

Evaluation of cutaneous microcirculation in systemic sclerosis. An update

Współczesne metody oceny mikrokrążenia skórno u pacjentów z twardziną układową

Katarzyna Karina Pawlik, Anna Bohdziewicz, Magdalena Maciejewska, Jefte Prado, Joanna Czuwara, Małgorzata Olszewska, Lidia Rudnicka

Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol Rev 2023, 110, 499–517

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.131385>

ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
Dr Magdalena Maciejewska
Medical University of Warsaw
Warsaw, Poland
E-mail: chrabaszczy.magda@gmail.com

The impairment of the microcirculation is a crucial aspect of systemic sclerosis which manifests as a plethora of vascular abnormalities. This review examines the methods used in the evaluation of the changes to the microcirculation. Nailfold capillaroscopy is the most routinely used technique in the assessment of the microcirculation added to the SSc classification criteria of the American College of Rheumatology (ACR) and European League Against Rheumatism (EULAR). The “fast track algorithm” allows a scleroderma pattern to be distinguished from a non-scleroderma pattern. The algorithm consists of three rules focusing on capillary density and the absence or presence of giant capillaries. Other techniques include laser doppler flowmetry, laser speckle contrast analysis, laser doppler imaging, optical coherence tomography angiography, fluorescence optical imaging, optical near-infrared spectroscopy, ^{99m}Tc-pertechnetate hand perfusion scintigraphy, and thermography. Knowledge of the methods of assessing microcirculation disorders in patients with systemic sclerosis allows for their optimal use.

Key words: systemic sclerosis, capillaroscopy, microcirculation, scleroderma.

STRESZCZENIE

Upośledzenie mikrokrążenia stanowi jedno z głównych zaburzeń w przebiegu twardziny układowej, która objawia się licznymi nieprawidłowościami naczyniowymi. W niniejszym artykule przeglądowym przeanalizowano metody oceny zmian w mikrokrążeniu występujących u pacjentów z twardziną układową. Wśród nich najczęściej wykorzystywaną techniką jest kapilaroskopia wału paznokciowego. Metoda ta jest uwzględniona w wykazie kryteriów klasyfikacyjnych twardziny układowej opracowanych przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (*American College of Rheumatology* – ACR) i Europejską Ligę Przewodniczącą (*European League Against Rheumatism* – EULAR). Tak zwany algorytm szybkiej ścieżki umożliwia odróżnienie wzorca typowego dla twardziny od wzorców charakterystycznych dla schorzeń innych niż twardzina. Algorytm składa się z trzech elementów obejmujących zmiany w gęstości naczyń włosowatych oraz obecność lub brak kapilar olbrzymich (megakapilar). Wśród innych metod stosowanych w ocenie zmian w mikrokrążeniu u pacjentów z twardziną układową

należy wymienić laserową przepływometrię dopplerowską, analizę kontrastu obrazu spekli laserowych, obrazowanie laserowo-dopplerowskie, angiografię optycznej koherentnej tomografii, fluorescencyjne obrazowanie optyczne, spektroskopię optyczną w bliskiej podczerwieni, scyntyografię perfuzyjną naczyń krwionośnych rąk z zastosowaniem nadtechnecjanu (^{99m}Tc) oraz termografię. Dobra znajomość różnych metod oceny zaburzeń mikrokrążenia u pacjentów z twardziną układową umożliwia optymalne wykorzystywanie ich potencjału.

Słowa kluczowe: twardzina układowa, kapilaroskopia, mikrokrążenie, sklerodermia.

INTRODUCTION

Systemic sclerosis (SSc) is primarily defined by the presence of vasculopathy as well as uncontrolled fibrosis of both the skin and internal organs [1]. Microangiopathy and Raynaud's phenomenon are distinctive characteristics that are present in almost all patients, even in the early stages of the disease [2, 3]. The vascular changes, comprising of both structural and functional defects in the microcirculation, play a key role not only in diagnosis but also in the prognosis and treatment response. In recent years, significant advancements have been made in the early diagnosis of the disease, as evidenced by the discovery of numerous SSc-specific autoantibodies through advanced immunodiagnosics. Despite these achievements, there is still a pressing need to identify biomarkers and prognostic indicators in SSc. This is essential not only for early identification of patients at risk for specific internal organ manifestations but also to predict the progression of disease complications [4–6].

Microvascular aberrations are observed in a variety of other connective tissue diseases such as dermatomyositis, systemic lupus erythematosus (SLE), or overlap syndromes. Some non-rheumatic diseases such as diabetes mellitus or arterial hypertension may also be characterized by the presence of microvascular abnormalities. Nevertheless, the changes in the cutaneous microcirculation pertaining to SSc are specific and recognized as diagnostic indicators of the condition in clinical settings [7].

This review will provide a broad overview of the various non-invasive imaging methods that afford unique insights into the pathophysiology of said vasculature during the course of the disease. These aforementioned techniques are as follows: nailfold capillaroscopy (NFC), laser Doppler flowmetry (LDF), laser speckle contrast analysis (LASCA), laser Doppler imaging (LDI), optical coherence to-

WPROWADZENIE

Twardzina układowa (*systemic sclerosis* – SSc) charakteryzuje się obecnością waskulopatii oraz postępującego w niekontrolowany sposób włóknienia skóry i narządów wewnętrznych [1]. Do charakterystycznych cech SSc, które występują u niemal wszystkich pacjentów, nawet we wczesnych stadiach choroby, należy mikroangiopatia i objaw Raynauda [2, 3]. Zmiany naczyniowe, obejmujące zarówno nieprawidłowości strukturalne, jak i czynnościowe w mikrokrążeniu, odgrywają kluczową rolę nie tylko w diagnostyce, lecz także w ocenie rokowania i odpowiedzi na leczenie. W ostatnich latach poczyniono znaczne postępy we wczesnym rozpoznawaniu choroby dzięki zaawansowanym narzędziom immunodiagnostycznym bazującym na odkryciu licznych autoprzeciwciał swoistych dla SSc. Pomimo tych osiągnięć nadal istnieje pilna potrzeba opracowania biomarkerów i wskaźników prognostycznych w SSc. Ma to kluczowe znaczenie nie tylko dla wczesnego wykrywania pacjentów zagrożonych wystąpieniem określonych objawów w obrębie narządów wewnętrznych, lecz także dla przewidywania progresji powikłań [4–6].

Nieprawidłowości mikronaczyniowe są obserwowane w wielu innych chorobach tkanki łącznej, do których należą m.in. zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE) oraz zespoły nakładania. Także w przebiegu niektórych chorób innych niż układowe choroby tkanki łącznej, takich jak cukrzyca lub nadciśnienie tętnicze, mogą występować zaburzenia w mikrokrążeniu. Niemniej zmiany w mikrokrążeniu skórny związane z SSc mają swoisty charakter i są uznawane za diagnostyczne wskaźniki choroby w warunkach klinicznych [7].

W niniejszym artykule przedstawiono kompleksowy przegląd dostępnych nieinwazyjnych metod obrazowania, które dają istotny wgląd w patofizjologię układu naczyniowego w przebiegu SSc. Do metod wykorzystywanych w ocenie zmian w mikrokrążeniu u pacjentów z SSc należą: kapilaroskopia wału paznokciowego (*na-*

mography angiography (OCTA), fluorescence optical imaging (FOI), optical near-infrared spectroscopy (NIRS), ^{99m}Tc-pertechnetate hand perfusion scintigraphy, and thermography. Additionally, the development of new therapeutic agents along with the need to assess the effectiveness of these methods in preventing and treating skin and vascular complications in SSc makes analyzing and searching for new non-invasive imaging methods even

ilfold capillaroscopy – NFC), laserowa przepływometria dopplerowska (*laser Doppler flowmetry* – LDF), analiza kontrastu obrazu spekli laserowych (*laser speckle contrast analysis* – LASCA), obrazowanie laserowo-dopplerowskie (*laser Doppler imaging* – LDI), angiografia optycznej koherentnej tomografii (*optical coherence tomography angiography* – OCTA), fluorescencyjne obrazowanie optyczne (*fluorescence optical imaging* – FOI), spektroskopia optyczna w bliskiej podczerwieni (*optical near-infrared spectroscopy* – NIRS), scyntygrafia perfuzyjna naczyń krwio-

Table 1. Advantages and disadvantages of each imaging method

Tabela 1. Wady i zalety każdej z metod obrazowania

Method of imaging/ Metoda obrazowania	Advantages/Zalety	Disadvantages/Wady
Naifold capillaroscopy (NFC)/Kapilaroskopia wału paznokciowego (NFC)	Non-invasive/Metoda nieinwazyjna "Screening tool" ("Fast track algorithm")/ „Narzędzie przesiewowe" („algorytm szybkiej ścieżki") The wide range of available devices/ Szeroki zakres dostępnych urządzeń Monitoring of disease progression and treatment response/ Monitorowanie progresji choroby i odpowiedzi na leczenie Facilitates the organization of big trials/ Ułatwia przeprowadzanie badań na większą skalę	Usually based on qualitative or semi-quantitative analysis/Bazuje zazwyczaj na analizie jakościowej lub półilościowej
Laser doppler flowmetry (LDF)/Laserowa przepływometria dopplerowska (LDF)	Non-invasive/Metoda nieinwazyjna Continuous, real-time flow assessment/ Ciągła ocena przepływu w czasie rzeczywistym Excellent resolution (LDF > LSCI > LDI)/ Doskonała rozdzielczość (LDF > LSCI > LDI)	The limited scan area/Ograniczony obszar badania The high variability between measurements (LDF using a single point or vessel for analysis)/Duża zmienność między pomiarami (analiza jednego punktu pomiarowego lub naczynia)
Laser doppler imaging (LDI)/Obrazowanie laserowo-dopplerowskie (LDI)	Non-invasive/Metoda nieinwazyjna Continuous, real-time flow assessment/ Ciągła ocena przepływu w czasie rzeczywistym The wide field-of-view/Szerokie pole widzenia	The limited resolution (LDF > LSCI > LDI)/ Ograniczona rozdzielczość (LDF > LSCI > LDI)
Laser speckle contrast imaging (LSCI)/ Obrazowanie kontrastu spekli laserowych (LSCI)	Non-invasive/Metoda nieinwazyjna Continuous, real-time flow assessment/ Ciągła ocena przepływu w czasie rzeczywistym Non-contact, dynamic evaluation of tissue perfusion/ Bezkontaktowa, dynamiczna ocena ukrwienia tkanek The high resolution (LDF > LSCI > LDI)/ Wysoka rozdzielczość (LDF > LSCI > LDI) The wide field-of-view/Szerokie pole widzenia The high reproducibility/Wysoki stopień odtwarzalności	Lacks the resolution required for rigorous microvessel morphological analyses/Brak rozdzielczości wymaganej do precyzyjnej analizy morfologicznej mikrokrążenia Problematic reproducibility in areas of low blood flow/Problemy z odtwarzalnością w obszarach niskiego przepływu krwi
Laser speckle contrast analysis (LASCA)/Analiza kontrastu obrazu spekli laserowych (LASCA)	Non-invasive/Metoda nieinwazyjna The high spatial and temporal resolution (LASCA > LDF)/ Wysoka rozdzielczość przestrzenna i czasowa (LASCA > LDF) The short duration of imaging/Krótki czas obrazowania The high reproducibility/Wysoki stopień odtwarzalności	The low availability/Niski stopień dostępności
Optical coherence tomography angiography (OCTA)/Angiografia optycznej koherentnej tomografii (OCTA)	Evaluation of perfusion/Ocena ukrwienia Non-invasive/Metoda nieinwazyjna Real-time, high-quality images/Wysokiej jakości obrazy otrzymywane w czasie rzeczywistym Easy to perform/Metoda prosta w zastosowaniu	Assessment of ocular circulation only/ Wyłącznie do oceny krążenia ocznego
Fluorescence optical imaging (FOI)/ Fluorescencyjne obrazowanie optyczne (FOI)	Quick examination time/Krótki czas badania Possibility of remote evaluation/Możliwość oceny zdalnej Therapy monitoring/Monitorowanie leczenia Combined with naifold capillaroscopy and color Doppler ultrasonography (CDUS)- prediction of digital ulcer development throughout/W skojarzeniu z kapilaroskopią wału paznokciowego i kolorową ultrasonografią dopplerowską (CDUS) – prognozowanie ryzyka owrzodzeń palców w okresie choroby	Invasive/Metoda inwazyjna The possibility of an allergic reaction to the ICG solution/Możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na roztwór ICG Kidney and liver function should usually be within normal limits and hyperthyroidism must be excluded/Czynność nerek i wątroby powinna mieścić się w granicach normy; należy wykluczyć nadczynność tarczycy

Table 1. Cont.

