

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CAGLIARI

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Istituto di Clinica Medica

Scuola di Specializzazione in Angiologia Medica

Direttore Prof. Franco Pitzus

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

LA VIDEO-CAPILLAROSCOPIA A SONDA OTTICA:

***NUOVE PROSPETTIVE PER LO STUDIO DELLA MICROCIRCOLAZIONE
CUTANEA E DELLE MUCOSE IN CONDIZIONI NORMALI E PATOLOGICHE***

Relatore

Chiar.mo Prof.

Franco Pitzus

Specializzanda

Dott.ssa Roberta Sarcinella

Anno Accademico 1991-1992

La seguente tesi di specializzazione è nata dall'inesauribile cultura scientifica e dall'assoluta disponibilità a donarla del Chiar.mo Prof. Sergio Bertini Curri, leader riconosciuto tra gli esperti di Microcircolazione italiani e stranieri.*

Dal suo impegno costante, tutto il mondo angiologico ha imparato e avrà sempre qualcosa da apprendere.

A lui il mio doveroso ringraziamento.

** Centro di Biologia Molecolare
Via Cagliero, 10 Milano*

INDICE

CAPITOLO I

IL PIANO COSTRUTTIVO GENERALE DELLA CIRCOLAZIONE TERMINALE

- I.1 *Il tipo di capillari a ponte di Chambers e Zweifach* pag. 3
- I.2 *Il principio architettonico a rete*
("macromesch" e "micromesh" di Saunders) pag. 8
- I.3 *La microcircolazione cutanea* pag. 16

CAPITOLO II

LA VIDEOCAPILLAROSCOPIA DINAMICA pag. 41

CAPITOLO III

LA VIDEOCAPILLAROSCOPIA A SONDA OTTICA

(VCSO: "Optic Probe Video-Capillaroscopy) o Videocapillaroscopia Digitale

- a) *Caratteristiche tecniche della strumentazione* pag. 47
- b) *Modalità di esecuzione della VCSO* pag. 52

CAPITOLO IV

NUOVE PROSPETTIVE APERTE DELLA VCSO NELLO STUDIO DELLA MICROCIRCOLAZIONE CUTANEA.

IDENTIFICAZIONE DI DIVERSI TIPI DI MODULO MACROANGIO-
TETTONICO IN FUNZIONE DELLE VARIE SEDI CORPOREE E
PROPOSTA DI UNA CLASSIFICAZIONE DEI MICROCIRCOLI
REGIONALI E DISTRETTUALI. pag. 57

CAPITOLO V

ASSOCIAZIONE TRA VCSO, TERMOGRAFIA COMPUTERIZZATA AD ALTA RISOLUZIONE (CURRI 1990-92) E FLUSSIMETRIA LASER-DOPPLER pag. 79

CAPITOLO VI

LE PROSPETTIVE DELLA VCSO IN CLINICA *pag.* 86

CONCLUSIONI *pag.* 90

RIASSUNTO *pag.* 91

DIDASCALIE *pag.* 93

BIBLIOGRAFIA

INTRODUZIONE

Dal tempo di Malpighi, si è sempre visto nei capillari l'elemento mancante della catena circolatoria, postulata da HARVEY. Inoltre, soprattutto in base alle osservazioni di RICKER e TANNENBERG, si era persuasi che tutto il sangue, per poter raggiungere il cuore, debba obbligatoriamente passare attraverso le reti capillari. Un'eccezione a questa regola è costituita dalle anastomosi artero-venose, il cui numero e il cui significato funzionale non sono stati ancora chiariti.

In base alle osservazioni anatomiche dei più diversi organi e tessuti e alle indagini biomicroscopiche su membrane o cuticole, si è costantemente rilevato come sia le arterie che le vene si suddividano in maniera dicotomica, seguendo quindi le modalità di suddivisione dei rami di un albero. Invece, le reti capillari non seguono pedissequamente tale principio e sono come inserite fra le ultime diramazioni terminali dell'albero arterioso e le prime diramazioni di quello venoso.

E' stato inoltre riscontrato che le piccole arterie ed arteriole ma sempre in relazione al tipo di organo e tessuto che irrorano, possono presentare anastomosi arterio-arteriose anche in numero molto rilevante, oppure formano le cosiddette "piccole arterie ed arteriole preterminali".

Dal complesso di queste osservazioni emergeva il concetto - unanimamente accettato - di reti capillari "semplici", più o meno unitarie sul piano morfologico regolarmente ed uniformemente distribuite con ripetitività strutturale a tutti i territori e regioni del corpo umano.

Questa rappresentazione classica ha cominciato a subire le prime obiezioni formali circa sessanta anni fa, soprattutto per merito di rilievi biomicroscopici sul mesentere di piccoli animali e di riscontri microangiografici sulla muscolatura scheletrica. E' iniziato così un processo di revisione che dura tuttora, ed è attualmente sottoposto ad ulteriori correzioni e modifiche, di cui questa tesi di specializzazione vuole essere un primo segnale.

CAPITOLO I

IL PIANO COSTRUTTIVO GENERALE DELLA CIRCOLAZIONE TERMINALE

I.1 Il tipo di capillari a ponte di Chambers e Zweifach.

Negli anni dal 1934 al 1947, CHAMBERS e ZWEIFACH erano giunti al sorprendente risultato, sulla base di osservazioni biomicroscopiche sul mesentere di diversi animali (mammiferi), che gli ultimi rami dell'albero arteriolare e venulare non sono collegati da capillari veri e propri, "true capillaries", ma piuttosto da piccoli vasi a parete muscolare del tipo di un'arteriola. Sarebbe da questi ponti arteriolo-venulari, "arterio-venous bridges", oppure "thoroughfare channels", che si diramerebbero lateralmente i capillari, per cui entro certi limiti essi verrebbero cortocircuitati appunto da questi canali preferenziali, e quindi in ultima analisi, non sarebbero del tutto indispensabili alla circolazione sanguigna. Inoltre, tramite un altro meccanismo singoli capillari potrebbero venir addirittura disinseriti dalla circolazione,

senza che il volume del flusso diretto dalle arterie alle vene debba per questo subire modificazioni di rilievo. Queste osservazioni hanno portato a concludere che i letti capillari presentano ambedue i diversi tipi di circolazione: quella cosiddetta "trofica", accanto ad un'altra cosiddetta "di riposo".

Va comunque sottolineato, che è questo il punto di forza delle nostre opinioni personali, cioè che la particolare microangiotettonica ora descritta è stata rilevata da CHAMBERS e ZWEIFACH principalmente nel mesenterio appendicolare del ratto ed in tempi successivi anche nell'omento del cane e del gatto. I due Autori hanno creduto opportuno generalizzare la loro scoperta a tutti i letti capillari di ogni animale, uomo compreso, ed hanno saputo imporre, con la loro autorevolezza, i "canali preferenziali" con le loro diramazioni capillari laterali come elemento basilare fondamentale, praticamente ubiquitario, della microcircolazione terminale. Una generalizzazione di questo tipo appare oggi accettabile; ma già nel 1961, ILLIG si era espresso negativamente a tale proposito, sulla base di diversi dati della

letteratura apparsi intorno agli anni '50. Così ad esempio, LUTZ e coll. (1950) non hanno potuto confermare i reperti di CHAMBERS e ZWEIFACH nella sacca buccale del criceto: GRAFFLIN e BILEY (1953) hanno negato l'esistenza di canali preferenziali nella membrana natatoria e nella vescica della rana, oltre che nella congiuntiva bulbare di diversi animali e dell'uomo. Anche LANGENDORF e coll (1953) e WEBB e NICCOLL (1954) non sono stati in grado di documentare l'esistenza dei canali centrali nella membrana natatoria della rana e nell'ala del pipistrello. Gli stessi risultati negativi hanno avuto le osservazioni di OLKON e coll. (1930) sulla pia madre del cane, di IRWIN e coll. (1954) nel polmone della cavia e del coniglio, di NAUMANN (1961) nel padiglione auricolare del coniglio albino. ILLIG menziona nel suo classico volume sul circolo terminale del 1961, osservazioni personali eseguite fin dal 1957 sul mesentero del coniglio, della cavia e del ratto. In effetti solo nel mesenterio appendicolare del ratto, che rappresenta il classico oggetto di ricerca di CHAMBERS e ZWEIFACH, esistono effettivamente e in numero piuttosto elevato - seppure non con

assoluta costanza - i ponti anastomotici arteriolo-venulari, "thorougfare channels", da cui si dipartono lateralmente singoli capillari.

Per contro, nel mesenterio intestinale dello stesso animale tali ponti sono molto meno frequenti e addirittura rari nel mesentere del coniglio ed in quello della cavia. Ma l'elemento di maggiore rilievo, su cui desideriamo richiamare l'attenzione anche ai fini delle nostre indagini personali, è che ILLIG afferma testualmente: "l'osservazione capillaroscopica, anatomica ed istologica della cute umana non ha offerto alcuno spunto che confermi l'esistenza dei canali preferenziali". Ciò nonostante, BAEZ (1959) ha potuto osservare nella parete intestinale del ratto sia metarteriole che sfinteri precapillari.

Da quanto esposto emerge che le conclusioni a cui sono giunti NICOLL e WEBB ed altri sono da tenere oggi nella massima considerazione.

Lo schema proposto da CHAMBERS e ZWEIFACH con i suoi canali preferenziali e i suoi sfinteri precapillari, non è altro che una peculiarità regionale del letto capillare in

alcuni tessuti membranosi di roditori, e non può pertanto venir considerato come uno "schema generale della microcircolazione" corporea valido per tutti gli organi e tessuti, non solo di altri animali da esperimento ma anche dell'uomo. Purtroppo, nonostante queste prese di posizione e l'atteggiamento del tutto negativo di alcuni specialisti, cultori della materia microcircolatoria, l'errato concetto di uno schema generale non ha fatto altro che espandersi fino ad invadere anche negli anni '90 le conoscenze teoriche del Clinico e del Medico pratico. Ciò comporta gravi errori di valutazione e compromette l'interpretazione corretta di numerosi eventi fisiopatologici. A titolo di esempio, ricorderemo che il celebre SCHROEDER, fin dagli anni '60, ha accettato in pieno lo schema teorico di CHAMBERS e ZWEIFACH, chiamandolo in causa per spiegare fenomeni patologici come l'abnorme permeabilità capillare e gli edemi. Non solo, ma si è addirittura "inventato" la presenza di fantasmagorici "sfinteri precapillari" anche in corrispondenza della branca venulare del sistema.

Da tutto ciò ne è uscita una rappresentazione ideale, ma

del tutto abnorme e perversa, della struttura e dell'architettura generale delle reti capillari, che ha continuato a produrre effetti che non esitiamo a definire perniciosi. Ancora nel 1991 M. TESI ha affermato che uno schema generale della microcircolazione appare indispensabile per un'interpretazione ragionata di numerosi eventi patologici, interessanti la circolazione terminale.

Certamente possiamo essere d'accordo sul fatto che, con uno schema generalizzato, è possibile spiegare molte cose; ma ciò comporta l'abbandono definitivo dei fondamenti offerti dalla realtà anatomica.

I.2 Il principio architettonico a rete (“macromesh” e “micromesh” di Saunders)

In base a osservazioni macro e microscopiche sulla muscolatura scheletrica dell'uomo, SAUNDERS e COLL nel 1957 hanno posto in primo piano una microangiotettonica a rete della circolazione terminale. In realtà, fin dal 1898 SPALTEHOLZ, il famoso anatomico autore del famosissimo atlante di Anatomia Topografica, aveva

espressamente descritto, nel suo noto lavoro sulla circolazione del muscolo, che sia le arterie di medio e piccolo calibro e così pure le vene e le venule, presentano nel muscolo la tendenza di disporsi a rete. Il merito di SAUNDERS e Coll. sta quindi nel fatto di avere fornito per primi la documentazione che anche le più fini e sottilissime piccole arterie ed arteriole, e così pure le microvenule, sono sottoposte al medesimo principio angiotettonico di quelle di maggior calibro: pertanto sarebbero anch'esse a rete. Le maglie di questa rete arterio-arteriolare e venulare, definita "micromesh" per distinguerla dalla "mascomesch" dei vasi di calibro maggiore, possiederebbe un altro carattere distintivo: le sue maglie sarebbero infatti collegate da AVA, da cui si dipartirebbero lateralmente "anse capillari" non meglio definite. In sostanza queste connessioni arteriolo-venulari corrisponderebbero in pratica ai "canali centrali o preferenziali" di CHAMBERS e ZWEIFACH. E poichè la muscolatura scheletrica rappresenta una congrua parte del volume corporeo totale, SAUNDERS attribuisce a questo reperto dei ponti anastomotici un grande ed importante

significato funzionale. Infatti nella conformazione anulare a rete delle piccole arterie e delle venule, egli identifica "il principio fondamentale" per l'equilibrio della caduta dei gradienti pressori artero-venosi. Purtroppo, come fa rilevare ILLIG (1961), anche SAUNDERS non ha saputo sottrarsi alla tentazione di generalizzare un ordinamento architettonico dei letti capillari, osservato solo in alcuni muscoli a tutto il corpo umano. Sul piano generale, va ribadito che questa anastomizzazione a rete delle piccole arterie e delle venule, anche nella muscolatura scheletrica, non risulta affatto così vicina alle reti capillari come illustrato dagli schemi di SAUNDERS. Del resto ciò vale anche per altri tessuti dove le piccole arterie e le venule tendono alla formazione di reti, come ad esempio il mesentero e la cute. Se ci si prende cura di andare a paragonare le figure dei lavori di SPALTEHOLZ, con quelle di SAUNDERS, ZWEIFACH, METZ, ROUS, GILDING ed altri, relativi alla muscolatura scheletrica di diversi animali da esperimento, ci si può persuadere che nè il micromesh di SAUNDERS e neppure il sistema a canali preferenziali di CHAMBERS e ZWEIFACH, corrispondono

a ciò che è infatti la microcircolazione terminale del muscolo. Infatti per SPALTEHOLZ e ROUS sono solo le arterie e le vene di maggior calibro a formare maglie di rete anulari, mentre i cosiddetti ("rami trasversali"), che decorrono cioè trasversalmente all'asse i cosiddetti "rami trasversali", che decorrono cioè trasversalmente all'asse maggiore delle fibre muscolari e sono costituiti da sottili arteriole e venule, formano al contrario e in gran prevalenza, "rami terminali" tra cui decorrono capillari molto lunghi, che seguono con decorso parallelo quello delle fibre muscolari. Può darsi che le diversità delle illustrazioni degli Autori debbano venire condotte a speciali arrangiamenti della microangiotettonica muscolare propria di ciascun tipo di animale da esperimento, tanto più che SAUNDERS stesso fa rilevare come la muscolatura scheletrica dell'uomo presenti una microangiotettonica completamente diversa da quella dei piccoli animali di laboratorio. Decisamente contro la presenza di "ponti preferenziali" o "canali centrali" con funzioni di anastomosi artero-venose o arteriolo-venulari nella muscolatura scheletrica dell'uomo, con particolare

riguardo a quella degli arti inferiore, parlano le osservazioni di CURRI. Nei muscoli gastrocnemio, quadricipite, vasto laterale e sartorio, in sezioni seriate di biopsie muscolari, CURRI (1978-79, 1981, 1982, 1984) non ha mai potuto documentare le presenza di AVA nei classici tipi riportati da BUCCIANTE (1949-1960).

Nella muscolatura striata volontaria dell'uomo non è stato possibile documentare l'esistenza di AVA del I tipo, nè di AVA del II tipo gruppo A o del II tipo gruppo B, provviste di un segmento intermedio più o meno convoluto e di un plesso veulare efferente. Una critica alle osservazioni di SAUNDERS è implicita nel fatto che non è possibile definire con esattezza e precisione assolute le differenze tra piccole arterie ed arteriole e/o venule in base al solo reperto microradiografico. Esso infatti non è in grado di fornire alcuna informazione sulla struttura delle pareti, indispensabile per decidere se si tratti o meno di AVA. Un'anastomosi artero-venosa indiretta è infatti riconoscibile ed identificabile come tale solo qualora si riesca a sorprendere, in una fortunata sezione istologica il punto di inoscuro di un piccolo

vaso a parete arteriosa in un vasellino con caratteristiche parietali venose. Ciò è, secondo BUCCIANTE, un evento eccezionale, e anche a CURRI ciò è accaduto molto raramente (Cfr. Fig. 16 e 17 a-b in: "Le microangiopatie", 1986).

Nonostante queste obiezioni di carattere morfologico, su di un piano prospettico, alle osservazioni di CHAMBERS e ZWEIFACH e di SAUNDERS deve venir attribuito il grande merito di avere scosso fin dalle fondamenta le nozioni classiche sulla struttura del circolo preterminale e terminale, dando luogo così al processo di revisione a cui si è più sopra accennato. D'altra parte, noi pensiamo con CURRI che sarebbe una vera e propria prevaricazione, se si volesse semplicemente sostituire lo schema classico con i principi architettonici suggeriti dall'uno o dall'altro dei due Autori.

Le osservazioni più recenti, tra cui anche quelle morfologiche e biocapillaroscopiche, sembrano invece prospettare che l'architettonica delle reti capillari anche in tessuti poco differenziati non sia affatto così semplice come si è ritenuto finora. Desideriamo a questo proposito enfatizzare le quasi profetiche prese di posizione di ILLIG che più di 30

*anni orsono sosteneva come vi siano probabilmente numero-
se modalità costruttive delle reti capillari, che pertanto si
adattano alle particolari funzioni dei tessuti, degli organi e
addirittura delle regioni d'organo, ("Organ Regionen").
Questa presa di posizione ha il pregio di essere concettuale;
trattasi cioè del frutto del pensiero di un ricercatore, che però
non può darne ancora la documentazione obiettiva. Allo
stesso ordine di idee appartiene la problematica dei "canali
preferenziali" o degli "sfinteri precapillari", che per ragioni
a noi del tutto ignote sono peculiarità microangiotettoniche
dell'intestino così come le formazioni a maglie di rete di
piccole arterie e venule sembrano essere una caratteristica
della muscolatura scheletrica.*

*Prescindendo dal fatto che possono esservi combinazio-
ni tra lo schema a maglie di rete e lo schema delle arteriole
terminali, come osservato da PETERSEN (1953) nella cute,
va detto che queste differenze nell'arrangiamento spaziale
della microcircolazione terminale non sembrano solo essere
legati alle diverse funzioni dei tessuti irrorati, ma anche, e
forse prevalentemente, a "fattori topografici". L'importan-*

za del fattore antomo-topografico nel condizionare la microangiotettonica e la distribuzione spaziale tridimensionale delle reti capillari nei vari organi e tessuti dell'uomo è stata suggerita da STAUBESAND e poi ripresa autorevolmente da TISCHENDORF con il suo originale concetto di "angiobiotopia". Questo concetto, espresso per la prima volta nella ormai famosa riunione di Villa Monasterio dedicata alle AVA (1971), e poi ripresa negli anni successivi in altre pubblicazioni, pone come fondamento della distribuzione spaziale dei più piccoli vasi (angios), non solo i momenti funzionali, (bios) dei tessuti ed organi a cui i più piccoli vasi si distribuiscono ma anche e soprattutto ai criteri anatomo topografici, di sede (topos). Pertanto, alla base delle specifiche e del tutto peculiari caratteristiche della microangiotettonica dei vari organi e tessuti, starebbero fattori di regionalità e di distrettualità strettamente condizionati dalla struttura anatomica regionale e distrettuale, a sua volta parzialmente subordinata alla funzione. Questa nuova visione ed interpretazione del microcircolo sanguigno ha portato del tutto recentemente CURRI a distinguere tra le

modalità di irrogazione degli organi e dei tessuti dividendoli in regioni, provincie e distretti. Si dovrebbe perciò parlare non di "una" microcircolazione, ma di "più microcircolazioni", così come già postulato da ILLIG fin dagli anni '60.

1.3 La microcircolazione cutanea

Contrariamente a ciò che si è verificato per la microcircolazione di numerosi altri tessuti e organi, dove in effetti le attuali concezioni e teorie sull'assetto microcircolatorio sono totalmente basate su dati desunti dell'animale da esperimento, per quel che concerne la cute e le mucose le nozioni attualmente disponibili sono in gran prevalenza di genesi clinica, capilloraoscopia o bionicroscopica. La cute umana rappresenta un oggetto ideale per le osservazioni in vivo. L'apparecchiatura necessaria è relativamente modesta e secondo ILLIG la tecnica non richiede peculiari attitudini professionali o grande esperienza. La plica ungueale può infatti venir esaminata con qualsiasi microscopio ottico, purchè si abbia l'avvertenza di usare una sorgente luminosa incidente. Proprio per

queste ragioni è venuta a crearsi una situazione paradossale: solo pochi fisiologi e altrettanto pochi anatomopatologi di capillaroscopia. La maggioranza di coloro che hanno avuto modo di osservare aspetti capillaroscopici sono di estrazione clinica. 40 anni fa, come riferisce F. EHRING (1950-60), esistevano già oltre 500 pubblicazioni sull'argomento.

a) La capillaroscopia classica: prospettive e limiti

Nonostante la grande estensione della cute, la visualizzazione dei più piccoli vasi cutanei nell'uomo è infatti "molto limitata" e non può essere posta in concorrenza con le situazioni finora verificatesi nella maggior parte degli organi o "regioni d'organo" (STAUBESAND). Per ciò che concerne la congiuntiva bulbare, gli aspetti pratici dell'osservazione biomicroscopica sono entro certi limiti più favorevoli, ma ciò non toglie che ci siano più difficoltà richiedenti una maggiore competenza tecnica ed una considerevole abilità interpretativa. La biomicroscopia congiuntivale offre quadri del circolo preterminale e terminale del tutto paragonabili a quelli dei tessuti membranosi degli animali da esperimento.

Per quel che concerne le mucose, pur esistendo in letteratura osservazioni capillaroscopiche della mucosa labiale (HUETER 1879; BETTMANN 1931; MERLEN 1970), della mucosa orale (FRANKE 1956); di quella vesciale (MAYER-LIST 1935) e di quella intestinale (FISCHER 1931), esse si prestano molto meno all'osservazione capillaroscopica per la loro scarsa trasparenza e per le difficoltà della messa a fuoco con l'obiettivo del capillaroscopio. E' un fatto che la maggior parte dei reperti eseguiti con la capillaroscopia classica sulla superficie cutanea riguardino aspetti clinico-patologici, nell'intento di creare i presupposti obiettivabili per una diagnostica differenziale. Per tutta una serie di ragioni questa prospettiva è rimasta un'utopia. L'ostacolo principale è rappresentato dalla scarsa trasparenza degli strati superiori dell'epidermide, che presenta inoltre variazioni individuali molto ampie ed inoltre è correlata, quasi sempre, con la sede anatomico topografica. Tale situazione è ancora ulteriormente peggiorata dalla necessità di usare una luce incidente, per cui i risultati dell'osservazione capillaroscopica diretta sono "su-

perficiali e piene di lacune”, (ILLIG 1961). Va ancora rilevato che la descrizione del quadro capillaroscopico, e quindi la chiarezza del campo diminuisce progressivamente con la profondità alla quale sono situate le reti capillari. Ancora, le possibilità di ingrandimento sono più modeste, poichè solo eccezionalmente è possibile superare, in casi fortunati, gli 80 ingrandimenti. Anche con gli strumenti di più moderna concezione, come i biomicroscopi binoculari da dissezione o da microchirurgia, è alquanto indaginoso osservare i capillari del dorso del piede nel corso di stasi e/ o insufficienza venosa cronica, com'è stato fatto in tempi recenti. Peraltro, un'analisi più approfondita è in pratica impossibile nel senso che con la capillaroscopia classica, nelle diverse regioni della superficie cutanea, è possibile, e solo in casi particolarmente fortunati, identificare tutt'al più modificazioni della velocità di flusso. Solo le emorragie diabetiche sono facilmente identificabili e rappresentano una eccezione. Inoltre, tutti i Ricercatori che si sono occupati dell'argomento concordano nel sottolineare la grande variabilità fisiologica delle diverse sezioni della

microcircolazione cutanea specie per ciò che concerne grandezza, forma e situazione di flusso; perciò una valutazione dei reperti a scopo clinico risulta particolarmente difficoltosa.

“Deve essere definito come tragico, quanto tempo, fatica e pazienza siano stati spesi per la capillaroscopia della cute, senza condurre a risultati apprezzabili. Nonostante l'apparente semplicità della tecnica, è assolutamente necessaria una grande esperienza e ben fondate conoscenze istomorfologiche per proporre adeguate problematiche ed evitare nel contempo una ipervalutazione delle reali possibilità offerte dal metodo” (EHRLY 1982).

In questa sede non si ritiene opportuno riportare esattamente la vasta bibliografia sulla capillaroscopia del letto ungueale o della congiuntiva bulbare. Riteniamo opportuno peraltro riassumere brevemente ciò che è possibile rilevare all'osservazione capillaroscopica. In primo luogo, va ribadito che si riescono ad evidenziare soltanto gli eritrociti che scorrono nel lume, in quanto i leucociti ed il plasma rimangono del tutto invisibili. Anche le pareti dei piccoli vasi fatta

eccezione per le anse capillari del letto ungueale, dove con particolari accorgimenti si riesce con molta difficoltà ad evidenziare una linea rifrangente la luce sono del tutto inapprezzabili. Pertanto il quadro capillaroscopico è in pratica "un quadro di iniezione naturale". La morfologia e il calibro dei piccoli vasi discernibili all'osservazione capillaroscopica vengono per ciò direttamente desunte dalla forma e dalla larghezza della colonna di eritrociti che li percorre. Questa rilevazione indiretta della struttura e dell'ampiezza del lume consente deduzioni sufficientemente attendibili nel caso si tratti di processi patologici (microangiopatie), che abbiano provocato danni parietali irreversibili. Per contro il giudizio diviene molto meno attendibile qualora si tratti di valutare situazioni funzionali. Anche ILLIG (1961) fa rilevare come talora sia molto difficile una valutazione obiettiva delle ripercussioni morfologiche, ad esempio di una stasi o di un brusco incremento pressorio, sul quadro capillaroscopico. Il movimento di traslazione degli eritrociti e quindi in ultima analisi la velocità di flusso è apprezzabile solo in zone cutanee a cute molto sottile e

trasparente. Inoltre per poter apprezzare il flusso degli elementi corpuscolari occorre che i microvasi siano posti orizzontalmente rispetto alla superficie cutanea. Facilita molto l'apprezzamento della velocità di flusso il seguire il movimento di piccoli aggregati eritrocitari, separati tra di loro da lacune otticamente vuote in cui vi è solo plasma. La sede elettiva di osservazione è rappresentata dalla plica ungueale, dove tutte le anse capillari hanno un decorso pressochè parallelo alla superficie cutanea. Con maggior difficoltà è possibile osservare quadri sovrapponibili anche nella regione pretibiale, avendo l'avvertenza di scegliere le aree dove la pelle è più sottile. Infatti in questa regione i capillari hanno un decorso approssimativamente parallelo all'epidermide, oppure sono disposti obliquamente dal basso verso l'alto con lieve pendenza. In tutte le altre regioni cutanee il comportamento del flusso microcircolatorio può essere desunto solo dal colore della colonna ematica, essendo praticamente impossibile discernere i singoli eritrociti od i loro aggregati.

b) Aspetti anatomici della microcircolazione cutanea in condizioni fisiologiche: reperti capillaroscopici.

La microangiotettonica della cute, così com'è possibile desumerla dall'osservazione capillaroscopica classica appare condizionata da due fattori: il primo, che la cute è un organo a superficie molto ampia e di spessore relativamente sottile, il quale deve venire adeguatamente nutrito; il secondo, dal fatto che la cute è essenziale per le funzioni termoregolatrici dell'organismo in toto. E' in virtù di tali fattori che le piccole arterie, le arteriole e le venule sono disposte a formare delle maglie di rete molto ricche di anastomosi artero-arteriose e veno-venose, distribuite in plessi sovrapposti l'uno all'altro dal sottocutaneo - e quindi dal pannicolo adiposo - fino agli strati profondi e superficiali del derma.

Questa disposizione architettonica deve far riflettere sulle ripercussioni che essa può avere in condizioni patologiche. Infatti, la tendenza attuale è quella di separare concettualmente la microcircolazione del pannicolo adiposo sottocutaneo da quella del derma, come se si trattasse di territori distinti e funzionalmente separati tra di loro. Ciò non

corrisponde affatto alla realtà anatomica: derma e tessuto adiposo e così pure gli strati sottostanti della muscolatura volontaria rappresentano, sul piano della microangiotettonica, una vera e propria "unità funzionale". Pertanto, qualsiasi variazione del volume e della velocità di flusso microcircolatorio che avvenga nella muscolatura striata o nell'ipoderma, si ripercuote in tempo brevissimo anche sulla microcircolazione del derma e soprattutto su quella del plesso subpapillare. L'epidermide e i suoi annessi che costituiscono il vero e proprio "parenchima" della cute, richiedono per le loro esigenze trofiche la presenza di capillari a ciò deputati. Invece il corion dello strato reticolare e di quelli più profondi viene con ogni verosimiglianza nutrito dal plasma che fuoriesce, molto più in alto dai capillari ascendenti verso le cristae epidermiche.

Tali capillari sono disposti a forma di anse allungate, ("a forcina per capelli"), disposti l'uno all'altro in modo più o meno regolare od ortogonalmente alla superficie cutanea. Le venule subpapillari di I ordine, che hanno una parete molto sottile e sono situate nelle regioni più alte dello strato

reticolare del derma si distinguono dai capillari veri e propri solo per il loro calibro: per ciò sono stati anche chiamati "capillari giganti". Questa definizione non va peraltro confusa con i "giant capillaries" della sclerodermia, per la prima volta identificati da OTFRIED MULLER (1939) che sono invece capillari patologicamente alterati. Non è escluso che tali venule possano esplicare anche funzioni trofiche.

