

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ C-ΑΝΤΙΔΡΩΣΑΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΩΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗ

Χονδρογιάννη Μ.¹, Ρουσσόπουλου Α.^{1,2}, Κατσάνος Α.³, Λιαντινιώτη Χ.¹, Ζόμπολα Χ.¹, Παπαδημητρώπουλος Γ.¹, Δερβενούλας Γ.¹, Τριανταφύλλου Σ.¹, Ιωακείμίδης Μ.¹, Παπά Α.⁴, Μπουτάτη Ε.⁵, Βουμβουράκης Κ.¹, Τσιβγούλης Γ.¹

¹ Β' Νευρολογική Κλινική, «Αττικόν» Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

² Νευρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», Αθήνα, Ελλάδα

³ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα

⁴ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Θεσσαλίας, Λάρισα, Ελλάδα

⁵ Β' Παθολογική Κλινική, «Αττικόν» Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

Περίληψη

Φλεγμονώδεις μηχανισμοί εμπλέκονται στην παθογένεση του Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (ΑΕΕ) και χαρακτηρίζονται από μία δυναμική ισορροπία. Πιο συγκεκριμένα, η πρόκληση φλεγμονής κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ ευθύνεται για την καταστροφή των ιστών (προφλεγμονώδης φάση) ενώ ο ρόλος της κατά την υποξεία φάση του ΑΕΕ συμβάλλει στην αναχαίτιση της ανεξέλεγκτης βλάβης και την ενίσχυση της πλαστικότητας των νευρικών κυττάρων και της νευροαγγείωσης (αντιφλεγμονώδης φάση). Η αυξομείωση των συγκεντρώσεων διάφορων μορίων που συμμετέχουν στη διαδικασία της φλεγμονής ανάλογα με την χρονική της φάση και ιδιαίτερα των πρωτεϊνών οξείας φάσης, δύναται να αξιοποιηθεί ως βιοδείκτης στην καθημερινή, κλινική πράξη. Μεταξύ των παραπάνω συστηματικών δεικτών φλεγμονής εξέχοντα ρόλο έχει η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) η οποία φαίνεται ότι εμπλέκεται στην αθηρογένεση. Αυτό συμβαίνει λόγω της πρόσδεσής της στις χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες πάνω στις αθηρωματικές πλάκες και της συμβολής της στην ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης. Η δυνατότητα άμεσης, φθηνής και με ακρίβεια μέτρησης τόσο της CRP όσο και της CRP με υψηλή ευαισθησία, ευνόησε τη διεξαγωγή προοπτικών μελετών με σκοπό την αναζήτηση συσχετίσεων μεταξύ ΑΕΕ και CRP. Από τα μέχρι τώρα δεδομένα αναδεικνύεται η ύπαρξη μιας σαφούς συσχέτισης του κινδύνου εκδήλωσης πρώτου ή υποτροπιάζοντος Ισχαιμικού ΑΕΕ (ΙΑΕΕ) με την ανεύρεση υψηλών συγκεντρώσεων CRP. Ομάδα μελετών εστιάζει το ενδιαφέρον της στην αναζήτηση συσχετίσεων μεταξύ των επιμέρους υποτύπων του ΙΑΕΕ με τις συγκεντρώσεις της CRP, καταγράφοντας υψηλότερα επίπεδα CRP σε καρδιοεμβολικής ή αθηροθρομβωτικής αιτιολογίας ΙΑΕΕ συγκριτικά με τα κενοχωριώδη. Ωστόσο περισσότερα δεδομένα απαιτούνται για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, σε ό,τι αφορά στο ρόλο της CRP στη διαφορική διάγνωση των ΑΕΕ και την προγνωστική της αξία, ώστε να συμπεριληφθεί μελλοντικά στο πρωτόκολλο αντιμετώπισης ασθενών με οξύ ΑΕΕ. Τέλος περισσότερα δεδομένα χρειάζονται για την αξιολόγηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ CRP και αιμορραγικού ΑΕΕ (ΑΑΕΕ), καθώς από τις μέχρι τώρα μελέτες δεν προκύπτουν σαφώς τάσεις συσχέτισης.