Tabela 1. Cd.

Method of imaging/ Metoda obrazowania	Advantages/Zalety	Disadvantages/Wady
Near-infrared spectroscopy (NIRS)/ Spektroskopia w bliskiej podczerwieni (NIRS)	Non-invasive/Metoda nieinwazyjna Ability to track dynamic changes/Możliwość dynamicznego śledzenia zmian Imaging large sections of tissue/Obrazowanie dużych fragmentów tkanek Possibly reflect treatment-induced changes/Prawdopodobnie możliwość oceny zmian wywołanych leczeniem	NIR spectroscopic camera required/ Wymagana kamera do spektroskopii NIR High cost/Wysoki koszt Instrument size/Wielkość urządzenia
^{99m} Tc pertechnetate hand perfusion scintigraphy (99mTc-pertechnetate HPS)/ Scyntygrafia perfuzyjna naczyń krwionośnych rąk z zastosowaniem nadtechnecjanu (^{99m} Tc) (HPS z nadtechnecjanem ^{99m} Tc)	Quick examination time/Krótki czas badania Dynamic and static evaluation/Ocena dynamiczna i statyczna	^{99m} Tc-pertechnetate and gamma camera required/Wymagana kamera scyntygraficzna i nadtechnecjan (^{99m} Tc) Use of radioactivity/Wykorzystanie promieniowania radioaktywnego
Thermography/ Termografia	Monitoring of treatment response/Monitorowanie odpowiedzi na leczenie Easy to perform (studies on mobile version are ongoing)/ Metoda prosta w stosowaniu (trwają badania nad wersją mobilną) Non-invasive/Metoda nieinwazyjna Portable/Urządzenie przenośne Painless/Metoda bezbolesna Cost-effective/Metoda ekonomiczna Completely safe and uses no radiation/Pelne bezpieczeństwo, bez użycia promieniowania	Interpretation of the results requires certain experience and knowledge /Interpretacja wyników wymaga pewnego doświadczenia i wiedzy

more crucial [8]. Advantages and disadvantages of each imaging method are summarized in table 1.

This article reviews different techniques employed in the microvascular evaluation of SSc, emphasizing their use in the timely detection of the disease and forecasting its progression. To gather relevant literature published between January 2013 and October 2022, a PubMed search was carried out utilizing the key words “microcirculation” and “capillaroscopy.” Additional articles were sought by examining the reference lists of the identified articles.

NAILFOLD CAPILLAROSCOPY

Nailfold capillaroscopy (NFC) is a non-invasive, accessible, and cost-effective technique which allows assessment of the microcirculation in vital tissue. NFC has been incorporated into the classification criteria of SSc in both the American College of Rheumatology (ACR) and European League Against Rheumatism (EULAR) [9]. Numerous devices that use optical magnification have been devised for the purpose of inspecting nailfold capillaries i.e. the stereomicroscope, dermatoscope, digital videocapillaroscope, and even smartphone devices. The videocapillaroscope is highly recommended as it offers several advantages, including superior image quality and enhanced software for image processing and measurements [10]. Moreover, videocapillaroscopy is the

nośnych rąk z zastosowaniem nadtechnecjanu (^{99m}Tc) oraz termografia. W związku z opracowywaniem nowych środków terapeutycznych i koniecznością oceny ich skuteczności w profilaktyce oraz leczeniu powikłań skórnych i naczyniowych w przebiegu SSc analiza i poszukiwanie nowych nieinwazyjnych metod obrazowania nabiera jeszcze bardziej istotnego znaczenia [8]. Zalety i wady poszczególnych metod obrazowania przedstawiono w tabeli 1.

W pracy dokonano przeglądu technik stosowanych w ocenie mikrokrążenia u pacjentów z SSc wraz ze wskazaniem ich przydatności pod względem szybkiego wykrywania choroby i przewidywania progresji. W tym celu zebrano przedmiotowe publikacje z okresu od stycznia 2013 do października 2022 roku. Przeszukano bazę danych PubMed przy zastosowaniu słów kluczowych „microcirculation” („mikrokrążenie”) i “capillaroscopy” („kapilaroskopia”). Dodatkowe artykuły pozyskano po przejrzaniu wykazów bibliografii zawartych we wcześniej wyszukanych publikacjach.

KAPILAROSKOPIA NACZYŃ WAŁU PAZNOKCIOWEGO

Kapilaroskopia wału paznokciowego (*nailfold capillaroscopy* – NFC) jest nieinwazyjną, łatwo dostępną i ekonomiczną metodą badania mikrokrążenia w żywych tkankach. Badanie NFC zostało włączone do kryteriów

most common technique employed by European medical professionals specializing in SSc [11].

The observed changes in capillaroscopy concurrent with the duration of the disease seem to be a logical consequence of the progression of microvascular injury. A current and widely used classification schema of capillaroscopic changes in SSc developed by Cutolo *et al.* consists of three phases: early, active and late (fig. 1). In the early phase, the capillary architecture is maintained with no apparent loss of capillaries and only a small number of enlarged capillaries and microhemorrhages are observed. In contrast, the active phase is characterized by a slightly disorganized capillary architecture with multiple enlarged capillaries and microhemorrhages. Additionally, moderate capillary loss and a few ramified capillaries may also be observed. Finally, the late phase is defined by a severe disturbance in the capillary architecture with almost no enlarged capillaries and microhemorrhages present. Moreover, there is significant capillary loss with avascularization as well as a high number of ramified capillaries undergoing neoangiogenesis [12, 13]. Recently, efforts have been made to create a fast and reliable diagnostic tool that would aid in differentiating a “non-scleroderma pattern” from a “scleroderma pattern” on capillaroscopic images. Smith *et al.* may be at the forefront of developing such a tool as their “fast track algorithm” revealed perfect reliability during the 8th EULAR course on capillaroscopy in rheumatic diseases in Genoa and was further externally validated at the 8th EUSTAR course on SSc in Nijmegen [9]. This algorithm is composed of three guidelines. The first guideline states that if there are seven or more capillaries present along with an absence of giant capillaries, the capillaroscopic image can be classified as a “non-scleroderma pattern (category 1)”. The second guideline stipulates that if giant capillaries are observed or if the capillary density has decreased to three or fewer capillaries which are abnormally shaped (otherwise known as a “late” scleroderma pattern), the capillaroscopic image may be classified as a “scleroderma pattern (category 2)”. The third guideline clarifies that if the image does not satisfy the criteria of either of the first two rules, the image reflects a non-scleroderma pattern (category 1) and may be classified as such by the specialist performing the capillaroscopy.

Another diagnostic tool of note is the capillaroscopic skin ulcer risk index (CSURI) which was developed for the purpose of identifying patients who are at risk of developing digital ulcers (DUs). The CSURI is based on several factors, including the number of capillaries in the distal nailfold capillary row, the number of megacapillaries, and the maximum diameter of the megacapillaries observed through capillaroscopic evaluation. However, recent studies have called into question the reliability of the prognostic value of the CSURI due to potential

klasyfikacji SSc w wytycznych opracowanych przez zarówno ACR, jak i EULAR [9]. Dostępnych jest wiele urządzeń umożliwiających powiększenie obrazu kapilaroskopowego w obrębie wału paznokciowego, m.in. mikroskop stereoskopowy, dermatoskop, wideokapilaroskop cyfrowy, a także smartfon. Zdecydowanie zaleca się korzystanie z wideokapilaroskopu z uwagi na liczne zalety tego urządzenia, m.in. doskonałą jakość obrazu i zaawansowane oprogramowanie do pomiarów i przetwarzania obrazu [10]. Warto podkreślić, że wideokapilaroskopia jest techniką najczęściej wykorzystywaną przez europejskich lekarzy specjalizujących się w leczeniu SSc [11].

Zmiany w obrazie kapilaroskopowym obserwowane u pacjentów wraz z postępem choroby wydają się logicznym skutkiem progresji uszkodzeń mikronaczyniowych. Najnowszy, powszechnie stosowany schemat klasyfikacji zmian kapilaroskopowych w przebiegu SSc zaproponowany przez Cutolo i wsp. obejmuje trzy fazy: wczesną, aktywną i późną (ryc. 1.). W fazie wczesnej zachowana jest prawidłowa architektura naczyń włosowatych, bez widocznej utraty kapilar. Obserwuje się jedynie niewielką liczbę powiększonych kapilar oraz mikrowybroczyn. Faza aktywna charakteryzuje się nieznaczną dezorganizacją architektury naczyń włosowatych, obecnością licznych powiększonych kapilar i mikrowybroczyn. Oprócz tego widoczna jest umiarkowana utrata naczyń włosowatych i nieliczne rozgałęzione kapilary. Fazę późną cechuje nasilone zaburzenie architektury naczyń włosowatych i niemal całkowity brak powiększonych kapilar i mikrowybroczyn. Obserwowana jest także znamienna utrata kapilar wraz z powstawaniem pól beznaczyniowych oraz liczne rozgałęzione kapilary objęte procesem neoangiogenezy [12, 13]. Ostatnio podejmowane są działania ukierunkowane na stworzenie szybkiego i niezawodnego narzędzia diagnostycznego, które byłoby przydatne w różnicowaniu „wzorca twardzinowego” i „wzorca nietwardzinowego” w obrazach kapilaroskopowych. Wydaje się, że prekursorami w opracowywaniu takiego narzędzia są Smith i wsp. Zaproponowany przez tych autorów „algorytm szybkiej ścieżki” wykazał doskonałą skuteczność podczas 8. kursu EULAR poświęconego stosowaniu kapilaroskopii w chorobach reumatycznych w Genui, a następnie został poddany walidacji zewnętrznej podczas 8. kursu EUSTAR dotyczącego SSc w Nijmegen [9]. Algorytm składa się z trzech reguł. Zgodnie z pierwszą z nich, jeśli widocznych jest co najmniej 7 kapilar oraz nie ma megakapilar, obraz kapilaroskopowy można zaklasyfikować jako „wzorec nietwardzinowy (kategorii 1)”. Druga z reguł stanowi, że obecność megakapilar lub zmniejszenie gęstości naczyń włosowatych do maksymalnie 3 kapilar o nieprawidłowym kształcie (określane także jako „późny” wzorec twardzinowy)

