracchi P, Galtierotti R et al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (prognostic index for nailfold capillaroscopic examination). *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2174–2182
- [54] Ingegnoli F, Boracchi P, Galtierotti R et al. Improving outcome prediction of systemic sclerosis from isolated Raynaud's phenomenon: role of autoantibodies and nail-fold capillaroscopy. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 797–805
- [55] Avouac J, Fransen J, Walker UA et al. EUSTAR Group. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 476–481
- [56] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737–2747
- [57] Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Identification of transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon by nailfold videocapillaroscopy: comment on the article by Hirschl et al. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2102–2103
- [58] McCann LJ, Pain CE. A Practical Approach to Juvenile Dermatomyositis and Juvenile Scleroderma. *Indian J Pediatr* 2015 Oct 22. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26489640
- [59] Sebastiani M, Manfredi A, Cassone G et al. Measuring microangiopathy abnormalities in systemic sclerosis patients: the role of capillaroscopy-based scoring models. *Am J Med Sci* 2014; 348: 331–336
- [60] Smith V, De Keyser F, Pizzorni C et al. Nailfold capillaroscopy for day-to-day clinical use: construction of a simple scoring modality as a clinical prognostic index for digital trophic lesions. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 180–183
- [61] Wildt M, Wuttge DM, Hesselstrand R et al. Assessment of capillary density in systemic sclerosis with three different capillaroscopic methods. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (Suppl 71): S50–S54
- [62] Berks M, Tresadern P, Dinsdale G et al. An automated system for detecting and measuring nailfold capillaries. *Med Image Comput Assist Interv* 2014; 17: 658–665