Mentre i plessi arteriolari e venulari destinati alla regolazione della temperatura corporea formano vere e proprie reti ad ampia superficie, i capillari cosiddetti "nutritivi" della cute sono irrorati da un sistema di arterie ed arteriole terminali. Dagli strati più profondi ascendono verso quelle più superficiali, emettendo numerosi rami collaterali "a corna di cervo" oppure arborescenti per poi, una volta raggiunta ciascuna papilla, suddividersi ancora a cespuglio, da cui si diparte un capillare ascendente diretto ad ogni singola papilla. Talvolta le piccole arterie terminali hanno invece un decorso parallelo alla superficie cutanea, inferiormente al corpo papillare, e da esse si dipartono ortogonalmente o ad angolo retto delle anse capillari, dirette

verso l'alto. In questa speciale sezione della microcircolazione cutanea, le AVA sono con molta verosimiglianza piuttosto rare. Invece sono alquanto frequenti i rami anastomotici trasversali arteriolari e venulari, che collegano tra di loro il plesso superficiale con quelli più profondi.

Di tutto questo sistema microrvascolare pluristartificato della cute le cui caratteristiche morfologiche sono state costruite in base a tecniche di iniezione endovasale, oppure con il metodo delle sezioni istologiche seriate, mediante la capillaroscopia classica è possibile osservare solo:

- 1) le anse capillari più superficiali;*
- 2) le corte venule collettrici;*
- 3) con maggiore difficoltà, il plesso venoso di I ordine, disposto più in basso, dove le venule collettrici si inosculano.*

Per contro, pressochè la totalità delle piccole arterie e arteriole è assolutamente indimostrabile con la capillaroscopia. Ciò perchè non solo le piccole arterie ed arteriole sono molto più sottili delle venule ma anche perchè il loro decorso avviene dal basso verso l'alto, in posizione più

o meno obliqua. Analogamente, anche i punti di inosculatione della branca venosa dei capillari nelle venule collettrici e quelli delle stesse venule collettrici nel plesso venoso subpapillare, sono solo molto raramente identificabili in punti dove la cute è molto sottile e trasparente. Così è possibile sorprenderli, in corrispondenza della cute della regione pretibiale e qualche volta del dorso del piede, mentre rimangono del tutto invisibili in tutte le altre regioni della superficie corporea.

Riassumendo, il quadro capillaroscopico della microcircolazione cutanea appare costituito, procedendo dall'alto verso il basso, dai seguenti elementi:

- 1) da anse capillari a forma di "forcina per capelli", che ascendono perpendicolarmente od obliquamente verso la superficie,*
- 2) dalle venule collettrici, in cui si inosculano più branche venose delle anse capillari orientate obliquamente verso il basso;*
- 3) dal plesso subpapillare venulare di I ordine, disposto orizzontalmente alla superficie cutanea, a maglie*

larghe e relativamente regolari a seconda delle diverse regioni cutanee;

- 4) *dal cosiddetto "fondo", che normalmente presenta una colorazione diffusa rosso-giallastra;*
- 5) *qua e là, ma solo se la cute è molto sottile o addirittura atrofica, è talora possibile distinguere, seppur con grandi difficoltà alcune parti del plesso venoso e subpapillare di II ordine.*

c) *Aspetti capillaroscopici della plica ungueale in condizioni fisiologiche.*

Nella plica ungueale, le anse capillari sono disposte orizzontalmente e sboccano prossimamente nelle venule subpapillari, disposte ad arcate allo stesso livello. In qualche zona è possibile talora riconoscere, quasi sempre nella plica ungueale della mano, e molto più raramente nella plica dell'alluce, la parte terminale esterna dell'arteriola afferente.

Pertanto anche nella plica ungueale, come del resto in tutta la superficie corporea, non è mai stato finora possibile evidenziare per intero in tutti i suoi elementi costitutivi, un

“unità microcircolatoria terminale” e cioè una piccola arteria, un’arteriola precapillare, i capillari, le venule e le piccole vene. Tutte le nozioni che sono entrate a far parte del bagaglio delle nostre conoscenze sulla microcircolazione cutanea sono quindi desunte da tre tecniche:

- 1) Le iniezioni endovasali di coloranti o materiali di contrasto;*
- 2) i reperti istologici;*
- 3) la capillaroscopia.*

Ciò appare in tutta la sua evidenza quando si passi dall’osservazione capillaroscopica sull’animale da esperimento a quelle sulla cute umana, dove per le differenti peculiarità strutturali delle diverse regioni e soprattutto per le differenze di spessore e di trasparenza una valutazione corretta delle situazioni funzionali appare sempre molto difficoltosa. Accanto a questi impedimenti va sempre tenuto presente che il letto capillare della cute, per ciò che concerne la densità, la forma ed il calibro, presenta grandi variazioni individuali e topografiche. Allo scopo di aumentare la trasparenza della cute si è ricorsi a diverse tecniche. Tra

queste ricordiamo l'asportazione degli strati più superficiali dell'epidermide o dello strato corneo con cerotti alla cantaridina o con speciali nastri adesivi. A questo proposito varilevato che tutte le tecniche di stripping provocano eritemi già 30' dopo l'asportazione dello strato corneo e che in genere dopo 6 ore si ha un'essudazione. Considerando inoltre che la variabilità della trasparenza cutanea è solo in parte dovuta allo spessore e all'ordinamento delle lamelle dello strato corneo, dal punto di vista capillaroscopico tutte queste tecniche hanno scarso valore.

d) Ordinamento, distribuzione e forma dei singoli distretti della microcircolazione cutanea.

Tutte le nostre conoscenze sulla distribuzione spaziale della microcircolazione cutanea, così come sono deducibili dalla capillaroscopia classica, sono basate sulle fondamentali ricerche di OTFRIED MULLER (1939) e in tutti questi ultimi anni, fino ai nostri giorni, sono state arricchite solo da alcuni dettagli. In condizioni ottimali di osservazione ed esclusivamente nella plica ungueale si è riusciti infatti a

sorprendere il punto di passaggio di un'arteriola terminale in un gruppo di 4 anse capillari. Dai disegni originali di CARRIER (1922) si desume un dato che per noi ha grande interesse teorico e pratico: da essi emerge in modo inequivocabile che anche le arteriole precapillari, da cui si dipartono lateralmente dei capillari, finiscono per sboccare in un capillare terminale. In altri termini, ciò dimostra che si tratta di vere e proprie arteriole terminali e non di "canali preferenziali", come vogliono CHAMBERS e ZWEIFACH.

Nel 1938 BORDLEY e coll. hanno potuto osservare nell'arto inferiore dopo una leggera stasi venosa, quà e là il passaggio di un'arteriola in 2 o 3 anse capillari, mettendo in evidenza nei punti in cui le anse capillari si dipartono ad angolo retto dall'arteriola una specie di intermittenza del flusso. Queste variazioni della velocità del flusso hanno fatto pensare all'entrata in funzione di "sfinteri precapillari", come quelli osservati da CHAMBERS e ZWEIFACH nel mesentero del ratto. Ma CURRI e TISCHENDROF (1954) sono invece dell'avviso che si tratti dell'entrata in funzione dei dispositivi di blocco endoarteriosi, situati molto più a

monte.

Numerosi Autori hanno cercato con la capillaroscopia classica, di misurare la lunghezza dei capillari della plica ungueale, con particolare riguardo alle differenze tra branca arteriosa e quella venosa. La lunghezza delle anse è stata calcolata a partire dall'inizio della branca ascendente fino all'apice dell'ansa in 0,42mm da BROWN (1933); 0,2mm da DEUTSCH (1941); 0,3mm da DAVIS e LAWLER (1958). Noi riteniamo non accettabili tali valutazioni, essendo, i casi studiati, senza eccezione affetti da fenomeno di Raynaud. Inoltre, questi dati potrebbero effettivamente dirci qualcosa sulla reale lunghezza dei capillari, qualora le misurazioni fossero state effettuate non solo a partire dall'inizio della branca arteriosa fino all'apice, ma anche dall'apice allo sbocco della branca venosa della vengola collettrice. Ancora come ha fatto rilevare EHRING (1956) l'apparente lunghezza dei capillari, osservata col capillaroscopio, è in gran parte condizionata dalle caratteristiche ottiche del tessuto.

Per quel che riguarda il calibro dei capillari i dati desunti dalla letteratura sono riassunti nella Tabella I.

TABELLA I

	BRANCA ARTERIOSA	BRANCA VENOSA
BROWN	0,007	0,009
DEUTCH e WALLS	0,009 - 0,012	0,02 - 0,009
DAVIS	0,01-0,013	0,013 - 0,02

Una critica alle misurazioni capillaroscopiche effettuate con il micrometro oculare è comunque implicita nella soggettività della misurazione.

Per quel che riguarda la densità dei capillari e cioè la loro quantità per unità di superficie, le cifre riportate in letteratura sono molto variabili. Secondo ROBERTS e coll. (1937) in condizioni fisiologiche non più del 50% dei capillari sono percorsi da flusso sanguigno e quindi visibili alla capillaroscopia. Secondo WETZEL e coll. (1926) nel dorso della mano vi sarebbero 65 capillari/mm², nella regione malleolare 58 capillari/mm², nell'avambraccio 47 capillari/mm². DAVIS e coll ne hanno contati 20/mm² nella plica ungueale e 60-70/mm² nel dorso della mano e del piede.

Per quel che concerne la superficie dei capillari e delle venule subpapillari, WETZEL e Coll. hanno affermato che sono solo le venule subpapillari e non i capillari a conferire alla cute la sua tipica tonalità cromatica. Anche quando la cute è "bella rossa", solo il 22%, e quando è pallida, non più dell'8% dei capillari parteciperebbe attivamente a conferire colorito alla pelle. Sempre secondo WETZEL, una valutazio-

ne grossolana del numero dei capillari e delle piccole venule seguirebbe il seguente ordine: guance, malleolo, lobo auricolare, dorso della mano, in progressiva diminuzione; la regione periorale sarebbe quella dove la superficie globale dei capillari è la più ridotta.

Per quel che concerne la forma delle anse capillari, "essa ha sempre eccitato la fantasia dei capillaroscopisti" (ILLIG, 1961). In effetti, a tutt'oggi non è chiaro fino a che punto ed in quali misure debba essere compreso il concetto di normalità fisiologica della forma, ampiezza, larghezza e tortuosità delle anse capillari. E' intuitivo che il mancato accordo su questi punti essenziali, pressocchè limitati alla plica ungueale, possa esser pregiudizievole per la valutazione di condizioni patologiche, dove tutti questi parametri subiscono rilevanti variazioni.

WALLS e BUCHANAN (1956) si sono molto occupati della forma dei capillari della plica ungueale, sottolineandone la notevole variabilità individuale ed anche le differenze da dito a dito nello stesso individuo. Se invece si vanno ad osservare singole anse capillari di un individuo, si rimane

sorpresi di come l'aspetto generale di un unico capillare possa rimanere pressochè immodificato, anche per anni. Pertanto se il quadro capillaroscopico della plica ungueale dello stesso dito in più individui può essere diverso, in un dito della stessa persona il quadro generale può rimanere sorprendentemente costante, per lunghi periodi di tempo pur non essendoci alcuna correlazione dimostrabile tra microangiotettonica della plica ungueale e somatotipo. Per spiegare questa costanza, ILLIG prospetta "che i più piccoli vasi della cute risentono in gran parte della struttura dei tessuti circostanti". Questo punto è, a nostro avviso, di grande importanza perchè pone in primo piano la peculiarità del fattore anatomo-topografico e pertanto dell'angiobiotopia", come precedentemente ricordato. Esisterebbero perciò anche fattori istomeccanici che in condizioni fisiologiche potrebbero condizionare lunghezza, direzione e forma dei capillari. Qualche Autore pensa addirittura che orientamento e lunghezza dei capillari siano strettamente condizionati dalla forma del corpo papillare che notoriamente mostra ampie variazioni individuali.

Questo ripetersi dell'architettura microvascolare, in un unico e sempre il medesimo punto della superficie cutanea, e segnatamente la plica ungueale e la congiuntiva bulbare, dimostra come il letto capillare di un tessuto già differenziato e non più sottoposto a variazioni strutturali, conservi a lungo la sua peculiare e tipica struttura spaziale come del resto avevano già osservato CLARK e CLARK (1940) e CURRI e TISCHENDORF (1954-1956) nel padiglione auricolare del coniglio. Un altro punto di avallo per questa interpretazione è che gemelli monovulari al contrario di ciò che si verifica in quelli biovulari, presentano secondo LEHMAN e Coll. quadri capillaroscopici molto simili alla mucosa del labbro inferiore, del braccio, del torace e della plica ungueale. Ciò sottolinea ancora una volta i rapporti che intercorrono tra somatotipo e costituzione da un lato ed ordinamento delle reti capillari dell'altro.

e) I valori pressori delle anse capillari della plica ungueale.

La misurazione della pressione capillare nella plica ungueale era già stata tentata da LOMBARD nel 1911-1912.

Questo Autore riferisce valori oscillanti da 15 a 45 mmHg per i capillari, da 60 a 70 mmHg per le arteriole, e da 10-20 mmHg per le venule subpapillari. LANDIS (1930-38) dà valori medi di 32 mmHg per la branca arteriosa e di 12 mmHg per quella venosa. Tali valori variano molto con la posizione dell'arto ed anche in capillari vicini provenienti dalla stessa arteriola.

In sintesi, da quanto è stato esposto sulla capillaroscopia classica e sul contributo da essa apportato alla sistematica della microcircolazione cutanea, possiamo concludere che tale contributo è nel suo complesso molto deludente. Infatti, fatta eccezione per alcune sedi specifiche e tra di esse segnatamente la plica ungueale delle dita delle mani (non quella dell'alluce e delle restanti dita del piede) e la congiuntiva bulbare dove l'osservazione biomicroscopica offre quadri spesso molto chiari e persuasivi, per tutte le altre regioni della superficie cutanea non si può dire che l'apporto della capillaroscopia classica sia stato determinante per lo studio dell'assetto spaziale morfologico dei più piccoli vasi cutanei. Piuttosto la capillaroscopia classica ha fondamentalmente

favorito il radicarsi di acquisizioni erranee, quali la pretesa di una schematizzazione della microangiotettonica, unica e valida per tutti i distretti della cute. Un secondo punto che ci sembra doveroso sottolineare è che le attuali nozioni sulla sistematica del microcircolo nei vari organi e tessuti ed implicitamente anche della cute, è solo in parte e molto limitatamente desunta da osservazioni effettuate sull'Uomo.

La stragrande maggioranza dei dati proviene infatti dall'animale da esperimento e spesso addirittura non da mammiferi. In genere trattasi di animali di piccola taglia come il ratto, il criceto, la cavia, il coniglio e molto più raramente il cane. Non ci si può pertanto sottrarre all'impressione che le attuali conoscenze sulla microangiotettonica siano il frutto di teorie, o se non altro di concetti applicati, desunti da altre sedi che ben poco hanno a che fare con ciò che dovrebbe essere il cardine fondamentale della ricerca sul microcircolo: l'osservazione sull'Uomo.

I pericoli impliciti in questo modo di concepire le situazioni contingenti della microcircolazione cutanea dell'uomo, ci sembrano emergere dalle attuali opinioni che sono

fondamentalmente basate sullo schema di CHAMBERS e ZWEIFACH. Questo schema risale agli anni antecedenti la II guerra mondiale ed è universalmente accettato, quasi non più messo in discussione. CURRI (1992) ritiene assurdo che si possa parlare ancora oggi, e per l'Uomo di "canali preferenziali" o di "sfinteri precapillari", o di ipotetiche modalità di contrazione o decontrazione dei capillari, quando non vi è alcun elemento morfoistochimico che ne convalidi e confermi l'esistenza. Inoltre, non è possibile credere che le reti capillari possano essere le stesse in ogni regione corporea, come attualmente si ritiene. Già ILLIG aveva manifestato dubbi e perplessità a tale riguardo limitandosi però ai risultati di indagini microangiografiche e istologiche. Gli insegnamenti di MULLER e della Sua scuola, e segnatamente la Sua opera fondamentale: "Zur speziellen Pathologie der feinsten Gefaessabschnitte beim Menschen. Die feinsten Blutgefäesse des Menschen", (Sulla patologia speciale dei più piccoli vasi dell'uomo. I più piccoli vasi dell'uomo), pubblicato a Stoccarda da F. Enke nel 1939, sono completamente ignorati dalla letteratura anglo-

sassone e le sue fondamentali ricerche non vengono neppure citate. Le medesime considerazioni valgono per il classico testo di ILLIG. "Die terminale Strombahn", (Il circolo terminale, letto capillare e microcircolazione), edito a Berlino da Springer nel 1961. Trattasi, a nostro avviso, dell'unico testo esistente nella letteratura mondiale che esponga esaurientemente, per i tempi di allora, i principali problemi posti dall'anatomia, dalla fisiologia e dalla patologia della microcircolazione.

Da un punto di vista generale, si può perciò ritenere, senza tema di smentita, che a tuttoggi poco o nulla si sa di come effettivamente si comportino, siano strutturate e quali dimensioni, forma e volume abbiano le reti capillari della superficie cutanea dell'uomo. Non solo, ma praticamente si ignorano la maggior parte degli effetti fisiologici. Il gioco dei riflessi posturali è tuttora essenzialmente macrocircolatorio e modificazioni legate al sesso o a fenomeni involutivi ci sono completamente sconosciute.

CAPITOLO II

LA VIDEOCAPILLAROSCOPIA DINAMICA

Consiste nel trasferire mediante una cinepresa le immagini della capillaroscopia classica, osservate con un normale biomicroscopio, ad un video in bianco e nero od a colori e da esso a un sistema computerizzato di analisi dei segnali, molto sofisticato e sensibile, usabile per ogni tipo di input. Il sistema, chiamato "Capiflow", è stato messo a punto in base a suggerimenti di BOLLINGER (1979), FAGRELL (1980) ed INTAGLIETTA (1981). Da noi un apparecchio similare è stato proposto da FUGA (1982). Le innovazioni più importanti riguardano il software dello strumento, che può captare oltre alle video immagini anche segnali provenienti da un Laser-doppler, da un Pletismografo, da un Reografo o da altri strumenti. Consente di misurare tre parametri con tre diversi programmi:

a) la velocità di flusso in singoli punti delle anse capillari, mediante due metodi alternativi che sfruttano e la correlazione

temporale ("temporal/dual window correlation" sec. INTAGLIETTA et al. (1982); e quella spaziale ("spatial/random line correlation" SLAAF et al. (1984)). E' possibile determinare il "rest flow" ed implicitamente le fluttuazioni spontanee fisiologiche del flusso o le modificazioni patologiche nella microangiopatia diabetica in emopatie, arteriopatie, ecc.

Il significato clinico del "resting flow" è limitato dall'essere influenzato dalla temperatura cutanea e dal diametro dei capillari. E' molto utile invece nello studio dell'iperemia reattiva post-occlusiva a livello microcircolatorio. Vengono automaticamente calcolati il picco CVB ed il tempo impiegato per raggiungerlo, oltre ad un'analisi dettagliata dei valori minimi e massimi e di quelli medi +/- D.S.

Lo studio del riflesso veno-vasomotore e le sue modificazioni patologiche ad es. nella microangiopatia diabetica, può venire effettuato dopo occlusione venosa usando lo stesso programma.

b) L'analisi video densitometrica si è dimostrata molto utile

per le indagini sulla permeabilità capillare e sul trasporto transendoteliale di molecole; usando tracciati fluorescenti è stato misurato il cosiddetto "alone" fluorescente pericapillare, ("halo"), in condizioni normali e sono state descritte le sue modificazioni nei casi di diabete, sclerodermia, insufficienza venosa cronica, acrocianosi, fenomeno di Raynaud. Inoltre può venire indagata la clearance di coloranti fluorescenti nei vasi linfatici iniziali. Il programma video-densitometrico è stato impiegato anche per determinare variazioni patologiche dell'ematocrito.

c) "Dimension measurements" o misurazione dei diametri dei microvasi: consente di misurare in modo preciso e riproducibile il diametro dei microvasi visibili nel campo di osservazione. Possono così venir studiate le contrazioni ritmiche e la contrazione o dilatazione dei microvasi, di fondamentale importanza per la distribuzione del flusso microcircolatorio nei cosiddetti "nutritional vessels of the tissue" sec. COLANTUONI et al, (1984-1985). Il programma permette di misurare le dimensioni di diverse immagini

anche direttamente dal video, il che si è dimostrato essere un requisito fondamentale per un impiego più estensivo della strumentazione.

I meriti della capillaroscopia dinamica consistono nell'aver fornito elementi attendibili per ciò che concerne le misurazioni della lunghezza e del diametro delle anse capillari nella plica ungueale delle dita delle mani. Inoltre, nuove nozioni sulle velocità di flusso nei capillari sempre della plica ungueale, sono state rese possibili dall'impiego contemporaneo della VCS dinamica e della flussimetria Laser-Doppler. Ancora elementi di grande valore teorico e pratico sulla permeabilità endoteliale in condizioni normali e patologiche sono stati desunti dallo studio del cosiddetto alone pericapillare ("halo") dopo iniezione endovenosa di coloranti fluorescenti. La possibilità di riportare le immagini capillaroscopiche su monitor ha finalmente permesso di risolvere una delle limitazioni della capillaroscopia classica, quella cioè di consentire ingrandimenti per le video-immagini impensabili con gli obiettivi del capillaroscopio. La stabilità dell'immagine è inoltre molto migliorata. Nonostante questi

indubbi vantaggi, neanche la capillaroscopia dinamica è riuscita a risolvere il problema di fondo, che rimane sempre la microangiotettonica distrettuale delle diverse regioni cutanee. Le modalità tecniche del capillaroscopio vero e proprio sono rimaste le stesse della capillaroscopia classica, per cui tutte le limitazioni operative esposte nel capitolo I rimangono valide ed operanti anche per il sistema "Capiflow".

Infatti, anche con questo nuovo strumento non è praticamente possibile esaminare agevolmente e senza difficoltà altri distretti cutanei che non siano la plica ungueale delle dita e molto più raramente il dorso del piede o la congiuntiva bulbare. Non ci risulta che in letteratura vi siano dati sulla capillaroscopia dinamica delle regioni prossimali degli arti inferiori, dell'avambraccio, del braccio, del palmo della mano e del polpastrello delle dita. Possiamo perciò concludere affermando come anche questa nuova e raffinata conquista tecnologica, che pure ha richiesto anni di studi e la cooperazione di B. FAGRELL, di A. PRIES e di P. GAEHTGENS oltre ad importanti contributi di BOLLINGER,

non è stata in grado di apportare un contributo risolutivo alla problematica delle microangiopatie cutanee.

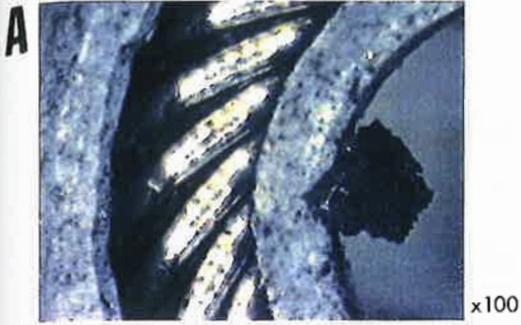
CAPITOLO III

LA VIDEOCAPILLAROSCOPIA A SONDA OTTICA (VCSO: "Optic Probe Video-Capilla roscopy) o VIDEO CAPILLAROSCOPIA DIGITALE.

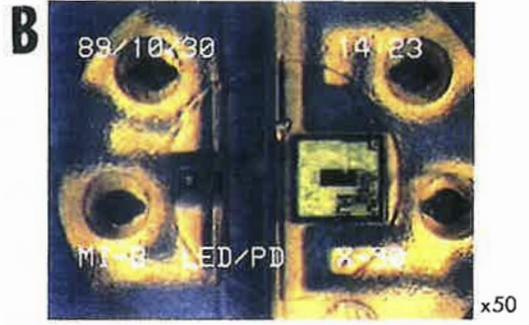
A) Caratteristiche tecniche della strumentazione.

La capillaroscopia classica eseguita con un microscopio stereoscopico a luce incidente ha sempre trovato grandi limitazioni al di fuori di campi strettamente specialistici. Anche in mani competenti - come si è sopra accennato - non è stata in grado di apportare contributi risolutivi per la maggior parte delle problematiche tuttora aperte sulla microcircolazione cutanea. L'ostacolo maggiore appare comunque legato alle sedi obbligate di osservazione capillaroscopica. Una svolta radicale, sia sul piano teorico che su quello pratico, si è avuta in tempi recenti con l'applicazione a fini capillaroscopici di uno strumento elaborato in Giappone per scopi non medici (cfr. Tav. I). Trattasi dello "Hand Held Video-Microscope Imaging System". E'

Gas Chromatography Assembly



LED



Compound Eye of Wasp



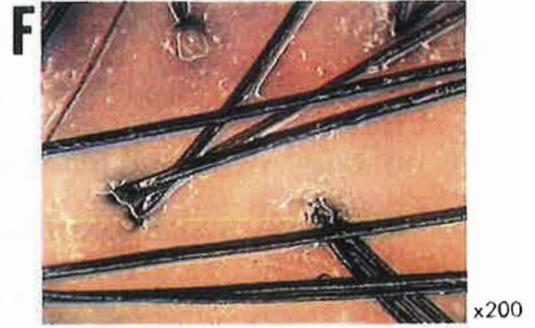
Fingerprint



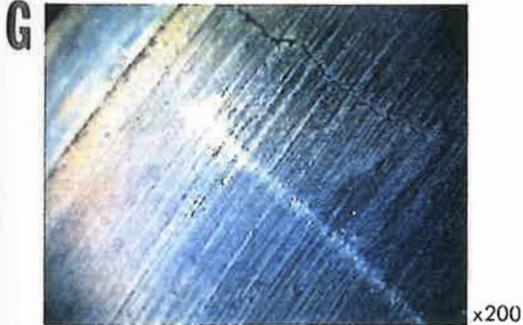
Cotton



Human Hair



Crack on Metal



Print Circuit Board



un sistema costituito da (cfr: Tav. II): un sensore CCD, da un fascio di fibre ottiche coassiali, (Scopeman-Moritex) e da una Workstation RISC, (Accorn Computers). La parte ottica combina la tecnologia delle fibre ottiche con l'elettronica. Dotato di un controllo automatico dell'illuminazione e della taratura del bianco lo strumento permette una regolazione in continuo dell'intensità luminosa. Il segnale video e la fibra ottica che conduce la luce sul campo di osservazione sono racchiusi in un unico cavo. La sonda ottica è autoilluminante, a luce fredda (lampada alogena di 100 Watt), alla cui estremità alloggiano obiettivi intercambiabili, fissi o zoom, a contatto e non, che permettono ingrandimenti da 0,7x a 800x. L'ingrandimento su monitor, la profondità di campo in mm, la distanza di lavoro in mm sono riportati in Tab. II.

Gli obiettivi da usare per la VCSO sono preferibilmente quelli a contatto, partendo da 200x fino a un massimo di 400x. Le immagini digitali possono essere archiviate ed analizzate per ricavarne parametri morfometrici. L'applicazione dello strumento come nuovo capillaroscopio è stata proposta contemporaneamente, ma del tutto indipendente-

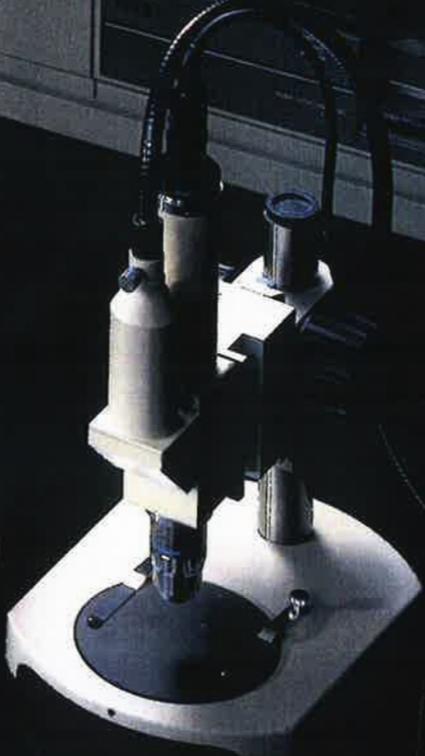
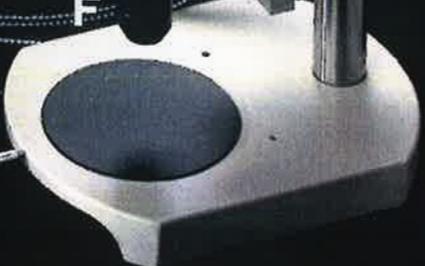
A

MORITEX

MORITEX

E

F



G

K



N



L



TABELLA II

INGRANDIMENTO MONITOR	PROFONDITA' CAMPO	DISTANZA DI LAVORO
0,7 x	200	600
1 x	200	600
5 x	15	105
10 x	15	55
15 x	8	30
20 x	8	23
25 x	8	20
50 x	4	14
100 x	2	11
200 x	1,6	6
400 x	0,28	3,5
500 x	0,25	3,0
800 x	0,2	2,0

mente l'uno dall'altro, da THULESIUS (1992) in Svezia e da CURRI (1992) nel nostro Paese.