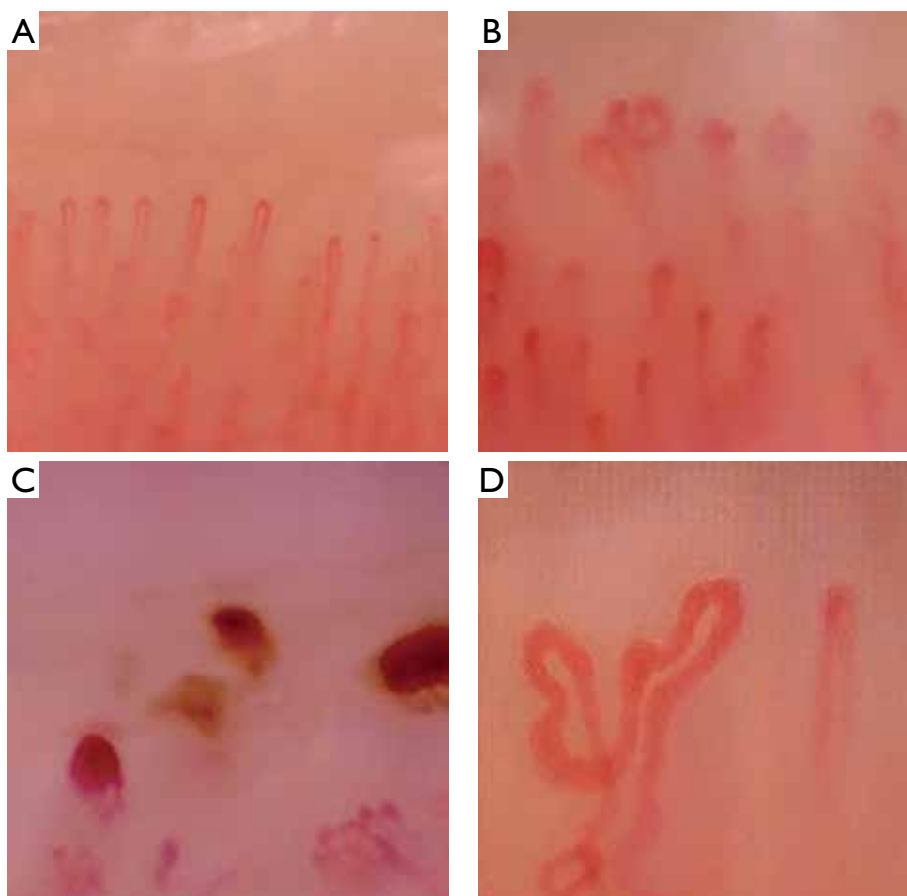


Figure 1. Nailfold videocapillaroscopy (220×) patterns of microangiopathy. **A** – Typical; capillaroscopic features: density – within normal range, 8 capillaries in 1 linear mm; dimension – within normal limits; morphology – normal capillary shapes; hemorrhages – none present. **B** – Early stage; capillaroscopic features: density – reduced, 7 capillaries in 1 linear mm; dimension – presence of giants (uniform enlargement of all three limbs of the capillary with a diameter $\geq 50 \mu\text{m}$); morphology – capillaries shaped like hairpins; hemorrhages – none present. **C** – Active stage; capillaroscopic features: density – further reduced, 4 capillaries in 1 linear mm; dimension – presence of giants (uniform enlargement of all three limbs of the capillary with a diameter $\geq 50 \mu\text{m}$); morphology – abnormally shaped capillaries present; hemorrhages – present. **D** – Late stage; capillaroscopic features: density – significantly reduced, 2 capillaries in 1 linear mm; dimension – not measured due to presence of abnormal shape; morphology – abnormally shaped capillaries present; hemorrhages – none present.

Rycina 1. Wideokapilaroskopia wału paznokciowego (220×) – wzorce mikroangiopatii. **A** – Prawidłowy; cechy kapilaroskopowe: gęstość – w granicach normy, 8 kapilar na obszarze o długości 1 mm; wielkość – w granicach normy; morfologia – prawidłowy kształt kapilar; wybroczyny – nieobecne. **B** – Wczesna faza; cechy kapilaroskopowe: gęstość – zredukowana, 7 kapilar na obszarze o długości 1 mm; wielkość – obecność megakapilar (jednolite powiększenie wszystkich trzech ramion naczynia włosowatego o średnicy $\geq 50 \mu\text{m}$); morfologia – kapilary w kształcie spinek do włosów; wybroczyny – nieobecne. **C** – Faza aktywna; cechy kapilaroskopowe: gęstość – bardziej zredukowana, 4 kapilary na obszarze o długości 1 mm; wielkość – obecność megakapilar (jednolite powiększenie wszystkich trzech ramion naczynia włosowatego o średnicy $\geq 50 \mu\text{m}$); morfologia – obecne nieprawidłowo ukształtowane naczynia włosowate; wybroczyny – obecne. **D** – Faza późna; cechy kapilaroskopowe: gęstość – istotnie zredukowana, 2 kapilary na obszarze o długości 1 mm; wielkość – niezmierną z powodu nieprawidłowego kształtu; morfologia – obecne nieprawidłowo ukształtowane naczynia włosowate; wybroczyny – nieobecne.

biases related to the study and its methods of statistical analysis [14].

Nailfold videocapillaroscopy has the potential to be a promising tool in tracking organ involvement in SSc. According to a recent study, a normal capillary density was linked to a lower incidence of new severe overall organ involvement and progression. However, further investigation is certainly required. Despite involving tertiary centers that follow a standardized patient protocol, the researchers lacked the means to detect associations with infrequent severe organ involvement and progression [15].

składa się na „wzorec twardzinowy (kategorii 2)”. Zgodnie z trzecią regułą, jeżeli obraz nie spełnia kryteriów ujętych w żadnej z dwóch pierwszych kategorii, stanowi „wzorec nietwardzinowy (kategorii 1)” i może zostać zaklasyfikowany do tej kategorii przez specjalistę wykonującego badanie kapilaroskopowe.

Innym wartym wzmianki narzędziem diagnostycznym jest kapilaroskopowy indeks ryzyka owrzodzeń skóry (*capillaroscopic skin ulcer risk index* – CSURI) opracowany w celu identyfikacji pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzeń palców. Wartość CSURI obliczana jest na podstawie kilku czyn-

A significant amount of research on nailfold capillaroscopy relies on subjective assessments and is therefore qualitative or semi-quantitative. The development of tools based on quantitative analysis helps capillaroscopy achieve its full potential, especially regarding disease monitoring and treatment response. Elimination of the subjectivity associated with the interpretation of nailfold capillaroscopy images is accomplished by performing an automated analysis. Many investigators have reported studies aiming to automate or semi-automate the analysis (via automated or semi-automated systems) of nailfold capillaroscopic images in patients with various diseases including hypertension or diabetes [16]. One of these systems is automated software to count the nailfold capillary number (AUTOCAP), which can count the number of capillaries in the nailfold area. The software produces results for the vessel density of a specific manually selected region which are consistent with those of experts [17]. Another system worth mentioning is the Manchester system. This is a fully automated system based on a systematic evaluation approach that involves structural measurements including capillary density and mean capillary width. According to the study, in which 455 images were analyzed via capillaroscopy, this system can identify and pinpoint capillaries with a capacity similar to that of human experts. Furthermore, when analyzing vessels, it reveals statistically significant differences between patients with primary Raynaud's phenomenon, and those with severe SSc [18].

Through objective assessment of the same section of nailfold at each visit, automation could serve to simplify multicenter randomized controlled trials (which involve capillaroscopic parameters as outcome measures) as well as "big data" cross-sectional and longitudinal studies in a great number of patients. Consequently, capillaroscopy might become a long-awaited, non-invasive and highly accurate prognosticator of disease progression and of treatment response. It is important to stress that quantitative analysis cannot fully replace qualitative analysis as there are certain parameters, such as bleeding, which necessitate a qualitative evaluation. While quantitative methods can provide precise numerical data, there are some elements of a situation or phenomenon that require a more subjective, qualitative assessment. Therefore, both quantitative and qualitative analyses are necessary for a comprehensive understanding of a given issue [16].

LASER DOPPLER FLOWMETRY (LDF), LASER DOPPLER IMAGING (LDI) AND LASER SPECKLE CONTRAST IMAGING (LSCI)

Laser Doppler flowmetry (LDF), laser Doppler imaging (LDI), and laser speckle contrast imaging (LSCI)

ników: liczby kapilar w dystalnym rzędzie w obrębie wału paznokciowego oraz liczby i najszerszego wymiaru megakapilar w ocenie kapilaroskopowej. W niedawnych badaniach autorzy zakwestionowali jednak wartość prognostyczną indeksu CSURI ze względu na ryzyko błędów związanych z samym badaniem oraz stosowanymi metodami analizy statystycznej [14].

Wideokapilaroskopia wału paznokciowego może być obiecującym narzędziem oceny zajęcia narządów w SSc. W jednym z ostatnio przeprowadzonych badań stwierdzono związek między prawidłową gęstością kapilar a niższą częstością zajmowania nowych narządów o ciężkim przebiegu oraz progresji choroby. Potrzebne są jednak dalsze badania nad tą zależnością. Pomimo włączenia ośrodków o III stopniu referencyjności, które stosują ustandaryzowany protokół pacjenta, badaczom brakowało narzędzi do wykrywania powiązań z rzadko występującym ciężkim zajęciem narządów i progresją [15].

Znaczna część badań z wykorzystaniem kapilaroskopii wału paznokciowego opiera się na subiektywnych ocenach, a w związku z tym ma charakter półilościowy lub jakościowy. Opracowanie narzędzi opartych na analizie ilościowej przyczynia się do osiągnięcia pełnego potencjału kapilaroskopii, zwłaszcza pod względem skuteczności monitorowania choroby i odpowiedzi na leczenie. Wyeliminowanie subiektywności związanej z interpretacją obrazów uzyskiwanych metodą kapilaroskopii wału paznokciowego jest możliwe dzięki automatyzacji analiz. W licznych publikacjach opisano badania z wykorzystaniem automatycznych lub półautomatycznych analiz obrazów kapilaroskopowych (wykonywanych za pomocą systemów zautomatyzowanych lub półautomatycznych) u pacjentów z różnymi chorobami, m.in. nadciśnieniem tętniczym lub cukrzycą [16]. Jednym z takich rozwiązań jest zautomatyzowane oprogramowanie do zliczania liczby kapilar w obrębie wału paznokciowego (AUTOCAP). Oprogramowanie analizuje gęstość naczyń w określonym, ręcznie wybranym obszarze, a uzyskiwane wyniki są spójne z oceną specjalistów [17]. Innym wartym wzmianki rozwiązaniem jest system Manchester. Jest to w pełni zautomatyzowany system oparty na systematycznym podejściu do oceny, który umożliwia analizy strukturalne, m.in. pomiar gęstości i średniej szerokości kapilar. Według badania, w którym przeglądowi poddano łącznie 455 obrazów kapilaroskopowych, system identyfikuje i oznacza kapilary ze skutecznością zbliżoną do ludzkich ekspertów. Oprócz tego analiza naczyń krwionośnych ujawnia statystycznie istotne różnice pomiędzy pacjentami z pierwotnym objawem Raynauda a pacjentami z SSc o ciężkim przebiegu [18].

Dzięki obiektywnej ocenie tego samego fragmentu wału paznokciowego podczas każdej wizyty automatyzacja może upraszczać przebieg wieloośrodkowych

are laser-derived, non-invasive methods designed to measure endothelial function [19]. The methods serve to evaluate perfusion based on the effect that movement of red blood cells in the skin have on the light that is reflected back. LDF typically quantifies a limited area and has faced poor reproducibility due to the spatial heterogeneity of blood flow in the living tissue. Despite this, excellent temporal resolution when capturing real-time changes in perfusion following provocation seems to be an advantage of LDF [20]. In contrast, LDI involves perfusion mapping of areas using a line scanning laser that provides a large surface area measurement at the expense of temporal resolution [21]. LSCI integrates the advantages of both LDF and LDI with the use of a divergent laser to provide real-time full-field evaluation of blood flow [20].

