

Kapillarmikroskopie – wann, wie und wofür?

Capillaroscopy – When, How and for What?

Autoren

O. Sander¹, C. Sunderkötter²

Institute

- 1 Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie & Hiller Forschungszentrum Rheumatologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf
- 2 Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle/Saale

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1072-6739> |

Akt Dermatol 2020; 46: 143–147

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Oliver Sander, Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie & Hiller Forschungszentrum Rheumatologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
sander@med.uni-duesseldorf.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Übersichtsarbeit stellt die aktuelle Datenlage zur Bedeutung der Kapillarmikroskopie in der nicht invasiven Abklärung von Akroperfusionsstörungen und insbesondere der Früherkennung der Sklerodermie/Systemisklerose dar. Hier sind die Kenntnis des Normalbefundes und die Differenzierung zum sklerodermietypischen Muster entscheidend. Aber auch für die Verlaufsbeurteilung und Prognoseabschätzung der Sklerodermie ist die Kapillarmikroskopie ein sinnvolles Instrument. Die solideste Prädiktion kann dabei die Kapillardichte liefern.

ABSTRACT

The review presents the current data on the importance of capillaroscopy in the non-invasive clarification of acroperfusion disorders and in particular the early detection of scleroderma/systemic sclerosis. Here, in particular the detection of the normal findings and the differentiation to scleroderma typical pattern are crucial. However, capillary microscopy is also a useful tool for assessing the course and prognosis of scleroderma. Capillary density delivers the most solid prediction therefore.

Einleitung

Die Kapillarmikroskopie ist ein nicht mehr ganz so neues, vielen aber nicht geläufiges Verfahren, das zur Abklärung von Mikrozirkulationsstörungen der Haut genutzt werden kann. Es wurde so bereits vor über 100 Jahren beschrieben. Aus dem Dornröschenschlaf ist die Kapillarmikroskopie durch die moderne digitale Bildakquise und -speicherung erwacht, die insbesondere Verfügbarkeit und Standardisierung sichert und damit ein modernes diagnostisches Instrument schafft (► **Abb. 1**). Durch die interdisziplinäre Standardisierung der Begriffe und Zuordnungen ist eine breite Anwendbarkeit gesichert [1, 2]. Geringer Aufwand und fehlendes Risiko der Untersuchung erlauben Untersuchungen großer Populationen einerseits und eine breite Anwenderschulung andererseits [3]. Die Kapillarmikroskopie wird inzwischen von der Mehrheit der Rheumatologen und Dermatologen zur Differenzierung regelmäßig benutzt [4–5].

Hierdurch hat das Verfahren in den letzten 15 Jahren eine rasante Dynamik vorgelegt, die von den Autoren regelmäßig in der deutschsprachigen Literatur zusammengefasst wurde [6–14]. Wurden zunächst immer feinere deskriptive Ansätze und

später immer komplexere Scores mit hoher (Veränderungs-) Sensitivität [15–19] entwickelt und validiert, musste im Verlauf erkannt werden, dass diese aufgrund der Inter-Untersuchervariabilität im breiten Ansatz dann doch nicht so praktikabel erscheinen [20–22]. Ein einfaches günstiges Bildgebungsverfahren sollte auch möglichst einfach auszuwerten sein.

„Wann“

Die klassische Indikation zur Kapillarmikroskopie ist das (v. a. neu aufgetretene) Raynaud-Phänomen zu Beginn und auch im Verlauf [23].

Eine normale Kapillardichte (>7/mm) und eine Morphologie mit über 95% Kapillaren mit schmalem Scheitel (Haarnadel oder torquiert) machen eine Kollagenose unwahrscheinlich [24, 25]. Dagegen sind Megakapillare, Kapillarverlust und (viele) Blutungen die am besten reproduzierbaren Veränderungen, bei denen eine Kollagenose, oft eine Systemisklerose (SSc), als Ursache eines sekundären Raynaud-Phänomens wahrscheinlich wird [26] (► **Abb. 2**).