CURRI (1992) ha completato la strumentazione originaria corredandola di un video registratore portatile, di una stampante a colori provvista di fermo-immagine e di un regolatore della cromaticità della video-immagine, che ne consente la digitalizzazione. Con questa tecnica è possibile stabilire la densità/mm² dei capillari presenti in un determinato campo, il loro diametro massimo e minimo ed altri parametri. Per la documentazione iconografica conviene riprendere l'immagine capillascopica direttamente dal monitor, con una reflex provvista di un obiettivo macro da 50mm, posta su un cavalletto, dopo aver bloccato l'immagine stessa. Altrimenti, è possibile utilizzare sistemi quali il "Quik Print" o "Freeze Frame", a seconda delle singole esigenze. Utilizzando insieme allo strumento di base il "Real Time Colour Desktop Video System", il sistema video viene acquisito come luminanza e cromaticità. Ciò è indispensabile, perchè l'occhio umano è meno sensibile al colore che alla luminosità. Un controllo completo delle varie opzioni è fornito via

software con gli usuali controlli visualizzati nelle task di sistema. E' possibile connettere tra sorgenti video composte, PAL o NTSC, simultaneamente ad una stessa Workstation. E' opzionale un canale super VHS(S-video): il framestore a 24 bit visualizza in tempo reale 16.7 milioni di colori, per una visualizzazione ad alta risoluzione di immagini e colori. La memoria video è di 1 bite; la risoluzione dell'immagine è totalmente scalabile fino a 1024x512. La Workstation RISC ('Reduced Instruction Set Computing') è basata sul processore AMR2, in grado di sviluppare una capacità di calcolo fino a 14 milioni di potenze matematiche al secondo. L'ambiente è "multi-tasking" con interfaccia grafica. Il software è dedicato completamente al trattamento e all'analisi dell'immagine con dei visualizzatori HAWK V10 e V12. La visualizzazione è contemporaneamente guidata da un menù rappresentato da icone corrispondenti alle funzioni. Tutte le funzioni possono essere rappresentate simultaneamente sul monitor dalla Workstation e selezionate con il semplice ausilio della freccia guidata dal "mouse" o dal Trakebal".

Il risultato delle funzioni di enfaticizzazione o di binarizzazione dell'immagine è visibile in tempo reale sul monitor, agevolando l'operatore nella scelta dei valori di soglia integrati, ecc. Un secondo monitor può essere utilizzato per mostrare l'immagine capillaroscopica in corso di acquisizione in tempo reale. Ciò significa che il totale contenuto dei toni di grigio e la risoluzione delle immagini sono visualizzati senza interferenza da parte del monitor del computer, che sarà perciò interamente dedicato a mostrare i menù, i comandi e i risultati dei calcoli effettuati. Usando il secondo monitor per la visualizzazione dell'immagine al computer, non è richiesto di effettuare alcuna operazione o trasferimento di dati prima di poter acquisire altre immagini. In questo modo tutta la velocità di calcolo del computer 4MIPS è interamente dedicata alle operazioni di calcolo e di analisi dei contenuti dell'immagine, evidenziando la rapidità di presentazione dei risultati dei calcoli effettuati. L'associazione della VCSO al sistema Workstation RISC, dotato di software "Archimedes 3" sistema integrato per I/A, è stata del tutto recentemente proposta da CURRI (1992). Utilizzan-

do opportunamente la strumentazione integrata, l'immagine capillaroscopica può essere sottoposta a tutta una serie di funzioni di misura come riportato in Tab. III.

Utilizzando tali parametri è possibile effettuare una grande quantità di misurazione su uno o più capillari di una determinata immagine capillaroscopica.

B) Modalità di esecuzione della VCSO.

Il vantaggio fondamentale della VCSO rispetto alla capillaroscopia classica è che essa consente per la prima volta la visualizzazione della microangiotettonica cutanea in qualsivoglia sede della superficie corporea senza alcuna limitazione. Anche in zone con ipercheratosi è possibile, seguendo alcuni accorgimenti, visualizzare i capillari. In condizioni patologiche, come ades. nelle chiazze psoriasiche, si riesce ad evidenziare i capillari presenti negli interstizi tra le singole lamelle.

Il paziente deve essere a riposo in ambiente a temperatura costante e non deve aver fumato per almeno un'ora prima dell'esame per le aree cutanee da sottoporre all'inda-

TABELLA III

FUNZIONI DI MISURA DEL SISTEMA INTEGRATO

AREA	<i>numero pixel all'interno di un oggetto</i>
DETECTED AREA	<i>numero pixel all'interno dell'area</i>
PERIMETER	<i>misura del bordo più esterno del capillare</i>
CIRCOLATITY	<i>valuta le variazioni della circonferenza di un capillare</i>
CENTROID	<i>calcola il centro dell'area del lume del capillare</i>
LENGHT	<i>calcola la lunghezza della corda massima di un capillare</i>
BREADTH	<i>fornisce la proiezione su di un asse ortogonale della lunghezza massima della corda</i>
ORIENTATION	<i>rappresenta l'angolo della corda più lunga</i>
GREY WEITH	<i>esprime il valore dei livelli di grigio di tutta l'immagine capillaroscopica</i>
OPTICAL WEIGHT	<i>esprime il valore della densità ottica dell'area occupata dall'immagine capillaroscopica</i>

gine, si consiglia di usare un piccola quantità di olio di immersione per microscopia, spalmandolo delicatamente sulla superficie cutanea da esaminare, in modo da formare una pellicola oleosa, non una goccia vera e propria, come per la comune capillaroscopia del letto ungueale. L'obiettivo della sonda va messo a fuoco su di una pagina stampata, finchè l'immagine non è nitida.

Con l'obiettivo 200x tale manovra è facilitata dall'anello di messa a fuoco. Si tiene l'obiettivo tra due dita della mano sinistra e con l'altra si gira l'anello in senso orario od antiorario, fino ad ottenere il fuoco ottimale. A questo punto, si appone l'obiettivo sulla superficie cutanea da esaminare avendo l'avvertenza di non premere in modo discontinuo, ma esercitando una pressione il più possibile uniforme.

Si procede per la messa a fuoco dei microvasi come sopra descritto, basandosi sulla video-immagine. Quest'ultima può essere regolata come colore e intensità luminosa agendo sugli appositi pulsanti del video. Inoltre, sulla faccia anteriore dell'unità di controllo vi è a destra una leva, spostabile dall'alto verso il basso e viceversa, che controlla

l'intensità della luce emessa dalla sonda. Una seconda leva a sinistra consente l'incremento all'esecuzione di filtri. In tal modo è possibile l'ottimizzazione dell'immagine.

Per esplorare un unico campo topograficamente ben definito, si consiglia di usare l'apposito stativo dotato di ghiera micrometrica per la messa a fuoco, qualora si debbano esaminare le estremità distali degli arti (plica della mano, plica ungueale, palmo della mano, eminenze tenar ed ipotenar, dorso della mano, avambraccio, braccio, alluce e dorso del piede, ecc.). E' buona norma fissare con nastro adesivo la zona sulla base dello stativo, onde evitare movimenti involontari del paziente. L'uso dello stativo è indispensabile se si usa l'obiettivo a 800x.

Se invece si desidera esplorare la microangiotettonica generale di un distretto cutaneo, la mano dell'operatore deve spostarsi con molta cautela e lentamente, controllando sul video la nitidezza dell'immagine ed i movimenti di traslazione degli eritrociti nel lume dei capillari o delle venule, che in molti punti sono ben identificabili. Se la velocità di flusso è elevata, si discernono con difficoltà. In accordo con

BRAVERMAN (1990) la pressione meccanica esercitata dalla sonda non interferisce in maniera significativa sulla velocità e sul volume del flusso nelle reti capillari. E' opportuno muovere la sonda in senso orario od antiorario, o secondo schemi definiti, per poi ritornare sul campo della prima osservazione. Il tempo di osservazione è indefinito e può durare a lungo. Quando il campo di osservazione è soddisfacente per messa a fuoco e luminosità ottimali, si consiglia di effettuare una registrazione su nastro del complesso di immagini visualizzato in un distretto della superficie cutanea. Si consiglia l'impiego di un video registratore portatile da 8mm con video ad alta risoluzione, eventualmente collegato ad un "superimposer" fino a 20 caratteri, che possono venire fatti apparire o sul video o direttamente collegati al segnale monitorato, per la documentazione della data, della sede anatomo-topografica e dell'identificazione del paziente.

Per la documentazione fotografica dell'immagine, si consiglia di usare una stampante a colori provvista di fermo-immagine. Le foto così ottenute possono servire da archivio

per la documentazione in cartella clinica. Per scopi scientifici e per l'allestimento di diapositive è invece preferibile riprendere l'immagine fermata direttamente da video, usando una reflex su cavalletto con obiettivo macro da 50 mm. L'immagine fermata può essere modificata come intensità luminosa e colore, agendo sulle apposite manopole della stampante stessa e/o dell'Unità di controllo.

CAPITOLO IV

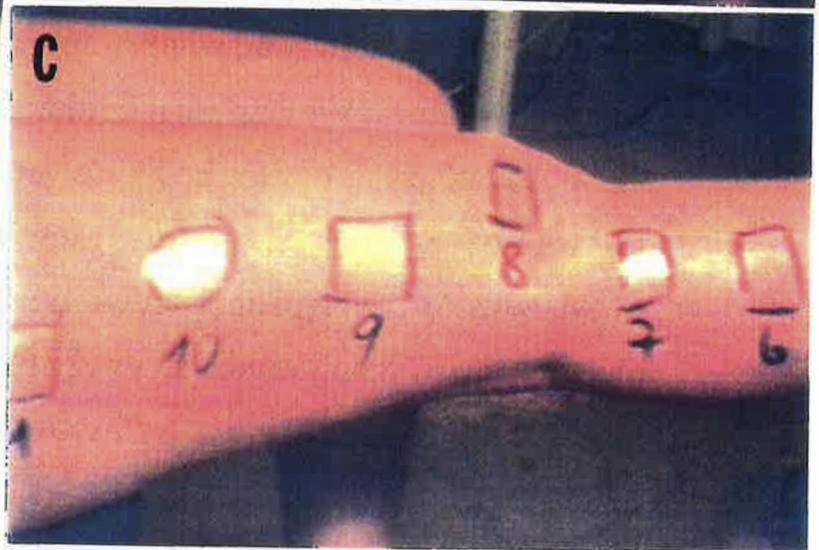
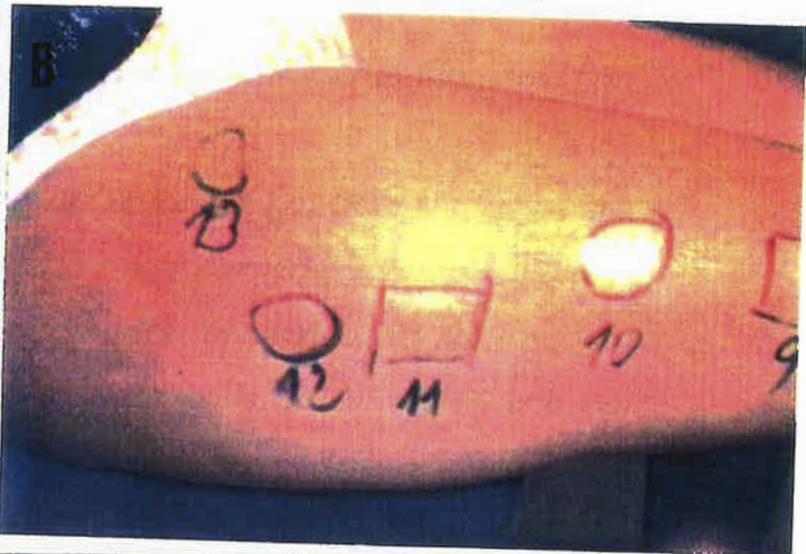
NUOVE PROSPETTIVE APERTE DALLA VCSO NELLO STUDIO DELLA MICROCIRCOLAZIONE CUTANEA.

IDENTIFICAZIONE DI DIVERSI TIPI DI MODULO MOCROANGIOTETTONICO IN FUNZIONE DELLE VARIE SEDI CORPOREE E PROPOSTA DI UNA CLASSIFICAZIONE DEI MICROCIRCOLI REGIONALI E DISTRETTUALI.

a) Principi generali per l'osservazione con la VCSO

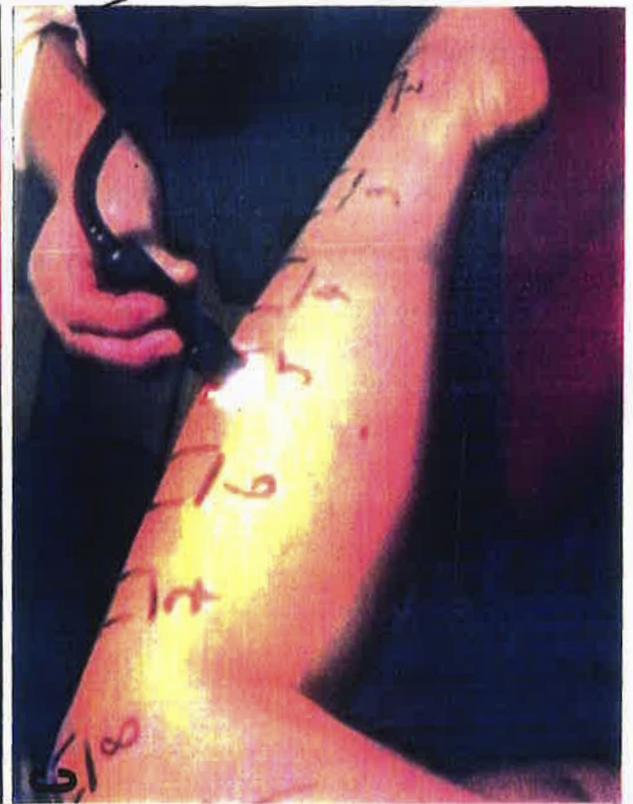
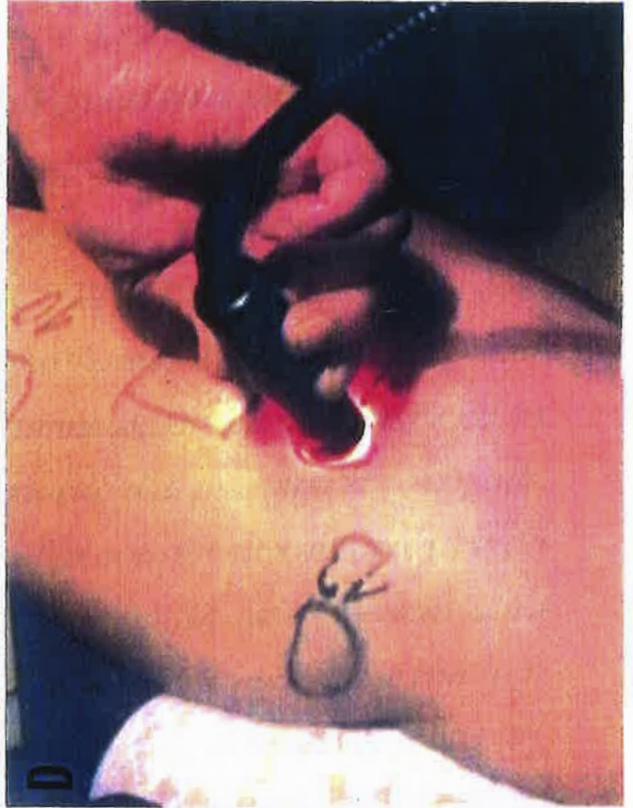
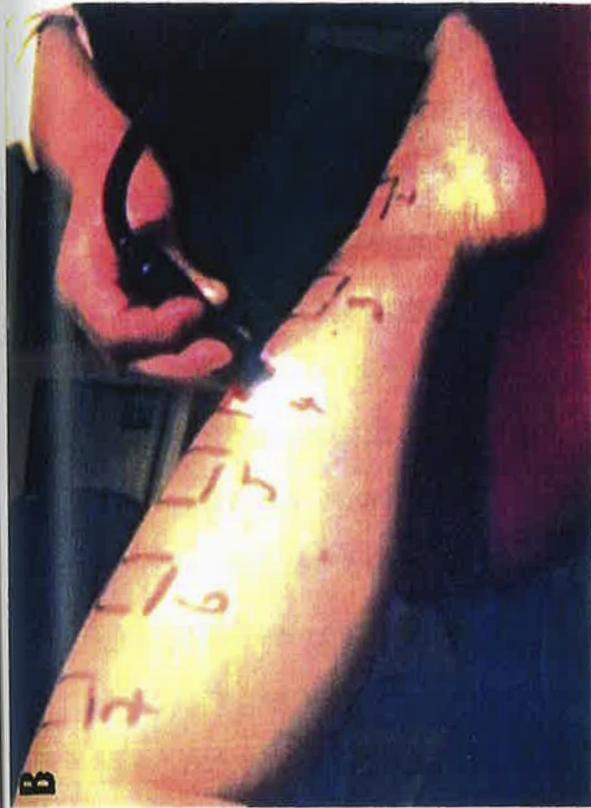
THULESIUS (1992), nella breve nota pubblicata su VASA, ha osservato la distribuzione dei capillari nella cute dell'alluce, del dorso del piede, della regione malleolare, delle dita e del viso, senza però entrare in particolari descrittivi e con una documentazione iconografica relativamente modesta. Nel corso delle nostre indagini, ci è stato possibile effettuare qualche centinaio di riscontri, tutti registrati su nastro, delle seguenti regioni della superficie cutanea e delle mucose: fronte, regione temporo-zigomatica, guance, regione perilabiale, mento, labbra, lingua, regioni

acromio-clavicolare e interscapolare, spalla, braccio, avambraccio, dorso della mano, polpastrelli delle dita della mano, eminenze tenar e ipotenar, palmo della mano, plica ungueale, torace, mammelle, addome, vulva, glande penieno, regione trocanterica, regione supero- e medio-laterale delle cosce, ginocchia, regioni pretibiale e malleolare, dorso del piede. Complessivamente, quindi, sono state sottoposte all'indagine fino ad ora 30 regioni diverse della superficie cutanea. La maneggevolezza della sonda ottica è tale da consentire anche ad operatori che non avessero mai eseguito una capillaroscopia classica, di poter in breve tempo familiarizzare con la strumentazione. Allo scopo di facilitare la lettura in diverse sedi della superficie corporea, è apparso consigliabile delimitare ciascuna di esse con una matita dermografica o un pennarello, numerando progressivamente ciascuna area da prossimale a distale. Nel caso specifico degli arti inferiori, si può procedere come raffigurato nella Tav. III, iniziando ad esempio dal dorso del piede e proseguendo verso la regione malleolare, in direzione ascendente lungo la regione latero-pretibiale fino a quella laterale del ginocchio, proseguendo

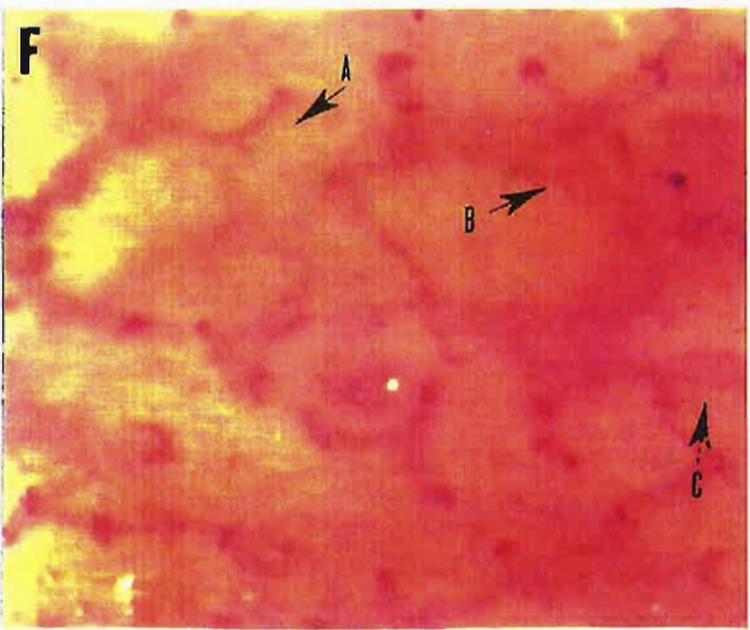
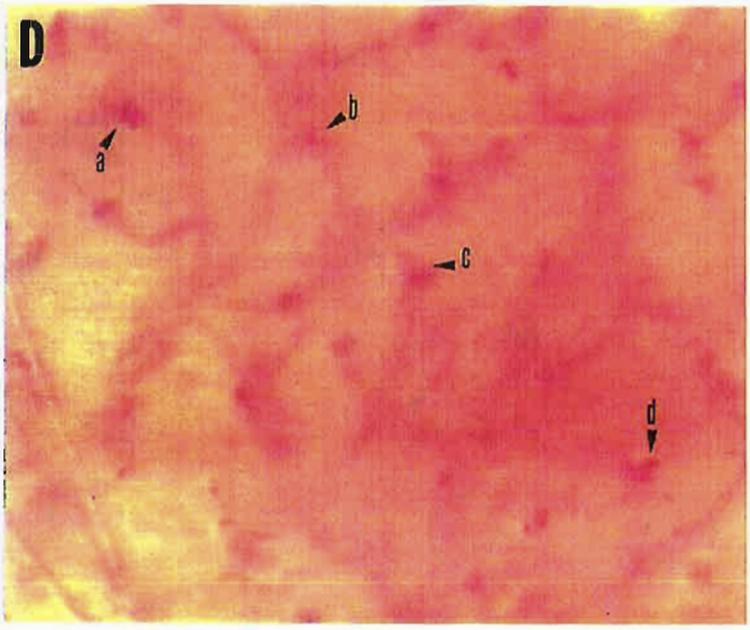
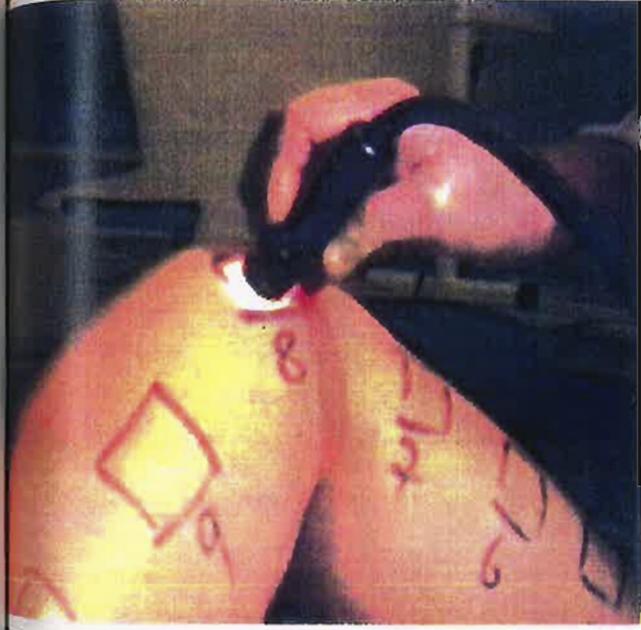
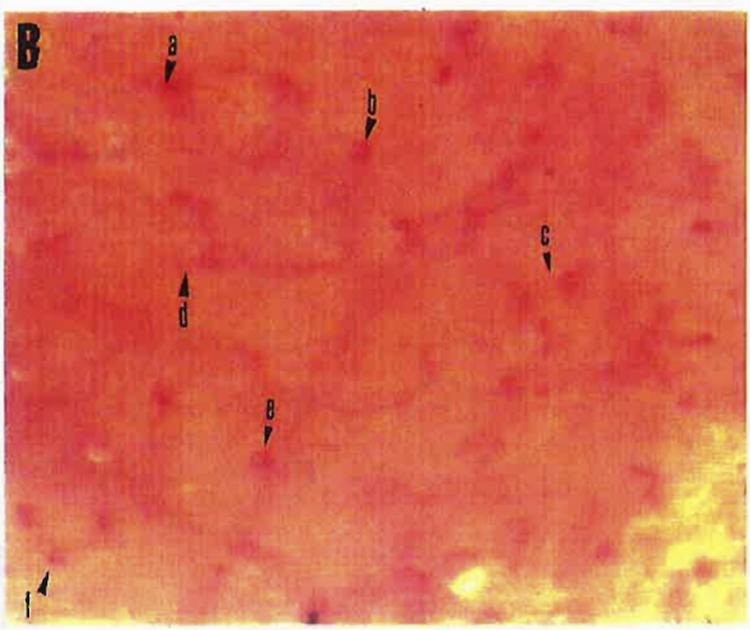
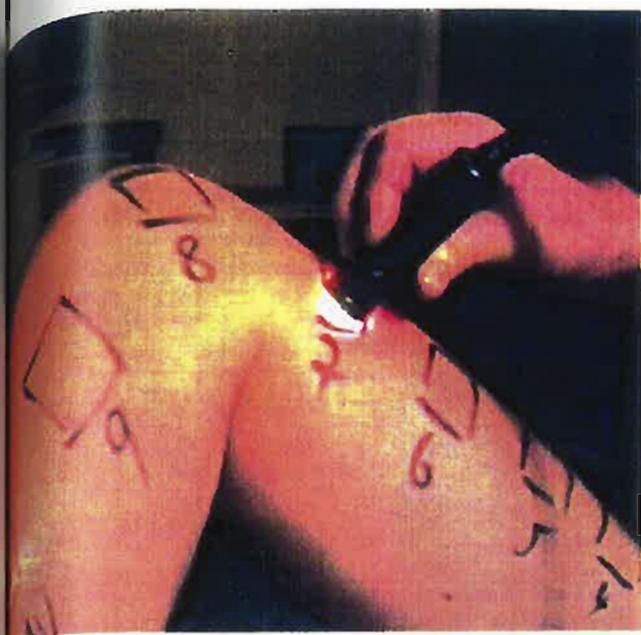


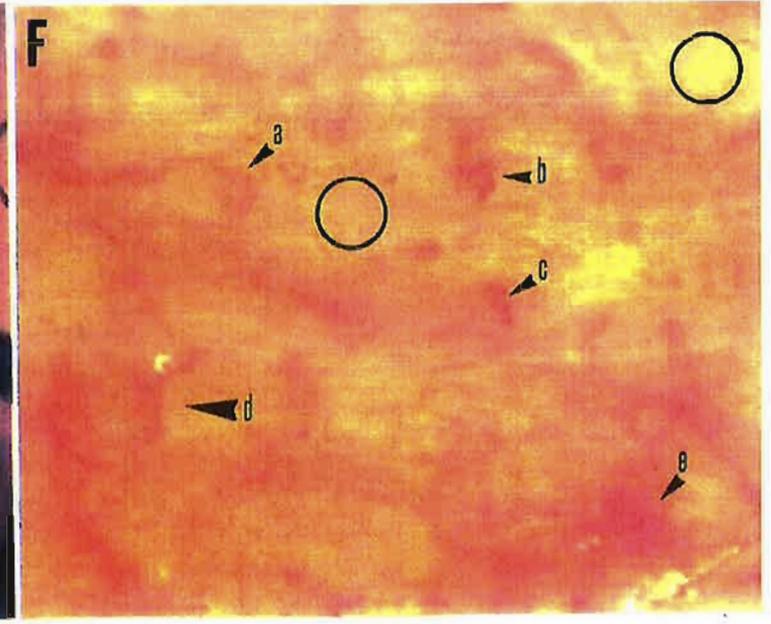
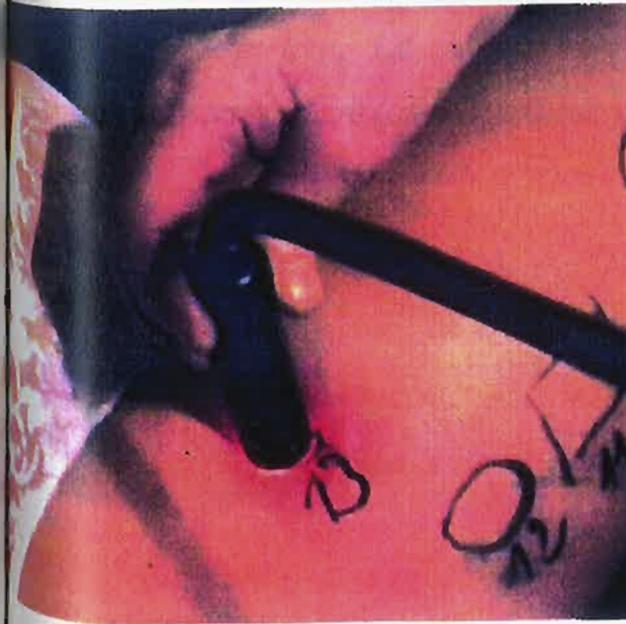
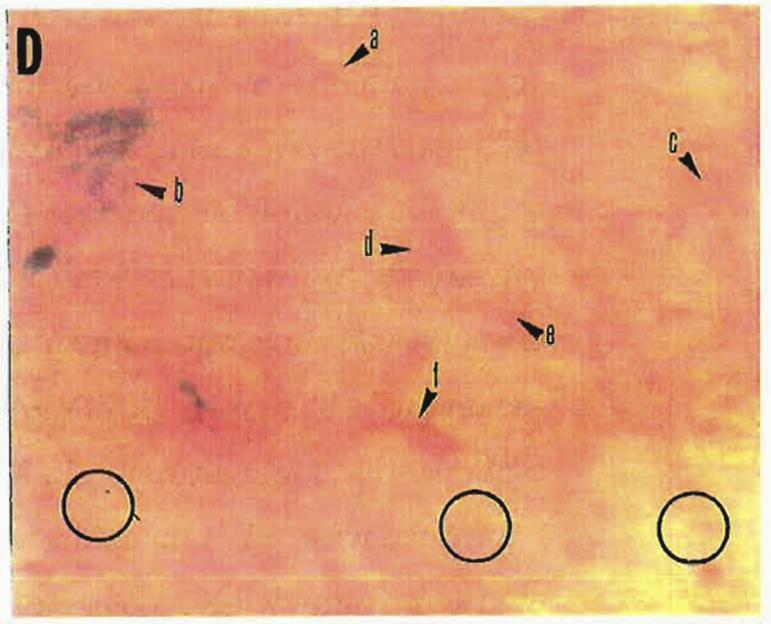
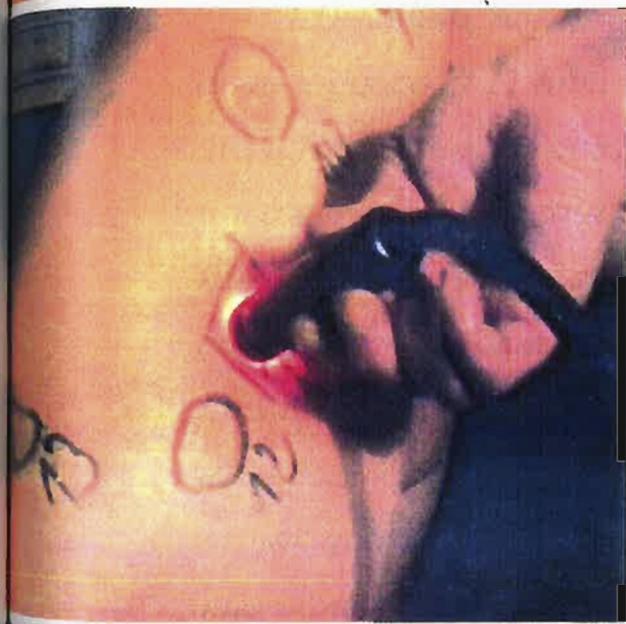
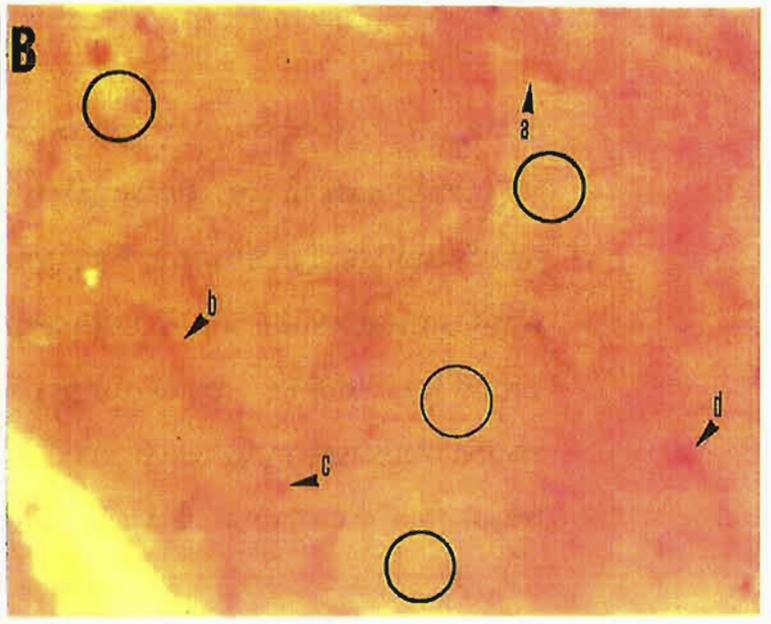
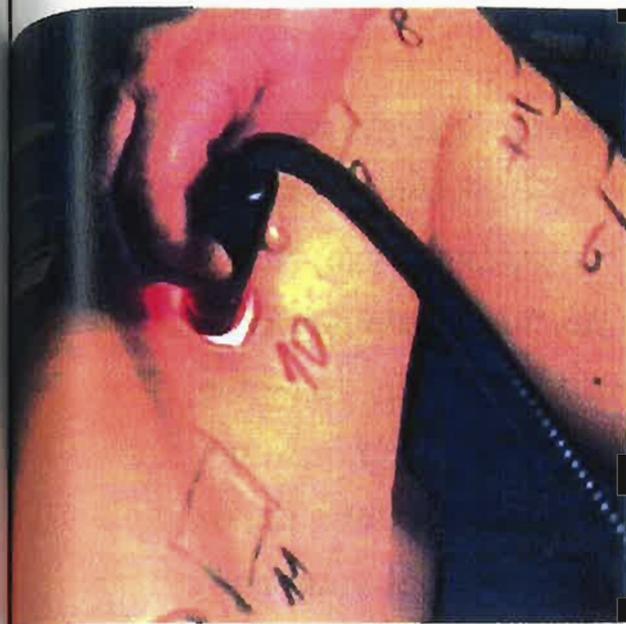
poi verso le regioni infero- e supero-laterale della coscia fino alla regione trocanterica.