LASER DOPPLER FLOWMETRY (LDF)

The main aim of a study, which enrolled 27 SSc patients and 27 healthy individuals, was to ascertain the suitability of LDF in assessing the perfusion of the cutaneous microcirculation in the distal parts of the upper extremities. The study did not reveal any differences in the cutaneous microcirculation between the groups at rest, indicating that the microcirculation perfusion value determined at rest is not a viable method to assess the degree of lesion development on the capillary level. In contrast, the flow challenge tests (the reactive hyperaemia test/RHT and the thermal stimulation test/TST) identified a regular microcirculatory response only in healthy participants, while disturbed skin microcirculatory responses were noticed in SSc patients. Differences between groups were statistically significant ($p < 0.05$). According to the study, precise measurements of cutaneous perfusion values in patients with SSc should be performed using microcirculation challenge tests [22]. The study used LDF to evaluate skin microcirculation in 24 patients with SSc associated with Raynaud's phenomenon (RP) and in 16 healthy participants. Data acquired from challenge tests (heating test and occlusive test) showed notably impaired axon reflex vasoregulation and nitric oxide response at baseline in SSc patients compared to healthy controls. The main aim of the study was to evaluate short- and medium-term hemodynamic effects of iloprost in patients with RP associated with SSc. The results suggest that LDF with the resting flow and stress measurements may be used to assess therapeutic effects in further studies of iloprost therapy [23]. Additionally, a 67-year-old male patient's case demonstrated discordance between macrovascular disease and the baseline blood flow in the microcirculation, highlighting the necessity of a cold immersion test to accurately assess the

randomizowanych badań kontrolowanych (w których parametry kapilaroskopowe stanowią miary wyników), a także analizę „big data” pochodzących z badań przekrojowych i podłużnych obejmujących dużą liczbę pacjentów. Dzięki temu kapilaroskopia może stać się długo oczekiwanym, nieinwazyjnym i bardzo dokładnym predyktorem progresji choroby i odpowiedzi na leczenie. Trzeba przy tym podkreślić, że analiza ilościowa nie może w pełni zastąpić analizy jakościowej, ponieważ określone parametry, np. krwawienie, wymagają oceny pod względem jakościowym. Mimo że metody ilościowe mogą dostarczać precyzyjnych danych liczbowych, istnieją pewne elementy sytuacji lub zjawisk, których analiza musi uwzględniać bardziej subiektywną ocenę cech jakościowych. Należy zatem uznać, że do kompleksowego zgłębienia danego zagadnienia niezbędne są metody zarówno ilościowe, jak i jakościowe [16].

LASEROWA PRZEPIYWOMETRIA DOPPLEROWSKA (LDF), OBRAZOWANIE LASEROWO-DOPPLEROWSKIE (LDI) I OBRAZOWANIE KONTRASTU SPEKLI LASEROWYCH (LSCI)

Laserowa przepływometria dopplerowska (LDF), obrazowanie laserowo-dopplerowskie (LDI) i obrazowanie kontrastu spekli laserowych (LSCI) są laserowymi, nieinwazyjnymi metodami pomiaru czynności śródbłonna [19]. Metody te umożliwiają ocenę perfuzji na podstawie odbicia światła pod wpływem ruchu czerwonych krwinek w skórze. LDF jest metodą wykorzystywaną głównie w analizie ilościowej ograniczonego obszaru. Charakteryzuje się jednak niską odtwarzalnością ze względu na przestrzenną niejednorodność przepływu krwi w żywej tkance. Zaletą LDF jest doskonała rozdzielczość czasowa przy rejestrowaniu zmian perfuzji w czasie rzeczywistym po teście prowokacyjnym [20]. LDI polega natomiast na mapowaniu perfuzji obszarów za pomocą lasera o wąskim paśmie, co umożliwia pomiar dużej powierzchni kosztem rozdzielczości czasowej [21]. LSCI łączy zalety LDF i LDI, wykorzystując rozbieżną wiązkę światła lasera, która pozwala na ocenę przepływu krwi w pełnym polu widzenia w czasie rzeczywistym [20].

LASEROWA PRZEPIYWOMETRIA DOPPLEROWSKA (LDF)

Głównym celem badania, do którego włączono 27 pacjentów z SSc i 27 zdrowych osób, była analiza przydatności LDF w ocenie perfuzji mikrokrążenia skórniego w dystalnych odcinkach kończyn górnych [22]. Badanie nie wykazało różnic w mikrokrążeniu

dynamic changes and slow recovery of blood flow in patients with SSc [24].

LASER DOPPLER IMAGING (LDI)

A recent study aimed to investigate the dynamic changes that cold stimulation would have on the digital cutaneous microvascular blood flow in patients with SSc compared to volunteers. The results of the aforementioned study demonstrated that LDI may be used to detect changes in blood flow in these tests with reliable sensitivity [25]. The purpose of another study, involving 44 patients with RP secondary to SSc and 40 healthy individuals, was to assess the effect of cold stimulation on dynamic digital skin microvascular blood flow by means of an overall approach consisting of the morphological (NFC), functional (LDI), and biochemical (fingertip lacticycy (FTL)) microcirculatory components. The decreased mean finger blood flow (FBF) at baseline and after cold stimulation in SSc patients demonstrates that LDI provides an objective measurement of digital cutaneous perfusion in patients with RP and SSc. The study concluded that there was no correlation between morphological and functional microcirculatory changes measured by NFC and LDI thus indicating that NFC and LDI should be considered complementary tools for assessing different aspects of SSc microangiopathy [26]. A 2016 study of 17 patients with SSc-related digital ulcers indicated that LDI is sufficiently sensitive to measure ischemia in fingertip extensor ulcers. Additionally, LDI seems to be better suited to controlling change in perfusion while healing when compared to thermography, as a consequence of higher imaging resolution [27].

LASER SPECKLE CONTRAST IMAGING (LSCI)

The results of a multicenter study, comprised of 159 patients, has validated the reliability of the cold challenge using LSCI in participants with SSc-related RP [28]. Another study aimed to systematically assess the practical application of transmissive-detected laser speckle contrast imaging (TR-LSCI) for thick-tissue observation compared to its theoretical viability. Typically, conventional LSCI operates based on a reflective-photodetection and can generate maps of cutaneous blood flow at a resolution that depicts individual blood vessels. Nevertheless, without various tissue windows the light may penetrate only the superficial tissue level with a subsequent rapid decrease in imaging quality concurrent with imaging depth. Alternatively, the transmissive-detected mode could obtain a much stronger signal-to-background ratio (SBR) for thick tissue. The results of this study confirmed that TR-LSCI performs better in thick-tissue imaging, therefore holding great potential in the field of microcirculatory research [29].

skórnym pomiędzy analizowanymi grupami podczas oceny w spoczynku. Wskazuje to, że wartość przepływu spoczynkowego krwi w mikrokrążeniu nie jest miarodajną metodą oceny stopnia nasilenia zmian na poziomie naczyń włosowatych. Na podstawie testów prowokacyjnych przepływu krwi (testu przekrwienia reaktywnego/RHT i testu stymulacji termicznej/TST) prawidłową reakcją w mikrokrążeniu odnotowano wyłącznie u zdrowych uczestników badania. U pacjentów z SSc zaobserwowano natomiast zaburzenia odpowiedzi w mikrokrążeniu skórnym. Różnice między grupami były istotne statystycznie ($p < 0,05$). Według autorów precyzyjne pomiary wartości perfuzji skórnej u pacjentów z SSc powinny być wykonywane za pomocą testów prowokacyjnych przepływu krwi w mikrokrążeniu. Podczas innego badania wykorzystano metodę LDF do oceny mikrokrążenia skórnego u 24 pacjentów z objawem Raynauda w przebiegu SSc oraz u 16 zdrowych osób [23]. Dane uzyskane w testach prowokacyjnych (teście miejscowego ogrzewania i teście okluzyjnym) wykazały znaczące upośledzenie napięcia naczyniowego regulowanego przez odruch aksonalny oraz reakcji na tlenek azotu na początku badania u pacjentów z SSc w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej. Głównym celem badania była ocena krótko- i średnioterminowych skutków hemodynamicznych leczenia iloprostem u pacjentów z objawem Raynauda w przebiegu SSc. Uzyskane wyniki sugerują, że LDF wraz z pomiarami przepływu spoczynkowego i naprężeń mogą być wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych w dalszych badaniach nad leczeniem iloprostem. Ponadto w przypadku 67-letniego mężczyzny stwierdzono rozbieżność między chorobą makronacyniową a wyjściowym przepływem krwi w mikrokrążeniu. Wskazuje to na konieczność wykonywania zimnego testu zanurzeniowego w celu dokładnej oceny dynamiki zmian i powolnego powrotu przepływu krwi u pacjentów z SSc [24].

OBRAZOWANIE LASEROWO-DOPPLEROWSKIE (LDI)

W niedawno przeprowadzonym badaniu analizowano wpływ dynamiki zmian indukowanych przez stymulację zimnem na przepływ krwi w mikronacyniach skórnym w obrębie palców u pacjentów z SSc w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wyniki badania wskazują, że LDI odznacza się odpowiednią czułością przy wykrywaniu zmian w przepływie krwi [25]. Celem innego badania, do którego włączono 44 pacjentów z objawem Raynauda w przebiegu SSc i 40 zdrowych osób, była ocena wpływu stymulacji zimnem na dynamikę przepływu krwi w mikronacyniach skóry palców przy zastosowaniu kompleksowego podejścia obejmującego ocenę morfologicznych (NFC), czynnościowych (LDI) i biochemicznych (oznaczenie stężenia kwasu mlekowego

LASER SPECKLE CONTRAST ANALYSIS (LASCA)

Laser speckle contrast analysis, which is quite similar to LSCI, portrays tissue microvascular blood perfusion immediately [30]. This technique relies on the concept that when laser light is shone on a structure, the resulting backscattered light generates a speckle pattern with varying areas of brightness and darkness. This pattern remains unchanged when the structure is still but will fluctuate in intensity if there is movement within the structure (such as red blood cells in living tissue). LASCA uses a CCD camera that records these changes and quantifies them into technical parameters such as point density or working distance [31].

The results of the study which evaluated 20 patients with recent onset fingertip digital ulcerations (DUs) secondary to SSc, before and after 10 days of local and systemic treatment, suggest that LASCA can safely monitor DU evolution in SSc patients by evaluating its blood perfusion and area during standard treatment. Interestingly, LASCA seems to also be a useful tool to monitor DU evolution during treatment in clinical trials [32].

The aim of a study, involving 176 SSc patients and 142 healthy controls, was to evaluate peripheral blood perfusion (PBP) and the proximal-distal gradient (PDG) of the hands as markers of the main vascular complications and mortality in SSc by LASCA. According to the study, the main cause of mortality is the development of interstitial lung disease and PAH. Interestingly, age and PDG seem to be the best predictors of 5-year mortality, while PBP has been specified as an independent risk factor in the 5-year mortality rate for SSc. Additionally, the findings indicate that the negative predictive value surpasses the positive predictive value. This implies that the LASCA technique has greater accuracy in identifying SSc patients who will survive the following 5 years compared to those who will not [33].

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY (OCTA)

SSc patients may present with a variety of ophthalmic symptoms [34]. Retinal vascular disease is prevalent in up to 34–55% of patients long before the onset of symptoms [35]. So far, choroidal abnormalities have been assessed by fluorescence angiography and optical coherence tomography (OCT). However, both of these methods do not come without disadvantages. Fluorescence angiography enables evaluation of perfusion but remains invasive and time consuming, requiring a specialist to evaluate the image obtained. OCT, on the other hand, is non-invasive and easy to perform but is incapable of evaluating perfusion. OCTA incorporates the advantages of both methods allowing for

w krwi pobranej z opuszki palca (FTL)) komponentów mikrokrążenia. Zmniejszenie średniego przepływu krwi w palcach rąk (FBF) na początku badania i po stymulacji zimnem u pacjentów z SSc wskazuje, że LDI umożliwia obiektywny pomiar ukrwienia skóry palców u pacjentów z objawem Raynauda i SSc. W badaniu stwierdzono brak korelacji między morfologicznymi i czynnościowymi zmianami w mikrokrążeniu ocenianymi przy zastosowaniu metod NFC i LDI. Wskazuje to, że NFC i LDI mogą być uznawane za komplementarne narzędzia do oceny różnych aspektów mikroangiopatii w przebiegu SSc [26]. Przeprowadzone w 2016 roku badanie z udziałem 17 pacjentów z owrzodzeniami palców w przebiegu SSc wykazało, że LDI jest metodą wystarczająco czułą do pomiarów niedokrwienia u pacjentów z owrzodzeniami występującymi na opuszkach i nad wyprostnymi powierzchniami stawów paliczek. Wydaje się także, że LDI lepiej sprawdza się w monitorowaniu zmian perfuzji w procesie gojenia w porównaniu z termografią, co wynika z wyższej rozdzielczości obrazowania [27].

