

Ο ρόλος της τριχοειδοσκόπησης στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση*

Α. Τριανταφύλλου¹
Π. Ανυφαντή²
Α. Πυρπασοπούλου²
Σ. Ασλανίδης²
Σ. Δούμα¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Δεδομένου ότι η αρτηριακή υπέρταση, μέσω των επιδράσεών της στα όργανα-στόχους, συνιστά κυρίαρχη αιτία καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, η αναγνώριση και συνεπώς η έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση των ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ανακύπτει ως μείζονος σημασίας. Καθώς τα μικρά αγγεία του οργανισμού υπόκεινται σε ένα ευρύ φάσμα μορφολογικών και λειτουργικών αλλοιώσεων υπό την επίδραση των αυξημένων επιπέδων αρτηριακής πίεσης, το ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια έχει μετατοπιστεί στην αναγνώριση συγκεκριμένων αλλοιώσεων της μικροκυκλοφορίας που μπορούν να αξιοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα τριχοειδή του δέρματος αποτελούν ένα «ανοικτό παράθυρο» μελέτης της μικροκυκλοφορίας, γνωστό εδώ και πολλά χρόνια από τη μελέτη κυρίως των ρευματολογικών ασθενών. Ωστόσο, η τριχοειδοσκόπηση αποτελεί μία από τις λιγότερο μελετημένες και από τις πιο πρόσφατα χρησιμοποιούμενες μεθόδους στο χώρο της αρτηριακής υπέρτασης. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα βασικότερα ευρήματα, τις συσχετίσεις, τους προβληματισμούς και τις κατευθύνσεις προς περαιτέρω έρευνα από την εφαρμογή της τριχοειδοσκόπησης στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μία από τις συχνότερες παθήσεις του δυτικού κόσμου και κυρίαρχο παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας¹. Από τη μελέτη τόσο των μικρών όσο και των μεγάλων αγγείων, φαίνεται ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της θνησιμότητας από την αρτηριακή υπέρταση και του αριθμού, καθώς και του βαθμού της βλάβης στα διάφορα όργανα στόχους²⁻⁴. Υπάρχουν επίσης δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση ακόμα και υποκλινικών, πρώιμων βλαβών μπορεί να ελαττώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο αυτών των ασθενών^{5,6}. Δεδομένα μάλιστα από υγιείς ασθενείς με υποκλινικές βλάβες εντοπιζόμενες στα μικρά αγγεία (των νεφρών και του οφθαλμού) έχουν δείξει ότι η παρουσία των σημείων αυτών σε υγιή νορμοτασιακά άτομα μπορεί να

¹ Γ' Παθολογική Κλινική,
Νοσοκομείο Παπαγεωργίου,
Θεσσαλονίκη

² Β' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική ΑΠΘ,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο,
Θεσσαλονίκη

* Το ερευνητικό πρωτόκολλο της μελέτης αυτής ενισχύθηκε οικονομικά από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

προβλέπει την πιθανότητα μελλοντικής εμφάνισης της ίδιας της υπέρτασης⁷⁻⁹.

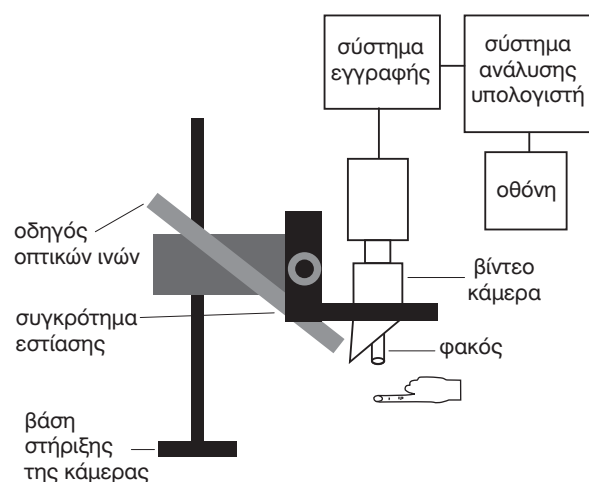
Βάσει λοιπόν των ανωτέρω και δεδομένης της μεγάλης συχνότητας της αρτηριακής υπέρτασης, υπάρχει ολοένα και μεγαλύτερη ανάγκη για την ανακάλυψη, τεκμηρίωση και ευρεία χρήση όσο το δυνατόν απλούστερων, αναίμακτων και ταχείας διεκπεραίωσης τεχνικών εκτίμησης των πρώιμων αγγειακών βλαβών στους ασθενείς με υπέρταση.

Τα τριχοειδή αγγεία του δέρματος αποτελούν ένα εύκολα προσβάσιμο και αντιπροσωπευτικό αγγειακό υπόστρωμα, του οποίου η μελέτη συγκεντρώνει ολοένα και μεγαλύτερο ενδιαφέρον στα πλαίσια διερεύνησης της μικροαγγειοπάθειας στους υπερτασικούς ασθενείς.

Η ΤΡΙΧΟΕΙΔΟΣΚΟΠΗΣΗ ΩΣ ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΩΝ ΤΡΙΧΟΕΙΔΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Η κυριότερη μέθοδος εκτίμησης της τριχοειδικής κυκλοφορίας του δέρματος είναι η τριχοειδοσκόπηση. Η τριχοειδοσκόπηση είναι μία μη επεμβατική τεχνική, κατά την οποία, με τη βοήθεια ενός στερεομικροσκοπίου, πραγματοποιείται η δισδιάστατη ή τριδιάστατη απεικόνιση του τριχοειδικού δικτύου του οργάνου που εξετάζεται, το οποίο συνήθως είναι η κοίτη των ονύχων των άνω και κάτω άκρων. Τα περισσότερα δεδομένα για την τριχοειδοσκόπηση τα έχουμε από την εφαρμογή της στους ρευματολογικούς ασθενείς¹⁰⁻¹².

Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται διαγραμματικά ένα τριχοειδοσκόπιο.



Εικόνα 1. Διαγραμματική απεικόνιση ενός τριχοειδοσκοπίου.

Η πρώτη τριχοειδοσκόπηση έγινε το 1823, όταν ο Purkinje παρατήρησε με ένα μεγεθυντικό φακό και περιέγραψε για πρώτη φορά τη μορφολογία των τριχοειδών αγγείων του δέρματος¹³. Το 1912 ο Lombard¹⁴ βρήκε ότι τα τριχοειδή μπορούν να γίνουν ορατά στο μικροσκόπιο με την προσθήκη μιας σταγόνας λαδιού. Τριάντα χρόνια μετά οι Maricq και Le Roy κατοχύρωσαν για πρώτη φορά την πατέντα της τριχοειδοσκόπησης, σε ασθενείς με σκληρόδερμα. Από τότε η τριχοειδοσκόπηση αποτελεί μία απλή, μη επεμβατική και επαναλήψιμη τεχνική για την αναίμακτη εκτίμηση της μικροκυκλοφορίας¹⁵.

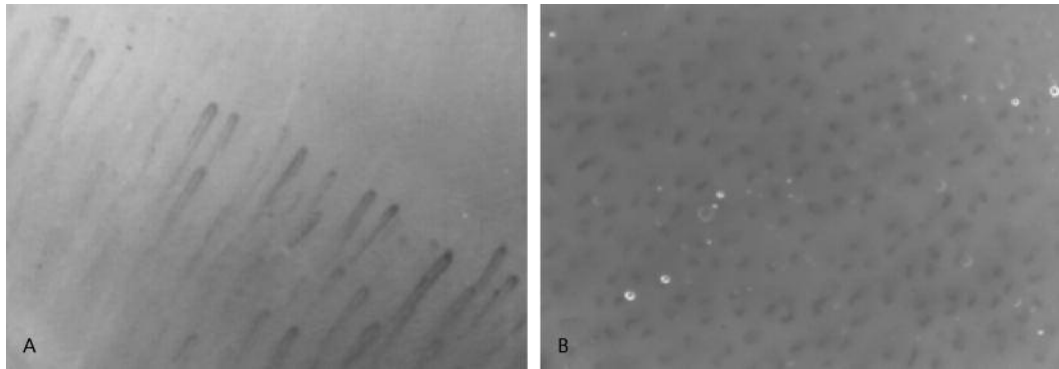
Η τεχνική της τριχοειδοσκόπησης μπορεί να δώσει πληροφορίες για τη μορφολογία και την πυκνότητα των τριχοειδών, καθώς και για την ταχύτητα ροής των ερυθρών αιμοσφαιρίων της τριχοειδικής κυκλοφορίας. Επίσης, σε συνδυασμό με την έγχυση σκιαστικών ουσιών, μπορεί να δώσει πληροφορίες για την κατανομή της τριχοειδικής ροής, την εντόπιση ανατομικών διαταραχών μη εμφανών με την απλή τριχοειδοσκόπηση (π.χ. ανευρύσματα) και τη διατριχοειδική διάχυση ουσιών, ως δείκτη μέτρησης της διαπερατότητας των τριχοειδών¹⁶. Στην εικόνα 2 απεικονίζονται με τη μέθοδο της τριχοειδοσκόπησης τα τριχοειδή ενός υγιούς ατόμου σε επιμήκη και εγκάρσια διατομή.

Προηγμένα λογισμικά έχουν κατασκευαστεί τα τελευταία έτη για την εξασφάλιση της αντικειμενικής και γρήγορης καταμέτρησης των τριχοειδών ανά οπτικό πεδίο. Ένα αντίστοιχο λογισμικό που κατασκευάστηκε από το τμήμα μας σε συνεργασία με το Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας Κρήτης απεικονίζεται στην εικόνα 3^{3,17}.

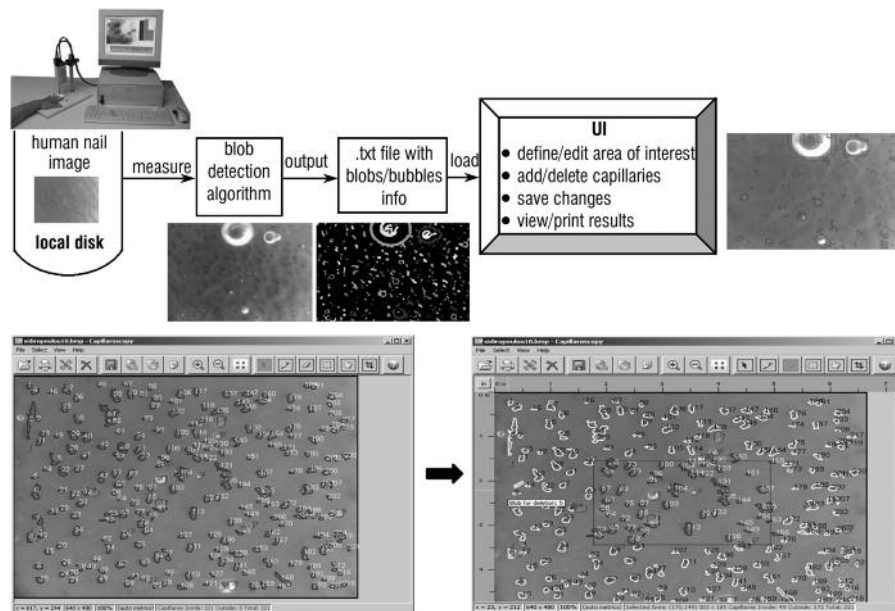
Στην εικόνα απεικονίζεται διαγραμματικά η παράσταση των τριχοειδών σε εγκάρσια διατομή, μαζί με τον αλγόριθμο εντοπισμού των artifact (σταγόνες κεδρέλαιου), οι οποίες στη συνέχεια αφαιρούνται αυτόματα. Στο κάτω τμήμα της εικόνας αριστερά φαίνεται το τελικό αποτέλεσμα της καταμέτρησης των τριχοειδών σε όλο το οπτικό πεδίο, ενώ στο κάτω μέρος δεξιά τα μετρούμενα τριχοειδή (με μπλε χρώμα) σε επιλεγμένη περιοχή μέτρησης.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΤΡΙΧΟΕΙΔΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΣΤΟΥΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Οι κυριότερες διαταραχές που παρατηρούνται στη μικροκυκλοφορία του δέρματος σε υπερ-