Eseguita la parcellizzazione dei distretti si provvederà alla diafanizzazione dello strato corneo mediante l'applicazione di piccole quantità di olio da immersione per microscopia spalmato delicatamente sulla pelle. Su di essa viene poi delicatamente appoggiato l'obiettivo della sonda ottica, generalmente 200x cercando di esercitare la minima pressione possibile dopo aver provveduto, mediante l'apposito anello inserito sull'obiettivo a un'accurata messa a fuoco. In genere sono sufficienti da 1 a 3 minuti di registrazione su nastro, (Videoregistratore portatile Sony con videonastri da 8 mm) per ciascuna delle zone cutanee prese in esame. Nella Tav. IV (ABCD) è illustrata la sonda ottica appoggiata in diversi punti della gamba. Si osservi l'intensità del fascio di luce fredda che fuoriesce dall'estremità distale della sonda ottica appoggiata sulla superficie cutanea. La visibilità dell'immagine sul video dipende dallo spessore dello strato corneo e perciò dalla sottigliezza della cute e dalla trasparenza dell'epidermide, oltre che dalla gestione delle immagini



stesse. Per scopi pratici e facendo della VCSO uno strumento essenzialmente diagnostico è sufficiente servirsi per la documentazione iconografica delle immagini fornite dalla stampante a colori inserita nel sistema originale, secondo il suggerimento di CURRI (1992). Le immagini così ottenute non sono perfette, ma hanno il pregio della rapidità ed offrono la possibilità immediata dell'archiviazione in cartella. Nonostante l'inferiorità della stampa rispetto alle immagini ottenute con la Reflex con obiettivo macro, usando pellicole per diapositive di 200-400 ASA, esse sono senz'altro adeguate a documentare la presenza di microaneurismi (cfr Tav. Vb, a,b,c,d,e,f - Tav. Vd, a,b,c,d), di rotture (cfr Tav. Vf, a), ispessimenti (Tav. Vf, b), sdoppiamenti (cfr Tav. Vf, c) delle maglie della rete capillare superficiale, oppure una diminuzione più o meno marcata della densità dei capillari (cfr Tav. VIb) o ancora la presenza di tortuosità, "Kinking", anse morfologicamente alterate (cfr Tab. VI d, a,b,c,d,e,f), di dilatazioni capillarovenulari e di perversimento strutturale più o meno completo delle maglie della rete capillaro-venulare (cfr Tav. VI f).





Un'altra metodica, che non richiede di contrassegnare le aree cutanee da esaminare delimitandone la superficie (cfr Tav. VIIa, freccia), consiste nel privilegiare le caratteristiche morfologiche visibili all'ispezione di una determinata area cutanea, con particolare riguardo a pliche, incisure, introflessioni, ecc. (cfr Tav. VII b,c,d) ed appoggiando poi la sonda ottica nelle zone in cui si è deciso di effettuare l'indagine capillaroscopica.

Ad esempio, nel caso illustrato nella Tav. VII trattavasi di un soggetto di 17 anni con sintomi di stasi preclinica agli arti inferiori, con un'obesità localizzata, specie alla regione trocanterica complicata da una pannicolopatia edemato-fibrosclerotica da stasi venosa cronica. I quadri capillaroscopici denuncianti la microangiopatia da stasi sono illustrati nella Fig. 1 ABC. Nella Fig. 1A (a,c,g) è rappresentata l'ectasi di segmenti delle maglie di rete capillaro-venulare ormai quasi completamente distrutta. La tortuosità ed i microaneurismi fusiformi, talora con morfologia ad imbuto (cfr Fig. 1A, b), i microaneurismi a sacco o di forma irregolare (cfr 1B, a,c,d,e,f,g,h,i); i peculiari aspetti di capillari

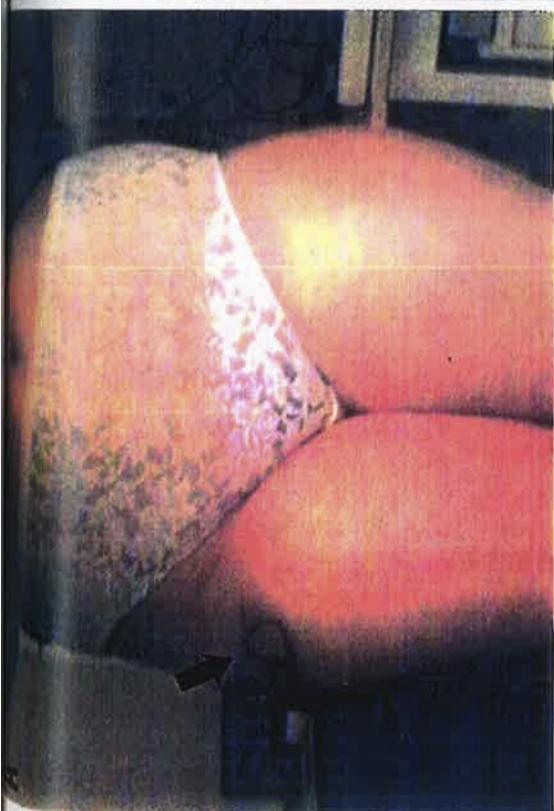
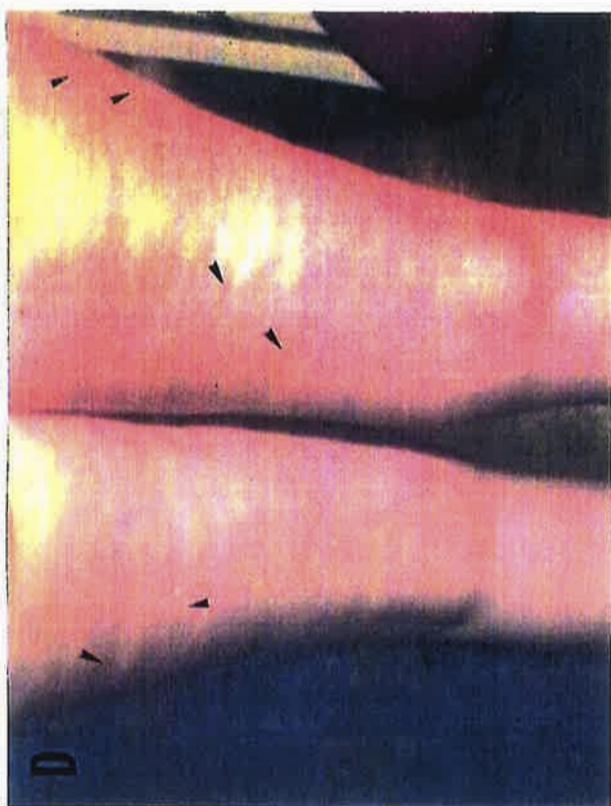
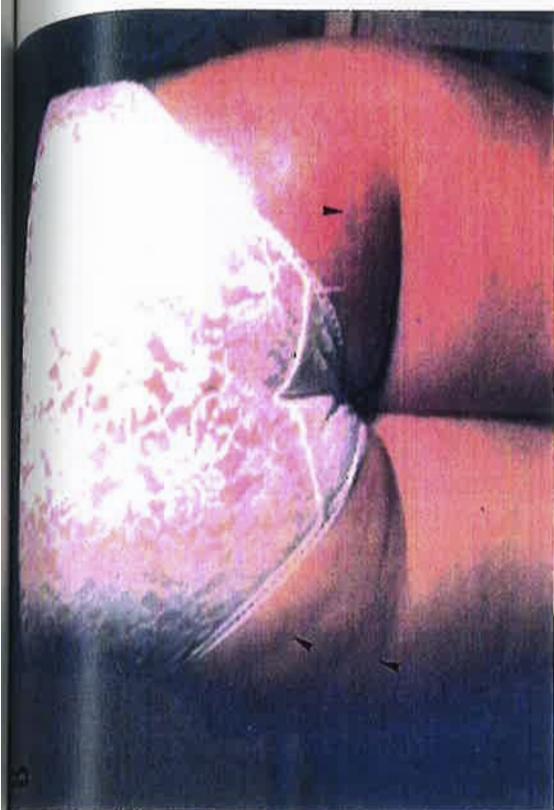
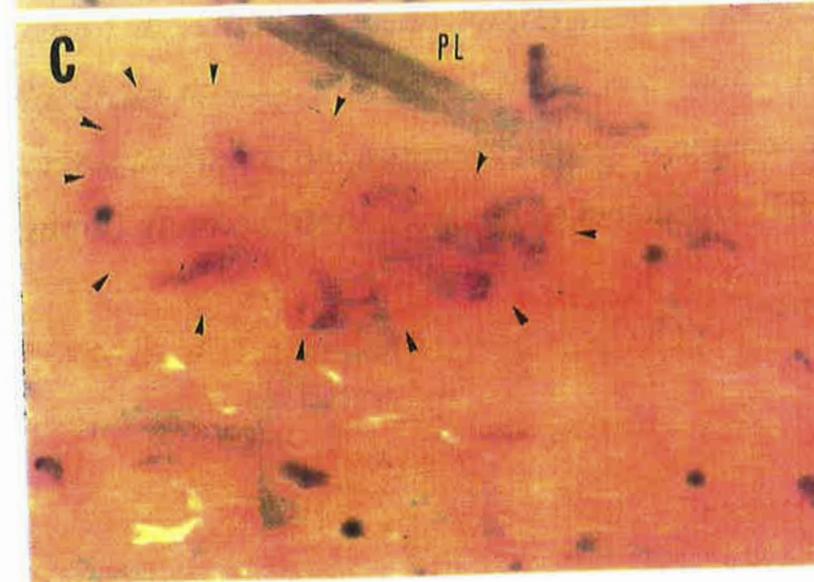
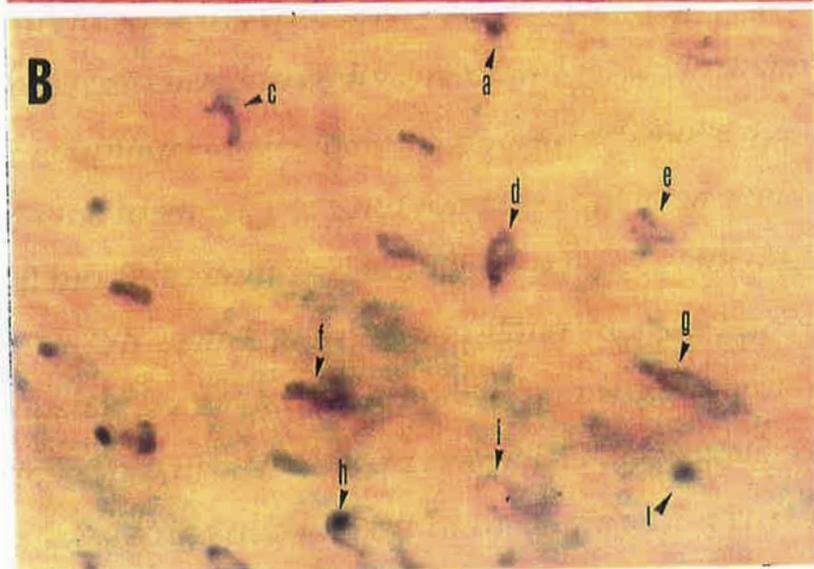
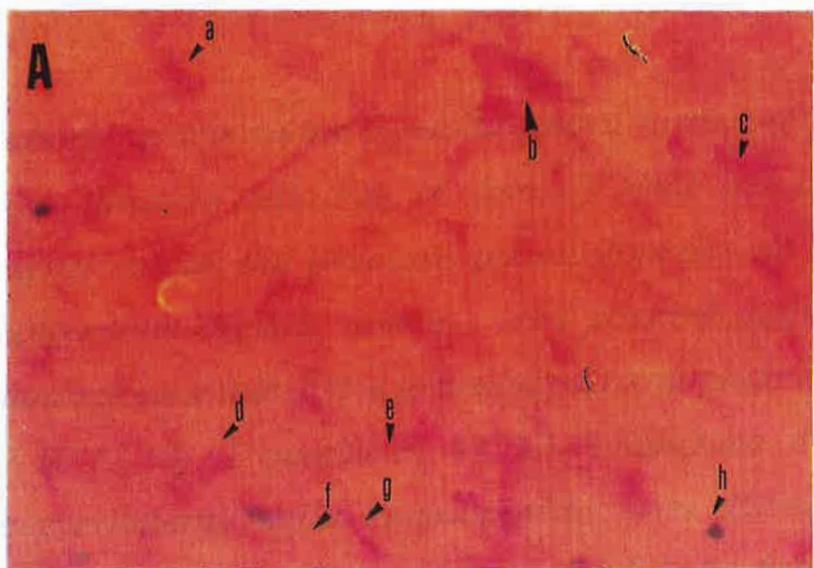


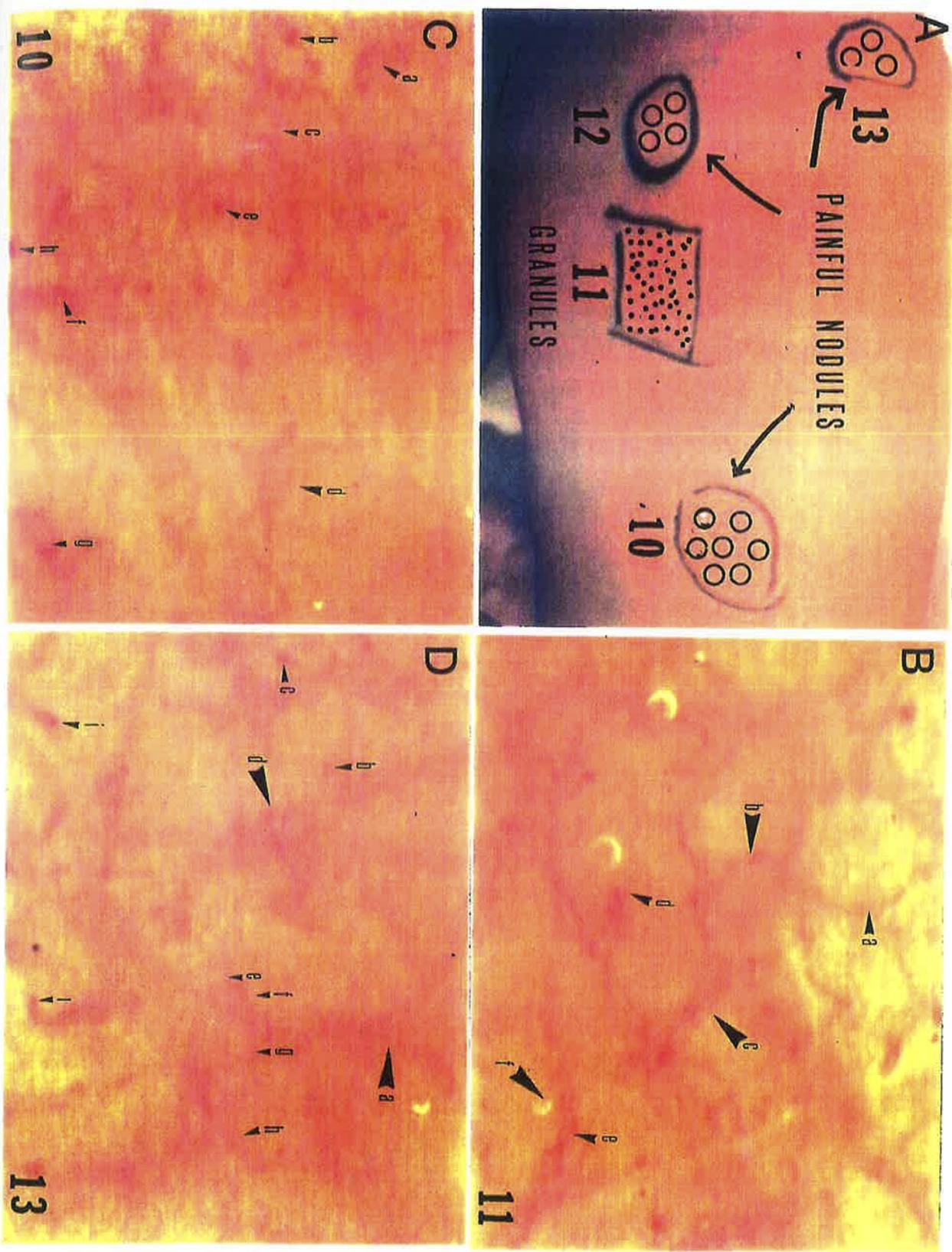
Fig. 1

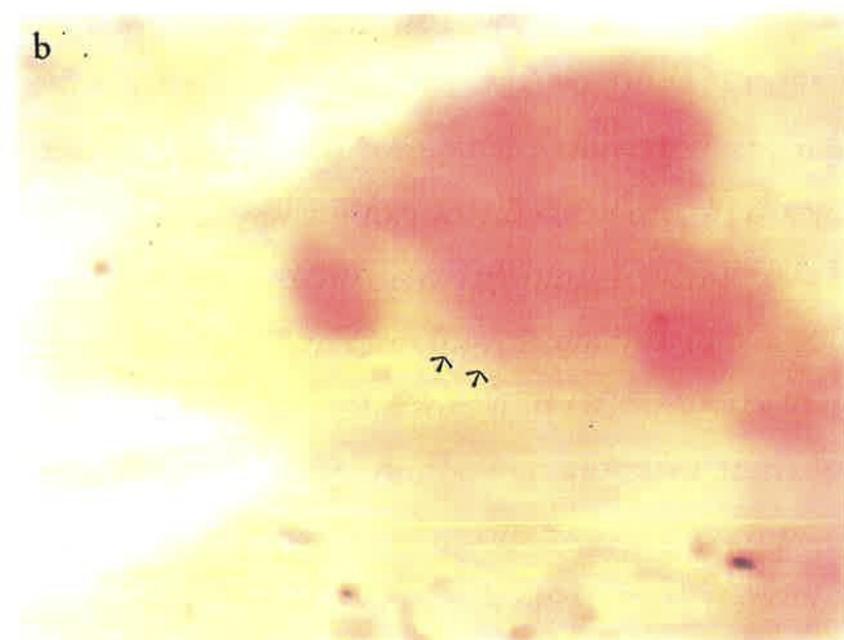
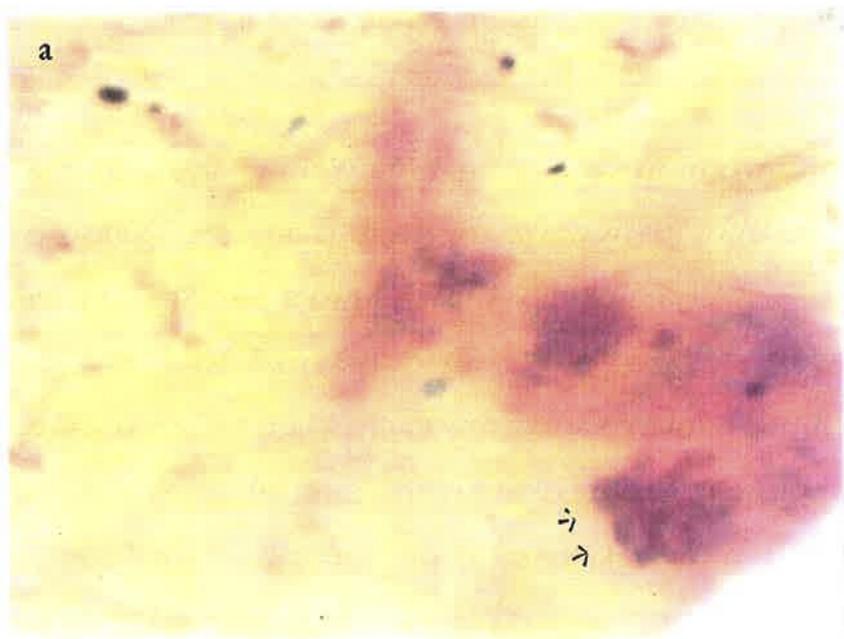


arborescenti formanti convoluti attorti "a cespuglio di rovo" sono illustrati nella Fig. 1C (frecce). Nelle aree particolarmente colpite dal processo pannicolopatico da stasi, alla palpazione digitale mirata era possibile apprezzare la sensazione tattile di fine granulia nei piani profondi (cfr Fig. 2:10,12,13). I quadri di VCSO denunciano il profondo perversimento della microangiotettonica distrettuale con rarefazione dei capillari, ectasie "Kinking", sdoppiamenti e lacerazioni della maglia di rete (cfr Fig. 2 c,d). I microaneurismi e i capillari con ectasie sacciformi ed anche quelli estremamente tortuosi, possono rompersi anche in seguito a traumi di modesta entità dando luogo a microemorragie per ressi.

Gli eritrociti si accumulano in sede para-membrana basale, dando luogo dapprima a formazioni rotondeggianti, (cfr 3 a,b,c) costituite da eritrociti ancora integri e fittamente stipati l'uno accanto all'altro, come se fossero aggregati. In tempi successivi si lisano e dalla membrana citoplasmatica lacerata fuoriesce l'emoglobina, che poi si trasforma in emossiderina e nei pigmenti ematici contenenti Fe. Questi ultimi hanno colore giallastro e brunastro. Essi si diffondono

Fig. 2





rapidamente nell'interstizio e così danno luogo a vere e proprie chiazze a margini sfumati o indistinti delle più svariate forme e dimensioni (cfr 4a,b,c).

In qualche caso fortunato è possibile sorprendere il punto preciso ove è avvenuta la lacerazione della membrana endoteliale. In tale evenienza si osservano ammassi di globuli rossi conglutinati, adesi alla parete dei capillari (ingr. 400x). Il ricorso alla tecnica della ripresa diretta da video delle immagini capillaroscopiche, dà luogo a quadri molto più nitidi e ben definiti, in cui è possibile riconoscere tutte le caratteristiche morfologiche dei capillari, compresi gli aspetti di abnorme tortuosità capillare, la disposizione dei capillari ascendenti od orizzontali, le venule e le loro alterazioni (cfr Fig. 5a). Con ingrandimenti fino a 400x (cfr Fig. 5b), è possibile apprezzare tutti i diversi aspetti morfologici delle anse capillari, anche in condizioni non propriamente ideali di osservazione quali sono ad esempio le chiazze nummulari psoriasiche delle più svariate regioni della superficie cutanea (cfr Fig. 6 e 7 a,b).