► **Abb. 1** Alltagstaugliche preisgünstige Kapillarmikroskope 1980 (links), 2010 (Mitte) und 2020 (rechts). Die Geräte werden kleiner, die Handlichkeit wird besser, digitale Archivierung wird möglich, in der neuesten Generation kabellos und auf dem Smartphone speicherbar.

Die Empfehlungen für die Verlaufsuntersuchungen bei Raynaud-Phänomen betreffend gibt es Unterschiede nur zum Zeitintervall für Kontrollen. Während M. Cutolo halbjährliche Kontrolluntersuchungen bei allen Betroffenen empfiehlt, „um den Übergang in eine Kollagenose frühzeitig zu erfassen“, erscheint für eine praktikable und ausreichend sichere Abgrenzung des sekundären Raynaud-Syndroms bei unauffälligem Erstbefund eine Kontrolle nach 2 Jahren sinnvoll [27]. Wenn dann weiter keine Auffälligkeiten bestehen, ist die Wahrscheinlichkeit für ein sekundäres Raynaud-Phänomen sehr gering und weitere elektive Kontrollen nach 2 Jahren können entfallen.

Bei auffälliger Kapillarmikroskopie, einem spezifischen Autoantikörperbefund oder einer unerwarteten Verschlechterung im Verlauf sollten längerfristige Kontrollen erfolgen [28].

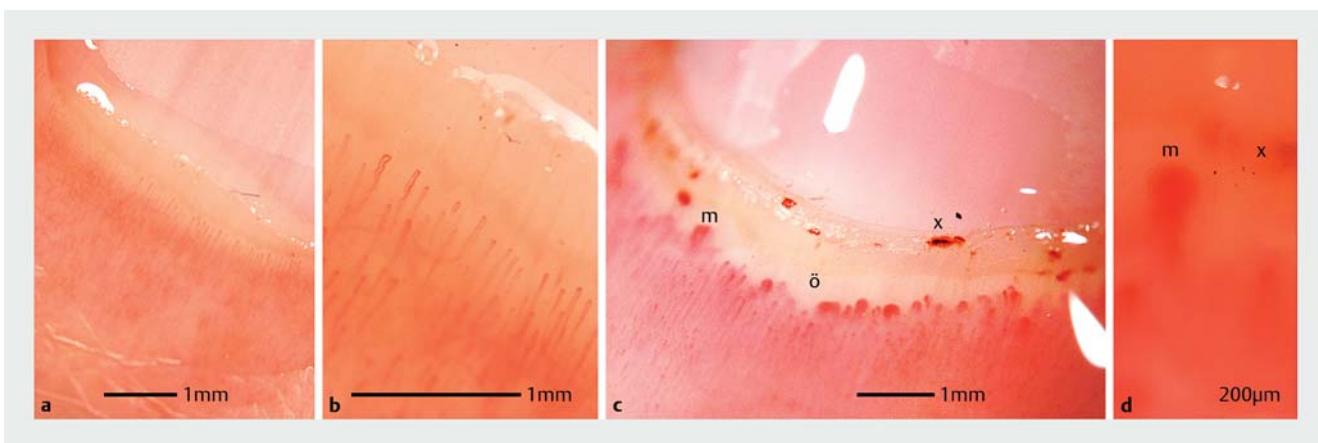
Gesichert und Bestandteil der diagnostischen Kriterien [29] ist der Befund der Kapillarmikroskopie bei Verdacht auf Systemsklerose.