Εικόνα 2. Απεικόνιση με τριχοειδοσκόπιο φυσιολογικών τριχοειδών αγγείων. Απεικόνιση φυσιολογικών τριχοειδών αγγείων του δέρματος της κοίτης του νυχιού σε επιμήκη (A) και εγκάρσια διατομή (B).



Εικόνα 3. Λογισμικό εντοπισμού και καταμέτρησης των τριχοειδών του δέρματος σε εγκάρσια διατομή.

τασικούς ασθενείς είναι η μείωση της αγγειακής πυκνότητας, η αύξηση της πίεσης στα τριχοειδή, η δημιουργία βρόγχων (looping) και η αύξηση της τριχοειδικής διήθησης¹⁸.

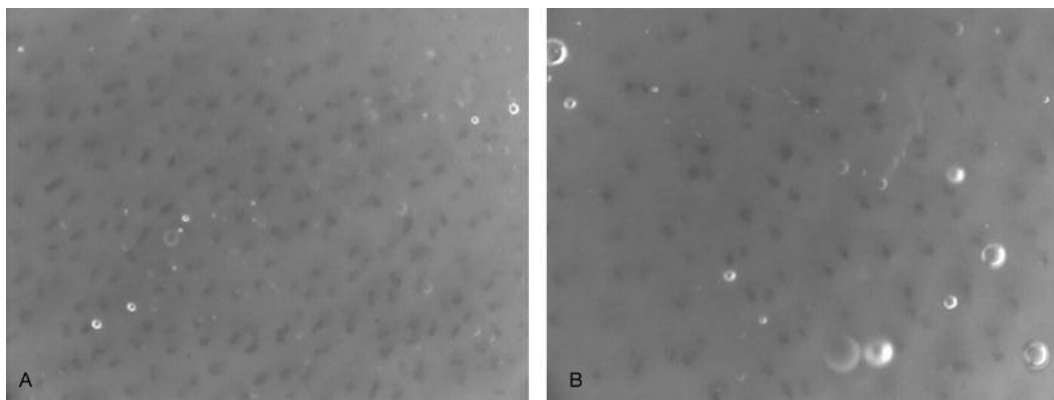
Μελέτες σύγκρισης υπερτασικών ασθενών, χωρίς αγωγή, και υγιών ατόμων, έδειξαν ότι οι υπερτασικοί έχουν αυξημένη τριχοειδική πίεση. Επομένως, ενώ η αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων μπορεί να προστατεύει τα τριχοειδή από τις διαταραχές που συνεπάγεται η υψηλή αρτηριακή πίεση, η υψηλή μετατριχοειδική αντίσταση πιθανώς προκαλεί την αύξηση της πίεσης μέσα στα τριχοειδή. Αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα

των μελετών που έχουν μετρήσει την ταχύτητα ροής της τριχοειδικής κυκλοφορίας, διαπιστώνοντας άλλοτε μειωμένες και άλλοτε φυσιολογικές τιμές στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση¹⁶.

ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΕΡΗΜΩΣΗ ΤΩΝ ΤΡΙΧΟΕΙΔΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Κυριότερο εύρημα στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση είναι η αγγειακή ερήμωση, η οποία αναφέρεται στη μείωση του αριθμού των τριχοειδών ανά οπτικό πεδίο (Εικ. 4).

Το φαινόμενο της αγγειακής ερήμωσης έχει



Εικόνα 4. Εγκάρσια απεικόνιση τριχοειδών αγγείων του δέρματος ανάλογα με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Απεικόνιση σε εγκάρσια διατομή τριχοειδών αγγείων του δέρματος της κοίτης του νυχιού σε ασθενή με φυσιολογική αρτηριακή πίεση (A) και σε ασθενή με αρτηριακή υπέρταση (B).

αναφερθεί σχεδόν σε όλα τα πειραματικά μοντέλα υπερτασικών πειραματόζωων¹⁹. Περισσότερες από 6 δεκαετίες πριν, ο Ruedemann²⁰ και λίγο αργότερα ο Lack²¹, μελετώντας τον επιπεφυκότα του οφθαλμού, περιέγραψαν το φαινόμενο της αγγειακής ερήμωσης για πρώτη φορά στους ανθρώπους. Παρόμοια αποτελέσματα, από τη μελέτη όμως πλέον των τριχοειδών του δέρματος, αρχίζουν να δημοσιεύονται στην αρχή της δεκαετίας του '90, αρχικά από τον Gasser, μετρώντας σε επιμήκη διατομή τα τριχοειδή στη κοίτη των νυχιών των δακτύλων, και στη συνέχεια από την ομάδα του Prasad, στο δέρμα του αντιβραχίου²². Το 1999 ο Antonios, με την εφαρμογή της τριχοειδοσκόπησης στο δέρμα της ράχης των δακτύλων, διαπιστώνει στατιστικά λιγότερα τριχοειδή πριν και μετά από φλεβική απόφραξη, σε μια ομάδα από 17 υπερτασικούς ασθενείς, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που αποτελείται από επίσης 17 νορμοτασικά άτομα¹⁸. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται στις αντίστοιχες ομάδες ασθενών-υγιών από το Serne²³ (σε 52 άτομα) και τον Debbabi²⁴ (σε 170 άτομα). Τα επόμενα χρόνια η εφαρμογή της τριχοειδοσκόπησης επεκτάθηκε και σε άλλες ομάδες ασθενών. Έτσι, διαπιστώθηκε ότι και ασθενείς με θωρακικό άλγος και φυσιολογική στεφανιογραφία, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, έχουν στατιστικά σημαντικά λιγότερα τριχοειδή συγκριτικά με νορμοτασικά υγιή άτομα²⁵. Επίσης, έχει βρεθεί ότι από αγγειακή ερήμωση χαρακτηρίζονται όχι μόνο οι ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, αλλά και οι γυναίκες με προεκλαμψία. Τα δεδομέ-