OBRAZOWANIE KONTRASTU SPEKLI LASEROWYCH (LSCI)

Wyniki wieloośrodkowego badania, w którym uczestniczyło 159 pacjentów z potwierdzonym objawem Raynauda w przebiegu SSc, potwierdziły wiarygodność testu prowokacji zimnem z wykorzystaniem LSCI [28]. Inne badanie miało na celu systematyczną ocenę praktycznego zastosowania metody obrazowania kontrastu spekli laserowych z detekcją transmisji promieniowania (TR-LSCI) w obserwacji grubszych tkanek w porównaniu z teoretyczną przydatnością tej metody. W wersji konwencjonalnej LSCI działa w oparciu o fotodetekcję odbiciową i umożliwia generowanie map przepływu krwi w skórze w rozdzielczości, która pozwala na wizualizację poszczególnych naczyń krwionośnych. Niemniej bez zróżnicowania okien tkankowych światło może przenikać wyłącznie do powierzchniowej warstwy tkanki. Powoduje to gwałtowny spadek jakości obrazowania wraz ze wzrostem głębokości. Alternatywnie w trybie detekcji transmisji promieniowania można uzyskać znacznie wyższy stosunek sygnału do tła (SBR) w grubszych tkankach. Wyniki badania potwierdziły, że metoda TR-LSCI sprawdza się lepiej w obrazowaniu grubszych tkanek, a zatem ma duży potencjał w dziedzinie badań mikrokrążenia [29].

ANALIZA KONTRASTU OBRAZU SPEKLI LASEROWYCH (LASCA)

Analiza kontrastu obrazu spekli laserowych (*laser speckle contrast analysis* – LASCA) jest metodą zbliżoną do LSCI i umożliwia obrazowanie przepływu krwi

a functional and dynamic assessment of the choroid, therefore providing a non-invasive way to generate real-time, high-quality angiographic images [36, 37].

Over the past few years, various research has been conducted to determine the potential of OCTA in the diagnosis, monitoring, and prognosis of SSc. Rothe *et al.* conducted a study where they found that patients with SSc exhibited a significant decrease in retinal perfusion as well as a reduction in macular vessel density (VD) when compared to healthy individuals. Another study using OCTA demonstrated a decline in the submacular perfusion of the choriocapillaris in the same cohort [38, 39]. It is important to note that none of the patients reported any visual symptoms, and abnormalities detected with OCT and OCTA would not have been found during a normal eye exam. The researchers suggest that performing both tests as soon as SSc is diagnosed should be considered. Subsequent research performed on OCTA images, conducted by Carnevali *et al.*, showed that the deep capillary plexus vessel density (DCP-VD) was significantly lower in the SSc group while the choriocapillaris plexus flow index (CCP-FI) was significantly higher in SSc patients [38]. However, in the study performed by Hekimsoy *et al.*, DCP-VD of the whole image comprised of the fovea, parafovea, and perifovea, as well as the deep capillary plexus vessel density of the fovea were markedly reduced in SSc patients compared to those in healthy control subjects [40]. OCTA analysis conducted by Rommel *et al.* confirmed the presence of impaired retinal and choroidal microperfusion in SSc patients and also elucidated the relationship between disease duration and retinal and choroidal malperfusion [41]. Results of the latest study by Mihailovic *et al.* were consistent with early findings, reinforcing the notion that there was a discernible decrease in the VD within the macula, choriocapillaris, and optic nerve head of patients with SSc when compared to that of individuals without the disease. Additionally, the OCTA data correlated with the disease severity when assessed using nail-fold capillaroscopy and the mRSS [42].

In conclusion, several studies demonstrated OCTA's ability to detect early vascular alterations in patients with SSc, which could have an impact on treatment decisions. Further studies involving a larger number of patients are needed to determine the value of OCTA in the diagnosis, prognosis, and monitoring of patients with SSc.

FLUORESCENCE OPTICAL IMAGING (FOI)

Fluorescence optical imaging (FOI) is a promising novel technique used in the imaging of the microcirculation. It enables the visualization of inflammation induced microcirculatory impairment in the joints.

w obrębie mikronaczyń w tkankach [30]. Technika opiera się na założeniu, że gdy światło lasera pada na badaną strukturę, powstałe światło rozproszone wstecznie generuje wzór speckli z siatką jasnych i ciemnych obszarów. Wzorec ten pozostaje niezmienny, kiedy badana struktura jest nieruchoma, natomiast jego nasilenie zmienia się, gdy pojawia się ruch (np. czerwonych krwinek w żywej tkance). W metodzie LASCA wykorzystywana jest kamera CCD, która rejestruje zachodzące zmiany i przetwarza je w ilościowe parametry techniczne, m.in. gęstość punktową lub odległość roboczą [31].

Wyniki badania, którym objęto łącznie 20 pacjentów z nowymi owrzodzeniami opuszek palców w przebiegu SSc, przed leczeniem i po 10 dniach terapii miejscowej i ogólnej sugerują, że LASCA umożliwia bezpieczne monitorowanie rozwoju owrzodzeń u pacjentów z SSc na podstawie oceny stopnia i obszaru perfuzji podczas standardowego leczenia. Co ciekawe, LASCA wydaje się także przydatnym narzędziem do monitorowania rozwoju owrzodzeń palców w trakcie leczenia prowadzonego w warunkach badań klinicznych [32].

Celem badania z udziałem 176 pacjentów z SSc i 142 zdrowych osób z grupy kontrolnej była ocena perfuzji obwodowej (PBP) i gradientu proksymalno-dystalnego (PDG) prędkości przepływu w krążeniu rąk jako markerów głównych powikłań naczyniowych i śmiertelności w SSc metodą LASCA. Zgodnie z wynikami badania do podstawowych przyczyn śmiertelności należy śródmiąższowa choroba płuc i tętnicze nadciśnienie płucne (PAH). Co ciekawe, wiek i PDG wydają się najlepszymi predyktorami śmiertelności 5-letniej, natomiast PBP stanowi niezależny czynnik ryzyka śmiertelności 5-letniej w SSc. Uzyskane wyniki wskazują ponadto, że ujemna wartość predykcyjna przewyższa dodatnią wartość predykcyjną. Oznacza to, że LASCA odznacza się wyższą dokładnością w identyfikowaniu pacjentów z SSc, którzy przeżyją kolejne 5 lat, w porównaniu z pozostałymi chorymi [33].

ANGIOGRAFIA OPTYCZNEJ KOHERENTNEJ TOMOGRAFII (OCTA)

U pacjentów z SSc może występować szereg objawów okulistycznych [34]. U 34–55% osób na długo przed pojawieniem się objawów stwierdza się chorobę naczyniową siatkówki [35]. Tradycyjnie nieprawidłowości w obrębie naczyniówki oceniane są przy zastosowaniu angiografii fluorescencyjnej i optycznej koherentnej tomografii (OCT). Obie te metody nie są jednak pozbawione wad. Angiografia fluorescencyjna umożliwia ocenę ukrwienia, ale jest techniką inwazyjną, a przy tym czasochłonną, ponieważ wymagany jest opis przez specjalistę uzyskiwanych obrazów.

Both hands and wrists (30 joints) are examined simultaneously and the process only lasts 6 minutes. This increases patient compliance of the examination. FOI begins with the intravenous application of indocyanine green (ICG) as a fluorescence-optical dye. Then, connected software helps elucidate disturbed microcirculation in the hands. The intensity of the dye concentration in tissue affected by inflammation is displayed via a false-color grading [43]. Fluorescence optical imaging is quick, easy, well-tolerated and can be evaluated by doctors remotely. The disadvantage of this imaging method is its invasiveness due to the need for intravenous access.

FOI has already been implemented in the diagnosis of patients with rheumatoid disease who are very compliant with other imaging modalities, including magnetic resonance imaging (MRI) [44]. Pfeil *et al.* conducted the first FOI study on patients with SSc. Although the SSc patients participating in that clinical trial did not reveal any inflammatory joint involvement, FOI showed ICG enhancement in their hands while the healthy controls revealed no such enhancement [45]. The following study by Pfeil *et al.* was designed for two purposes: to verify the sensitivity and specificity of the FOI assay as well as to detect a therapeutic response to treatment with iloprost or alprostadil. FOI revealed a significant reduction in soft tissue inflammation with treatment of either drug. The anti-inflammatory effects of iloprost were marginally more potent than those of alprostadil [46]. This study showed the potential role of FOI not only in the diagnosis of SSc but also in monitoring responses to therapy in patients with SSc. Recent research conducted by Friedrich *et al.* aimed to demonstrate the capability of FOI in detecting impaired microcirculation of the hands and fingers in SSc patients as well as to establish a connection between FOI results and indications of ischemia in a clinical context, such as the existence of digital ulcers and pitting scars. This cross-sectional study was the largest of those mentioned above, consisting of 63 patients with SSc and 26 healthy subjects. FOI results showed initial ICG signals in the fingertips of 93.6% of healthy subjects, 78.5% of patients with limited SSc, and 43.2% with diffuse SSc. Furthermore, outcomes derived from FOI in patients with SSc exhibited a strong correlation with the late capillaroscopic pattern, diffuse SSc features, diffuse SSc subtype as well as the existence of digital ulcers or pitting scars [47]. The results of this study inspired scientists to investigate the potential role of FOI in preventing digital ulcers in patients with SSc. In a subsequent study [48], a new composite score referred to as CIP-DUS (Clinical features, Imaging, Patient history - Digital Ulcer Score) was introduced. This score can forecast the development of digital ul-

OCT jest natomiast metodą nieinwazyjną i łatwą do wykonania, ale nie pozwala na ocenę perfuzji. OCTA łączy zalety obu metod, umożliwiając czynnościową i dynamiczną ocenę naczyń. Jest to zatem nieinwazyjne badanie generujące obrazy angiograficzne wysokiej jakości w czasie rzeczywistym [36, 37].

Na przestrzeni ostatnich kilku lat przeprowadzono liczne badania w celu określenia potencjału OCTA w diagnostyce, monitorowaniu i prognozowaniu przebiegu SSc. Rothe i wsp. stwierdzili u pacjentów chorych na SSc znaczące zmniejszenie perfuzji siatkówki, a także obniżenie gęstości naczyń (*vessel density* – VD) w obrębie plamki żółtej w porównaniu z osobami zdrowymi. W innym badaniu z zastosowaniem OCTA w tej samej kohorcie zaobserwowano zmniejszenie perfuzji podplamkowej w warstwie naczyń włosowatych naczyńki [38, 39]. Warto zauważyć, że żaden z pacjentów nie zgłaszał objawów okulistycznych, a nieprawidłowości zidentyfikowane za pomocą OCT i OCTA nie zostałyby wykryte podczas standardowego badania wzroku. Na tej podstawie badacze wskazują, że zasadne jest wykonywanie obu badań u pacjentów niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania SSc. Późniejsze badania przeprowadzone na obrazach OCT-A przez Carnevali i wsp. wykazały, że gęstość naczyń głębokiego spłotu naczyniowego (DCP-VD) jest znacząco niższa u chorych na SSc, a wskaźnik przepływu w obrębie spłotu naczyń włosowatych naczyńki (CCP-FI) jest znacząco wyższy u pacjentów z SSc [38]. W badaniu Hekimsoy i wsp. gęstość naczyń powierzchownego spłotu naczyniowego (SCP-VD) w całym analizowanym obrazie obejmującym dołek, strefę okołodołkową oraz przydołkową, a także gęstość naczyń głębokiego spłotu naczyniowego w obrębie dołka były znacząco obniżone u pacjentów z SSc w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej [40]. Rommel i wsp. w analizie z zastosowaniem OCTA potwierdzili upośledzenie mikroperfuzji siatkówkowej i naczyńki u pacjentów z SSc, a także wyjaśnili zależność między czasem trwania choroby a zaburzeniami ukrwienia siatkówki i naczyńki [41]. Wyniki najnowszego badania Mihailovic i wsp. były spójne z wcześniejszymi doniesieniami, potwierdzając obserwację, że u pacjentów z SSc – w porównaniu z osobami zdrowymi – nastąpiło zauważalne zmniejszenie wartości VD w obrębie plamki żółtej, w warstwie naczyń włosowatych naczyńki oraz tarczy nerwu wzrokowego. Ponadto dane uzyskiwane w badaniach OCTA korelowały ze stopniem nasilenia choroby określonym w ocenie przy zastosowaniu kapilaroskopii wału paznokciowego i mRSS [42].