Bei Nachweis von Megakapillaren ist eine frühe Systemsklerose (SSc) wahrscheinlich, insbesondere wenn spezifische Antikörper wie gegen Centromer oder Topoisomerase nachweisbar sind. Hier ist vor klinischer Manifestation eine regelmäßige Kontrolle sinnvoll, da ein Abfall der Kapillardichte prädiktiv für die klinische Manifestation ist. Die Untersuchung ist für den Dermatologen oder Rheumatologen auch dann angezeigt, wenn zunächst innere Organe betroffen sind (Lungenfibrose, pulmonalerterielle Hypertonie, Ösophagusmotilitätsstörung) und auf eine SSc hindeuten, aber an der Haut sonst noch keine Veränderungen die spezifische Zuordnung erlauben – in diesen seltenen, aber schwierigen diagnostischen Fällen kann ein kapillarmikroskopischer Befund eine große Hilfe sein.

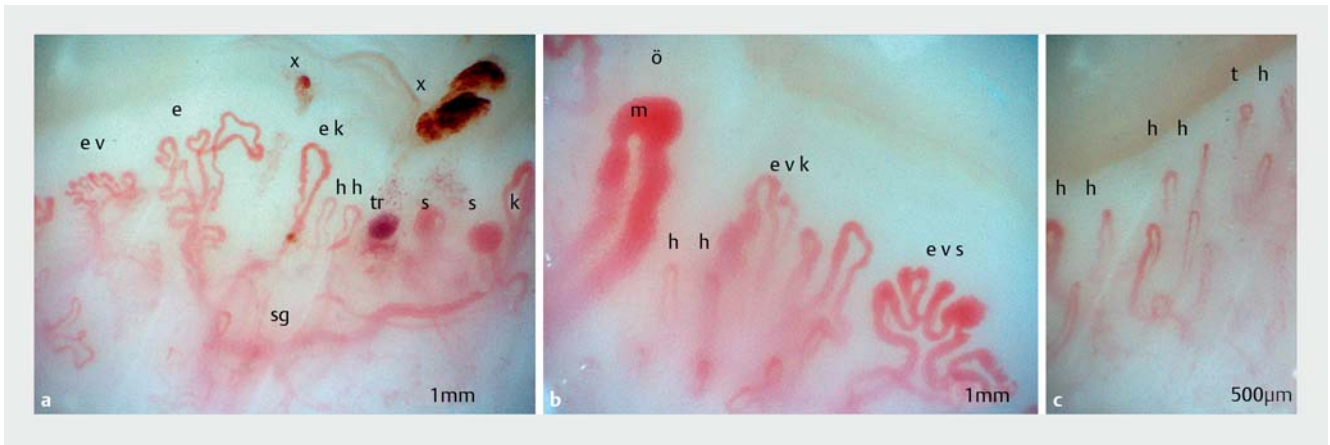
Verlaufsuntersuchungen bei Systemsklerose gewinnen zunehmend an Bedeutung.

Bei manifester Systemsklerose sind jährliche Kontrollen sinnvoll und können bei Verschlechterung (insbesondere abnehmender Kapillardichte oder Verschlechterung des Kapillarmusters) zusätzliche Untersuchungen veranlassen [30].

Um einen prädiktiven Wert zur Vorhersage von digitalen Ulzerationen zu haben (eine die Patienten sehr beeinträchtigende Komplikation), wurde von Sebastiani für deren italienisches Kollektiv ein Faktor (CSURI) entwickelt [16, 17]. Nach Studienlage, aber auch unserer Erfahrung (und genauerer mathematischer Betrachtung der Formel, die der Kapillardichte eine führende Rolle zuweist), ist die relativ einfache Bestimmung der Kapillardichte wohl ausreichend [20, 32]. Die Kapillardichte ist



► **Abb. 2** Kapillarmikroskopischer Normalbefund mit einem Auflichtmikroskop (a und b, 1 mm als schwarzer Balken), es zeigen sich schlanke, überwiegend haarnadelförmige, bisweilen torquierte Kapillaren in regelrechter Dichte mit leicht variabler Füllung. Systemsklerose mit einem Auflichtmikroskop (c, 1 mm als schwarzer Balken und d (200µm Ausschnitt). Es zeigen sich die zahlreichen typischen Scheitelektasien bis zur Megakapillare (m), Blutungen (x), Ödem (ö) und Kapillarverlust mit Dichteminderung. Das typische Muster ist bereits in der Übersicht erkennbar. Hier ist durch das Ödem und die Rarefizierung mit größerer Vergrößerung wenig an zusätzlichen Informationen zu gewinnen.