Λέξεις ευρετηρίου: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, φλεγμονή, βιοδείκτης, CRP

INFLAMMATORY MECHANISMS AND STROKE: THE ROLE OF C-REACTIVE PROTEIN, AS A BIOMARKER

Chondrogianni M.¹, Roussopoulou A.^{1,2}, Katsanos A.³, Liadinioti C.¹, Zompola C.¹, Papadimitropoulos G.¹, Dervenoulas G.¹, Triantafyllou S.¹, Ioakeimidis M.¹, Papa A.⁴, Boutati E.⁵, Voumvourakis K.¹, Tsigoulis G.¹

¹ Second Department of Neurology, "Attikon" University Hospital, School of Medicine University of Athens, Athens Greece

² Department of Neurology, General Hospital "Evangelismos", Athens Greece

³ Department of Neurology, University Hospital of Ioannina, School of Medicine, University of Ioannina, Greece

⁴ Department of Neurology, University Hospital of Larisa, School of Medicine, University of Thessaly, Larisa, Greece

⁵ Second Department of Internal Medicine, "Attikon" University Hospital, School of Medicine University of Athens, Athens Greece

Abstract

Inflammation is involved in stroke pathogenesis. Proinflammatory factors cause damage of brain parenchyma, during the acute phase of stroke, while anti-inflammatory factors are responsible for the containment of tissue damage and augmenting of neuroplasticity, during subacute phase of stroke. For that reason acute

phase proteins fluctuations during inflammatory procedures could be utilized as useful biomarkers in every day clinical practice. Compared to other systemic inflammation markers, C-reactive protein (CRP) and high sensitivity CRP (hsCRP) are more widely available, as they can be easily and accurately measured. CRP also seems to be involved in atheromatosis progression and clot formation. This may be attributed to the binding of CRP with low density lipoprotein of atheromatic plaques, which in turn may cause further activation of the coagulation cascade. Therefore, prospective studies concentrate on the existence of a possible association between stroke and CRP levels. These reports underscore a positive correlation between CRP and the risk of first-ever or recurrent ischemic stroke. Other studies indicate further correlation between the incidence of different, ischemic stroke subtypes and CRP concentrations, finding higher levels of CRP among patients with cardioembolic or atherothrombotic stroke compared to patients with lacunar infarcts.

Moreover, the prognostic value of CRP is being evaluated in acute ischemic stroke patients undergoing intravenous thrombolysis or in early detection of post-stroke infections. Once more, higher levels of CRP are related to unfavorable outcome. Nevertheless further research is required to draw firm conclusions, regarding the diagnostic utility of CRP in the differential diagnosis and prognosis of ischemic stroke. Finally, more studies are needed to further elucidate the interaction between CRP and hemorrhagic stroke, since the available data are scarce and contradictory.

Key words: Stroke, inflammation, C-reactive protein, biomarker

1. Εισαγωγή

Η διαδικασία της φλεγμονής εμπλέκεται στην παθογένεση του ΑΕΕ και η αύξηση της απελευθέρωσης συστηματικών δεικτών φλεγμονής όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αξιολογείται μέχρι σήμερα ως ένας επιπρόσθετος δείκτης αγγειακού κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ειδικότερα ΑΕΕ.¹⁻⁵

2. Φλεγμονώδεις μηχανισμοί και Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Τόσο το ΙΑΕΕ όσο και το ΑΑΕΕ πυροδοτούν έντονες φλεγμονώδεις αντιδράσεις οι οποίες διακρίνονται από παρόμοιους παθογενετικούς μηχανισμούς, διατηρούν όμως και σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.⁶⁻⁸ Η πρόκληση φλεγμονής μετά την εκδήλωση ΑΕΕ επιδρά ως εξής στην τελική διαμόρφωση της ιστικής βλάβης: κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ επιδρά καταστροφικά, συντηρώντας και επεκτείνοντας την ιστική βλάβη (προφλεγμονώδης φάση),⁶⁻⁷ ενώ κατά την υποξεία φάση επιδρά ευεργετικά λόγω της ενεργοποίησης της εκκαθάρισης των νεκρών κυττάρων και του σιδήρου αλλά και την ενίσχυση της πλαστικότητας, της νευρογένεσης και της νεοαγγείωσης (αντιφλεγμονώδης φάση).