Podsumowując, w kilku badaniach wykazano skuteczność OCTA w wykrywaniu wczesnych zmian naczyniowych u pacjentów z SSc. Wnioski te mogą mieć wpływ na decyzje dotyczące leczenia, jednak

ceration throughout a 12-month monitoring period and can accurately identify all patients who are at risk. Evaluation of patients using this score requires the combined efforts of NFC, color doppler ultrasonography (CDUS), and FOI of the hands. Nevertheless, if utilized appropriately in conjunction with the aforementioned imaging methodologies, it would be feasible to identify all individuals at risk of developing digital ulcers over a period of 12 months [49].

NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY (NIRS)

Near-infrared spectroscopy (NIRS) allows for non-invasive and continuous real-time monitoring of hemoglobin oxygen saturation (StO₂). This facilitates the early detection of peripheral hypoperfusion and tissue hypoxia. It is used in many fields of medicine, including anesthesia and intensive care [50, 51].

The first study using NIRS in SSc compared one SSc patient to a healthy control. The examination lasted 15 minutes and was comprised of baseline, ischemia and reperfusion phases, during which rapid sequential hand imaging was performed at both rest and ischemia reperfusion. Results of the examination demonstrated a rapid return of oxygen saturation levels after cuff deflation in the healthy volunteer as compared to a much slower increase in the patient with SSc [52]. The study demonstrated the capability of NIRS to analyze sizable tissue areas with exceptional spatial precision, while also offering the ability to monitor dynamic events with an equally high level of temporal resolution due to its swift acquisition times. Gargani *et al.* also investigated the use of NIRS-2D. Their study involved 40 patients with SSc in whom a cuff was applied to induce ischemia. Images were then taken at 10-second intervals during 3 minutes of ischemia and 5 minutes of reperfusion. Five regions of interest were positioned on each fingertip, from the second to the fifth finger and one on the thenar eminence. Results revealed a significant difference between controls and SSc in the measurement of basal StO₂, minimum StO₂, maximum StO₂, time to maximum StO₂ during hyperaemia and a very close to significant trend for a larger area of ischemia [53]. A novel approach utilizing NIRS-2D imaging of the whole hand was recently employed to study the effects of vascular occlusion testing on dynamic tissue oxygen and its distribution in patients with SSc. The image processing presented in the study took into account the oxygen saturation level of the entire hand, not just selected regions of interest. The findings were consistent with those of prior research, indicating notable variations between healthy individuals and those with SSc in terms of basal StO₂, minimum StO₂, final StO₂, and the time to maximum StO₂ [54].

konieczne są dalsze badania, obejmujące większą liczbę pacjentów, aby określić wartość OCTA w diagnostyce i monitorowaniu pacjentów z SSc oraz ocenie rokowania.

FLUORESCENCYJNE OBRAZOWANIE OPTYCZNE (FOI)

Fluorescencyjne obrazowanie optyczne (*fluorescence optical imaging* – FOI) jest obiecującą nową techniką wykorzystywaną w obrazowaniu mikrokrążenia. Umożliwia wizualizację zaburzeń mikrokrążenia w stawach wywołanych stanem zapalnym. Jednocześnie badane są stawy zarówno dłoni, jak i nadgarstków (łącznie 30), a ocena zajmuje zaledwie 6 minut, co sprzyja przestrzeganiu przez pacjentów obowiązujących zaleceń. Pierwszym etapem oceny metodą FOI jest dożylnie podanie pacjentowi fluorescencyjnego środka kontrastowego – zieleni indocyjaninowej (ICG). Następnie podłączone oprogramowanie wizualizuje zaburzenia mikrokrążenia w obrębie rąk. Intensywność stężenia środka kontrastowego w tkance objętej stanem zapalnym jest odwzorowywana przy wykorzystaniu gradacji fałszywych kolorów [43]. Fluorescencyjne obrazowanie optyczne jest badaniem szybkim i łatwym do przeprowadzenia. Jest dobrze tolerowane przez pacjentów, a wyniki mogą być oceniane przez lekarzy zdalnie. Wadą tej metody obrazowania jest natomiast jej inwazyjność (konieczność uzyskania dostępu dożylnego).

FOI wprowadzono już do diagnostyki pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których bardzo dobrze sprawdzają się inne metody obrazowania, m.in. rezonans magnetyczny (MRI) [44]. Pierwsze badanie skuteczności FOI u osób chorych na SSc przeprowadzili Pfeil i wsp. Chociaż u pacjentów z SSc uczestniczących w badaniu klinicznym nie stwierdzono zajęcia stawów procesem zapalnym, ocena FOI wykazała wzmocnienie efektu fluorescencji ICG w stawach rąk. Analogicznego efektu nie zaobserwowano natomiast w grupie kontrolnej [45]. W badaniu Pfeil i wsp. określono dwa cele: weryfikację czułości i swoistości metody FOI, a także ocenę odpowiedzi terapeutycznej na leczenie iloprostem lub alprostadyłem. FOI wykazało znaczące zmniejszenie stanu zapalnego tkanek miękkich podczas leczenia z zastosowaniem obu tych leków. Skuteczność przeciwzapalna iloprostu była nieznacznie silniejsza niż działanie alprostadylu [46]. Badanie wykazało potencjalną przydatność FOI nie tylko w diagnostyce SSc, lecz także w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie u pacjentów z tym schorzeniem. Niedawno przeprowadzone przez Friedricha i wsp. badanie przekrojowe miało na celu określenie potencjału FOI w zakresie wykrywania upośledzenia mikrokrążenia w obrębie dłoni i palców u pacjentów z SSc, a także oceny zależności między wynikami FOI a oznakami niedo-

NIRS-2D imaging is a novel method in the assessment of the functional vascular response to ischemia. NIRS enables the examination of large portions of skin tissue (tens of square centimeters vs. a few square millimeters) thus giving it an advantage over existing techniques in the clinical examination of microvascular disease. Further studies would be warranted to verify the benefits of NIRS in assessing the microvascular response to therapeutic interventions.

99MTC PERTECHNETATE HAND PERFUSION SCINTIGRAPHY (99M TC-PERTECHNETATE HPS)

Hand perfusion scintigraphy with ^{99m}Tc-pertechnetate (99mTc-pertechnetate HPS) is a technique useful in the differentiation of patients with normal vs. abnormal hand microcirculations. Recent studies have shown that there are clear differences between healthy patients and those with Raynaud's phenomenon in regard to dynamic examination (blood flow). Moreover, static examination (blood pool) can categorize SSc patients into either primary RP or secondary RP [55]. A separate study has shown no direct relationship between 99m Tc-pertechnetate HPS and nailfold capillaroscopy [56]. Nevertheless, the use of 99m Tc-pertechnetate HPS is a non-intrusive method that provides an objective representation of hand microcirculatory abnormalities. It has the potential to be a useful supplement to NFC in evaluating the microcirculation of patients who have SSc.

THERMOGRAPHY

The cutaneous manifestations of scleroderma include swelling of the skin and subcutaneous tissue, skin atrophy, atrophy of the sweat and sebaceous glands, and capillary fibrosis. Changes in blood vessels lead to ischemia, which manifests itself as a decrease in skin surface temperature. Thermography allows for indirect assessment of blood flow by measuring the temperature of the skin surface. Thermography has been shown to be useful in the evaluation of many aspects of RP including the diagnosis of RP [57, 58], differentiating between primary and secondary RP [59] and in assessing the differences between inflammation due to infection vs. ischemia in a patient with severe SSc [60]. The search for potential new applications of thermography in patients with SSc continues.

Sciascia *et al.* elucidated the possibility of using thermography in the monitoring of treatment response. The study by Hughes *et al.* showed that patients with abnormal thermography were significantly more likely to develop DU in the future with the risk of increased severity also likely being higher.

krwienia w warunkach klinicznych, m.in. owrzodzeń palców rąk i blizn naporstkowatych. Było to największe badanie spośród wyżej wymienionych, obejmujące 63 pacjentów z SSc i 26 zdrowych osób. Wyniki FOI wskazują na początkowe sygnały generowane przez ICG w opuszkach palców u 93,6% osób zdrowych, u 78,5% pacjentów z postacią ograniczoną SSc i 43,2% u osób z postacią rozsianą SSc. Ponadto wyniki oceny metodą FOI u pacjentów z SSc wykazywały silną zależność z późnym wzorcem kapilaroskopowym, cechami rozsianej postaci SSc, podtypem rozsianej SSc, a także występowaniem owrzodzeń palców lub blizn naporstkowatych [47]. Wyniki tego badania skłoniły naukowców do rozważenia potencjalnej roli FOI w zapobieganiu owrzodzeniom palców u chorych na SSc. W kolejnym badaniu [48] zaproponowano nową złożoną skalę oceny, określaną akronimem CIP-DUS (cechy kliniczne, obrazowanie, wywiad pacjenta – owrzodzenie palców). Wynik CIP-DUS może mieć znaczenie prognostyczne w odniesieniu do owrzodzenia palców w 12-miesięcznym okresie obserwacji, co umożliwi dokładną identyfikację wszystkich pacjentów z grupy ryzyka. Ocena pacjentów przy użyciu tej skali wymaga połączenia możliwości NFC, kolorowej ultrasonografii dopplerowskiej (CDUS) i FOI rąk. Niemniej odpowiednie wykorzystanie tej skali w skojarzeniu z opisanymi powyżej metodami obrazowania mogłoby być przydatne przy identyfikacji wszystkich osób zagrożonych wystąpieniem owrzodzeń palców w czasie 12 miesięcy [49].

SPEKTROSKOPIA W BLISKIEJ PODCZERWIENI (NIRS)

Spektroskopia w bliskiej podczerwieni (*near infrared spectroscopy* – NIRS) umożliwia nieinwazyjne, ciągłe monitorowanie stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem (StO₂) w czasie rzeczywistym. Ułatwia to wczesne wykrywanie hipoperfuzji obwodowej i niedotlenienia tkanek. NIRS jest metodą wykorzystywaną w wielu dziedzinach medycyny, m.in. w anestezjologii i intensywnej terapii [50, 51].

W pierwszym badaniu, w którym analizowano przydatność NIRS w SSc, porównano jednego pacjenta z SSc ze zdrowym ochotnikiem. Badanie trwało 15 minut i obejmowało fazę wyjściową, niedokrwienia i reperfuzji, podczas których wykonywano szybkie sekwencyjne obrazowanie krążenia w ręce w spoczynku oraz podczas reperfuzji następującej po niedokrwieniu. U zdrowego ochotnika stwierdzono szybki powrót nasycenia krwi tlenem po opróżnieniu mankietu, natomiast u pacjenta z SSc wzrost saturacji następował znacznie wolniej [52]. Badanie potwierdziło, że NIRS sprawdza się przy analizie dużych powierzchni tkanek, zapewniając wyjątkową precyzję przestrzenną, a jednocześnie możliwość monitorowania zdarzeń dy-

Furthermore, patients with abnormal thermography results were more likely to die [61]. This study warrants further investigation to establish thermography as a potential predictor of DU development, as well as an indicator of disease severity.

Another study indicated that there is only a moderate correlation between the density of capillaries visible in NFC and thermographic measurements [62]. Nevertheless, this study also showed the potential of thermography to predict the development of DU [62].

Currently, there are ongoing investigations to assess the reliability of mobile thermography. This method is inexpensive and may be easily accessible for general use by rheumatologists in the future. Initial results of small clinical trials seem promising [28, 63].

CONCLUSIONS

There are a variety of techniques used in the microvascular assessment of SSc (table 1).

Due to the aforementioned factors, nailfold capillaroscopy is the method most commonly used by authors in their daily clinical practice. For clinicians, especially those inexperienced in diagnosing connective tissue disorders, nailfold capillaroscopy may be the most helpful due to it being a simple "Fast Track algorithm" (created by Smith *et al.*) [64].