► **Abb. 3** Kapillarmikroskopische Bilder bei Systemsklerose mit einem Videomikroskop. Die Bilder **a** und **b** entsprechen jeweils 1 mm, **c** 500 µm. Alle Bilder wurden an einem Finger gewonnen, was die Vielfalt der Veränderungen demonstriert und die Wichtigkeit, nicht nur einen Ausschnitt zu beurteilen. Insbesondere Teil **c** aus dem Randbereich zeigt normale Kapillaren in Haarnadelform (h) und Torquierung (t). Abbildung **a** und **b** zeigen quasi alle definierten Veränderungen wie Kaliberschwankung (k), Scheitelektasie (s), Megakapillare (m), Elongation (e), Verzweigung (v), Blutung (x), Ödem (ö), Sludge (sg) und Thrombose (tr).

auch ein guter Prognosemarker für andere Organkomplikationen und die Mortalität [33–35].

Erstaunlicher und erfreulicher Weise tritt nach erfolgreicher Stammzelltransplantation eine „Besserung“ des Kapillarmikroskopie-Befundes auf. Somit kann die Kapillarmikroskopie auch hierfür als ein gut zu beurteilender Verlaufsparemeter genutzt werden [31].

Der Einsatz lohnt auch bei Verdacht auf Kollagenose.

Neben der Systemsklerose zeigen auch andere (floride) Kollagenosen regelhaft kapillarmorphologische Veränderungen, die aber durch eine größere Vielfalt der Veränderungen und Ausprägungen (noch nicht) so gut zu stadienabhängigen, krankheitsspezifischen Mustern abstrahiert werden konnten wie bei der SSc. Aber sie geben Anlass zu einer weiterführenden Diagnostik, während ein kapillarmikroskopischer Normalbefund eine aktive Kollagenose unwahrscheinlich macht [36–39].

Für Verlaufsuntersuchungen bei Kollagenosen gibt es noch keine Evidenz.

Belastbare Daten zur verlässlichen Aktivitätsabschätzung von Kollagenosen mittels Kapillarmikroskopie liegen nicht vor bzw. sind widersprüchlich [37, 38].

„Wie“

Durchführung

Die Kapillarmikroskopie ist eine erlernbare Bildgebung, die einer Lichtquelle, einer Technik zur Vergrößerung (optisch oder digital) und Immersionsöl zur Reduktion der Brechkraft der Haut bedarf.

Moderne Lichtquellen basieren nahezu alle auf der LED-Technologie, was neben der vereinfachten Bauweise den Vorteil des fehlenden Verbrennungsrisikos der heißen Glühdrähte bedingt.

Optische Lupen erlauben eine 10-fache, Dermatoskope eine 10–60-fache und klassische Mikroskope eine bis zu 200-fache Vergrößerung, bei lichtempfindlichen modernen digitalen Bildsensoren sind so hohe Auflösungen möglich, dass diese nochmals eine mehr als 10-fache zusätzliche Vergrößerung generieren können.

Die Kombination der digitalen Möglichkeiten und eine zufriedenstellende Abbildung bieten bereits kleine handliche und kostengünstige Kameras, die über USB-Anschlüsse und zuletzt kabelfrei die Betrachtung und Auswertung am Bildschirm erlauben (► **Abb. 1**).

Wichtig ist eine kalibrierte Skalierung, da die Kapillardichte nur in einem definierten Bereich gemessen verwertbar ist.