να αυτά υποδεικνύουν ότι η αγγειακή ερήμωση θα μπορούσε να θεωρηθεί ως πιθανή αιτία για τη διατήρηση υψηλής της αρτηριακής πίεσης κατά την προεκλαμψία²⁶. Πράγματι, λίγα μόλις χρόνια αργότερα, η αγγειακή ερήμωση στη διάρκεια της κύησης (ιδίως κατά την 27^η-32^η εβδομάδα) αναγνωρίστηκε ως προγνωστικός δείκτης εμφάνισης προεκλαμψίας⁸. Στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά αγγειακής ερήμωσης (40,9% έναντι 27%) δείξαμε πρόσφατα και εμείς, συγκρίνοντας μια ομάδα υπερτασικών, χωρίς κανένα άλλο συνυπάρχον νόσημα (66 άτομα) και πρόσφατη διάγνωση αρτηριακής υπέρτασης, με μια ομάδα υγιών ατόμων (37 άτομα)³.

Η ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΕΡΗΜΩΣΗ ΩΣ ΠΡΩΙΜΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Δεν έχει μελετηθεί επαρκώς αν η αγγειακή ερήμωση προϋπάρχει ή είναι αποκλειστικά αποτέλεσμα της εγκατεστημένης αρτηριακής υπέρτασης. Στην απάντηση αυτή συνεισφέρει ο Antonios και η ομάδα του, δείχνοντας αρχικά ότι άτομα με οριακή αρτηριακή υπέρταση²⁷ και στη συνέχεια νορμοτασικά άτομα με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης έχουν μειωμένο αριθμό τριχοειδών²⁸. Στη συνέχεια και στην προσπάθεια να απαντηθεί το προηγούμενο ερώτημα, έρχεται στο επίκεντρο η μελέτη των τριχοειδών του δέρματος σε ακόμα μικρότερες ηλικίες. Αρχικά μελετήθηκε η πυκνότητα των τριχοειδών σε νεογνά νορμοτασικών μητέρων²⁹,

ώστε να διαπιστωθεί εάν το χαμηλό βάρος γέννησης, που σχετίζεται με αρτηριακή υπέρταση στο μέλλον, χαρακτηρίζεται από μικρό αριθμό τριχοειδών. Στη έρευνα αυτή όμως, αντίθετα με αυτό που αναμενόταν, διαπιστώνεται ότι τα νεογνά που ήταν ολιγοβαρή είχαν περισσότερα τριχοειδή ανά οπτικό πεδίο σε σχέση με αυτά που είχαν φυσιολογικό βάρος, υποστηρίζοντας την άποψη ότι οι παράγοντες που σχετίζονται με το χαμηλό βάρος γέννησης (υπέρταση, αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος κ.λπ.) δεν φαίνεται να επιδρούν στα τριχοειδή κατά την ενδομήτριο ζωή. Λίγο αργότερα όμως, η διεξαγωγή της ίδιας μελέτης σε νεογνά υπερτασικών μητέρων³⁰, έδειξε στατιστικά μικρότερο αριθμό τριχοειδών, τουλάχιστον σε αυτά που δεν γεννήθηκαν πρόωρα, υποδηλώνοντας ότι τελικά η αγγειακή ερήμωση στην υπέρταση είναι πιθανό να είναι πρωτεύουσα αγγειακή ανωμαλία. Η ίδια μελέτη στα ολιγοβαρή πρόωρα δείχνει φυσιολογικό αριθμό τριχοειδών, πιθανολογώντας ότι το ενδομήτριο περιβάλλον ενδέχεται να διαδραματίζει και αυτό το ρόλο του στην αναδιαμόρφωση της κυκλοφορίας των νεογνών, καθυστερώντας το φαινόμενο της ερήμωσης σε αυτά τα βρέφη. Ωστόσο, δεν υπάρχουν στοιχεία από προοπτικές μελέτες για το αν τελικά τα νεογνά ή τα νορμοτασικά άτομα με οικογενειακό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης που μελετήθηκαν, απέκτησαν τελικά υπέρταση σε μεταγενέστερα στάδια.