Per quel che concerne più specificatamente le venule e

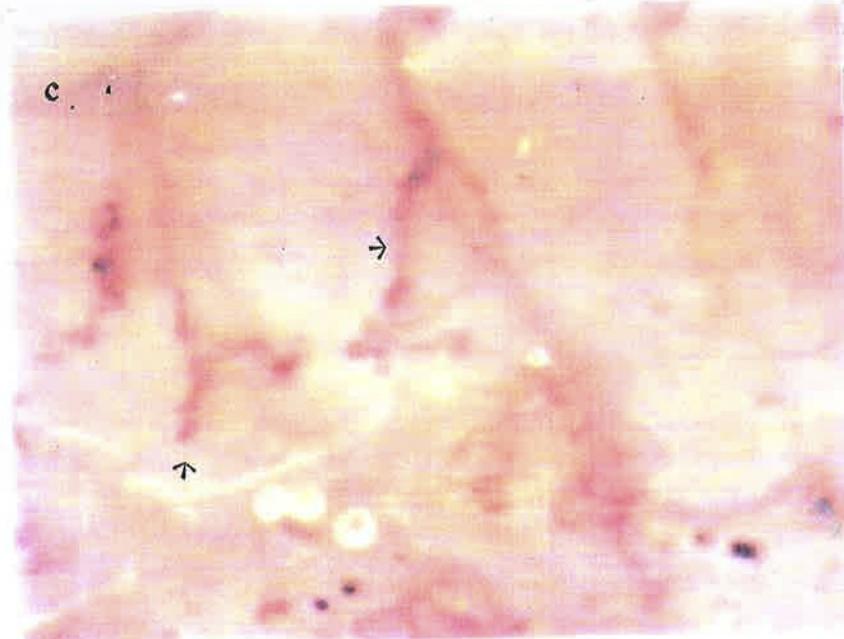
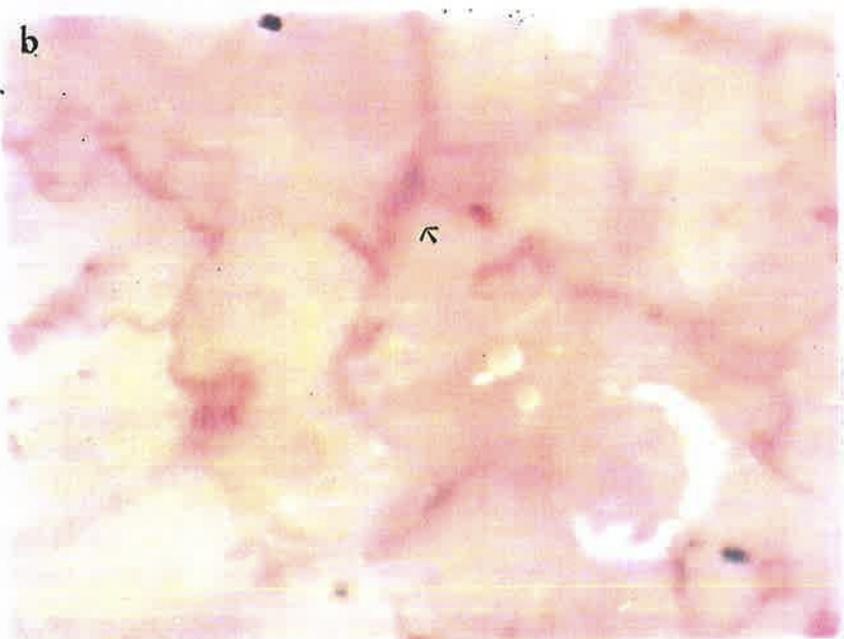
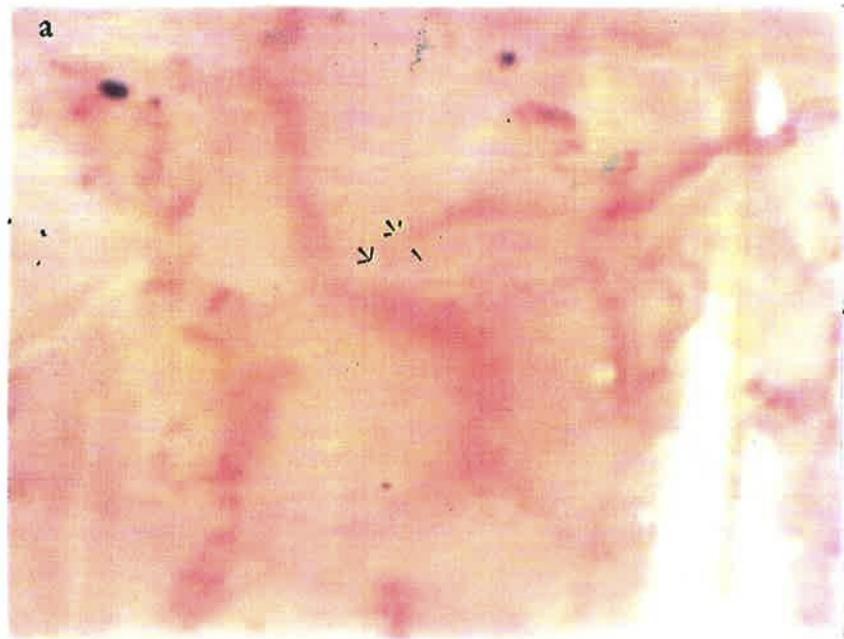


Fig. 5

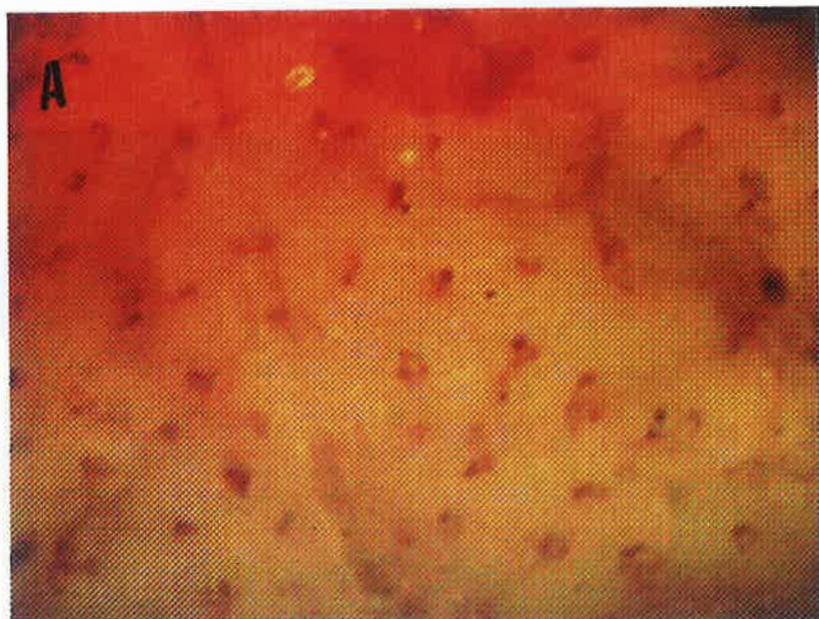


Fig. 6

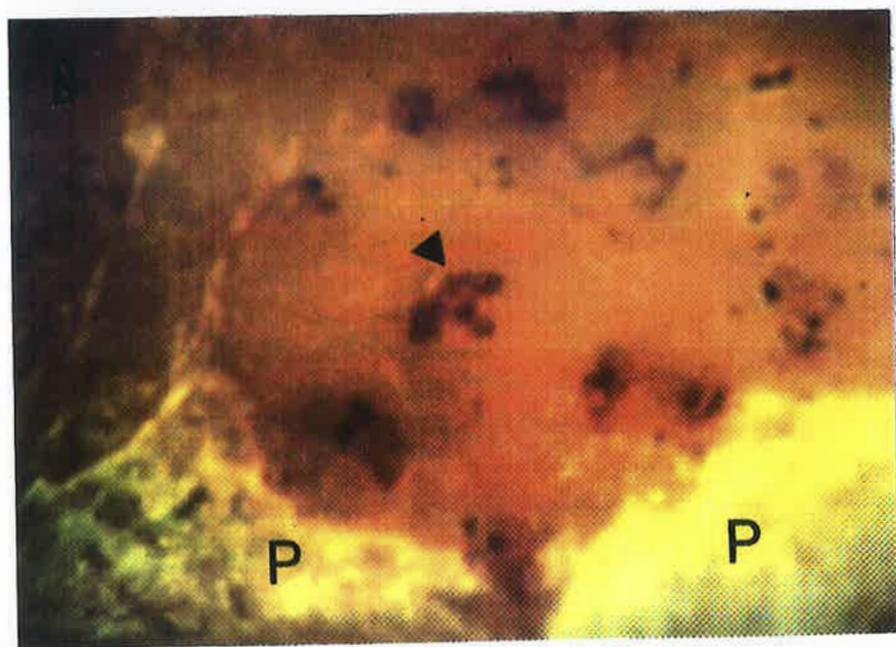
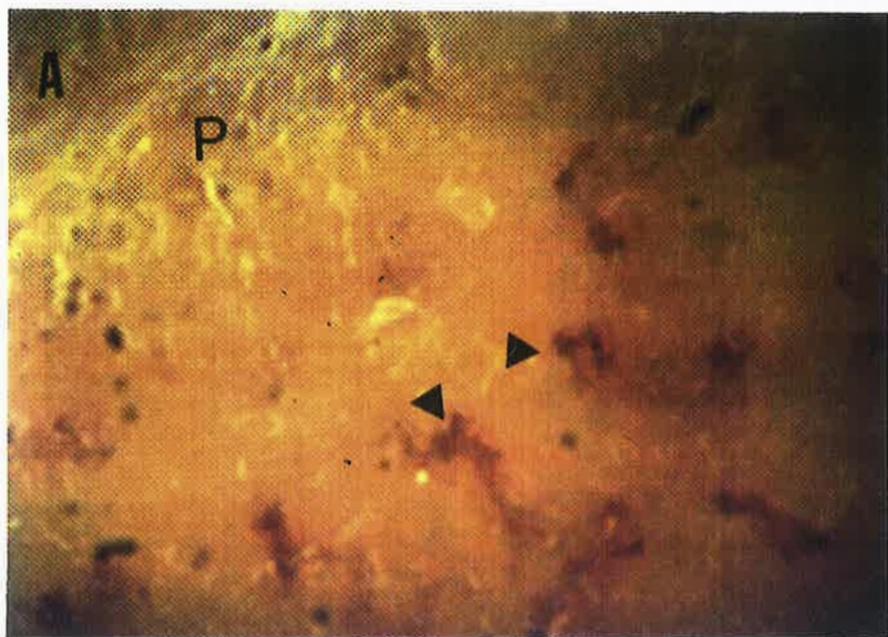
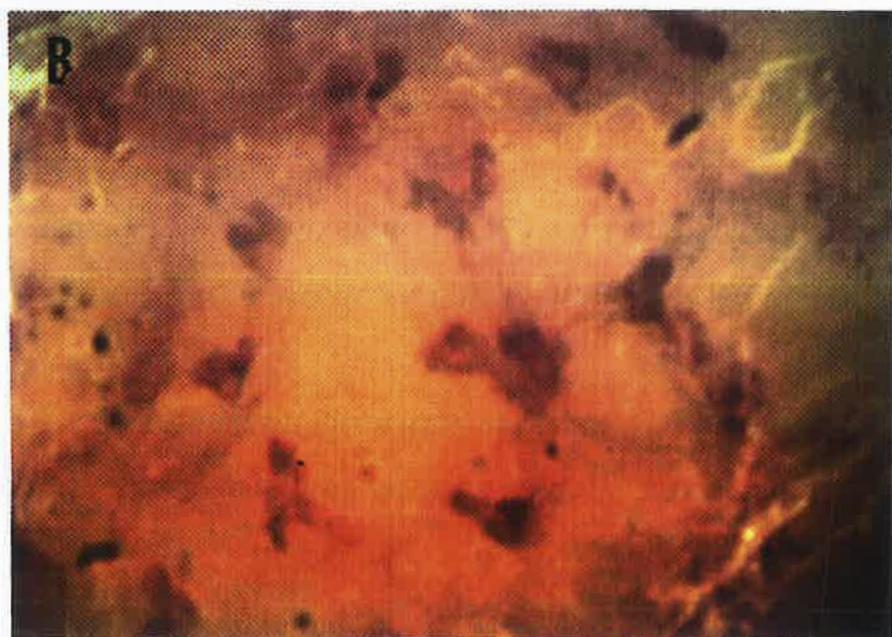


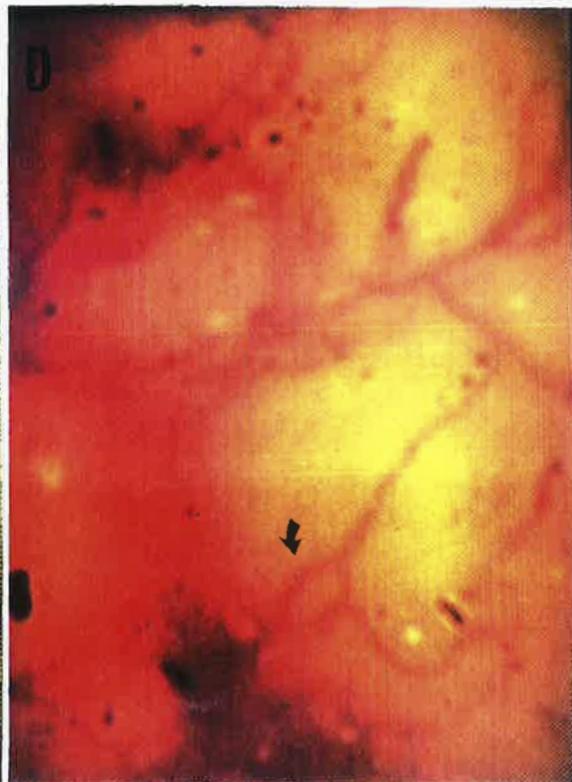
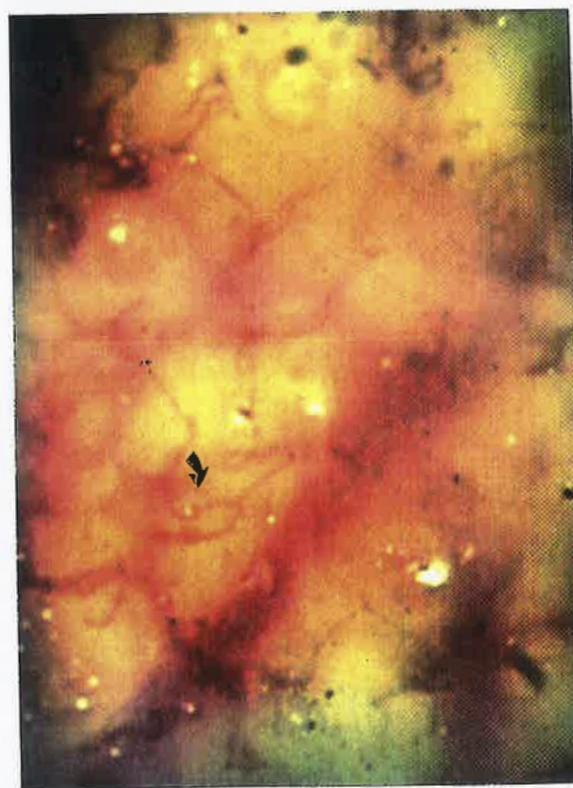
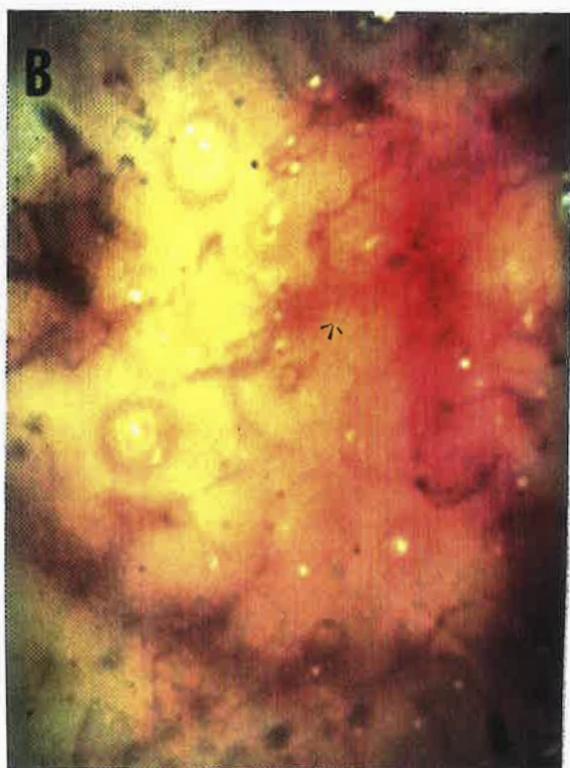
Fig. 7



gli inosculi dei capillari nelle venule collettrici, così difficilmente evidenziabili con la capillaroscopia classica, esse sono facilmente individuabili, ivi comprese le più svariate alterazioni patologiche o da involuzione senile nelle sedi più diverse della superficie corporea. Le immagini riportate nella Tav. VIII si riferiscono alla microangiorettonica della guance in un soggetto di anni 60 (cfr Tav. VIII a,b,c,d ingr. 200x). Ad ingrandimenti maggiori è possibile rilevare l'andamento della colonna eritrocitaria in movimento nel contesto di un capillare, fino a che questo va ad inoscularsi nella venula collettrice, che a sua volta sbocca nelle piccole venule di primo ordine (cfr Tav. IX). E' noto anche dalla letteratura come il reperimento di inosculi capillaro-venulari o venulo-venosi sia un evento eccezionale con la capillaroscopia classica.

Invece, l'impiego della VCSO consente di documentarli con la massima evidenza e con grande precisione (cfr Tav. IX).

Dalle immagini riportate, si può subito desumere come le capacità di risoluzione ottica e l'ampiezza del campo siano





tra gli elementi più innovativi della VCSO rispetto alla capillaroscopia classica. In effetti, immagini dell'assetto microcircolatorio nelle più diverse sedi cutanee e mucose non hanno mai potuto essere eseguite finora nè con la capillaroscopia classica nè con la video capillaroscopia dinamica.

b) Applicazioni dei metodi quantitativi tramite l'impiego combinato della VCSO e della Workstation RISC con software Archimedes 3

Come si è precedentemente riportato, mediante il collegamento effettuato con appositi cavi di interconnessione tra la strumentazione VCSO e una Workstation RISC dotata di software Archimedes 3m proposta da CURRI in tempi recenti, è possibile calcolare con estrema precisione il numero, l'area, il perimetro e la lunghezza dei capillari e delle venule presenti in una determinata immagine VCSO. L'operazione risulta comunque molto indaginosa e lunga. In effetti, finchè il numero dei capillari e delle venule in una determinata area è modesto, e con ciò intendiamo inferiore

al 50 nel tempo di qualche decina di minuti, il computer è in grado di effettuare i calcoli, molto complessi, per ciascuno degli oggetti (capillari o venule) presenti nell'area (cfr Tab. IV). Come si desume dalla tabella i parametri sono soggetti ad un'estrema variabilità. Ciò perchè il computer considera come numero un oggetto a sè stante e distinto dagli altri, un'intera ansa capillare, o un segmento di vena, o l'apice di una forcina, o l'inosculo di un capillare in una venula, senza poter fare nessuna distinzione. I valori medi che ne risultano sono pertanto l'espressione matematica della densità media dei capillari e delle venule in un'area a superficie nota. Qualora invece, com'è pressochè la norma, si decida di leggere quantitativamente aree di capillari e venule disposti a magli e di rete, il loro numero nel campo video capillaroscopico può raggiungere il migliaio di oggetti o più, per cui il tempo necessario per i calcoli, ma soprattutto per la stampa dei risultati diventa considerevolmente lungo.

Ciò nonostante, questa possibilità è radicalmente innovativa priva di riscontri nella letteratura specifica, perchè può permettere una valutazione quantitativa del

TABELLA IV

MEASUREMENTS FOR ALL OBJECTS

Image used: Photo

Scale factors: x calibration = 1000 units per pixel

y calibration = 0,7500 units per pixel

Obj	Area	Perim	Cent X	Cent Y	Lenght
1	9.00	10.48	100.36	3.00	4.67
2	2.25	2.01	108.33	1.33	1.98
3	6.00	8.54	72.91	4.55	4.08
4	0.75	5.00	41.00	6.00	0.75
5	12.00	14.05	35.43	12.36	7.38
6	1.50	0.00	31.00	17.50	1.50
7	0.75	5.00	111.00	18.00	0.75
8	1.50	0.00	110.50	20.00	1.75
9	0.75	5.00	199.00	20.00	0.75
10	4.50	6.46	201.50	21.12	4.08
11	1.50	0.00	18.50	22.00	1.75
12	0.75	5.00	43.00	22.00	0.75
13	0.75	5.00	15.00	23.00	0.75
14	0.75	5.00	41.00	24.00	0.75
15	2.25	2.01	116.67	24.33	1.98
16	8.25	10.30	112.46	29.08	5.05
17	19.50	19.19	118.52	33.57	8.14
18	0.75	5.00	178.00	34.00	0.75
19	1.50	0.00	190.50	34.00	1.75
20	0.75	5.00	14.00	36.00	0.75
21	1.50	0.00	120.50	36.00	1.75
22	42.75	27.87	189.22	40.72	10.46
23	0.75	5.00	38.00	37.00	0.75
24	1.59	0.00	47.00	37.50	1.50
25	0.75	5.00	54.00	38.00	0.75
26	0.75	5.00	112.00	38.00	0.75
27	12.00	13.76	11.43	42.50	7.60
28	1.50	0.00	39.50	46.00	1.75
29	0.75	5.00	96.00	46.00	0.75
30	2.25	2.01	33.33	47.67	1.98
31	5.25	7.39	39.67	49.00	3.41
32	0.75	5.00	93.00	48.00	0.75
33	2.25	2.89	97.00	48.00	2.98
34	10.50	18.18	95.68	50.55	9.11
35	0.75	5.00	48.00	52.00	0.75
36	1.50	0.00	62.50	52.00	1.75
37	3.75	5.07	91.00	53.00	3.41
38	0.75	5.00	42.00	54.00	0.75
39	6.75	8.40	49.00	55.00	4.97
40	2.25	2.89	62.00	54.00	2.98
41	0.75	5.00	43.00	56.00	0.75
42	24.00	27.54	61.74	60.26	10.03
43	0.75	5.00	108.00	56.00	0.75

Calcolo del numero, dell'area del perimetro e della lunghezza (+ cont x e cont y) dei capillari e venule presenti in un'immagine VCSO.

La Tabella continua fino al numero 382.

danno microcircolatorio. Tale aspetto non ha potuto finora essere adeguatamente considerato e preso in esame. Tuttavia, allo stato attuale dell'arte, esso appare il più promettente degli impieghi pratici della VCSO a scopo essenzialmente diagnostico, per la valutazione la gravità e l'estensione di una microangiopatia.

c) Il contributo della VCSO al concetto di angiobiotopia di Tischendorf: l'indicazione e la caratterizzazione delle microangiotettoniche regionali e distrettuali della cute umana.

Nei precedenti capitoli si è ampiamente accennato all'abnorme situazione concettuale che si è instaurata con l'accettazione di uno schema generale della microcircolazione cutanea. Si è anche ricordato come, già più di 30 anni orsono, ILLIG avesse espressamente indicato come non sia accettabile il ritenere che i capillari e le venule della cute siano distribuiti tridimensionalmente nello spazio, nella stessa maniera, in tutte le regioni della superficie cutanea”.

Si è cercato inoltre di mettere in risalto l'assurdità

formale di pensare che in qualsiasi sede, indipendentemente dal substrato tissutale e dall'assetto anatomo-topografico, possano essere costantemente presenti anastomosi artero-venose, sfinteri precapillari o canali preferenziali. TISCHENDORF si era favorevolmente espresso in favore della tesi che ogni regione o distretto della superficie cutanea possedga caratteristiche strutturali sue proprie, correlate alla struttura dei tessuti irrorati ed alla sede anatomo-topografica. Ciò implicava che i moduli microangiotettonici delle reti capillaro-venulari fossero sostanzialmente diversi da regione a regione. Con tecniche indirette e precisamente con la Flussimetria Laser Doppler, TUR e Coll (1983) della scuola di Maibach, hanno potuto dimostrare che il flusso microcircolatorio di più di 40 diverse zone della superficie cutanea dell'Uomo sano non è mai lo stesso, e che ogni regione mostra parametri di flusso differenti. Di questi dati funzionali non si era mai potuto dare una documentazione obiettiva, fatta eccezione per i reperti parziali di O. MULLER fin dal 1939 sostenitore delle differenze regionali anche se ancora non sicuramente dimostrabili. La VCSO ha valida-

mente contribuito alla soluzione di questo annoso problema. Sulla base dei reperti finora raccolti è stato infatti possibile documentare la diversità della distribuzione distrettuale dei capillari e delle venule nella superficie cutanea dell'uomo. In linea di massima, il modulo microangiotettonico proposto da SAUNDERS per la muscolatura striata con i suoi "micromesh" e quindi con la distribuzione spaziale a maglie di rete è risultata molto più aderente alla realtà anatomica rispetto allo schema di CHAMBERS e ZWEIFACH.

La differenza sostanziale dei "micromesh" di SAUNDERS e le maglie delle microreti della cute, sta nel fatto che queste maglie di rete sono fondamentalmente costituite da capillari. Per SAUNDERS e così pure per CHAMBERS e ZWEIFACH, le maglie anulari sarebbero invece formate da arteriole e da venule. Per la cute umana, o meglio per alcune regioni di essa, questo criterio è del tutto privo di fondamento anatomico.

Possiamo pertanto distinguere due aspetti o, per essere più precisi, due moduli della microangiografia della cute:

a) la disposizione a maglie di rete di forma poligonale, regolari o irregolari, da cui si dipartono in numero più o meno abbondante anse capillari corte o più lunghe, sempre disposte parallelamente alla superficie cutanea, secondo un modulo che può venire riassunto nelle immagini capillaroscopiche VCSO riportate nelle Figg. 8,9,10, 11,12,13.

Indipendentemente dalla maggiore o minore regolarità delle reti capillari e della loro ampiezza e profondità, si può affermare che uno degli elementi costitutivi più importanti è la disposizione parallela alla superficie cutanea di tutto il complesso microvasale (cfr. Figg. 8,9,12).

Nel contesto delle zone provvista di un singolo tipo di microangiotettonica, i capillari che si dipartono dai lati delle maglie di rete a forma poligonale o irregolare, possono essere corti o lunghi con morfologia a "forcina per capelli" o invece corti e tozzi a "staffa di cavaliere" (cfr. Fig. 8), a loro volta ad ansa larga o ad ansa molto più stretta, talora a torta "a cappio" (cfr. Fig. 13). La loro direzione può essere o verso l'interno delle maglie o verso l'esterno di esse sempre con disposizione parallela alla superficie cutanea (cfr. Figg.

Fig. 8



Fig. 9

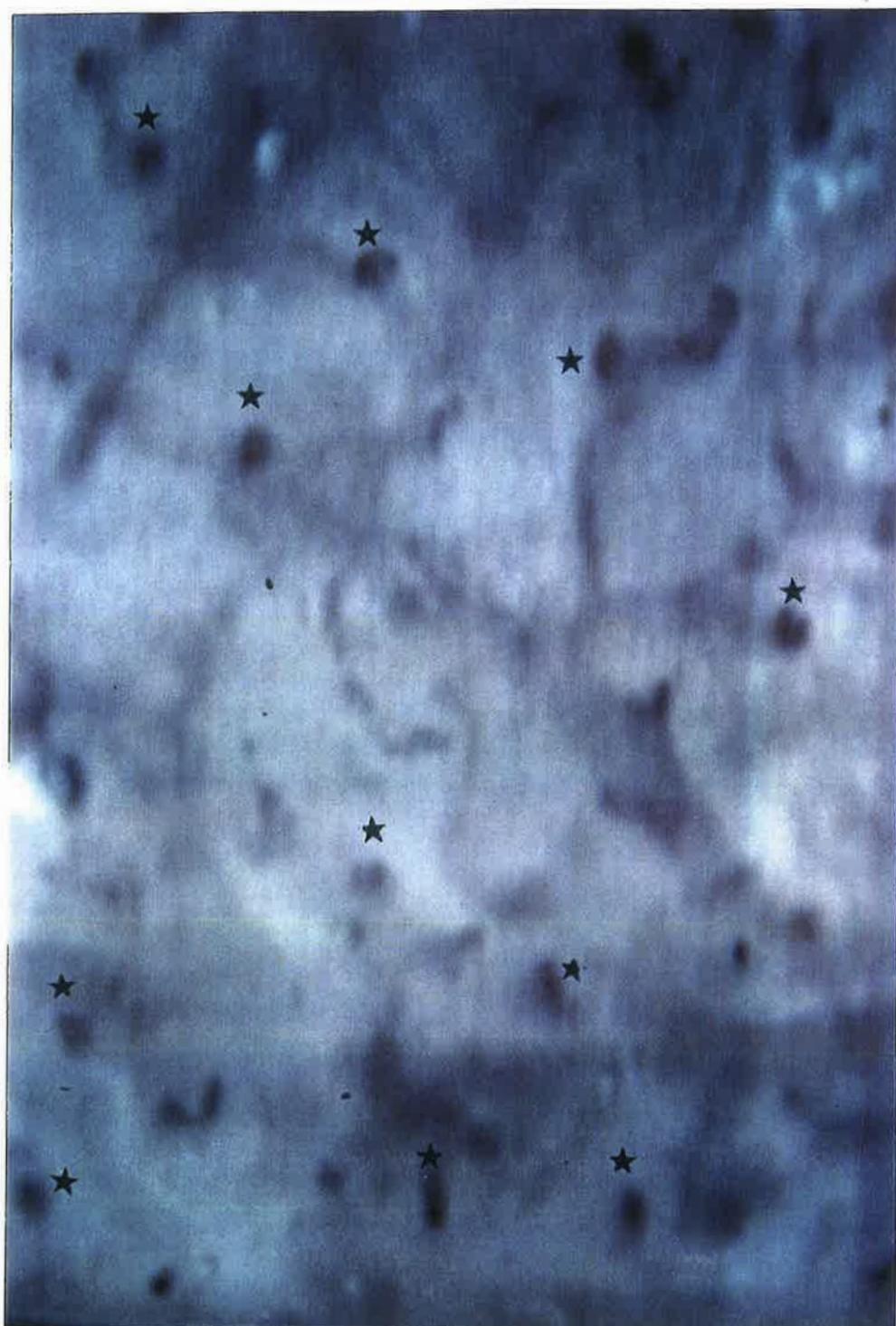


Fig. 10

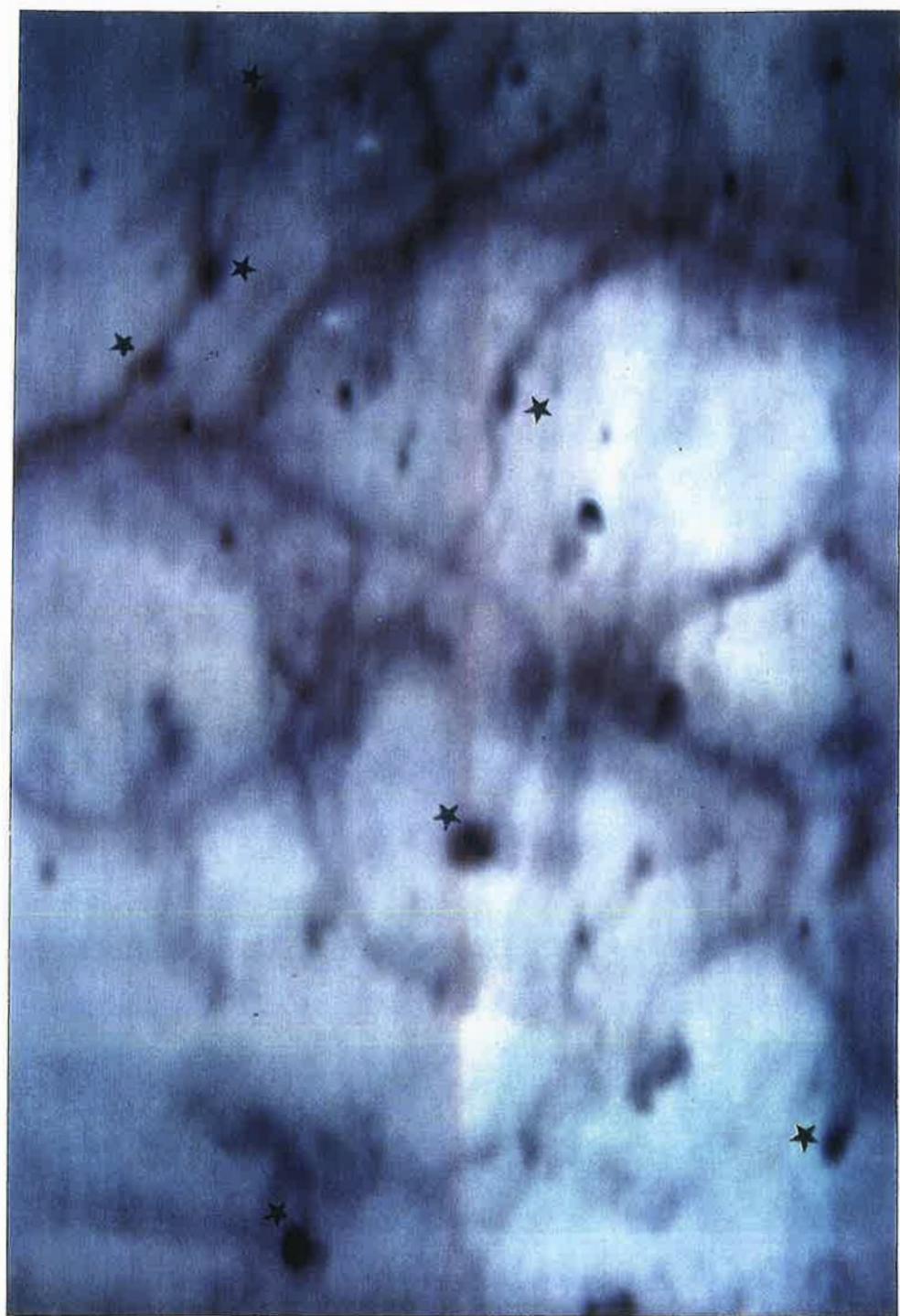


Fig. 11



Fig. 12

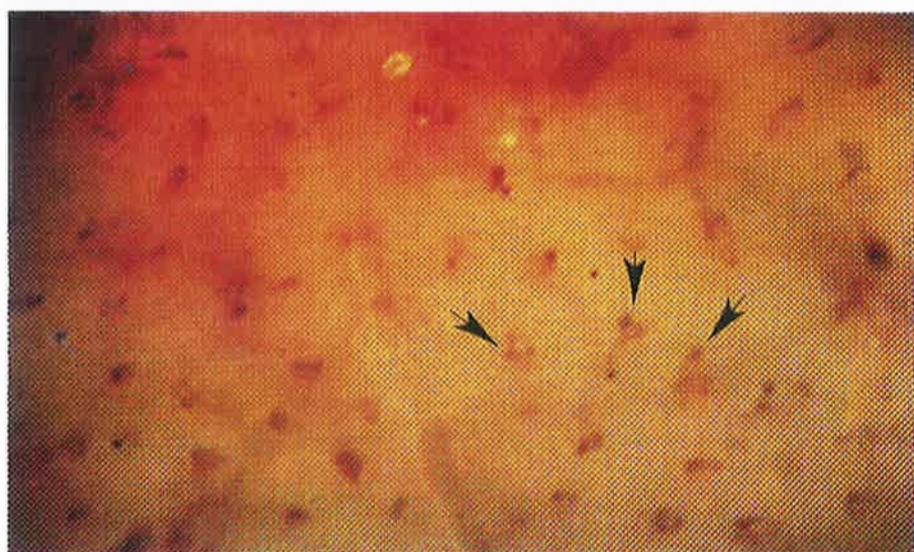
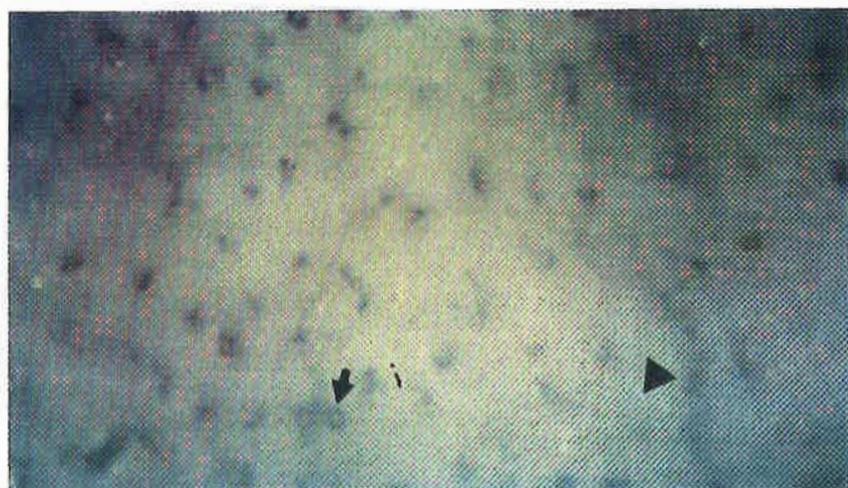