Das Dermatoskop hat aufgrund der geringeren Vergrößerung eine geringere Sensitivität für eine Kollagenose (60,2% vs. 81,6%) als die Kapillarmikroskopie (so kann es Kapillarverzweigungen z.B. bei Lupus erythematodes nicht gut sichtbar machen). Sind aber Veränderungen bereits mit dem Dermatoskop sichtbar, ist es hoch wahrscheinlich (Spezifität 92,5%), dass auch eine Erkrankung dahintersteckt. Hingegen zeigen andere Geräte mit höherer Vergrößerung vergleichbare Ergebnisse wie die klassische Kapillarmikroskopie [40].

Untersucht werden sollten alle „langen“ Finger beider Hände [41]. Um Auffälligkeiten nicht zu übersehen, sollten je Finger 4 Abschnitte a 1 mm oder ein Panorama dokumentiert werden (► **Abb. 3**).

„Wofür“

Kapillardichte

Als wesentlichstes prognostisches Kriterium hat sich die Kapillardichte der Nagelfalz herauskristallisiert. Eine normale Kapillardichte geht bei neu aufgetretenem Raynaud-Syndrom mit einem geringen Risiko einer sekundären Genese im Sinne der frühen SSc einher, bei manifester SSc ist eine niedrige Kapillardichte assoziiert mit einem erhöhten Risiko digitaler Ulzeratio-

nen, pulmonalarterieller Hypertonie oder vorzeitigem Tod. Es zeigen sich auch Assoziationen mit anderen Biomarkern [35]. Die Kapillardichte kann sehr an bestimmten Abschnitten der Nagelfalz variieren, sie ist aber dennoch recht übereinstimmend zu bestimmen, wenn man sich auf eine standardisierte Methode einigt [42]. Erste automatisierte Anwendungen wurden beschrieben [43].

Kapillarmorphologie

Waren ursprünglich lediglich haarnadelförmige Kapillaren als „normal“ anzusehen, konnte die eingehendere Untersuchung größerer Populationen auch geringe Abweichungen in der gesunden Bevölkerung dokumentieren. Insbesondere die Torquierung zeigt sich häufig.

Eindeutig pathologisch sind Megakapillaren (mit mehr als 50 µm Durchmesser). Diese sind gut und mit hoher Übereinstimmung identifizierbar. Scheitelektasien können auch bei funktionellen Perfusionsstörungen wie Akrozyanose beobachtet werden, bei Übergang in eine Megakapillare ist aber von einer sekundären Symptomatik im Rahmen einer Kollagenose auszugehen.

Auch Büschelkapillaren sind Ausdruck einer Mikrozirkulationsschädigung, sie sind aber als Neoangiogenese eine sekundäre Reaktion und damit deutlich unspezifischer.

Extrakapilläre Veränderungen

Blutungen aus den Kapillaren sind gut erkennbar und Ausdruck einer akut stattgehabten Kapillarwandschädigung. Sie bieten sich daher gut als Aktivitätsparameter an. Blutungen einzelner Kapillaren treten aber auch nach mechanischer Belastung auf.

Wohin geht die Entwicklung?

Automatisierte Erfassung und Auswertung als Screening für Risiko von Erkrankung, Komplikation und Therapieansprechen bei (allen) Kollagenosen stellen eine realistische Anwendung in fünf Jahren dar [42–45].

Die Kenntnis und Verbreitung der Methode und die frühere Erkennung der Systemsklerose könnte die Prognose der Erkrankung langfristig verbessern.

Die Anwendung der Kapillarmikroskopie bei anderen Erkrankungen mit potenziell mikrovaskulären Veränderungen kann auch hier den diagnostischen Horizont erweitern [46–49].

Interessenkonflikt

Die Autoren sind Mitglied der Arbeitsgruppe Kapillarmikroskopie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und erhalten Vortragshonorare von der Rheumatologischen Fortbildungsakademie GmbH Berlin für Kapillarmikroskopiekurse.