Hand perfusion scintigraphy with ^{99m}Tc -pertechnetate seems to be a good complement to nailfold capillaroscopy in assessing the microcirculation of patients with systemic sclerosis. Regarding optical near-infrared spectroscopy, its biggest advantage is the possibility of examining large portions of skin tissue, whereas thermography excels in its potential to predict the development of digital ulcers. Many of the mentioned methods: nailfold capillaroscopy, laser doppler flowmetry, laser doppler imaging, laser speckle contrast imaging, laser speckle contrast analysis, fluorescence optical imaging, thermography, near-infrared spectroscopy, may be used in the monitoring of treatment response.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

dynamicznych przy równie wysokim poziomie rozdzielczości czasowej dzięki krótkim czasom akwizycji. Przydatność metody NIRS-2D badali także Gargani i wsp. W przeprowadzonym przez tych autorów badaniu uczestniczyło 40 pacjentów z SSc, u których wywołano niedokrwienie poprzez zaciśnięcie mankieta. Zdjęcia wykonywano w odstępach 10-sekundowych w 3-minutowym okresie niedokrwienia i 5-minutowym okresie reperfuzji. Wyznaczono po pięć obszarów zainteresowania (ROI) na opuszkach palców II-V oraz jeden ROI na kłębie dłoni. Wyniki pokazały istotną różnicę między grupą kontrolną a chorymi na SSc w pomiarach wartości wyjściowych, minimalnych i maksymalnych StO₂ oraz czasu do osiągnięcia maksymalnego StO₂ podczas przekrwienia. Stwierdzono także bliski istotności trend dla większej powierzchni obszaru niedokrwienia [53]. Ostatnio zastosowano innowacyjne podejście z wykorzystaniem obrazowania NIRS-2D całej ręki w celu zbadania wpływu testów okluzji naczyń na dynamikę zmian tlenu tkankowego i jego dystrybucję u pacjentów z SSc. W opisanym w publikacji procesie przetwarzania obrazów uwzględniono stopień nasycenia krwi tlenem w obrębie całej dłoni, a nie tylko w wybranych obszarach zainteresowania. Obserwacje były spójne z wynikami wcześniejszych badań, wykazując znaczące różnice między osobami zdrowymi a chorymi na SSc pod względem wartości wyjściowych, minimalnych i maksymalnych StO₂, a także czasu do osiągnięcia maksymalnego poziomu saturacji StO₂ [54].

Obrazowanie NIRS-2D jest nową metodą oceny czynnościowej odpowiedzi naczyniowej na niedokrwienie. NIRS umożliwia badanie dużych fragmentów tkanki skórnej (kilkadziesiąt centymetrów kwadratowych w porównaniu z kilkoma milimetrami kwadratowymi). Dzięki temu ma przewagę nad innymi technikami służącymi do oceny klinicznej chorób mikronaczyniowych. Zasadne są jednak dalsze badania w celu zweryfikowania przydatności NIRS w ocenie odpowiedzi na interwencje terapeutyczne w naczyniach mikrokrążenia.

SCYNTYGRAFIA PERFUZYJNA NACZYŃ KRWIONOŚNYCH RĄK Z ZASTOSOWANIEM NADTECHNECJANU (^{99m}Tc) (HPS Z NADTECHNECJANEM ^{99m}Tc)

Scyntygrafia perfuzyjna naczyń krwionośnych rąk z zastosowaniem nadtechnecjanu (^{99m}Tc) (HPS z nadtechnecjanem ^{99m}Tc) jest techniką przydatną w różnicowaniu pacjentów z prawidłowym i nieprawidłowym mikrokrążeniem w obrębie rąk. W niedawnych badaniach stwierdzono wyraźne różnice między zdrowymi osobami a pacjentami z chorobą Raynauda w zakresie badania dynamicznego (przepływu krwi). Także badanie statyczne (pula krwi) może być przydatne przy różnicowaniu pierwotnego i wtórnego objawu Raynauda u pacjentów

z SSc [55]. W odrębnie przeprowadzonym badaniu nie odnotowano bezpośredniej zależności między wynikami oceny HPS z nadtechnecjanem ^{99m}Tc a kapilaroskopia węża paznokciowego [56]. Niemniej HPS z nadtechnecjanem ^{99m}Tc jest nieinwazyjną metodą, która umożliwia obiektywne obrazowanie zaburzeń w mikrokrążeniu rąk. Metoda ta może być przydatnym uzupełnieniem NFC w ocenie mikrokrążenia u pacjentów z SSc.

TERMOGRAFIA

Skórne objawy twardziny obejmują obrzęk skóry i tkanki podskórnej, zanik skóry, zanik gruczołów potowych i łojowych oraz włóknienie naczyń włosowatych. Zmiany w obrębie naczyń krwionośnych prowadzą do niedokrwienia, które objawia się obniżeniem temperatury powierzchni skóry. Termografia jest techniką umożliwiającą pośrednią ocenę przepływu krwi na podstawie temperatury mierzonej na powierzchni skóry. Wykazano, że metoda ta jest przydatna w ocenie szeregu aspektów związanych z objawem Raynauda, m.in. w rozpoznaniu tego zaburzenia [57, 58], różnicowaniu pierwotnego i wtórnego objawu Raynauda [59] oraz ocenie różnic pomiędzy stanem zapalnym wywołanym zakażeniem i niedokrwieniem u pacjentów z SSc o ciężkim przebiegu [60]. Stale poszukuje się również nowych zastosowań termografii u pacjentów z SSc.

Sciaccia i wsp. badali możliwość wykorzystania termografii w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie. W pracy Hughes i wsp. podano, że pacjenci z nieprawidłowymi wynikami badania termograficznego są nie tylko znamienne bardziej narażeni na wystąpienie owrzodzeń palców w przyszłości, lecz także prawdopodobnie bardziej narażeni na ich ciężki przebieg. U pacjentów z nieprawidłowymi wynikami termografii występowało także wyższe ryzyko zgonu [61]. Niezbędne są jednak dalsze badania w celu weryfikacji przydatności termografii jako potencjalnego predyktora rozwoju owrzodzeń palców oraz wskaźnika nasilenia choroby.

W innym badaniu wykazano, że istnieje tylko umiarkowana zależność między gęstością naczyń włosowatych stwierdzaną w NFC a pomiarami termograficznymi [62]. Potwierdzono także potencjał termografii do prognozowania rozwoju owrzodzeń palców [62].

Obecnie trwają badania mające na celu ocenę skuteczności termografii mobilnej. Metoda jest niedroga i w przyszłości może być powszechnie wykorzystywana przez reumatologów. Wstępne wyniki niewielkich badań klinicznych są obiecujące [28, 63].

WNIOSKI

Istnieje szeroka gama metod oceny mikrokrążenia u pacjentów z SSc (tab. 1).

Z uwagi na czynniki omówione powyżej kapilaroskopia węża paznokciowego jest metodą najczęściej

stosowaną przez autorów w codziennej praktyce klinicznej. Z perspektywy klinicystów, zwłaszcza gdy dysponują niewielkim doświadczeniem w diagnostyce schorzeń tkanki łącznej, kapilaroskopia wału paznokciowego może być metodą najbardziej przydatną, ponieważ wchodzi w skład tzw. algorytmu szybkiej ścieżki zaproponowanego w artykule Smith i wsp [64].

Scyntygrafia perfuzyjna naczyń krwionośnych rąk z zastosowaniem nadtechnecjanu (^{99m}Tc) wydaje się dobrym uzupełnieniem kapilaroskopii wału paznokciowego w ocenie mikrokrążenia u pacjentów z twardziną układową. W przypadku spektroskopii optycznej w bliskiej podczerwieni największą zaletą tej metody jest możliwość badania dużych fragmentów tkanki skórnej. Termografia umożliwia natomiast przewidywanie rozwoju owrzodzeń palców. Wiele spośród wymienionych metod (kapilaroskopia wału paznokciowego, laserowa przepływometria dopplerowska, obrazowanie laserowo-dopplerowskie, obrazowanie kontrastu spekli laserowych, analiza kontrastu obrazu spekli laserowych, fluorescencyjne obrazowanie optyczne, termografia i spektroskopia optyczna w bliskiej podczerwieni) sprawdza się także w monitorowaniu odpowiedzi pacjentów na wdrożone leczenie.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References Piśmiennictwo

1. Pawlik K.K., Bohdziewicz A., Chrabaszcz M., Stochmal A., Sikora M., Alda-Malicka R., et al.: Biomarkers of disease activity in systemic sclerosis. *Wiad Lek* 2020, 73, 2300-2305.
2. LeRoy E.C.: Systemic sclerosis. a vascular perspective. *Rheum Dis Clin N Am* 1996, 22, 675-694.
3. Maciejewska M., Sikora M., Maciejewski C., Alda-Malicka R., Czuwara J., Rudnicka L.: Raynaud's phenomenon with focus on systemic sclerosis. *J Clin Med* 2022, 11, 2490.
4. van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J., Johnson S.R., Baron M., Tyndall A., 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.
5. Lo Gullo A., Mandraffino G., Rodríguez-Carrio J., Scuruchi M., Sinicropi D., Postorino M.: Endocan and circulating progenitor cells in women with systemic sclerosis: association with inflammation and pulmonary hypertension. *Biomedicines* 2021, 9, 533.
6. Chrabaszcz M., Małyżko J., Sikora M., Alda-Malicka R., Stochmal A., Matuszkiewicz-Rowinska J.L.: Renal involvement in systemic sclerosis: an update. *Kidney Blood Press Res* 2020, 45, 532-548.
7. Lambova S.N., Muller-Ladner U.: Nailfold capillaroscopy within and beyond the scope of connective tissue diseases. *Curr Rheumatol Rev* 2018, 14, 12-21.
8. Bohdziewicz A., Pawlik K.K., Maciejewska M., Sikora M., Alda-Malicka R., Czuwara J.: Future treatment options in systemic sclerosis-potential targets and ongoing clinical trials. *J Clin Med* 2022, 11, 1310.
9. van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J., Johnson S.R., Baron M., Tyndall A.: 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013, 72, 1747-1755.
10. Dima A., Berza I., Popescu D.N., Parvu M.I.: Nailfold capillaroscopy in systemic diseases: short overview for internal medicine. *Rom J Intern Med* 2021, 59, 201-217.
11. Ingegnoli F., Ughi N., Dinsdale G., Orenti A., Boracchi P., Allanore Y.: An international SURvey on non-iNvaSive tecHniques to assess the mIcrocirculation in patients with RayNaud's phENomenon (SUNSHINE survey). *Rheumatol Int* 2017, 37, 1879-1890.
12. Cutolo M., Sulli A., Pizzorni C., Accardo S.: Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000, 27, 155-160.