Fig. 13



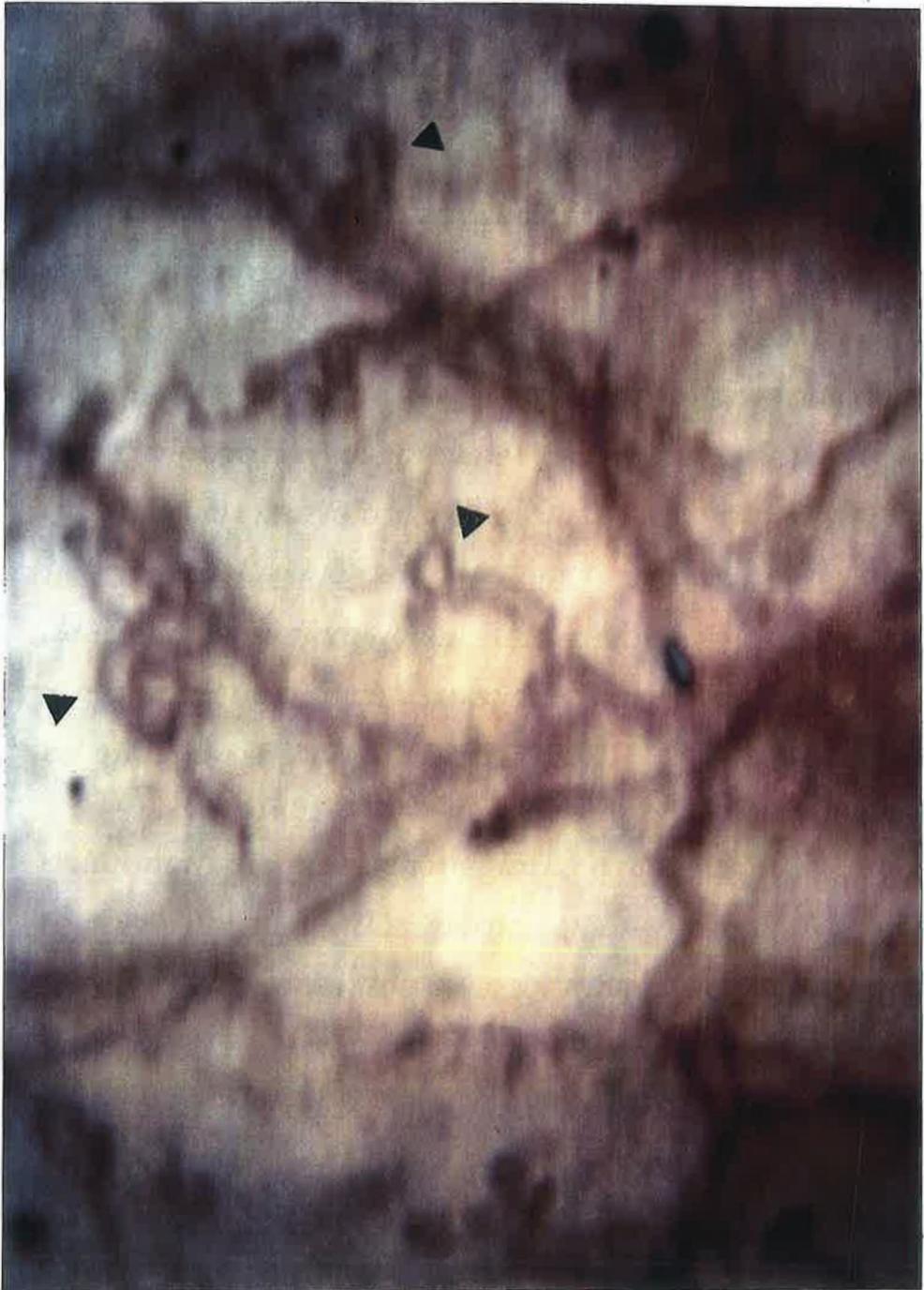
8,9,12).

Alcuni di questi capillari in talune sedi possono essere obliqui e più raramente verticali disposti cioè ortogonalmente ad angolo retto rispetto alla disposizione orizzontale delle maglie. In tal caso se ne distingue solo l'apice con l'aspetto di piccole chiazze scure di forma irregolarmente rotondeggiante od ovalare (cfr Figg. 9,10,11).

A questi capillari bisogna fare molta attenzione nel corso di microangiopatie poichè è proprio in questa sede che si presentano con la massima frequenza le sacche aneurismatiche e le ectasie parietali sacciformi (cfr Figg 9,10,11). Per contro capillari molto tortuosi con il classico aspetto del Kinking capillare (cfr Fig. 13) sono molto più frequenti nei capillari ad anse a "forcina di capello" molto lunghi dove la tortuosità può assumere aspetti decisamente anarchici (Fig. 14).

b) Un secondo aspetto della microangiotettonica è costituito dalla totale assenza di reti poligonali parallele alla superficie cutanea. In talune regioni della superficie cutanea i capillari si dipartono da reti situate molto più profondamente con un decorso perpendicolare ascendente dal basso verso l'alto si

Fig. 14



da fornire l'impressione ottica di tanti piccoli puntolini di varia forma e dimensione, emergenti da un campo otticamente vuoto (cfr Figg. 15,16,17, 18,19).

La distribuzione spaziale di questo tipo di capillari, può essere ordinata e regolare o disordinata e irregolare. Infatti, in alcune sedi i capillari formano delle file regolari, uniche o duplici, separate tra di loro da spazi nastriformi otticamente vuoti; altrove, invece, prevale l'ordine sparso. Sulla base di questi criteri morfologici è possibile prospettare una classificazione della microangiotettonica regionale e distrettuale della cute identificando un: I tipo, suddivisibile in due gruppi A e B; un II tipo, anch'esso suddivisibile in due gruppi A e B ed infine un III tipo (CURRI 1992).

Il I tipo comprende capillari disposti a rete con maglie poligonali, di una certa regolarità e dimensioni pressochè uniformi parallele alla superficie cutanea, da cui si dipartono anse capillari orientate o verso l'interno o verso l'esterno delle maglie stesse; nel gruppo A sono comprese le anse capillari molto corte "a staffa di cavaliere"; nel gruppo B le anse capillari più lunghe a "forcina per capelli".

Fig. 15

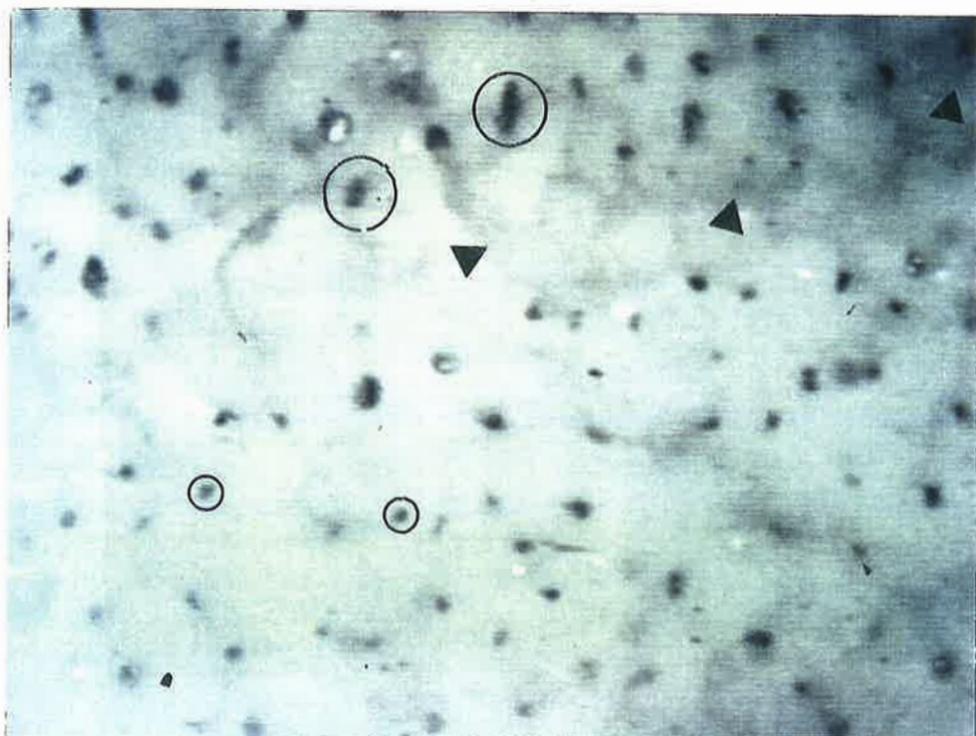


Fig. 16

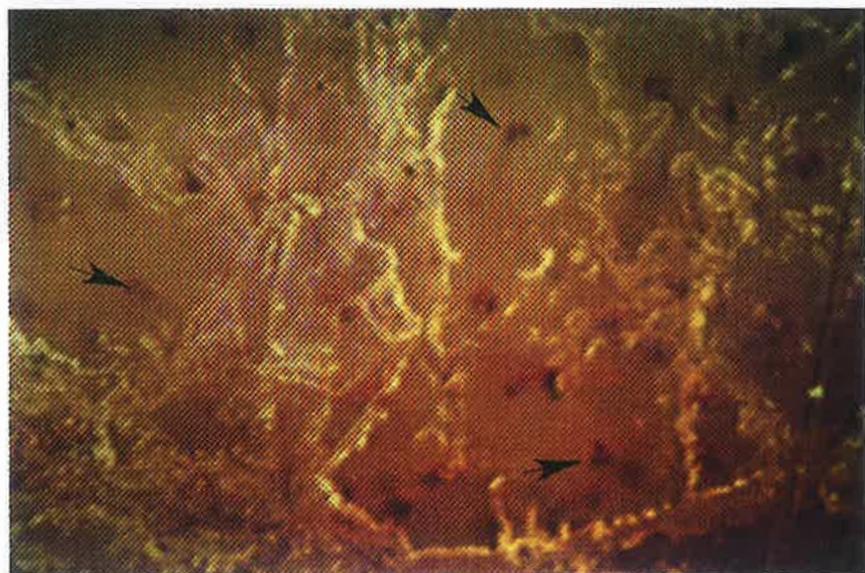


Fig. 17

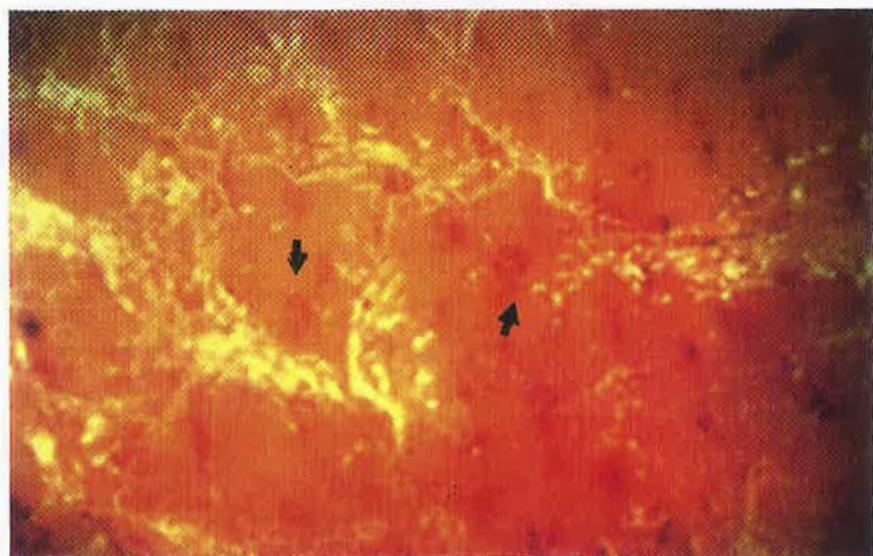
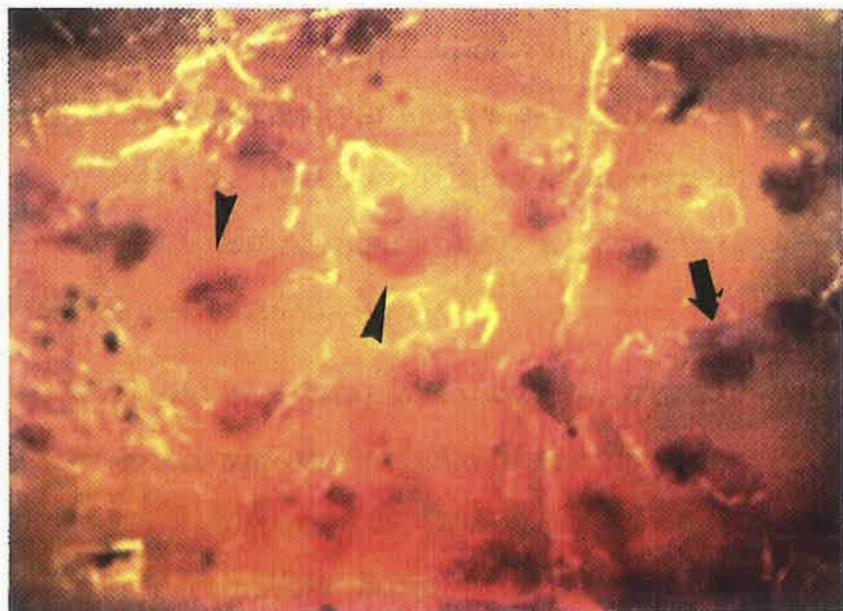


Fig. 18



Fig. 19



Il II tipo appare caratterizzato da capillari disposti perpendicolarmente alla superficie cutanea che aggettano dal basso verso l'alto ortogonalmente ad essa e nel cui contesto non è distinguibile una struttura sottostante a maglie di rete; il gruppo A comprende capillari ordinatamente disposti in una o due file, intervallati da aree longitudinali nastriformi, otticamente vuote; nel gruppo B vanno invece classificati i capillari simili per forma a quelli del gruppo A ma disposti nello spazio senza un ordine apparente, con distribuzione caotica e causale.

Il III tipo comprende i cosiddetti "distretti speciali"; tra di essi vanno annotati la plica ungueale delle dita delle mani dove, come ampiamente dimostrato dalla capillaroscopia classica, i capillari hanno una regolare morfologia a "forcine per capelli" piuttosto lunghe e più o meno ordinatamente disposte in file plurime. Un altro distretto speciale è rappresentato dalla congiuntiva bulbare, in cui sono visibili anche le piccole arterie ed arteriole, del tutto inapprezzabili con l'indagine capillaroscopica in tutte le altre regioni della

superficie cutanea. La classificazione proposta è riassunta nella Tab. V.

Tale classificazione è stata resa possibile dall'esame e della registrazione di diverse centinaia di sedi della superficie corporea, in un rilevante numero di soggetti nelle diverse età della vita. Essa ha tuttavia un carattere provvisorio, nel senso che una classificazione ideale dovrebbe essere fondata su criteri anatomo-topografici meglio definiti rispetto ai termini "palmo della mano" o "dorso del piede" o "torace", ecc.

Si ipotizza perciò la necessità di adoperare, per una classificazione definitiva, la ben nota suddivisione della superficie cutanea nelle zone di Head, ciascuna delle quali ha un numero, ed perciò facilmente identificabile. A scopi pratici, la classificazione proposta, conserva peraltro il suo valore. Infatti, essa permette di istituire per la prima volta correlazioni tra la morfologia dei tracciati, ad es. pletismografici o Laser-Doppler, rispetto agli aspetti morfologici della microangiotettonica nelle diverse sedi, oggetto del rilievo strumentale.

TABELLA V

CLASSIFICAZIONE SECONDO CURRI (1992) DELLE
MICROANGIOTETTONICHE IN TIPI E GRUPPI

TIPI E GRUPPI	CARATTERI MORFOLOGICI
GRUPPO A	<p>I TIPO</p> <p>capillari a maglie di rete poligonali, regolari, parallele alla superficie cutanea; dai lati si dipartono piccole anse capillari corte e tozze (a staffa di cavallo dirette verso l'interno o verso l'esterno delle maglie stesse più di rado in senso obliquo o verticale).</p>
GRUPPO B	<p>II TIPO</p> <p>capillari a maglie di rete più ampie ed irregolari di dimensioni variabili; dai lati si dipartono anse capillari molto lunghe, talora tortuose con l'aspetto a forcina di capello o a cappio.</p>
GRUPPO A	<p>II TIPO</p> <p>assenza della disposizione a maglie di rete; i capillari provengono dal basso e si dirigono verso l'alto perpendicolarmente alla superficie cutanea. Assumono perciò una morfologia puntiforme, rotondeggiante od ovalare talora discontinua e con più o meno estroflessioni ed incisure corrispondenti all'apice delle anse stesse; l'ordinamento può essere ad unica o duplice fila con capillari ordinatamente disposti l'uno accanto all'altro; le file sono separate da bande longitudinali nastriformi otticamente vuote.</p>
GRUPPO B	<p>la forma dei capillari è identica a quella del gruppo A. La disposizione è invece irregolare, ad ordine sparso. Tra un capillare e l'altro vi sono aree otticamente vuote.</p>
	<p>III TIPO</p> <p>comprende i capillari dei cosiddetti "distretti speciali"; con tale definizione si intende una microangiotettonica caratteristica e specifica di determinate sedi della superficie cutanea; esempi dal particolare aspetto a "lunga forcina per capelli" ed in file ordinate delle anse capillari della plica ungueale. La microangiotettonica dei distretti speciali tra cui si annovera anche la congiuntiva bulbare non trova riscontro in altre sedi.</p>

D) Sedi della superficie cutanea dove è stato possibile identificare con sicurezza un determinato tipo di microangiotettonica distrettuale.

Nella Tab. VI sono riportate le sedi della superficie cutanea e delle mucose, dove è stato possibile accertare un determinato tipo di microangiotettonica distrettuale seguendo la classificazione proposta nella Tab. V.

Dall'esame della Tabella emerge con evidenza che la microcircolazione cutanea non segue schemi uniformi, ma che invece si adegua con variazioni dell'assetto spaziale tridimensionale delle reti capillari e dei plessi venulari superficiali e profondi, alle peculiari esigenze architettoniche strutturali e trofico-metaboliche dei tessuti. Pertanto, la microangiotettonica varia nelle singole regioni e nei diversi distretti, anatomico-topograficamente ben caratterizzati e delimitati, dalla superficie cutanea delle mucose.

TABELLA VI

**SEDI DELLA SUPERFICIE CUTANEA E MUCOSE CON DIVERSI TIPI
DI MICROANGIOTETTONICA DISTRETTUALE**

TIPO E GRUPPO	SEDI ANATOMICHE
GRUPPO A	I TIPO guance, avambraccio, coscia, regione perilabiale, mento, fronte
GRUPPO B	dorso, regione interscapolare, regione acromioclavicolare, torace, mammella.
GRUPPO A	II TIPO polpastrelli delle dita della mano, (duplice fila), alluce, eminenze tenar e ipotenar (fila unica)
GRUPPO B	palmo della mano, dorso della mano, dorso del piede, glande penieno.
III TIPO	"distretti speciali": plica ungueale congiuntiva bulbare, lingua, regione clitoridea.

(da Curri, 1992)

Questa acquisizione sovverte radicalmente la concezione attualmente dominante sull'esistenza di uno schema generale della microcircolazione cutanea, esteso indifferentemente a tutte le diverse zone e aree della cute e delle mucose. Si dimostra con ogni evidenza come non sia corretto parlare genericamente di "microcircolazione cutanea", poichè ciò è fuorviante e fonte di errori interpretativi e diagnostici.

Grazie alla VCSO, è stato possibile rispondere al postulato di O. MULLER (1939), che con chiarezza aveva affermato come "non possa esserci una qualsiasi regione della cute, dove la disposizione spaziale e l'assetto architettonico delle reti capillari e delle piccole venule sia del tutto uguale ad un'altra sede, anche contigua". Vengono inoltre confermate le osservazioni della scuola di MAIBACH: in effetti la diversità dei segnali Laser-Doppler nelle diverse regioni e distretti della superficie cutanea è imputabile alla variabilità delle microangiotettoniche regionali e distrettuali.

Nella sua classica monografia, ILLIG riporta (pagg. 382-383), le prime immagini capillaroscopiche eseguite, con molta difficoltà e perizia sulla cute normale del dorso del piede (Fig. 89 a). Nonostante l'ingrandimento non superiore ai 60x si riconoscono anse capillari emergenti dal basso verso l'alto, proprio come quelle della nostra Fig. 15 e chiaramente appartenenti al II tipo gruppo A. Egli fa vedere inoltre come i capillari "senkrecht zur Oberfläche stehen, sieht man sie als kleine Hakchen und Komma-Figuren" ("i capillari sono orientati ad angolo retto rispetto alla superficie cutanea e perciò si vedono come tanti piccoli uncini o figure a virgola"). Confrontando la figura di ILLIG con le nostre nr. 13 e 15, si rileva la molto migliore definizione strutturale delle anse capillari e i loro diversi aspetti morfologici, più polimorfi di semplici "uncini o virgole".

La suddivisione in tipi e gruppi apre numerosi quesiti: tra di essi, emerge in primo piano la necessità di una correlazione razionale tra i dati ottenibili con tecniche diverse per lo studio della microcircolazione cutanea.

CAPITOLO V

ASSOCIAZIONE TRA VCSO, TERMOGRAFIA COMPUTERIZZATA AD ALTA RISOLUZIONE (CURRI 1990-92) E FLUSSIMETRIA LASER-DOPPLER

E' opinione di CURRI che l'impiego di una sola tecnica, sia essa il Laser-Doppler o la Fotopletismografia all'Infra-rosso o la Termografia per lo studio della microcircolazione cutanea in condizioni normali e soprattutto patologiche, non sia in grado di offrire dati certi e inequivocabili. Allo stato attuale delle nostre conoscenze appare perciò necessario associare più tecniche e metodi. Perciò risultati attendibili a scopo diagnostico si avranno solo se tutti i metodi e le tecniche impiegati saranno orientati verso un'unica direzione. Per fare un'esempio, se aumentano la velocità e il volume di flusso a ciò deve far riscontro un aumento della temperatura cutanea

ed un maggior riempimento delle reti capillaro-venulari, o l'apertura di quelle prima collabite e non percorse da flusso sanguigno. Si è cercato, in un ricerca preliminare di accertare la validità di queste premesse.

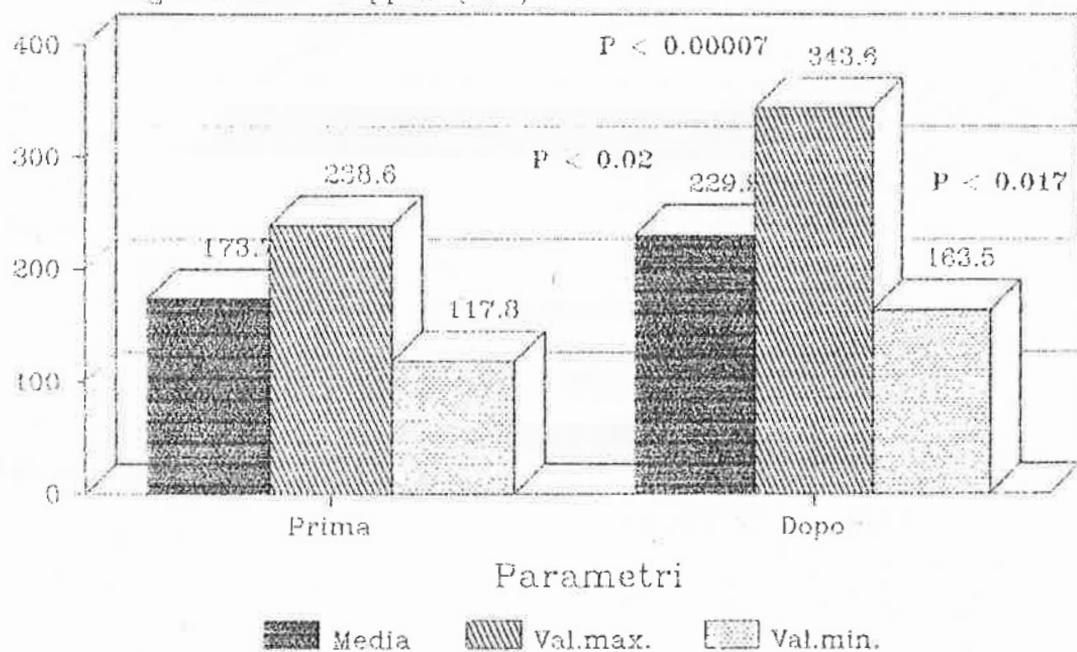
Riassumendo l'impostazione formale del protocollo di indagine del materiale e metodica, abbiamo esaminato la guancia Sx di 10 soggetti di sesso femminile di età variante tra i 19 e i 60 anni, presunti sani e comunque esenti da microangiopatia diabetica, reumatica ed arteriolosclerotica. Allo scopo di valutare la risposta del microcircolo distrettuale delle guance ad uno stimolo microvascolo-cinetico topico, la superficie della guancia Sx è stata trattata con una speciale preparazione allestita da CURRI, costituita da 100 U.I. di superossidodismutasi (S.O.D.) complessata con fosfatidilcolina, sotto forma di microdispersione liposomale acquosa da somministrare per uso topico. Di tale preparazione era già stata precedentemente accertata l'intensa attività

microvascolo-cinetica. La metodica prevedeva lo studio della microcircolazione cutanea della guancia in condizioni basali e dopo 30-60' dallo stimolo farmacologico, mediante il contemporaneo impiego della VCSO, della Termografia per contatto Computerizzata e della flussimetria Lase-Doppler. I risultati hanno messo in evidenza come l'apporto epicutaneo della superossidodismutasi alla dose di 100 U.I. sia in grado di indurre un incremento statisticamente significativo ($P < 0,001$) dei valori medi della velocità di flusso (cfr fig. 20). Inoltre l'aumento dell'entità del segnale Laser-Doppler è stato seguito da un rilevante aumento dei valori termici della superficie cutanea, che da valori medi di $33,4^{\circ}\text{C}$ sono saliti a $34,6^{\circ}\text{C}$ a 54' dal trattamento (cfr fig. 21). Gli equivalenti termografici son riportati per i casi nr. 3 e nr. 4 a titolo di esempio nelle Figg. 22, 23. Il quadro VCSO ha costantemente messo in evidenza un maggior riempimento delle reti capillaro-venulari e un incremento obiettivo della velocità di traslazione

Fig. 20

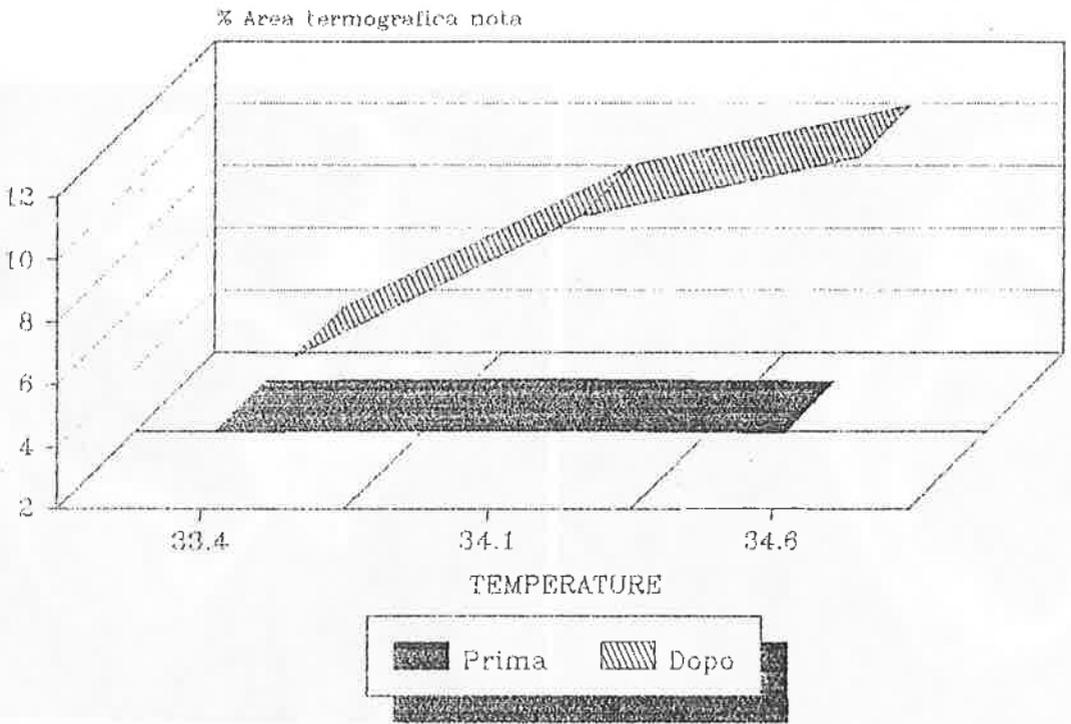
MODIFICAZIONI DEL FLUSSO MICROCIRCOLATORIO DELLA CUTE DELLA GUANCIA (LDF)

Segnale Laser-Doppler (U.A.)