Ο Noon, διερευνώντας και αυτός κατά πόσο η αγγειακή ερήμωση μπορεί να αποτελέσει δείκτη ανάπτυξης υπέρτασης, αναλύει τα αποτελέσματα μιας επιδημιολογικής μελέτης, της Medical Research Council Mild Hypertension Trial, που διεξάγεται στο Εδιμβούργο και από την οποία επιλέγονται 603 παντρεμένα ζευγάρια και οι 803 απόγονοι τους (άντρες ηλικίας 16 έως 24 ετών), οι οποίοι υποβάλλονται σε μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και σε τριχοειδοσκόπηση. Ο πληθυσμός αυτός χωρίζεται σε τεταρτημόρια, ανάλογα τόσο με την αρτηριακή πίεση που έχουν οι νέοι (χαμηλή ή υψηλή), όσο και με την αρτηριακή πίεση που έχουν οι γονείς τους (χαμηλή ή υψηλή). Με βάση το παραπάνω τεκμηριωμένο επιδημιολογικό μοντέλο των «τεσσάρων γωνιών» φαίνεται ότι η αγγειακή ερήμωση σχετίζεται με την έκφραση της οικογενούς προδιάθεσης για ιδιοπαθή υπέρταση σε νεαρούς άντρες³¹.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΕΡΗΜΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η σχέση αίτιου-αιτιατού μεταξύ της αγγειακής ερήμωσης και της υπέρτασης παραμένει ακόμα θέμα υπό συζήτηση. Ένα ερώτημα που τίθεται είναι κατά πόσο οι αυξημένες μηχανικές δυνάμεις στο τοίχωμα των αγγείων που οφείλονται στην υψηλή αρτηριακή πίεση συνιστούν από μόνες τους τον κυρίαρχο υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Από πειραματικά μοντέλα δευτεροπαθούς υπέρτασης σε αρουραίους με μερική περιείδηση της κοιλιακής αορτής, παρατηρήθηκε δομική αρτηριακή ερήμωση σε μύες των οπίσθιων άκρων³². Καθώς το αγγειακό τοίχωμα δεν ήταν εκτεθειμένο σε υψηλές πιέσεις στο μοντέλο αυτό, πιθανολογείται μηχανισμός ανεξάρτητος από τη μηχανική πίεση. Παρομοίως ως πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός που δεν επιβεβαιώθηκε προτάθηκε το μονοξειδίο του αζώτου. Ενώ η αρτηριακή ερήμωση (arteriolar rarefaction), η οποία παρατηρήθηκε παράλληλα με την υπέρταση, σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια με ανεπάρκεια της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου, φαίνεται να αναστέλλεται από τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα με τη χρήση της αγγειοδιασταλτικής ουσίας υδραλαζίνης, η τριχοειδική ερήμωση (capillary rarefaction) παρέμεινε ίδια, ανεξάρτητα τόσο από την ανεπάρκεια της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου όσο και από τη μεταβολή της αρτηριακής πίεσης μετά τη χορήγηση υδραλαζίνης³³.

Επιπρόσθετα, η πυκνότητα των τριχοειδών μπορεί να μειωθεί είτε λόγω καταστροφής αγγείων είτε λόγω ανεπαρκούς αγγειογένεσης. Υπέρ της καταστροφής των αγγείων συνηγορούν πειράματα σε υπερτασικούς αρουραίους, με τη χρήση βιντεομικροσκόπησης *in vivo*, στα οποία παρατηρήθηκε ότι μη χυμικοί παράγοντες (πιθανώς υπερουαισθησία των λείων μυϊκών ινών σε αγγειοσπαστικές ουσίες) προκάλεσαν αρχικά αναστρέψιμη σύγκλιση αρτηριολίων (λειτουργική αγγειακή ερήμωση), την οποία ακολούθησε η ανατομική τους καταστροφή³⁴. Υπέρ της ανεπαρκούς αγγειογένεσης συνηγορούν πειράματα που έχουν δείξει παθολογικά χαμηλή πυκνότητα αγγείων σε πολύ νεαρή ηλικία σε γενετικά τροποποιημένα υπερτασικά πειραματόζωα¹⁹. Σχετικά μικρός αριθμός τριχοειδών έχει διαπιστωθεί και σε νορμοτασικούς

ανθρώπους με κληρονομική προδιάθεση για αρτηριακή υπέρταση^{28,31}, υποδηλώνοντας πιθανή ανεπάρκεια της αγγειακής ανάπτυξης να ακολουθήσει το ρυθμό ανάπτυξης των οργάνων.

Δεν έχει διευκρινισθεί εάν η μείωση των τριχοειδών στην αρτηριακή υπέρταση είναι αποτέλεσμα λειτουργικής ή ανατομικής διαταραχής³⁵. Η δομική ερήμωση των τριχοειδών έχει περιγραφεί σε πολλά πειραματικά υπερτασικά μοντέλα και ιστούς, όπως είναι οι μύες, το λεπτό έντερο και το υποδόριο λίπος, ενώ δεν έχει διαπιστωθεί να ισχύει για τα τριχοειδή του εγκεφάλου³⁶. Μελέτες που έγιναν από τον Antonios και τους συνεργάτες του δείχνουν ότι πρόκειται περισσότερο για ανατομική δυσλειτουργία, εφόσον η πυκνότητα των τριχοειδών στους υπερτασικούς παρέμεινε σταθερά μικρότερη από ότι στους νορμοτασικούς, πριν και μετά τη διακοπή της φλεβικής κυκλοφορίας, με περιχειρίδα δακτύλου, για τουλάχιστον 2 λεπτά¹⁸. Αντίθετα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης των Cheng και συνεργατών, τουλάχιστον όσον αφορά ασθενείς με πρόσφατη εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης, η διαφορά φαίνεται να είναι λειτουργική και σχετιζόμενη με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που παρατηρήθηκε στα άτομα με αρτηριακή υπέρταση. Ωστόσο, στη μελέτη αυτή δεν διαπιστώθηκαν ανατομικές μεταβολές στην πυκνότητα των τριχοειδών, γεγονός αντίθετο με τα ευρήματα που αναδεικνύουν οι περισσότερες μελέτες³⁷.