Στο ΙΑΕΕ ειδικότερα, η βλάβη είναι απότοκος της οξείας απόφραξης μίας εγκεφαλικής αρτηρίας με συνεπακόλουθα την ένδεια οξυγόνου, σακχάρου, λιπιδίων και άλλων μεταβολιτών και κατ' επέκταση τη δυσλειτουργία του εγκεφαλικού ιστού.⁹ Οι νευρώνες στον πυρήνα του εμφράκτου νεκρώνονται, ενώ οι νευρώνες της ηυκοφωτικής ζώνης (penumbra) κατακλύζονται από ανοσοκύτταρα, δραστικές μορφές οξυγόνου, ενεργοποιημένες πρωτεάσες και λιπάσες, τοξικά αμινοξέα όπως γλουταμινικό οξύ και άλλες ουσίες.¹⁰ Οι ανωτέρω ουσίες απελευθερώνονται από τα νεκρά κύτταρα, είτε παράγονται από γλιοτικά κύτ-

ταρα ή εκπολωμένους νευρώνες και με τη σειρά τους αυξάνουν το οξειδωτικό στρες και ενεργοποιούν τον καταρράκτη αντιδράσεων της φλεγμονής.¹¹

Η παραπάνω διαδικασία προκαλεί τη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, επιτρέποντας την περαιτέρω διείσδυση ενεργοποιημένων ανοσοκυττάρων της περιφέρειας και τη συσσώρευσή τους στην περιοχή της ισχαιμίας.¹² Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την επέκταση της φλεγμονής, αλλά και την άμεση βλαπτική επίδρασή τους στο ενδοθήλιο και στον εξωκυττάριο χώρο, μέσω της παραγωγής/ενεργοποίησης χημικών διαμεσοληπτικών όπως οι κυτοκίνες και οι φωσφατάσες. Ταυτόχρονα συντελείται η προς τα άνω ρύθμιση πολλών γονιδίων που αφορούν σε μεταγραφικούς παράγοντες, πρωτεΐνες θερμικού σοκ, μόρια προσκόλλησης, κυτοκίνες και χυμοκίνες.¹³

Μετά την εκδήλωση ΑΑΕΕ, ως συνέπεια ρήξης μιας εγκεφαλικής αρτηρίας προκαλείται ακαριαία διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και έναρξη της φλεγμονώδους αντίδρασης. Κατά συνέπεια διαπιστώνεται και εδώ ταχεία ενεργοποίηση και συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων από την περιφέρεια. Παράλληλα τα συστατικά του ίδιου του αιματώματος ενεργοποιούν τη μικρογλοία,¹⁴ ωστόσο η υπερβολική ενεργοποίησή τους επιδεινώνει την ιστική βλάβη μέσω της απελευθέρωσης κυτοκινών, χυμοκινών, ελεύθερων ριζών, μονοξειδίου του αζώτου και άλλων τοξικών ουσιών.¹⁵ Επίσης η έκλυση αιμοσφαιρίνης, αίμης και σιδήρου κατά την κυτταρική λύση συμβάλλει στην πρόωμη επιδείνωση της ιστικής βλάβης.

Κατά συνέπεια ολόένα περισσότεροι αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί καταδεικνύουν το ρόλο της φλεγμονής στην εξέλιξη και την έκβαση του ΑΕΕ.¹⁷ Όπως προαναφέρθηκε, πέραν του ρόλου των προφλεγμονωδών μορίων θα πρέπει να επισημανθεί και ο ρόλος των αντιφλεγμονωδών μορίων τα οποία στοχεύουν στον περιορισμό της αντίδρασης και στην επαναφορά

της κανονικής λειτουργίας του εναπομείναντος ιστού. Η αυξομείωση επομένως των συγκεντρώσεων των διάφορων μορίων που συμμετέχουν στη διαδικασία της φλεγμονής, ανάλογα με την χρονική της φάση, δύναται να αξιοποιηθεί ως χρήσιμος βιοδείκτης στην καθημερινή, κλινική πράξη.