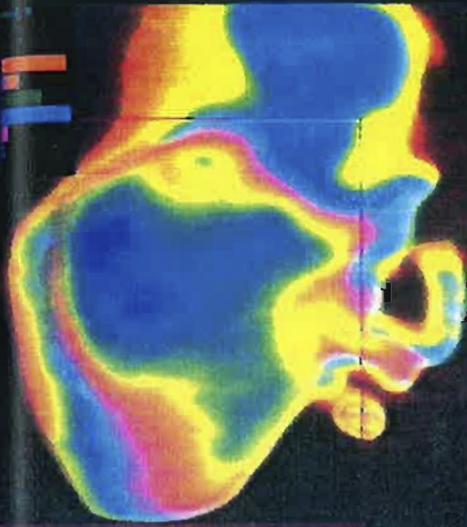
Valori medi x 100 (Random Number Gen.)

VALORI TERMICI DA 33.4 A 34.6 GRADI C
VARIAZIONI DOPO 45 MIN DAL TRATTAMENTO



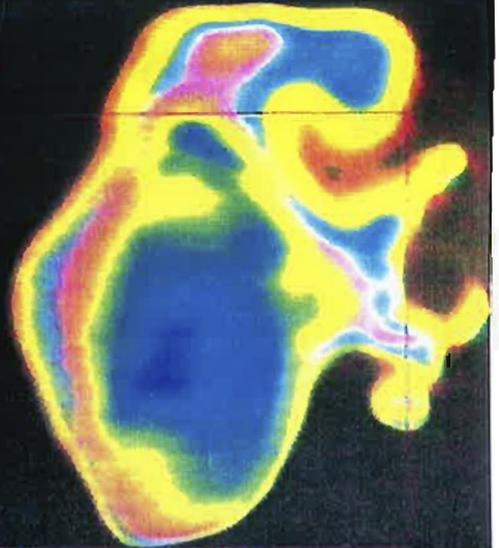
Cute della guancia sin., v.m. +/- d.s.

Fig. 22

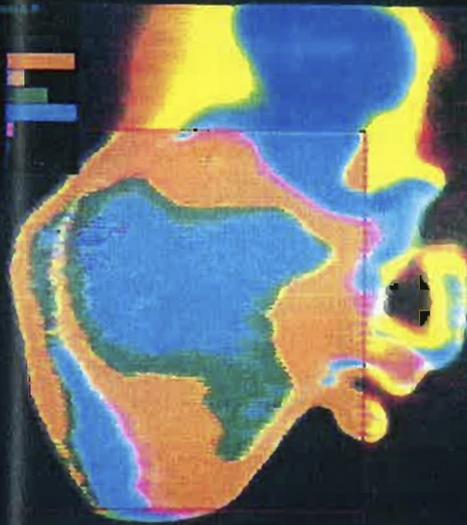


DEZIGER 32
 Patient's Name: DEZIGER
 Reference Temperature: 32
 Gamma SID: 50 min dose 11.111111111111111

Analysis: normal
 -1.7 96.00
 -0.9 25.24
 +0.0 25.114
 +0.7 10.475
 +0.4 10.775
 +0.7 20.95
 +1.3 7.44
 +0.1 96.00
 +0.0 1.000

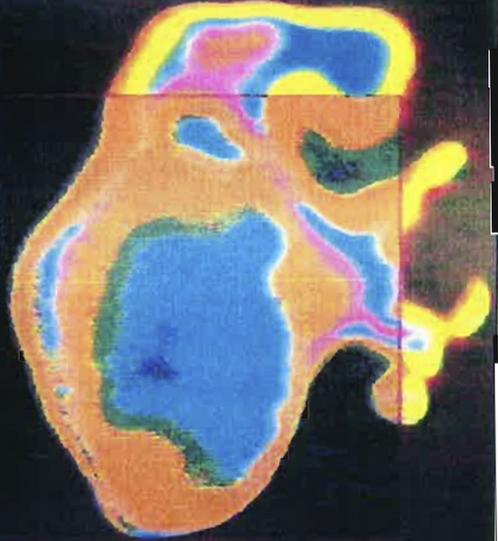


DEZIGER 32
 Patient's Name: DEZIGER
 Reference Temperature: 32
 Gamma SID: 50 min dose 11.111111111111111



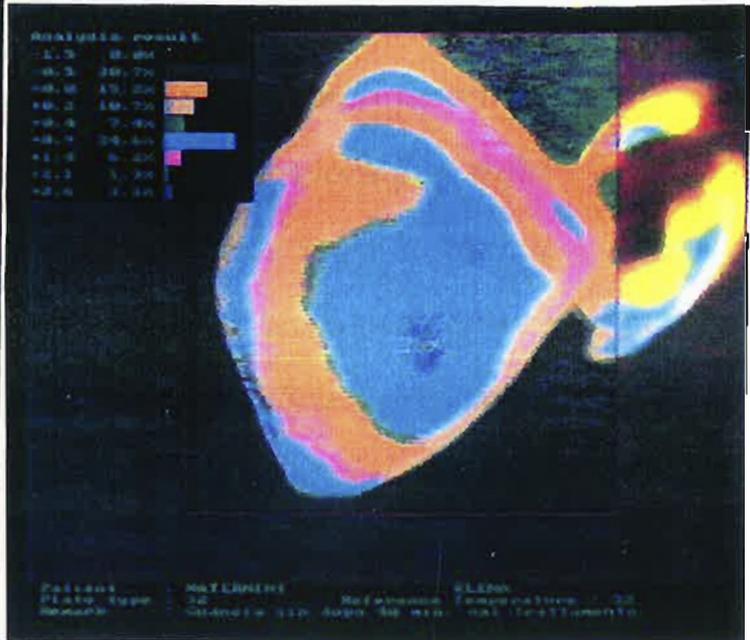
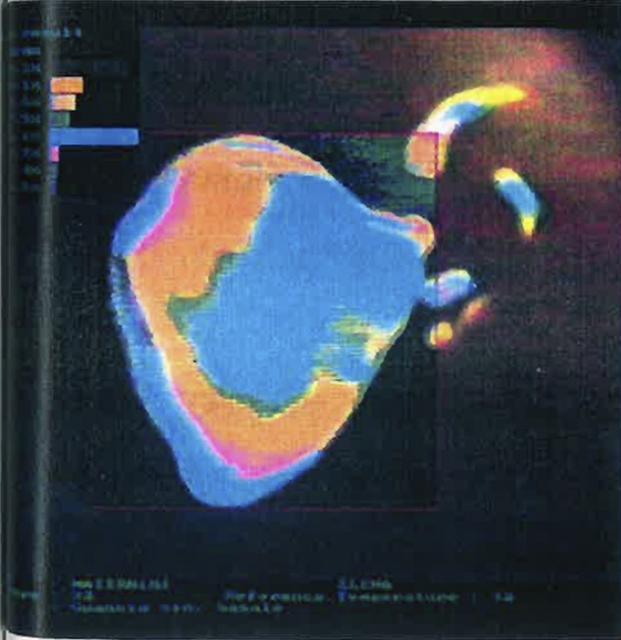
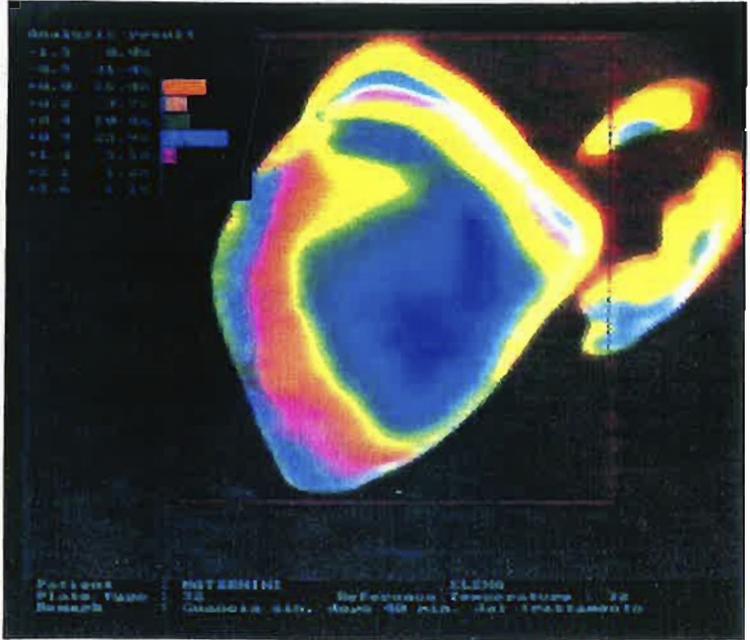
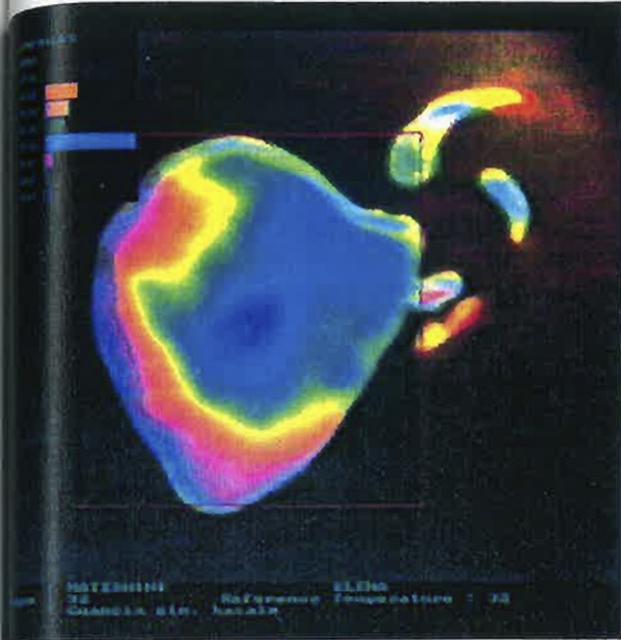
DEZIGER 32
 Patient's Name: DEZIGER
 Reference Temperature: 32
 Gamma SID: 50 min dose 11.111111111111111

Analysis: normal
 -1.7 96.00
 -0.9 25.24
 +0.0 25.114
 +0.7 10.475
 +0.4 10.775
 +0.7 20.95
 +1.3 7.44
 +0.1 96.00
 +0.0 1.000



DEZIGER 32
 Patient's Name: DEZIGER
 Reference Temperature: 32
 Gamma SID: 50 min dose 11.111111111111111

Fig. 23



degli eritrociti, determinabile in punti di singole anse capillari. Come si desume dagli esempi riportati in Fig. 24 e in Fig. 25, si è assistito costantemente all'accentuazione del disegno e della marcatura della maglie di rete poligonale del I tipo gruppo A e della comparsa di capillari e venule spesso molto scarsamente visibili in condizione di base.

Le esperienze riportate fanno prospettare che l'impegno della VCSO possa essere determinante ed insostituibile per i seguenti motivi:

1) Mediante la visualizzazione dei pattern microangiotettonici di una determinata sede della superficie cutanea, è possibile documentare il substrato morfologico dei dati funzionali (indiretti) desumibili con altre tecniche, tra cui la Fotopletismografia all'infrarosso e la Flussimetria Laser-Doppler. Finora, fatta eccezione per la plica ungueale la sonda Laser-Doppler è stata sempre applicata a caso: ad esempio, per convenzione formale, non scritta ma universal-

Fig. 24

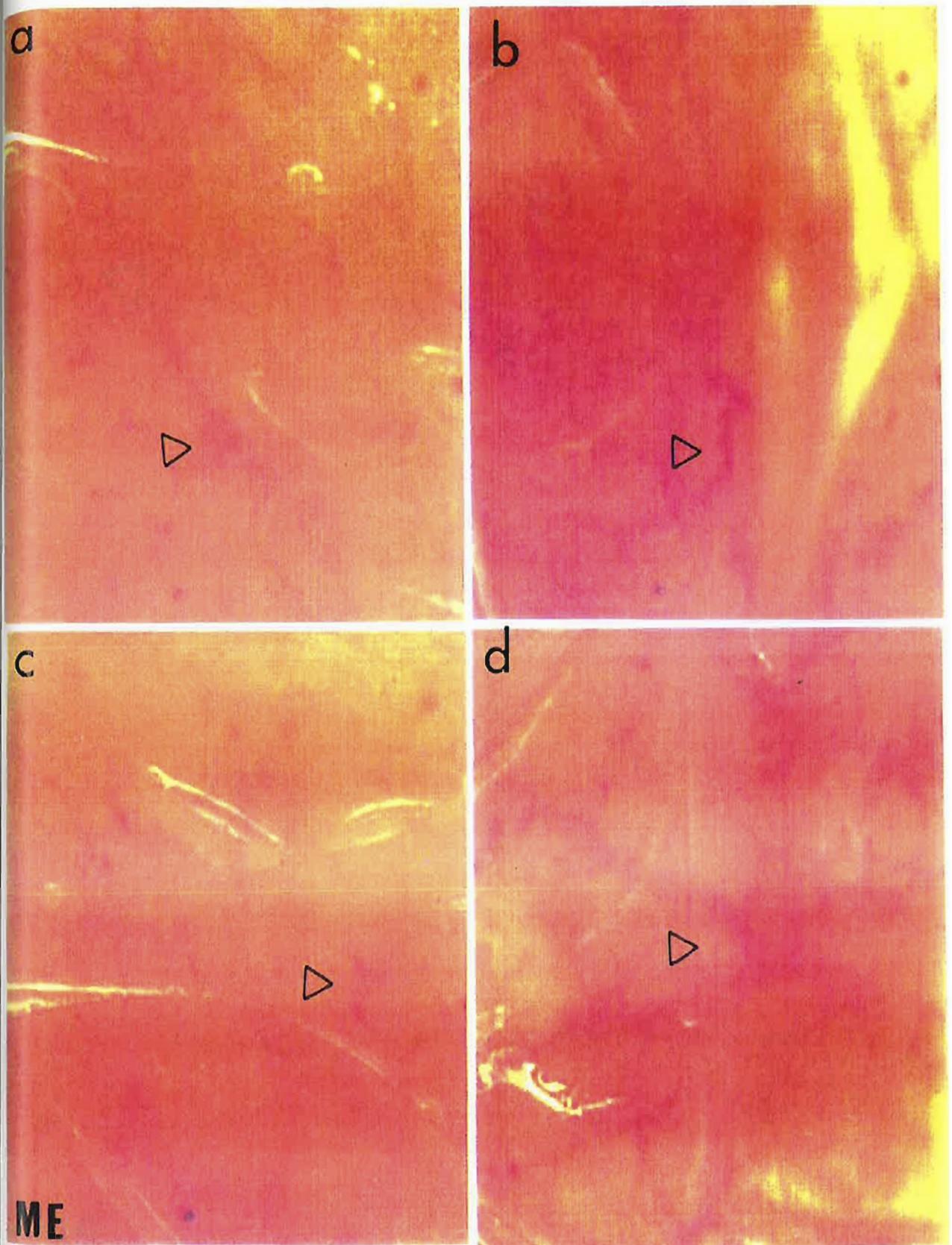
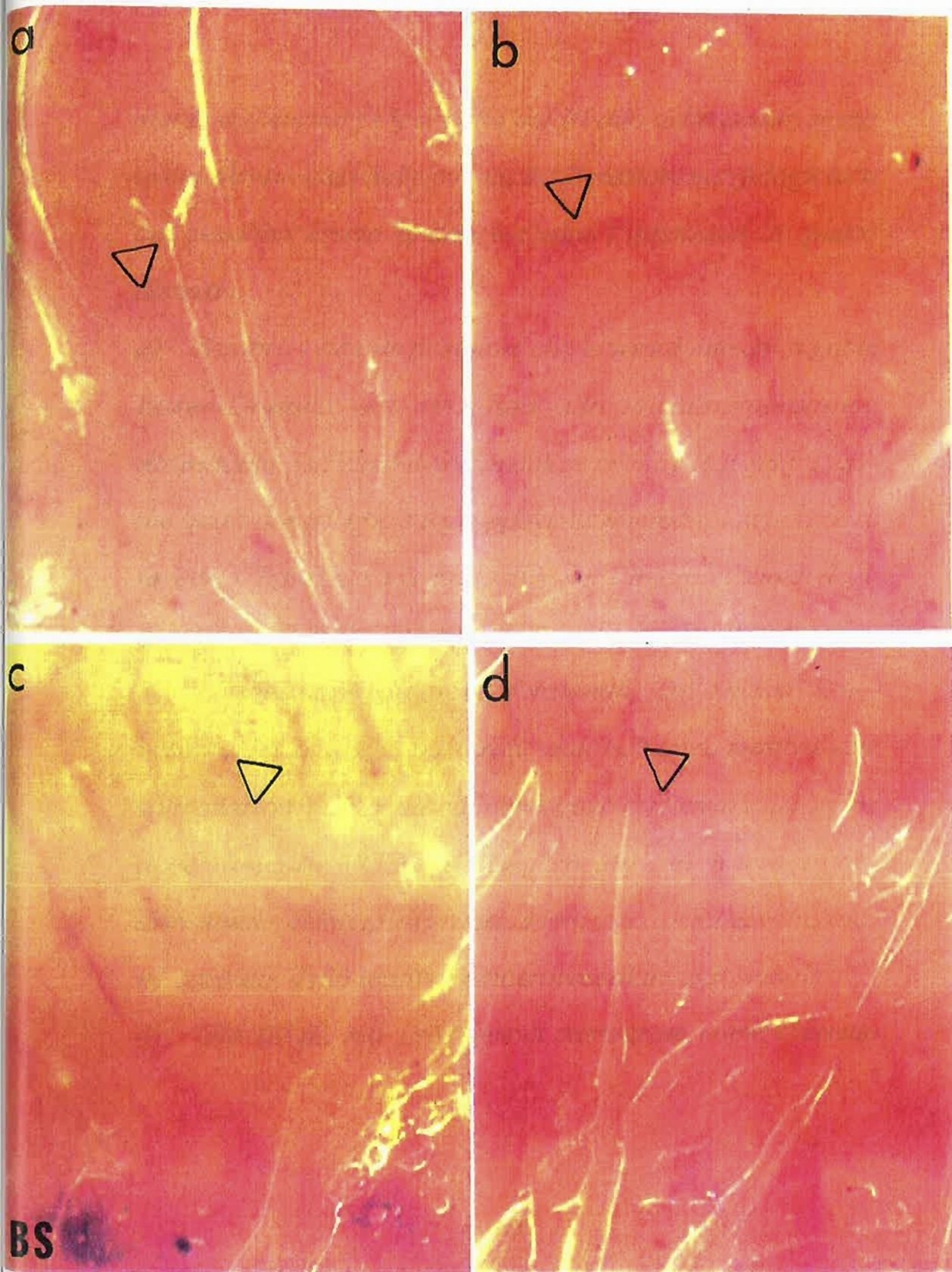


Fig. 25



mente diffusa sul polpastrello del III dito della mano, senza avere alcuna idea delle eventuali alterazioni morfologiche a cui possono essere andati incontro i microvasi di questo distretto.

2) Sembra evidente postulare che la variabilità del segnale Laser-Doppler sia correlata alla microangiotettonica distrettuale. Pertanto il documentare prima di eseguire l'esame quali siano il tipo e il gruppo della microangiotettonica di un certo distretto, sarà molto utile per l'interpretazione degli aspetti morfologici del segnale Laser-Doppler stesso.

3) L'esecuzione di prove funzionali, dai riflessi venosomotori a quelli posturali, dall'ischemia reattiva alle sollecitazioni farmacodinamiche, trova certamente nel previo accertamento VCSO della risposta del microcircolo distrettuale, elementi di grande importanza per una valutazione corretta della reattività microvascolare agli stimoli.

4) Già ILLIG nel 1961 aveva riscontrato come l'assetto

morfologico dei micorvasi del dorso del piede possa, già in condizioni normali, subire radicali mutamenti morfologici dopo aver eseguito una lieve stasi. L'impiego della VCSO facilita considerevolmente questi riscontri, permettendo un'adeguata valutazione del "prima" e del "dopo", fornendo elementi non funzionali e quindi di valutazione soggettiva e comunque soggetti ad interpretazioni sempre diverse, ma all'incontrario elementi morfologici obiettivi sulla cui attendibilità è difficile che insorgano dubbi.

5) L'impiego della VCSO nella pratica diagnostica e clinica in associazione ad altre metodiche tecniche sembra perciò consentire una valutazione globale e corretta delle situazioni fisiopatologiche, che possono instaurarsi in determinati momenti e in determinate sedi dei microcircoli cutanei regionali e distrettuali.

6) La VCSO potrebbe consentire, sempre in combinazione con altre metodiche indirette, un giudizio più aderente alla

realità biopatologica degli effetti terapeutici ottenibili con la somministrazione di farmaci per via topica o generale, nel trattamento delle vasculopatie periferiche funzionali od organiche a spiccata componente microangiopatica.

CAPITOLO VI

LE PROSPETTIVE DELLA VCSO IN CLINICA

La VCSO, in base ai dati riportati, apre dunque nuove prospettive per lo studio degli aspetti microangiografici della cute e delle mucose.

Se ci è consentito prospettare i possibili campi di impiego potremmo suddividere due diversi settori: la ricerca scientifica e l'impiego clinico diagnostico.

Nella ricerca scientifica.

- Mappatura delle microangiotettoniche regionali e distrettuali in condizioni fisiologiche.*
- Risposta dei microvasi distrettuali a sollecitazioni fisiomeccaniche, emodinamiche, posturali, neuroendocrine, ecc.*
- Risposta dei microvasi distrettuali a stimoli farmacologici,*

- shock, stress ed altre sollecitazioni esogene ed endogene.*
- *Studi di rapporti microvascolotessutali nelle varie età della vita.*
 - *Emoreologia dinamica distrettuale.*
 - *Studio della microcircolazione d'organo nell'animale da esperimento dell'uomo nel corso di interventi chirurgici.*
 - *Studio della microcircolazione delle mucose di organi cavitari mediante l'impiego delle sonde endoscopiche.*

Nella Clinica.

- *in ANGIOLOGIA*

Acrosindromi vascolari funzionali od organiche: fenomeno di Raynaud primitivo o secondario, acrocianosi, microangiopatie diabetica, arteriolosclerotica, reumatica, involutiva senile, ecc.

- *in FLEBOLOGIA*

stasi e/o I.V.C. degli arti inferiori, flebiti, tromboflebiti, ulcere flebostatiche, telangiectasie; ripercussioni microcircolatorie dell'elasto-compressione, di interventi di safenectomia e microchirurgia ambulatoriale, pannicolopatie edematofibrosclerotiche (PEF), pannicolopatia edematofibroplastica mammariada stasi capillaro venulare, ecc.

in CHIRURGIA VASCOLARE

- Monitoraggio dell'irrorazione distrettuale dopo interventi di by-pass o di rivascolarizzazione, monitoraggio degli effetti della "Spinal Cord Stimulation", di esiti di trombectomie, di tutte le situazioni in cui sia necessaria una valutazione obiettiva del trofismo tessutale ecc.

in DERMATOLOGIA

- Dermatiti, dermatosi, psoriasi, neoplasie ed amartomi vascolari, nevi, neoplasie cutanee, lichen sclerosus atrophicus, alopecie, ecc.

in CHIRURGIA PLASTICA

- *Rivascolarizzazione dei lembi cutanei, monitoraggio dell'attecchimento di trapianti, dell'irrorazione distrettuale di zone cutanee pre- e post-intervento, ecc.*

in MEDICINA ESTETICA

- *Check-up della cute, "aging skin", liposuzione, impianti di collagene, monitoraggio di trattamenti topici in distrofie cutanee e del tessuto adiposo, ecc.*

CONCLUSIONI

La nostra indagine si è prefissa lo scopo di indicare tutta una serie di ipotesi prospettiche alla cui base sta un approfondimento e una revisione delle nostre attuali conoscenze sulla microcircolazione cutanea e delle mucose.

Riteniamo augurabile che, in un futuro non molto lontano, gli spunti prospettici che abbiamo sfiorato nella nostra trattazione possano trovare conferma con particolare riguardo alla necessità impellente di evitare che teorie e concezioni arbitrarie e fuorvianti possano compiere ulteriori danni nel giudizio epicritico sull'importanza della componente microcircolatoria nella genesi e nell'evoluzione delle malattie vascolari.

RIASSUNTO

La VCSO è una nuova tecnica per lo studio della microcircolazione cutanea e delle mucose.

Il principio informatore della strumentazione che è stata finora usata solo per scopi industriali consiste nella combinazione della tecnologia delle fibre ottiche con l'informatica. La facilità di esecuzione, la maneggevolezza e la possibilità di gestione computerizzata delle immagini capillaroscopiche su video rappresentano un superamento della capillaroscopia classica e un ulteriore progresso rispetto alla Videocapillaroscopia Dinamica ("Capiflow"). I vantaggi sono rappresentati dalla possibilità di indagare in tempo reale la microangiotettonica di ogni regione della superficie cutanea e delle mucose visibili ad ingrandimenti da 200 fino a 800x, impensabili per le attuali strumentazioni.

Le indagini riportate consentono di proporre una classificazione delle microangiotettoniche regionali e distrettuali in tipi e gruppi in relazione alle specifiche caratteristiche morfologiche e alla distribuzione spaziale tridimensionale dei capillari, delle venule collettrici e delle piccole venule di I ordine.

Viene prospettata l'utilità pratica di un rapido riscontro dello stato contingente dei microcircoli distrettuali e regionali nelle vasculopatie periferiche, funzionali ed organiche.

L'associazione dell'indagine VCSO con metodiche pletismografiche, flussimetriche e termografiche, consente uno studio pluriconvergente ed attendibile di numerose situazioni fisiopatologiche della circolazione preterminale e terminale con nuove aperture di cui si prospetta l'importanza nella pratica clinica.

DIDASCALIE

TAVOLA I

Lo strumento ha trovato finora impiego soltanto per scopi industriali ad esempio per ingrandire microparti di gas cromatografici (A), di microcips per computers (B), oppure per esaminare l'omogeneità dei filati nell'industria cotoniera (E), o per identificare lesioni microscopiche di superfici metalliche (G) e di circuiti di strumenti elettronici (H). Saltuariamente e solo a scopo di curiosità e dimostrazione sono state sottoposte alla VCSO strutture biologiche, come l'apparato oculare di una vespa (C), le impronte digitali (D) od i capelli umani (F). Gli ingrandimenti riportati nella tavola variano da 500 a 200x.