13. **Chojnowski M.M., Felis-Giemza A., Olesińska M.:** Capillaroscopy – a role in modern rheumatology. *Rheumatology* 2016, 54, 67-72.
14. **Walker U.A., Jaeger V.K., Bruppacher K.M., Dobrota R., Arlettaz L., Banyai M., et al.:** Prospective evaluation of the capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis patients in clinical practice: a longitudinal, multicentre study. *Arthritis Res Ther* 2018, 20, 239.
15. **Vanhaecke A., Cutolo M., Distler O., Riccieri V., Allanore Y., Denton C.P., et al.:** Nailfold capillaroscopy in SSc: innocent bystander or promising biomarker for novel severe organ involvement/progression? *Rheumatology* 2022, 61, 4384-4396.
16. **Herrick A.L., Berks M., Taylor C.J.:** Quantitative nailfold capillaroscopy-update and possible next steps. *Rheumatology* 2021, 60, 2054-2065.
17. **Cutolo M., Trombetta A.C., Melsens K., Pizzorni C., Sulli A., Ruaro B.:** Automated assessment of absolute nailfold capillary number on videocapillaroscopic images: proof of principle and validation in systemic sclerosis. *Microcirculation* 2018, 25, e12447.
18. **Berks M., Tresadern P., Dinsdale G., Murray A., Moore T., Herrick A.:** An automated system for detecting and measuring nailfold capillaries. *Med Image Comput Assist Interv* 2014, 17, 658-665.
19. **Turner J., Belch J.J., Khan F.:** Current concepts in assessment of microvascular endothelial function using laser Doppler imaging and iontophoresis. *Trends Cardiovasc Med* 2008, 18, 109-116.
20. **Pauling J.D., Hackett N., Guida A., Merkel P.A.:** Performance of laser-derived imaging for assessing digital perfusion in clinical trials of systemic sclerosis-related digital vasculopathy: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2020, 50, 1114-1130.
21. **Bose N., Bena J., Chatterjee S.:** Evaluation of the effect of ambrisentan on digital microvascular flow in patients with systemic sclerosis using laser Doppler perfusion imaging: a 12-week randomized double-blind placebo controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2015, 17, 44.
22. **Waszczykowska A., Gos R., Waszczykowska E., Dziankowska-Bartkowiak B., Jurowski P.:** Assessment of skin microcirculation by laser Doppler flowmetry in systemic sclerosis patients. *Adv Dermatol Allergol* 2014, 31, 6-11.
23. **Rotondo C., Nivuori M., Chiala A., Praino E., Matucci Cerinic M., Cutolo F.:** Evidence for increase in finger blood flow, evaluated by laser Doppler flowmetry, following iloprost infusion in patients with systemic sclerosis: a week-long observational longitudinal study. *Scand J Rheumatol* 2018, 47, 311-318.
24. **Yu S., Hu S.C., Yu H.S., Chin Y.Y., Cheng Y.C., Lee C.H.:** Early sign of microangiopathy in systemic sclerosis: the significance of cold stress test in dynamic laser Doppler flowmetry. *Clin Hemorheol Microcirc* 2019, 71, 373-378.
25. **Piotto D.G., Correa M.J., Miotto e Silva V.B., Kayser C., Terreri M.T.:** Laser Doppler imaging for assessment of microcirculation in juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology* 2014, 53, 72-75.
26. **Correa M.J., Andrade L.E., Kayser C.:** Comparison of laser Doppler imaging, fingertip lacticytometry test, and nailfold capillaroscopy for assessment of digital microcirculation in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2010, 12, R157.
27. **Murray A.K., Moore T.L., Wragg E., Ennis H., Vail A., Dinsdale G.:** Pilot study assessing pathophysiology and healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis using laser Doppler imaging and thermography. *Clin Exp Rheumatol* 2016, 34 Suppl 100, 100-105.
28. **Wilkinson J.D., Leggett S.A., Marjanovic E.J., Moore T.L., Allen J., Anderson A.:** Multicenter study of the validity and reliability of responses to hand cold challenge as measured by laser speckle contrast imaging and thermography: outcome measures for systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheumatol* 2018, 70, 903-911.
29. **Li D.Y., Xia Q., Yu T.T., Zhu J.T., Zhu D.:** Transmissive-detected laser speckle contrast imaging for blood flow monitoring in thick tissue: from Monte Carlo simulation to experimental demonstration. *Light Sci Appl* 2021, 10, 241.
30. **Moschetti L., Piantoni S., Vizzardi E., Sciatti E., Riccardi M., Franceschini F., et al.:** Endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis: a common trigger for different microvascular diseases. *Front Med* 2022, 9, 849086.
31. **Ruaro B., Bruni C., Wade B., Baratella E., Confalonieri P., Antonaglia C., et al.:** Laser speckle contrast analysis: functional evaluation of microvascular damage in connective tissue diseases. is there evidence of correlations with organ involvement, such as pulmonary damage? *Front Physiol* 2021, 12, 710298.
32. **Ruaro B., Sulli A., Smith V., Paolino S., Pizzorni C., Cutolo M.:** Short-term follow-up of digital ulcers by laser speckle contrast analysis in systemic sclerosis patients. *Microvasc Res* 2015, 101, 82-85.
33. **Gigante A., Villa A., Rosato E.:** Laser speckle contrast analysis predicts major vascular complications and mortality of patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2021, 60, 1850-1857.
34. **Gomes Bde A., Santhiago M.R., Magalhães P., Kara-Junior N., Azevedo M.N., Moraes H.V. Jr.:** Ocular findings in patients with systemic sclerosis. *Clinics* 2011, 66, 379-385.
35. **Ushiyama O., Ushiyama K., Yamada T., Koarada S., Tada Y., Suzuki N., et al.:** Retinal findings in systemic sclerosis: a comparison with nailfold capillaroscopic patterns. *Ann Rheum Dis* 2003, 62, 204-207.
36. **Ranjbar M., Rothe M., Klapa S., Lange T., Prasuhn M., Grisanti S., et al.:** Evaluation of choroidal substructure perfusion in patients affected by systemic sclerosis: an optical coherence tomography angiography study. *Scand J Rheumatol* 2020, 49, 141-145.
37. **Waszczykowska A., Goś R., Waszczykowska E., Dziankowska-Bartkowiak B., Jurowski P.:** Prevalence of ocular manifestations in systemic sclerosis patients. *Arch Med Sci* 2013, 9, 1107-1113.
38. **Carnevali A., Giannaccare G., Gatti V., Battaglia C., Randazzo G., Yu A.C., et al.:** Retinal microcirculation abnormalities in patients with systemic sclerosis: an explorative optical coherence tomography angiography study. *Rheumatology* 2021, 60, 5827-5832.
39. **Rothe M., Rommel F., Klapa S., Humrich J.Y., Nieberding R., Lange T., et al.:** Evaluation of retinal microvascular perfusion in systemic sclerosis: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2019, 78, 857-858.
40. **Kılınc Hekimsoy H., Şekeroğlu M.A., Koçer A.M., Akdoğan A.:** Analysis of retinal and choroidal microvasculature in systemic sclerosis: an optical coherence tomography angiography study. *Eye* 2020, 34, 763-770.

41. Rommel F., Prangel D., Prasuhn M., Grisanti S., Ranjbar M.: Correlation of retinal and choroidal microvascular impairment in systemic sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 2021, 16, 27.
42. Mihailovic N., Lahme L., Braasch S., Rosenberger F., Eter N., Ehrchen J., et al.: Altered ocular microvasculature in patients with systemic sclerosis and very early disease of systemic sclerosis using optical coherence tomography angiography. *Sci Rep* 2022, 12, 10990.
43. Ohrndorf S., Glimm A.M., Ammitzbøll-Danielsen M., Ostergaard M., Burmester G.R.: Fluorescence optical imaging: ready for prime time? *RMD Open* 2021, 7: e001497.
44. Werner S.G., Langer H.E., Schott P., Bahner M., Schwenke C., Lind-Albrecht G., et al.: Indocyanine green-enhanced fluorescence optical imaging in patients with early and very early arthritis: a comparative study with magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2013, 65, 3036-3044.
45. Pfeil A., Drummer K.F., Oelzner P., Böttcher J., Jung C., Wolf G.: Fluorescence optical imaging as a novel technique for the visualisation of inflammation in patients with systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2014, 73, 1279-1280.
46. Pfeil A., Drummer K.F., Böttcher J., Jung C., Oelzner P., Renz D.M., et al.: The application of fluorescence optical imaging in systemic sclerosis. *Biomed Res Int* 2015, 2015, 658710.
47. Friedrich S., Lüders S., Werner S.G., Glimm A.M., Burmester G.R., Riemekasten G., et al.: Disturbed microcirculation in the hands of patients with systemic sclerosis detected by fluorescence optical imaging: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2017, 19, 87.
48. Friedrich S., Lüders S., Glimm A.M., Werner S.G., Schmittat G., Burmester G.R., et al.: Association between baseline clinical and imaging findings and the development of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2019, 21, 96.
49. Friedrich S., Lüders S., Klotsche J., Burmester G.R., Riemekasten G., Ohrndorf S.: The first composite score predicting digital ulcers in systemic sclerosis patients using clinical data, imaging and patient history – CIP-DUS. *Arthritis Res Ther* 2020, 22, 144.
50. Lipcsey M., Eastwood G.M., Woinarski N.C., Bellomo R.: Near-infrared spectroscopy of the thenar eminence: comparison of dynamic testing protocols. *Crit Care Resusc* 2012, 14, 142-147.
51. Scott J.P., Hoffman G.M.: Near-infrared spectroscopy: exposing the dark (venous) side of the circulation. *Paediatr Anaesth* 2014, 24, 74-88.
52. Hartwig V., Marinelli M., Gargani L., Barskova T., Trivella M.G., Cerinic M.M., et al.: Two-dimensional near infrared spectroscopic imaging of the hand to assess microvascular abnormalities in systemic sclerosis: a pilot study. *J. Near Infrared Spectrosc* 2015, 23, 59-66.
53. Gargani L., Bruni C., Barskova T., Hartwig V., Marinelli M., Trivella M.G., et al.: Near-infrared spectroscopic imaging of the whole hand: a new tool to assess tissue perfusion and peripheral microcirculation in scleroderma. *Semin Arthritis Rheum* 2019, 48, 867-873.
54. Jalil B., Hartwig V., Salvetti O., Potì L., Gargani L., Barskova T., et al.: Assessment of hand superficial oxygenation during ischemia/reperfusion in healthy subjects versus systemic sclerosis patients by 2D near infrared spectroscopic imaging. *Comput Methods Programs Biomed* 2018, 155, 101-108.
55. Pavlov-Dolijanovic S., Petrovic N., Vujasinovic Stupar N., Damjanov N., Radunovic G., Babic D., et al.: Diagnosis of Raynaud's phenomenon by (99m)Tc-pertechnetate hand perfusion scintigraphy: a pilot study. *Rheumatol Int* 2016, 36, 1683-1688.
56. Pavlov-Dolijanovic S., Petrovic N., Vujasinovic Stupar N., Damjanov N., Radunovic G., Babic D., et al.: The relationship between (99m)Tc-pertechnetate hand perfusion scintigraphy and nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis patients: a pilot study. *Arch Rheumatol* 2020, 35, 321-327.
57. Cherkas L.F., Carter L., Spector T.D., Howell K.J., Black C.M., MacGregor A.J.: Use of thermographic criteria to identify Raynaud's phenomenon in a population setting. *J Rheumatol* 2003, 30, 720-722.
58. Chlebicka I., Matusiak Ł., Maj J., Baran E., Szepietowski J.C.: Freezing fingers syndrome, primary and secondary Raynaud's phenomenon: characteristic features with hand thermography. *Acta Derm Venereol* 2013, 93, 428-432.
59. Anderson M.E., Moore T.L., Lunt M., Herrick A.L.: The 'distal-dorsal difference': a thermographic parameter by which to differentiate between primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 2007, 46, 533-538.
60. van der Weijden M.A.C., van Vugt L.M., Valk D., Wisselink W., van Vugt R.M., Voskuyl A.E., et al.: Exploring thermography: a promising tool in differentiation between infection and ischemia of the acra in systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis* 2017, 20, 2190-2193.
61. Hughes M., Wilkinson J., Moore T., Manning J., New P., Dinsdale G., et al.: Thermographic abnormalities are associated with future digital ulcers and death in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2016, 43, 1519-1522.
62. Miziolek B., Lis-Święty A., Skrzypek-Salamon A., Brzezińska-Wcisło L.: Correlation between the infrared thermogram and microvascular abnormalities of the nailfold in patients with systemic sclerosis. *Adv Dermatol Allergol* 2021, 38, 115-122.
63. Herrick A.L., Heal C., Wilkinson J., Dinsdale G., Manning J., Gunnarsson K., et al.: Temperature response to cold challenge and mobile phone thermography as outcome measures for systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon. *Scand J Rheumatol* 2021, 50, 479-484.

Received: 12.04.2023

Accepted: 2.08.2023

Otrzymano: 12.04.2023 r.

Zaakceptowano: 2.08.2023 r.

How to cite this article

Pawlik K.K., Bohdziewicz A., Maciejewska M., Prado J., Czuwara J., Olszewska M., Rudnicka L.: Evaluation of cutaneous microcirculation in systemic sclerosis. An update. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol Rev* 2023, 110, 499-517.

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.131385>.