3. Ο ρόλος της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στη φλεγμονή

Κατά την οξεία φάση μιας φλεγμονώδους αντίδρασης ενεργοποιούνται μη ειδικές φυσιολογικές και βιοχημικές διαδικασίες απέναντι στα περισσότερα είδη ιστικής βλάβης, ροίμωξης, φλεγμονής και νεοπλασίας. Ως πρωτεΐνες οξείας φάσης χαρακτηρίζονται οι πρωτεΐνες των οποίων η συγκέντρωση αυξάνει τουλάχιστον κατά 25% κατά την διάρκεια της φλεγμονής και αφορούν κυρίως σε πρωτεΐνες του συμπληρώματος και του ινωδολυτικού συστήματος, σε αντιπρωτεάσες, σε πρωτεΐνες μεταφορείς και σύνδεσης και σε άλλες πρωτεΐνες που παίρνουν μέρος στη φλεγμονώδη διαδικασία.¹⁷⁻¹⁸

Η CRP, έλαβε το όνομά της από την ικανότητά της να προσδένεται στον C-πολυσακχαρίτη του κυτταρικού τοιχώματος του πνευμονιόκοκκου, και αποτελεί την πρώτη πρωτεΐνη οξείας φάσης που περιγράφηκε το 1930 από τους William Tillet και Thomas Francis.¹⁹ Συγκатаλέγεται μεταξύ των συστηματικών δεικτών φλεγμονής και ιστικής βλάβης και διακρίνεται από υψηλή ευαισθησία.

Η CRP αναλυτικότερα ανήκει στην οικογένεια των πενταξινών ή πενταξινών, και το μόριό της αποτελείται από 5 μη-γλυκοζυλιωμένες πολυπεπτιδικές υπομονάδες, συνδεδεμένες μη ομοιοπολικά σε μια δακτυλιοειδή διαμόρφωση με κυκλική συμμετρία²⁰. Κάθε υπομονάδα έχει μοριακό βάρος 23.027 Da και περιέχει 206 αμινοξέα. Εκτός από ομοιότητες παρατηρούνται και σημαντικές διαφορές στο μόριο της CRP μεταξύ των διαφορετικών ειδών, οι οποίες αφορούν: στη γλυκοζυλίωση του, στην ιδιότητα ενεργοποίησης του συμπληρώματος και στη ρύθμιση της σύνθεσής της. Το γονίδιο της εδράζεται στο πρώτο χρωμόσωμα και παρουσιάζει αρκετούς πολυμορφισμούς, ενώ για το ίδιο το μόριο της πρωτεΐνης δεν έχουν περιγραφεί πολυμορφισμοί.

Η ανθρώπινη CRP είναι μία Ca^{+2} -εξαρτώμενη πρωτεΐνη, η οποία δύναται να συνδέεται τόσο με αυτόλογους όσο και με εξωτερικούς συνδέτες, όπως για παράδειγμα κατεστραμμένες κυτταρικές μεμβράνες, λιποπρωτεΐνες του πλάσματος, μικρά πυρηνικά σωματίδια ριβονουκλεοπρωτεΐνης, αποπτωτικά κύτταρα, συστατικά μικροοργανισμών, γλυκάνες και φωσφολιπίδια.²¹ Ακολουθώντας το σύμπλεγμα CRP-συνδέτης αναγνωρίζεται από την πρωτεΐνη C1q και ενεργοποιείται η κλασσική οδός του συμπληρώματος, μέσω της διαμεσολήψης της C3 και των υπολοίπων πρωτεϊνών με αποτέλεσμα τον τελικό σχηματισμό του συμπλέγματος

λύσης της κυτταρικής μεμβράνης, C5-C9.²² Παράλληλα, το σύμπλεγμα CRP-συνδέτης δύναται να ενεργοποιήσει περαιτέρω συνδέσεις μέσω του παράγοντα Η και έτσι να πυροδοτήσει εναλλακτικά μονοπάτια ενίσχυσης της φλεγμονής μέσω συμμετοχής των C5 κονβερτασών.²³ Η δράση της CRP δεν περιορίζεται στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος αλλά επίσης συσχετίζεται με την ενίσχυση της οφονοποίησης και της φαγοκυττάρωσης των αποπτωτικών κυττάρων από τα μακροφάγα μέσω Ca^{+2} -εξαρτώμενου μηχανισμού.²⁴