TAVOLA II

Strumentazione per la videocapillaroscopia a sonda ottica: A= monitor; E=corpo dello strumento; F=parte terminale della sonda ottica su cui vengono avvitati gli

obiettivi non a contatto (K) e a contatto (N) che consentono ingrandimenti da 10 a 800x; G=cavo che trasmette la video-immagine e la luce fredda alogena da 100 Watt; L=parte terminale del cavo con supporto per obiettivo.

TAVOLA III

In A, B, C, D: delimitazione di singole aree della superficie cutanea dell'arto inferiore in una paziente affetta da stasi venosa cronica degli arti inferiori complicata da pannicolopatia edematofibrosclerotica da stasi capillaro-venulare nella regione supero-laterale delle cosce (10, 11, 12, 13) e delle ginocchia (8) (Cfr nel testo).

TAVOLA IV

In A, B, C, D: modalità di applicazione della sonda ottica nei diversi punti contrassegnati della superficie cutanea dell'arto inferiore (Cfr nel testo).

TAVOLA V

In B, D, F: aspetti VCSO della microangiotettonica

distrettuale corrispondenti rispettivamente alle aree nr 7 (A), nr 8 (C), nr 9 (E). In B: a, b, c, d, e, f (freccie), indicano l'apice ectasico e microaneurismatico di anse capillari; in D: a, b, c, d indicano l'abnorme dilatazione delle anse capillari; in F: la freccia triangolo indica la rottura di una maglia della trama capillare; B e C: rispettivamente la dilatazione (B) e lo sdoppiamento (C) dei margini della rete capillare (Cfr nel testo).

TAVOLA VI

In B, D, F: aspetti delle alterazioni patologiche della microangiotettonica distrettuale in corrispondenza delle aree nr 10 (^Ba), nr 11 (^DC) e nr 13 (^FE), in cui alla palpazione profonda è stato possibile riscontrare la sensazione tattile di fine granulia nei piani profondi (area 11) e i "painful subcutaneous nodules" (Ryan e Curri 1989) del III e IV stadio della pannicolopatia edematofibrosclerotica da stasi venosa degli arti inferiori (Cfr nel testo).

TAVOLA VII

Accanto alla possibilità di contrassegnare con matita dermatografica o pennarello le immagini da sottoporre a indagine VCSO, la scelta delle zone può avvenire affrettata in base alle caratteristiche morfologiche abnormi della superficie cutanea (freccie in B, C, D9).

TAVOLA VIII

In A, B, C, D: VCSO della regione temporozigomatica di un soggetto di anni 60 con ipertensione diastolica e microangiopatia arteriolosclerotica. Si noti con ingrandimento di 200 x in A, B, C i capillari convoluti raccolti in ammassi arboriformi, con anse corte e lunghe a forcina; l'ectasia capillaro venulare e lo scompaginamento dell'angiotettonica delle venule collettrici in B-C. In D con ingrandimento 400 x si apprezza il flusso granulare e l'ectasia delle diramazioni capillari (freccia) (Cfr nel testo).

TAVOLA IX

Punti di inoscuro di capillari (frecce) nelle venule collettrici abnormemente dilatate e con decorso tortuoso. Si noti lo scompaginamento della microangiotettonica e la presenza di vaste aree otticamente vuote con ischemia parcellare; guancia sx in soggetto di sesso femminile, di anni 70, con microangiopatia involutiva senile.

FIGURA 1

In A, B: aspetti della microangiotettonica del dorso del piede in una paziente affetta da insufficienza venosa cronica degli arti inferiori.

Si notino la dilatazione massiva dei capillari la cui disposizione non è perpendicolare alla superficie cutanea come di norma. In A diviene parzialmente discernibile il plesso venoso di I ordine, situato in profondità e si rilevano segmenti di capillari orizzontali, molto dilatati e tortuosi (A, B, C, D, E, F) accanto a vere e proprie sacche microaneurismatiche (D,H). In B, colpisce l'abnorme morfologia delle anse capillari tortuose ed ectasiche (A, B, C, D, E, F, G, H); in H-I microaneurismi a sacco; in C le frecce delimitano un ammasso arborescente di capillari tortuosi con anse attorcigliate ripiegantisi su se stesse. PL=pelo. Ingr 200 x (Cfr nel testo).

FIGURA 2

In A: aree della superficie cutanea in preda a segni di

pannicolopatia edematofibrosclerotica da stasi degli arti inferiori nella regione superolaterale della coscia Dx (10, 11, 12, 13). In B, C, D abnorme rarefazione dei capillari e delle venule con gravi alterazioni patologiche dei singoli capillari e venule: in B, (VCSO corrispondente alla zona 11), a, b, c, d, e, f = capillari e venule molto dilatate con segni di aggregazione eritrocitaria. In C, (VCSO corrispondente alla zona 10), a, c, d, f = capillari e venule ectasici e contorti; b, h, g = piccole sacche aneurismatiche apicali; in D, (VCSO corrispondente alla zona 13), a, b, e, f, g, h, i, l = sovvertimento e scompaginamento della normale struttura a maglie di rete del II tipo gruppo A, B e C = microaneurismi a sacco.

FIGURA 3

Rilevazioni VCSO della lacerazione di capillari, visibilmente tortuosi, della superficie cutanea dell'avambraccio in soggetto di sesso femminile, di anni 28 in seguito a trauma. La paziente non presentava nella zona esami-

nata alcun segno obiettivo della lesione (ematoma, livido, ecc). In A (freccia) eritrociti fittamente stipati l'uno accanto all'altro come se fossero aggregati. In B-C colorazione giallastra per presenza di emosiderina con diffusione (B), nell'interstizio, e aspetto di chiazze a margini sfumati. In C punto in cui 7 verosimilmente avvenuta la lacerazione della membrana endoteliale: si osservino (freccie) ammassi di globuli rossi conglutinati adesi alla parete dei capillari. Ingr. 400 x.

FIGURA 4

Aspetti della microangiotettonica dell'avambraccio in soggetto con traumatismo non apparente dell'area studiata. Si noti in A (freccia) il punto di inoscuro di un capillare in una venula collettrice. In B-C capillari tortuosi ed ectasici.

FIGURA 5

In A: VCSO a Ingr. 200 x: microangiotettonica del I tipo gruppo A con anse capillari aggettanti all'esterno e

parzialmente all'interno della maglia di rete che appare però scompaginata e in preda ad ectasia. In B a Ingr. 400 x: gli stessi asterischi contrassegnano anse capillari tortuose, avvolte su se stesse, kinking capillare con morfologia talora a cappio. Regione pretibiale in soggetto con insufficienza venosa cronica.

FIGURA 6

VCSO di chiazze nummulari psoriasiche del dorso della mano, tipo II gruppo B. Si noti l'abnorme aspetto delle anse capillari ascendenti. La morfologia è estremamente varia, alterata da sacche microaneurismatiche ed ectasie parcellari. P = lamelle psoriasiche ipercheratosiche. Ingr. 400 x (Cfr nel testo).

FIGURA 7

In A, VCSO della regione periferica di una chiazza psoriasica nummulare della coscia Sx della regione infero-laterale in un soggetto di sesso maschile di anni 49. Si noti il totale sovvertimento della

microangiotettonica distrettuale con perdita della struttura a maglie di rete, ampie lacune ischemiche e segmenti di capillari molto tortuosi, dilatati con fenomeni di sludge. Ingr. 200 x. In B, a 400 x, avvicinandosi ai limiti della chiazza psoriasica, si osserva ancora in taluni punti, un disegno sfumato, a maglie di rete rotondeggianti, da cui aggettano verso l'alto capillari mostruosi, convoluti, dilatati con estroflessioni laterali e sacche aneurismatiche.

FIGURA 8

VCSO con microangiotettonica del I tipo gruppo B, con maglie irregolari di varie dimensioni ed anse capillari lunghe, a forma di "forcina per capelli" o corte e tozze a "staffe di cavaliere". Ingr. 200 x (Cfr nel testo).

FIGURA 9

Microangiotettonica del I tipo gruppo B a maglie di rete poligonale; si tratta di alterazioni della struttura a maglie di rete per stasi da IVC degli arti inferiori: gli

asterischi indicano gli apici delle anse capillari con qualche ectasia e qualche aneurisma. Ingr. 400 x.

FIGURA 10

Microangiotettonica a maglie di rete del I tipo gruppo B in presa ad alterazioni patologiche sostenute da ectasia e tortuosità capillare (asterischi). Immagine parzialmente digitalizzata. Ingr. 400 x (Cfr nel testo).

FIGURA 11

Microangiotettonica del I tipo gruppo B con anse capillari a cappio (asterischi). Immagine parzialmente digitalizzata. Ingr. 400 x.

FIGURA 12

Microangiotettonica del II tipo gruppo B con anse capillari lunghe, tortuose, (frecce), o con morfologia a cappio. Ingr. 400 x.

FIGURA 13

Microangiotettonica del II tipo gruppo B del dorso del piede: la freccia grande indica un capillare con kinking e quella piccola una ansa capillare a cappio. Ingr. 200 x.

FIGURA 14

Le frecce indicano anse capillari microaneurismatiche in un modello microangiotettonico del I tipo gruppo B. Ingr. 200 x.

FIGURA 15

Microangiotettonica del II tipo gruppo B del dorso del piede in un soggetto di sesso femminile, di anni 28, con modesti segni clinici di flebopatia ipotonica secondo Andreozzi. Si notino gli apici delle anse capillari ancora normali, inserite nei cerchietti piccoli, e quelle già ectasiche e contorte, di volume molto maggiore, inserite nei cerchi più grandi. La condizione di stasi microcircolatoria emerge dal reperto di segmenti del

plesso di venule collettrici situate in profondità (triangolo) che in condizioni fisiologiche sfuggono all'indagine capillaroscopica. Ingr. 400 x.

FIGURA 16

Microangiotettonica del II tipo gruppo B della mucosa dell'apice del glande penieno in prossimità del meato uretrale. Le frecce indicano le anse capillari a virgola o ad uncino secondo la nomenclatura di Illig per il dorso del piede. Soggetto sano di anni 23. Ingr. 200 x.

FIGURA 17

La microangiotettonica è identica in tutte le parti del glande. La sottile pelle del glande è molto trasparente e riflette la luce quando la superficie è unta dall'olio di immersione.

FIGURA 18 - 19

Soggetto di anni 62 con microangiopatia arterosclerotica:

si noti abnorme ectasia e le alterazioni morfologiche (microaneurismi, kinking dei capillari) (freccette). Ingr. 400 x.

FIGURA 20

Incremento statisticamente significativo dei valori medi della flussimetria Laser-Doppler della guancia sinistra, v.m. \pm d.s. 10; osservazioni dopo trattamento con farmaco microvascolo-cinetico per uso topico (Cfr nel testo).

FIGURA 21

Incremento dei valori della temperatura della guancia sinistra dopo 45 min. dalla applicazione epicutanea di un farmaco vascolo-cinetico (Cfr nel testo).

FIGURA 22

Mappa termografica della guancia sinistra in soggetto femminile (B.s: aa 32), delle diverse temperature cutanee prima e dopo 40 min. dal trattamento con un farmaco vascolocinetico pr uso topico. In A, mappa termografica

in condizione di base: arancione= 32 °C, giallo= 32,2 °C, verde= 32,4 °C, azzurro= 32,9 °C, rosa= 33,4 °C, verdone= 34,1 °C. In B mappa termografica dopo trattamento; in C, D, le stesse immagini di A e B dopo digitalizzazione (Cfr nel testo).

FIGURA 23

Mappe termografiche della guancia sinistra di un soggetto di sesso femminile (M.E. aa 32). Si notino le indotte dal trattamento (Cfr nel testo).

FIGURA 24

In A e C: VCSO di diverse zone della guancia sinistra prima del trattamento; in B e D dopo trattamento. Si noti la migliore visualizzazione ed il maggior riempimento dei capillari e delle venule contrassegnati dalle frecce (Cfr. figura 23).

FIGURA 25

In A e C: VCSO della guancia sinistra della paziente M.E. aa 32, prima del trattamento. In B e D dopo il trattamento. Ingr. 200 x.

BIBLIOGRAFIA

1) Baez, S.: *Microcirculation in the intramural vessels of the small intestine in the rat. In: The microcirculation, p. 114. Urbana: University Illinois Press 1959.*

2) Bettmann S.: *Angiokeratoma naeviforme und Capillaraneurysmen. Arch. Derm. Syph; (Berl.) 152, 97 (1926a).*

- *Zur Capillarmikroskopie. Klin. Wschr. 5, 2066 (1926b).*

- *Kapillarmikroskopische Untersuchungen bei Psoriasis. Derm Wschr. 83; 1223 (1926c).*

- *Capillarbilder am Nekroserand. Arch. Derm. syph. (Berl.) 153; 547 (1927a).*

- *Über Kapillaraneurysmen. Dtsch. med. Wschr. 53,; 179 (1927b).*

- *Kapillarmikroskopische Befunde bei histologisch nachweisbarem Gefäßveränderungen der Haut. Beitr. path. Anat. 77, 277 (1927c).*

- *Stauungsbefunde i, Gefäßendabschnitt der Haut. Arch. derm. Syph. (Berl.) 157, 105 (1929).*

- *Capillarmikroskopische Untersuchungen an der Lippenschleim haut. Arch. Der. Syph. (Berl.) 162, 480 (1931).*

3) Bollinger A. Jaeger K. Timeus C. e Mahler F. "Diffusion,

pericapillary of distribution and clearance of Nafludescint in the human nailfold". Pflueger's Arch 382:137-143, 1979.

4) *Bordley, III, J. M.H. Grow and W.B. Sherman: Intermittent blood flow in the capillaries of human skin. Bull Johns Hopk. Hosp. 62, 1 (1938).*

5) *Braverman I.M., Sibley K. e Keh A.: Ultrastructural Analysis of the Endothelial-Pericyte Relationship in Diabetic Cutaneous Vessels". J. Invest. Derm. 1990, 95, 147-153.*

6) *Brown G.E.: The skin capillaries in Raynaud's disease. Arch. Intern Med. 35, 56 (1625).*

7) *Bucciante L: Anastomosi artero-venose e dispositivi regolatori del flusso sanguigno. Atti Soc. It. Anat. X Congr. Torino, in Mon Zool. It. Suppl. 57 (1949).*

8) *Bucciante L.: Sui fondamenti angioarchitetturali e strutturali della regolazione del circolo sanguigno. Arc. De Vecchi, 32, 117 (1960).*

9) *Bucher-Zimmermann R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Erythrozyten unter spezieller Berücksichtigung*

der Kälteagglutination. Helv. med. Acta 21, 259 (1954).

10) *Carrier E.B.: Studies on the physiology of capillaries. Amer J. Physiol. 61, 528 (1922).*

11) *Chambers R.: Vasomotion in the hemodynamics of the blood capillary circulation. Ann. N.Y. Acad. Sci. 49; 549 (1948).*

- *And G.Cameron: the effect of L-ascorbic acid on epithelial sheets in tissue culture. Amer J. Physiol 139, 21 (1943).*

- *and B. W. Zweifach: Capillary endothelial cell in relation to permeability. J. Cell. Comp. Physiol. 15, 255 (1940).*

- *Topography and function of the mesenteric capillary circulation. Amer. J. Anat. 75, 173 (1944).*

- - *Functional activity of the blood capillary bed; with special reference to visceral tissue. Ann N.Y. Acad. Sci 46, 683 (1945/46).*

-- *Intercellular cement and capillary permeability. Physiol Rev. 27, 436 (1947a).*

- - *Blood-Borne vasotropic substances in experimental shock. Amer J. Physiol 150, 239 (1947b).*

- - *and B.E. Lowenstein: The peripheral circulation during the tourniquet shock syndrome in the rat. Ann. surg. 120, 791 (1944).*

12) *Clark, E.R., and E.L. Clark: Microscopic observations on the*

extraendothelial cells of living mammalian blood vessels. Amer. J. Anat. 66, 1 (1940)

13) Colantuoni A., Bertuglia A. e Intaglietta M.: *Quantification of Rhythmic diameter Changes in Arterial Microcirculation. Am J. Physiol. (Heart Circul Physiol). 1984, 15, H508-H507.*

14) Colantuoni A, Bertuglia S.: *Indagini sperimentali sui rapporti tra microvascolo-cinesi ed abnorme permeabilità capillare. Min. Agniol. 1992, 17 (Suppl. al nr. 2) 179-180.*

15) Curri S.B. u. F. Tischendorf. *Eine verbesserte Clark-sandisonsche Kammer zur Lebendbeobachtung am Kaninchenohr. Ant. Anz. 100, 354 (1954).*

- - *Ricerche sperimentali sull'istiofisiologia e istopatologia delle anastomosi arteriose. Riv. Anat. Pat. 10, 741 (1955) Zit. nach Clara 1956.*

- - *Atteggiamenti morfofunzionali delle anastomosi arteriose nella ipertensione venulare. Atti III. Congresso Internazionale di angiologia Sanremo 1958.*

- - u G.C. Maggi: *Experimentelle Untersuchungen zur Histophysiologie und pathologie der arterio-venösen Anastomosen (nach Lebendbeobachtungen a, Kaninchenohr). II. Mitt. Der Einfluß*

venöser Stauung, kreislaufwirksamer Pharmaka und der Vegetation auf das Mikroszillogramm. *Acta neuroveg. (Wein)* 14, 149 (1956).

16) Curri S.B.: *Vascular anatomy of the skin 1st North Sea Meeting on venous Stasis, Amsterdam, may 30-june 1, 1991.*

17) Curri S.B.: *Anatomie vasculaire de la peau et des ses annexes", Phlébologie* 1990, 42, 289-293.

18) Curri S.B.: *Rapporti tra vasomotilità periangio, sostanza fondamentale del connettivo e linfatici iniziali, Min Angiol.* 1992, 17 (Suppl. 2 al nr. 2) 181-189.

19) Curri S.B., *Stase veineuse chronique et microcirculation. Artères et Venies* 1991, 10, 337-344.

20) Curri S.B.: *Le alterazioni del microcircolo nella stasi ed insufficienza venosa cronica degli arti inferiori. Collana di Flebolinefologia nr. 1 (a cura di V. Gasbarro) Ferrara 1989, pp. 3-63.*

21) Curri S.B.: *Nuove frontiere della microcircolazione, in F. Pupita et al (Eds), "Microcircolazione '92" Atti Convegno Nazionale*

Fano, 26-28 giugno 1992, 7-36.

22) Curri S.B.: *Una nuova tecnica capillaroscopica per lo studio della microcircolazione cutanea in sedi corporee di interesse dermo-cosmetologico: la Video-Capillaroscopia a Sonda Ottica*³, Atti XIV Congr. Naz. Soc. It. Med. Est. Tavola rotonda su "Le misurazioni cutanee", Roma 10-12 apr. 1992.

23) Curri S.B., Grifeo S., Ronchi C. e Campagnoli G.: *Microcircolazione ed idratazione cutanea. Effetti dell'applicazione di collagene. Cosm. dermatol.* 1992, 41, 51-72.

24) Davis E.: *Capillary microscopy with special reference to capillary petechiae. Amer. J. Med. Sci* 212 192 (1946).

25) Deutsch F.: *Capillary studies in Raynaud's disease. J. Lab. clin. Med.* 26, 1729 (1941).

26) Ehring F.: *Capillarmikroskopische Bestimmung konstitutioneller Permeabilitätsstörungen an der terminales Strombahn. Arztl. Wschr.* 5, 45 (1950).

27) Frage L.B., Intaglietta A., Ostergren I: *Relative hematocrit skin*

capillaries, and its relation to capillary blood flow velocity. Microvas. res. 20:327-335 (1980).

28) Fischer L.: *Die Schleimhäute bei der vasoneurotische, Diathese. Stuttgart: Ferdinand Enke 1931.*

29) Franke J.: *Über die feinen Blutgefäße a, Zahnfleischsaum. Dtsch zahnärztl. 2. 11, 1253 (1956).*

30) Fuga G.C. e coll.: *Eritema indotto da raggi ultravioletti. Proposta di classificazione mediante la capillaroscopia computerizzata e la densitometria ottica riflessa. Atti delle Giornate Nazionali di Angiologia Milano 23-29 giugno 1991.*

31) Gaehtgens P. e Cokelet G.R.: *Normal and abnormal RBC flow behavior in models of the microcirculation. Biorheology 20:390 (1983).*

32) Grafflin A.L., and E.H. Begley: *Glomerular activity in the frog's kidney Bull. Johns Hopk Hosp. 91, 306 (1952).*

33) Harvey, J.E. and E.P. Jow: *Response of the pial circulation to variations in the temperature of the irrigation fluid. Anat. Rec. 120,*

333 (1954).

34) Hueter C.: *Die Cheilo-angioskopie, eine neue Untersuchungsmethode zu physiologische, und pathologische, Zwecken.* Zbl med. Wiss 17, 225, 241 (1879).

35) Illig L.: *Experimentell-therapeutische Untersuchungen, bei Kälte-Urticaria.* Klin Wschr 30, 642 (1952).

- *Experimentelle Untersuchungen zum Rickerschen Stufengesetz.* Klin Wschr. 31, 366 (1953a).

- *die urticarielle Kälte-Reaktion als klinisches Modell für Untersuchungen zur pathogenese und Therapie der Urticaria.* Arch. Derm. Syuph. (Berl.) 195, 549 (1953b).

- *Experimentelle Untersuchunge, uber die Entstehung der Stase.* Virchows Arch. Path. Anat. 326, 501 (1955a).

- *Die Kreislaufmikroskopie am Mesenterium und Pankreas des lebendes Kaninchens;* Z. ges exp. Med. 126, 249 (1955b).

36) Intaglietta M.: *Vasomotor activity, time dipendent fluid exchanges and tissue pressure.* Ricorovse Res 21:153-164 (1981).

37) Landis, E.M.: *The capillary pressure in frog mesentery as determined by microinjektion methods.* Amer. J. Physiol. 75, 459

(1925/26).

-Micro-injection studies of capillary blood pressure in RAYNAUD'S disease. *Heart* 15, 247-51 (1930b).

- The capillaries of the skin. *J. invest. Derm.* 1, 295 (1938).

38) Langendorf, H., H. G. Hohmann u. R. K. Zahn: Untersuchungen über die Reaktionen individueller Blutcapillaren der Froschschwimmhaut unter der Wirkung kreislaufaktiver Substanzen mit Hilfe einer objektiven Registrieremethode. *Z. ges. exp. Med.* 122, 178 (1953).

39) Lehmann, W., u. J. Hartlieb: Capillaren bei Zwillingen. *Z. menschl. Vererb. - u. Konstit. - Lehre* 21, 271 (1938).

40) Lombard, W.P.: Der Blutdruck in den Kapillaren und Kleinen Venen der menschlichen Haut. *Zbl. Physiol.* 25, 12 (1911).

41) Lutz, B.R.: Intravascular agglutination of the formed elements of blood. *Physiol. Rev.* 31, 107 (1951).

42) Malpighi, M.: *Opera omnia. De Omento*; S. 41 and 42. London. R. Scott & G. Wels 1686.

43) Mayer-List; R.: *Über die Ursachen fleckförmiger Anordnung vasoneurotischer Veränderungen der Haut. Dtsch. Arch. klin. Med.* 148, 67 (1925).

44) Merlen J.F.: *La microcirculation. Vie Méd.* 40, 5115 (1969).

45) Müller, O.: *Zur speziellen Pathologie des feinsten Gefäßabschnittes beim Menschen. Die feinsten Blutgefäße des Menschen.* Stuttgart: Ferdinand Enke 1939.

46) Naumann, H.H.: *Die Mikrozirkulation in der Nasenschleimhaut.* Stuttgart: Georg Thieme 1961.

47) Nicoll, P.A., and R.L. Webb: *Blood circulation in the subcutaneous tissue of the living bat's wing. Ann. N.Y. Acad. Sci.* 46, 697 51945/46).

48) Olkon, D.M., and M. Joannides: *The capillary circulation in the alveolus pulmonalis of the living dog. Arch. intern. Med.* 45, 201 (1930).

49) Petersen, H.: *Histologie und mikroskopische Anatomie.* München: J.F. Bergmann 1935.

50) Priess A.R., Kenzow G., Gaehtens P.: "Microphotometric determination of hematocrit in small vessels". *Am. J. Physiol.* 245:167-177 (1983).

51) Ricker, G.: *Pathologie als Naturwissenschaft*. Berlin: Springer 1924a.

- *Die Methode der direktern Beobachtung der lokalen Kreislaufstörungen und die Verwertung pathologisch-anatomischer Befunde in den Kreislauforganen für die Pathologie derselben*. In: *Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, Bd. VIII, Teil 1, S. 509. 1924b.

- u. P. Regendanz: *Beiträge zur Kenntnis der örtchen Kreislaufstörungen*. *Virchows Arch. path. Anat.* 231, 1 (1921).

52) Roberts, E., and J.Q. Griffith: *A quantitative study of cutaneous capillaries in hyperthyroidism*. *Amer. Heart J.* 14, 589 (1937).

53) Rous, P., H.P. Gilding and F. Smith: *The gradient of vascular permeability*. *J. exp. Med.* 51, 807 (1930).

- and F. Smith: *The gradient of vascular permeability. III. The gradient along the capillaries and venules of frog skin*. *J. exp. Med.* 53, 219 (1931).

54) Saunders, E. A., and M.H. Knisely: *Living mesenteric terminal arterioles before and immediately after embolization. A.M.A. Arch. Path. 58, 309 (1954).*

55) Saunders, R.L. de C.H., E. J. Lawrence, D. A. Maciver and N. Nemethy: *The anatomic bases of the peripheral circulation in man. On the concept of the macromesh and micromesh as illustrated by the blood supply of muscle in man. In: L. Redish, F. F. Tango and C.H. Saunders, Peripheral circulation in health and disease. New York: Grune & Statton 1957.*

56) Schroeder, W.: *Der Saftstrom (Kapillaraustausch) bei den höheren Wirbeltieren. In: Medizinische Grundlagenforschung, Bd. III, S. 501. Stuttgart: Georg Thieme 1960.*

57) Slaaf D.W., Arts F., Jeuren T.I.M., Tangerder G.J. e Reneman R.S.: *Electronic measurement of Red Blood Velocity and Volume Flow in Microvessels. In: J. Chanyen e L. Bitensky, (Eds) Investigative Microtechniques in Medicine and Biology. Marcel Dekker Inc, New York 1984, pagg. 327-364.*

58) Spalteholz, W.: *Die Verteilung der Blutgefäße im Muskel. Abh. sächs. Ges. Wiss., math.-phys. Kl. 14, 509 (1888)/*

- *Blutgefäße der Haut. In: Jadassohns Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten, Bd.I/1, S. 379ff. 1927.*

59) Staubesand, J.: *Über den Wandbau der arterio-venösen Anastomosen und die Bedeutung der epitheloiden Zellen. Ärztl. Forsch. 3, 78 (1949).*

- *Über verschiedene Typen arterio-venöser Anastomosen. Verh. Anat. Ges., 48. Verslg, 1950, S.68.*

60) Staubesand, J.: *Eigenarten des Gefäßmusters bei räumlicher und bei flächenhafter Ausbreitung der arteriellen Strombahn in Organen. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch., 22. Tagg, 1956? S. 263.*

- *Funktionelle Morphologie der Arterien, Venen und arterio-venösen Anastomosen. In: Ratschow, Angiologie, S. 23. Stuttgart: Georg Thieme 1959.*

- *Experimentelle elektronenmikroskopische Untersuchungen zum Phänomen der Membranvesikulation (Pinozytose). Klin. Wschr. 38, 1248 (1960).*

61) Tannenberg, J.: *Experimentelle Untersuchungen über lokale Kreislaufstörungen*. Frankfurt. Z. Path. 31, 173-285 (1925a).

62) Tesi M.: *Rapporti microvasi-interstizio-linfa. Premesse teoriche e aspetti clinici: l'edema*. Atti XIV Cong. Naz. Soc. It. Pat. Vasc. Roma 6-11 giugno 1992.

63) Tischendorf, F.: *Bau und Funktion der arterio-venösen Anastomosen*. Dtsch. med. Rdsch. 2, 432 (1948).

64) Thulesius, o. *Capillaroscopy with fibreoptic video microscope*. Vasa 1992, 21/1, 87-88.

65) Tur E., Tur M., Maibach H.I., Guy R.H.,: *Basal perfusion of the Cutaneous Microcirculation: Measurements as a Function of Anatomic Position*. J. Invest dermat. 1983, 81, 442-446.

66) Walls, E. W., and T. J. Buchanan: *Observation on the capillary blood vessels of the human nail fold*. J. Anat. (Lond.) 90, 329 (1956).

67) Webb R.L., and Nicoll P.A.: *The bat wing as a subject for studies in homeostasis of capillary beds. Anat. Rec. 120, 253 (1954).*

68) Zweifach, B.W.: *A micro-manipulative study of blood capillaries. Anat. Rec. 59, 83 (1934).*

- *The character and distribution of the blood capillaries. Anat. Rec. 73, 475 (1939).*

- *The Structural basis of permeability and other functions of blood capillaries. Cold Spr. Harb. Symp. Aquant. Biol. 8, 216 (1940a).*

- *Distribution of blood perfusates in capillary circulation. Amer. J. Physiol. 130, 512 (1940b).*

- *Peripheral circulation. Ann. Rev. Physiol. 10, 225 (1948).*

- *Functional deterioration of terminal vascular bed in irreversible hemorrhagic shock. Ann. N.Y. Acad. Sci 55, 370 (1952).*

- *Direct observation of the mesenteric circulation in experimental animals. Anat. Rec. 120, 277 (1954).*

- *General principles governing the behavior of the microcirculation. Amer. J. Med. 23, 684 (1957).*

69) Zweifach, B.W., S. Baez and E. Shorr: *Hepato-renal factors in circulatory homeostasis. XIII. Effects of acute renal ischemia on the renal vaso-excirot mechanism. Fed. Proc. 6, 232 (1947).*