Από τον Prewitt και τους συνεργάτες του έχει διατυπωθεί η πρόταση ότι η ερήμωση συμβαίνει σε δύο φάσεις. Η πρώτη φάση περιλαμβάνει την απώλεια της ικανότητας διάχυσης των αγγείων λόγω σύσπασης, πιθανώς ως αποτέλεσμα της αυξημένης ευαισθησίας τους στα αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα. Τα μη λειτουργικά πλέον αγγεία τότε υποστρέφονται και εξαφανίζονται, οδηγώντας πλέον στη δεύτερη φάση που αφορά τη δομική (ανατομική) εξαφάνιση τους από τη μικροκυκλοφορία³⁸. Ο Prewitt και οι συνεργάτες του ήταν οι πρώτοι που έκαναν τον διαχωρισμό μεταξύ ανατομικής (μείωση του αριθμού των τριχοειδών) και λειτουργικής (τα τριχοειδή είναι παρόντα αλλά το πλάσμα δεν διαχέεται επαρκώς μέσω αυτών) αραίωσης³⁹.

Όσον αφορά στη συσχέτιση της τριχοειδικής ερήμωσης με την ηλικία, από τα δεδομένα που έχουμε μέχρι σήμερα φαίνεται ότι, όπως και με τη μικροαγγειοπάθεια του αμφιβληστροειδή, η ερήμωση των τριχοειδών ως αποτέλεσμα της υψηλής

αρτηριακής πίεσης είναι περισσότερο χαρακτηριστικό των ατόμων νεότερης ηλικίας, και λιγότερο εμφανής στους ηλικιωμένους υπερτασικούς (>60 ετών)⁴⁰. Ωστόσο, η συγκεκριμένη μελέτη, που παραδόξως δεν έδειξε διαφορά στον αριθμό των τριχοειδών μεταξύ των νέων νορμοτασικών, των ηλικιωμένων νορμοτασικών και των ηλικιωμένων υπερτασικών, περιλάμβανε πολύ λίγα άτομα (συνολικά 46), με μεγάλη πιθανότητα τα αρνητικά αποτελέσματα να οφείλονται στο μικρό αριθμό των παρατηρήσεων.

Τέλος, υπάρχει μία μελέτη η οποία δείχνει σε ασθενείς με ήπια υπέρταση, σημαντική αρνητική συσχέτιση του αριθμού των τριχοειδών με την πρόσληψη του αλατιού, καθώς και αύξηση των τριχοειδών ανά οπτικό πεδίο μετά τη μείωση της πρόσληψης αυτού⁴¹.

ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΕΡΗΜΩΣΗ ΤΩΝ ΤΡΙΧΟΕΙΔΩΝ

Αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα των μελετών, όσον αφορά την υποστρόφη της αγγειακής ερήμωσης μετά την επιτυχημένη θεραπεία ασθενών με αρτηριακή υπέρταση. Ο Debabbi έδειξε, σε αναδρομική μελέτη, ότι η καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να αναστρέψει τόσο τη λειτουργική όσο και την ανατομική μεταβολή της τριχοειδικής κυκλοφορίας που παρατηρείται σε υπερτασικούς ασθενείς²⁴. Στη μελέτη αυτή ο αριθμός των τριχοειδών στους υπερτασικούς ασθενείς με καλή ρύθμιση της ΑΠ (76 άτομα) ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος από αυτόν των υπερτασικών ασθενών χωρίς αγωγή (24 άτομα) και ίδιος με τους νορμοτασικούς (74 άτομα). Ωστόσο σε μία αντίστοιχη μελέτη των Penna και συνεργατών, η ικανοποιητική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης δεν φάνηκε να βελτιώνει την αγγειακή ερήμωση που υπήρχε στους υπερτασικούς ασθενείς⁴². Η μελέτη αυτή όμως, αφενός ήταν αναδρομική και αφετέρου, και σημαντικότερο, καταμετρήθηκαν οι αγκύλες των τριχοειδών σε επιμήκη διατομή, μια μέθοδο όχι τόσο καλά τεκμηριωμένη όσο αυτή που χρησιμοποιούν οι περισσότεροι ερευνητές^{28,43} και η οποία μετράει τα αγγεία σε εγκάρσια διατομή. Προοπτική μελέτη αύξησης του αριθμού των τριχοειδών υπάρχει μόνο μία, η οποία έδειξε ότι η θεραπεία για 6 μήνες με μετοπρολόλη ή ολμεσαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της αγγειακής ερήμωσης που είχαν οι υπερτασικοί ασθενείς⁴⁴.

Λίγες μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση των διαφορετικών αντιυπερτασικών φαρμάκων στην ταχύτητα της τριχοειδικής κυκλοφορίας του δέρματος. Μία μελέτη σύγκρισης της λοσαρτάνης, με ή χωρίς υδροχλωροθειαζίδη, με την αμιλοδιπίνη, έδειξε ότι μετά από 3 μήνες θεραπεία η ταχύτητα της τριχοειδικής κυκλοφορίας αυξήθηκε και στις δύο ομάδες, έχοντας όμως στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο στη ομάδα της λοσαρτάνης⁴⁵.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΕΡΗΜΩΣΗΣ ΤΩΝ ΤΡΙΧΟΕΙΔΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Ενώ υπάρχουν αρκετές αναφορές στη σχετική βιβλιογραφία για τις μορφολογικές και ποσοτικές αλλοιώσεις των τριχοειδών του δέρματος σε υπερτασικούς ασθενείς, τους υποκειμένους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και τους συσχετισμούς τέτοιων βλαβών με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, εκλείπουν παντελώς προοπτικά δεδομένα που να καταδεικνύουν την αξία της τριχοειδοσκόπησης ως μεθόδου εκτίμησης του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου των υπερτασικών ασθενών. Η απουσία σχετικών μελετών καθίσταται ακόμα πιο ηχηρή δεδομένης της ευκολίας που προσφέρει η μέθοδος της τριχοειδοσκόπησης από άποψη χρόνου και κόστους.