Literatur

- [1] Sander O, Sunderkötter C, Kötter I et al. Kapillarmikroskopie Durchführung und Nomenklatur. *Z Rheumatol* 2010; 69: 253–262
- [2] Klein-Weigel PF, Sunderkötter C, Sander O. Nailfold capillaroscopy microscopy – an interdisciplinary appraisal. *Vasa* 2016; 45: 353–364
- [3] Gutierrez M, Bertolazzi C, Tardella M et al. Interreader reliability in assessment of nailfold capillary abnormalities by beginners: pilot study of an intensive videocapillaroscopy training program. *J Rheumatol* 2012; 39: 1248–1255
- [4] Ingegnoli F, Ughi N, Dinsdale G et al. On behalf of the EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases An international SURvey on non iNvaSive techNiques to assess the mcirculation in patients with RayNaud's phEnomenon (SUNSHINE survey). *Rheumatol Int* 2017; 37: 1879–1890
- [5] Boulon C, Blaise S, Lazareth I et al. Reproducibility of the scleroderma pattern assessed by wide-field capillaroscopy in subjects suffering from Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 2017; 56: 1780–1783
- [6] Sunderkötter C, Riemekasten G. Raynaud-Phänomen in der Dermatologie Teil 1: Pathophysiologie und Diagnostik. *Hautarzt* 2006; 57: 819
- [7] Sander O, Iking-Konert C, Ostendorf B. Taschenatlas Kapillarmikroskopie. 1 Auflage, EX-Mktg-0060-31012008 Freiburg: Actelion; 2008
- [8] Dechant C, Sander O. Kapillarmikroskopie. *Arthritis + Rheuma* 2009; 29: 179–185
- [9] Sander O. Kapillarmikroskopie in Klinik, Praxis und Forschung. *Akt Rheumatol* 2010; 35: 325–329
- [10] Sander O. Was kann die Kapillarmikroskopie leisten? *Internist Prax* 2013; 53: 1–17
- [11] Richter J, Iking-Konert C, Schneider M et al. Kapillarmikroskopie – Ein Update. *Z Rheumatol* 2013; 72: 145–150
- [12] Richter JG, Klein-Weigel P, Brinks R et al. Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Gesunden und Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in der Kapillarmikroskopie. *Z Rheumatol* 2014; 73: 615–622
- [13] Klein-Weigel P, Richter JG, Sander O. Schwerpunktthema II Geschlechtsspezifische Befunde in der Kapillarmikroskopie. *Gefäßmedizin.net* 2015; 11: 11–13
- [14] Sander O, Dechant C, Sunderkötter C et al. Kapillarmikroskopie. *Akt Rheumatol* 2016. doi:10.1055/s-0042-105866
- [15] Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C et al. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 885–887
- [16] 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
- [17] 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
- [18] Sambataro D, Sambataro G, Zaccara E et al. Nailfold videocapillaroscopy micro-haemorrhage and giant capillary counting as an accurate approach for a steady state definition of disease activity in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: 462
- [19] Andracco R, Irace R, Zaccara E et al. The cumulative number of micro-haemorrhages and micro-thromboses in nailfold videocapillaroscopy is a good indicator of disease activity in systemic sclerosis: a validation study of the NEMO score. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 133
- [20] 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
- [21] Paxton D, Pauling JD. Does nailfold capillaroscopy help predict future outcome in systemic sclerosis? A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48: 482–494
- [22] Cutolo M, Melsens K, Herrick AL et al. EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases Reliability of simple capillaroscopic definitions in describing capillary morphology in rheumatic diseases. *Rheumatology* 2018; 57: 757–759

- [23] Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3023–3030
- [24] Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R et al. Improving outcome prediction of systemic sclerosis from isolated Raynaud's phenomenon: role of autoantibodies and nail-fold capillaroscopy. *Rheumatology* 2010; 49: 797–805
- [25] Sander O, Schroeder M, Ostendorf B et al. Capillary Microscopy: A Cross-Sectional Study in the Population. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1615
- [26] Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti 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
- [27] Sander O, Dechant C, Czihal M. Raynaud-Syndrom. *Arthritis + Rheuma* 2018; 38: 195–201
- [28] 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
- [29] 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. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1747–1755
- [30] Dinsdale G, Anniek M, van Roon AM et al. Longitudinal nailfold capillaroscopy tracking of microangiopathic changes in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2018; 57: 1554
- [31] Miniati I, Guiducci S, Conforti ML et al. Autologous stem cell transplantation improves microcirculation in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 94–98
- [32] Cutolo M, Herrick AL, Distler O et al., CAP Study Investigators. Nailfold Videocapillaroscopic Features and Other Clinical Risk Factors for Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: A Multicenter, Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 2527–2539
- [33] Avouac J, Lepri G, Smith V et al. Sequential nailfold videocapillaroscopy examinations have responsiveness to detect organ progression in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 47: 86–94
- [34] Corrado A, Correale M, Mansueto N et al. Nailfold capillaroscopic changes in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Microvasc Res* 2017; 114: 46–51
- [35] Emrani Z, Karbalaie A, Fatemi A et al. Capillary density. An important parameter in nailfold capillaroscopy. *Microvasc Res* 2017; 109: 7–18
- [36] Richter JG, Sander O, Schneider M et al. Diagnostic algorithm for Raynaud's phenomenon and vascular skin lesions in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19: 1087–1095
- [37] Shenavandeh S, Habibi S. Nailfold capillaroscopic changes in patients with systemic lupus erythematosus. Correlations with disease activity, skin manifestation and nephritis. *Lupus* 2017; 26: 959–966
- [38] Cutolo M, Melsens K, Wijnant S et al. Nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus. A systematic review and critical appraisal. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 344–352
- [39] Sebastiani M, Triantafyllias K, Manfredi A et al. Nailfold Capillaroscopy Characteristics of Antisynthetase Syndrome and Possible Clinical Associations: Results of a Multicenter International Study. *J Rheumatol* 2019; 46: 279–284
- [40] Dinsdale G, Peytrignet S, Moore T et al. The assessment of nailfold capillaries: comparison of dermoscopy and nailfold videocapillaroscopy. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 1115–1116
- [41] Dinsdale G, Roberts C, Moore T et al. Nailfold capillaroscopy – how many fingers should be examined to detect abnormality? *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 284–288
- [42] Karbalaie A, Abtahi F, Fatemi A et al. Elliptical broken line method for calculating capillary density in nailfold capillaroscopy: Proposal and evaluation. *Microvasc Res* 2017; 113: 1–8
- [43] Urwin SG, Griffiths B, Allen J et al. Quantification of differences between nailfold capillaroscopy images with a scleroderma pattern and normal pattern using measures of geometric and algorithmic complexity. *Physiol Meas* 2017; 38: N32. doi:10.1088/1361-6579/38/2/N32
- [44] Aguirre J, Hindelang B, Bereznoi A et al. Assessing nailfold microvascular structure with ultra-wideband raster-scan optoacoustic mesoscopy. *Photoacoustics* 2018; 10: 31–37
- [45] Berks M, Dinsdale G, Murray A et al. Automated structure and flow measurement – a promising tool in nailfold capillaroscopy. *Microvasc Res* 2018; 118: 173–177
- [46] Gruartmoner G, Mesquida J, Ince C. Microcirculatory monitoring in septic patients: Where do we stand? *Med Intensiva* 2017; 41: 44–52
- [47] Thevissen K, Gyselaers W. Capillaroscopy in pregnancy. *Expert Rev Med Devices* 2017; 14: 961–967
- [48] Hsu PC, Liao PY, Chang HH et al. Nailfold capillary abnormalities are associated with type 2 diabetes progression and correlated with peripheral neuropathy. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5714
- [49] Sander O, Schwitalla JC, Ringelstein M et al. Capillary Microscopy in Caucasians with Idiopathic Moyamoya Angiopathy. *Microcirculation*, submitted