Μέχρι στιγμής, τα σχετικά δεδομένα που υφίστανται είναι ελάχιστα και πηγάζουν από μελέτης χρονικής στιγμής. Σε μία τέτοια μελέτη, βρέθηκε ότι η ποσοστιαία αύξηση των τριχοειδών (capillary recruitment, οριζόμενη ως η αύξηση των τριχοειδών ανά οπτικό πεδίο μετά από 4 λεπτά αρτηριακής απόφραξης προς την αρχική πυκνότητα των τριχοειδών), αλλά όχι ευθέως η αγγειακή ερήμωση, μειώνεται όσο αυξάνεται ο προβλεπόμενος κίνδυνος⁴⁶. Ωστόσο, ο μικρός πληθυσμός και η σύσταση των συμμετεχόντων στη μελέτη (46 υγιή άτομα) θα μπορούσε να επηρεάζει τα αποτελέσματα της μελέτης.

Πρόσφατα, η ομάδα μας έδειξε για πρώτη φορά σε ένα ικανοποιητικό δείγμα 103 νορμοτασικών ατόμων και υπερτασικών, υγιών κατά τα άλλα, ασθενών ότι όσο ελαττώνεται ο αριθμός των τριχοειδών του δέρματος, όπως εκτιμήθηκε με τη μέθοδο της τριχοειδοσκόπησης χωρίς περιείδηση, τόσο αυξάνεται ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος, όπως υπολογίστηκε από το Framingham Risk Score, συσχέτιση η οποία ήταν στατιστικά σημαντική³. Περαιτέρω προοπτικές μελέτες είναι α-

παραίτητες για να καθορίσουν εάν η τριχοειδοσκόπηση δύναται να ενταχθεί στα εργαλεία εκτίμησης και πρόβλεψης του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου των υπερτασικών ασθενών.

Συνοψίζοντας, η αγγειακή ερήμωση φαίνεται να αποτελεί ένα ακόμα εύρημα βλάβης οργάνου στόχου και μικροαγγειοπάθειας στους υπερτασικούς ασθενείς. Η εκτίμηση της μπορεί να γίνει εύκολα, γρήγορα και αναίμακτα με τη χρήση του τριχοειδοσκοπίου στο δέρμα, ενώ μεγάλες προοπτικές μελέτες χρειάζονται ακόμα για να τεκμηριώσουν την αξία που μπορεί να έχουν οι βλάβες αυτές στη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

SUMMARY

Triantafyllou A, Anyfanti P, Pyrpasopoulou A, Aslanidis S, Douma S. The role of capillaroscopy in hypertensive patients. Arterial Hypertension 2014; 23: 46-54.

Arterial hypertension represents a leading cause of cardiovascular mortality and morbidity worldwide, through its detrimental effects on target organs. Therefore, the early identification and appropriate management of high-risk patients emerges as extremely important. Given that the microvasculature is subject to a sequel of morphological and functional changes under the continuous effect of high blood pressure, research over the last years has gradually moved towards the identification of specific microcirculatory alterations that may serve as early prognostic markers of cardiovascular risk. Dermal capillaries represent an “open window” for the in vivo study of the human microcirculation, that has been long used mainly for the study of rheumatic diseases. However, capillaroscopy has been relatively understudied and only recently applied in the field of hypertension. Capillaroscopy represents a forthcoming promising estimate of the microvascular status in the field of hypertension, with capillary rarefaction representing the most typical finding. The present review aims at summarizing available evidence and the main findings, as well as the premises and promises, from the use of capillaroscopy in patients with hypertension.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365(9455): 217-223.
2. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with

- arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(13): 1318-1327.
3. *Triantafyllou A, Anyfanti P, Zabulis X, et al.* Accumulation of microvascular target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8(8): 542-549.
 4. *Garg JP, Bakris GL.* Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2002; 7(1): 35-43.
 5. *Thom S, Stettler C, Stanton A, et al.* Differential effects of antihypertensive treatment on the retinal microcirculation: an anglo-scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *Hypertension* 2009; 54(2): 405-408.
 6. *Agrawal B, Wolf K, Berger A, Luft FC.* Effect of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria. *J Hum Hypertens* 1996; 10(8): 551-555.
 7. *Ding J, Wai KL, McGeechan K, Ikram MK, et al.* Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data. *J Hypertens* 2014; 32(2): 207-215.
 8. *Antonios TF, Nama V, Wang D, Manyonda IT.* Microvascular remodelling in preeclampsia: quantifying capillary rarefaction accurately and independently predicts preeclampsia. *Am J Hypertens* 2013; 26(9): 1162-1169.
 9. *Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, et al.* Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation* 2005; 111(11): 1370-1376.
 10. *Pyrpasopoulou A, Aslanidis S.* Nailfold Capillaroscopy: A Basic Screening Tool in Raynaud's Phenomenon. In: Marguerite Gauthier, editor. *Screening Tests: Principles, Analysis and Benefits.* Nova Science Publisher, 2013: 73-94.
 11. *Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C.* Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 Suppl 4: iv43-iv46.
 12. *De AR, Grassi W, Cutolo M.* A growing need for capillaroscopy in rheumatology. *Arthritis Rheum* 2009; 61(3): 405-410.
 13. *Harold Cummins, Rebecca Wright Kennedy.* Purkinje's Observations (1823) on Finger Prints and Other Skin Features. *Journal of Criminal Law and Criminology* 1940; 31[3]: 343-356.
 14. *Lombard WP.* The blood pressure in the arterioles, capillaries, and small veins of the human skin. *American Journal of Physiology* 1912; 29: 335-362.
 15. *Robert Baran, David A.R.de Berker, Mark Holzberg, Luk Thomas Baran, Dawbers.* Imaging the Nail Unit. In: John Wiley and sons, editor. *Diseases of the Nails and their Management*(Google eBook). 2014: 126.
 16. *Shore AC.* Capillaroscopy and the measurement of capillary pressure. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 5: 501-513.
 17. *Karamaounas P, Zabulis X.* Capillaroscope. Institute of Computer Science-FORTH: Heraklion Greece Technical Report 417, 2011. Available at: users.ics.forth.gr/~zabulis/2011.TR417_Capillaroscope.pdf
 18. *Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA.* Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33(4): 998-1001.
 19. *Chen II, Prewitt RL, Dowell RF.* Microvascular rarefaction in spontaneously hypertensive rat cremaster muscle. *Am J Physiol* 1981; 241(3): H306-H310.
 20. *Ruedemann AD.* Conjunctival vessels. *JAMA* 1933; 101: 1477-1481.
 21. *Lack A, Adolph W.* Biomicroscopy of conjunctival vessels in hypertension; a capillary hypertension pattern and the occurrence of intravascular clumping (sludged blood) are described. *Am Heart J* 1949; 38(5): 654-64.
 22. *Prasad A, Dunnill GS, Mortimer PS, MacGregor GA.* Capillary rarefaction in the forearm skin in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13(2): 265-268.
 23. *Serne EH, Gans RO, ter Maaten JC, Tangelder GJ, Donker AJ, Stehouwer CD.* Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension* 2001; 38(2): 238-242.
 24. *Debbabi H, Uzan L, Mourad JJ, Safar M, Levy BI, Tibirica E.* Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2006; 19(5): 477-483.
 25. *Antonios TF, Kaski JC, Hasan KM, Brown SJ, Singer DR.* Rarefaction of skin capillaries in patients with anginal chest pain and normal coronary arteriograms. *Eur Heart J* 2001; 22(13): 1144-1148.
 26. *Hasan KM, Manyonda IT, Ng FS, Singer DR, Antonios TF.* Skin capillary density changes in normal pregnancy and pre-eclampsia. *J Hypertens* 2002; 20(12): 2439-2443.
 27. *Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA.* Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999; 34(4 Pt 1): 655-658.
 28. *Antonios TF, Rattray FM, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA.* Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension. *Heart* 2003; 89(2): 175-178.
 29. *D'Souza R, Raghuraman RP, Nathan P, Manyonda IT, Antonios TF.* Low birth weight infants do not have capillary rarefaction at birth: implications for early life influence on microcirculation. *Hypertension* 2011; 58(5): 847-851.
 30. *Antonios TF, Raghuraman RP, D'Souza R, Nathan P, Wang D, Manyonda IT.* Capillary remodeling in infants born to hypertensive pregnancy: pilot study. *Am J Hypertens* 2012; 25(8): 848-853.
 31. *Noon JP, Walker BR, Webb DJ, et al.* Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest* 1997; 99(8): 1873-1879.
 32. *Boegehold MA, Johnson MD, Overbeck HW.* Pressure-independent arteriolar rarefaction in hypertension. *Am J Physiol* 1991; 261(1 Pt 2): H83-H87.
 33. *Kubis N, Besnard S, Silvestre JS, et al.* Decreased arteriolar density in endothelial nitric oxide synthase knockout mice is due to hypertension, not to the constitutive defect in endothelial nitric oxide synthase enzyme. *J Hypertens* 2002; 20(2): 273-280.

34. *Prewitt RL, Chen II, Dowell R.* Development of microvascular rarefaction in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol* 1982; 243(2): H243-H251.
35. *Serne EH, Gans RO, ter Maaten JC, Tangelder GJ, Donker AJ, Stehouwer CD.* Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension* 2001; 38(2): 238-242.
36. *Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI.* Hypertension: a disease of the microcirculation? *Hypertension* 2006; 48(6): 1012-1017.
37. *Cheng C, Diamond JJ, Falkner B.* Functional capillary rarefaction in mild blood pressure elevation. *Clin Transl Sci* 2008; 1(1): 75-79.
38. *Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA.* Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 2001; 104(6): 735-740.
39. *Prewitt RL, Hashimoto H, Stacy DL.* Structural and functional rarefaction of microvessels in hypertension. In: BocaRaton FC, editor. *Blood Vessels Changes in Hypertension*. 1990: 71-90.
40. *James MA, Tullett J, Hemsley AG, Shore AC.* Effects of aging and hypertension on the microcirculation. *Hypertension* 2006; 47(5): 968-974.
41. *He FJ, Marciniak M, Markandu ND, Antonios TF, MacGregor GA.* Effect of modest salt reduction on skin capillary rarefaction in white, black, and Asian individuals with mild hypertension. *Hypertension* 2010; 56(2): 253-259.
42. *Penna GL, Garbero RF, Neves MF, Oigman W, Bottino DA, Bouskela E.* Treatment of essential hypertension does not normalize capillary rarefaction. *Clinics (Sao Paulo)* 2008; 63(5): 613-618.
43. *Serne EH, Stehouwer CD, ter Maaten JC, et al.* Microvascular function relates to insulin sensitivity and blood pressure in normal subjects. *Circulation* 1999; 99(7): 896-902.
44. *Kaiser SE, Sanjuliani AF, Estato V, Gomes MB, Tibirica E.* Antihypertensive treatment improves microvascular rarefaction and reactivity in low-risk hypertensive individuals. *Microcirculation* 2013; 20(8): 703-716.
45. *Martina B, Weinbacher M, Drewe J, Gasser P.* Effects of losartan titrated to losartan/hydrochlorothiazide and amlodipine on blood pressure and peripheral capillary microcirculation in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1998; 12(7): 473-478.
46. *IJzerman RG, de Jongh RT, Beijk MA, et al.* Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(7): 536-542.