Η CRP παράγεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα,²⁵ αν και έχουν προταθεί και άλλοι τόποι σύνθεσης και έκκρισής της,²⁶⁻²⁸ στοιχείο που της προσδίδει πέραν των γνωστών συστηματικών δράσεων της και ενδεχόμενες τοπικές ιδιότητες σε συγκεκριμένα μικροπεριβάλλοντα. Η ιντερλευκίνη-6 αποτελεί το κύριο ερέθισμα για την παραγωγή της CRP, ωστόσο σε αυτό δύναται συμβάλλουν και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-1.²⁹ Κατά την διάρκεια της οξείας φάσης της φλεγμονής, τα επίπεδα της CRP, αυξάνονται ταχέως εντός 2 ωρών αγγίζοντας τη μέγιστη τιμή στις 48 ώρες. Μετά την απόκριση της οξείας φάσης της φλεγμονής τα επίπεδα της CRP βαίνουν μειούμενα με χρόνο ημιζωής 18 ωρών. Η CRP αποτελεί, λόγω του σταθερού χρόνου ημίσειας ζωής, πίο ευαίσθητο δείκτη της απάντησης της οξείας φάσης από την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ).²¹ Πίο συγκεκριμένα τις πρώτες 24 ώρες η ΤΚΕ ενδέχεται να είναι φυσιολογική και η CRP αυξημένη. Η CRP επίσης επιστρέφει ταχύτερα εντός των φυσιολογικών ορίων συγκριτικά με την ΤΚΕ, και κατά συνέπεια μπορεί αξιοποιηθεί ως δείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Τέλος, υπάρχουν διάφορες εργαστηριακές μέθοδοι προσδιορισμού της CRP όπως: η ELISA, η ταχεία ανοσοδιάχυση και η οπτική συγκόλληση. Επίσης τα τελευταία έτη κυκλοφορεί μία δοκιμασία υψηλής ευαισθησίας γνωστή και ως high sensitivity CRP (hsCRP) η οποία ανιχνεύει και μετρά τα επίπεδά της με τη χρήση νεφελομετρίας.

4.1 Η CRP ως βιοδείκτης στο ισχαιμικό ΑΕΕ

Παρά την ανακάλυψη της CRP το 1930, οι πρώτες βιβλιογραφικές αναφορές συσχετισμού της με την αθηροθρόμβωση χρονολογούνται το 1943 από τον Gunnar Lofstrom στη Στοκχόλμη³⁰ και ακολούθως το 1950 όταν σε μία σειρά περιστατικών χρησιμοποιήθηκε η CRP ως διαγνωστικό εργαλείο για την εκδήλωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου προτού ακόμα καθιερωθεί η χρήση της τροπονίνης και της κρεατινικής κινάσης.³¹ Και σε άλλες μελέτες της δεκαετίας του '90, η CRP συσχετίστηκε με την αθηροθρόμβωση και τη στεφανιαία νόσο, ωστόσο μειονέκτημα για την εξαγωγή συμπερασμάτων προγνωστικού χαρακτήρα αποτέλεσε το γεγονός ότι αυτές αφορούσαν κυρίως σε πληθυσμούς ασθενών με πολυπληθούς παράγοντες

αγγειακού κινδύνου.³² Εξάλλου είναι γνωστό ότι η CRP ανιχνεύεται αυξημένη στον ορό μεταξύ καπνιστών,³³⁻³⁴ παχύσαρκων (δείκτης μάζας σώματος >130% του ιδανικού), ατόμων με διαταραχές της ινωδόλυσης αιλά και υποκλινική αθηροσκλήρυνση.³⁵⁻³⁶

Σε μια προοπτική μελέτη του 1997 στην οποία μελετήθηκαν υγιείς άντρες προσεγγίστηκε καλύτερα ο προγνωστικός ρόλος της CRP στην εκτίμηση του αγγειακού κινδύνου τόσο μεταξύ υγιών μη καπνιστών, όσο και μεταξύ υγιών χωρίς λοιπούς παράγοντες κινδύνου.³⁷ Άλλα συμπεράσματα που προέκυψαν από την ίδια μελέτη αφορούσαν στο συσχετισμό της συγκέντρωσης της CRP με τον κίνδυνο εκδήλωσης περιφερικής αρτηριακής νόσου και αιφνίδιου θανάτου.³⁸⁻⁴¹ Ένα χρόνο αργότερα δημοσιεύτηκε μια προοπτική μελέτη υγιών γυναικών⁴²⁻⁴³ η οποία επαλήθευσε τον ρόλο της συγκέντρωσης της CRP ως προγνωστικού δείκτη για την εκδήλωση αθηροθρομβωτικού ΑΕΕ. Ακολούθησαν πολλές μελέτες οι οποίες εστίασαν στην ανάδειξη του ρόλου των στατινών στην πρωτογενή πρόληψη του ΙΑΕΕ μέσω περιορισμού της φλεγμονής, αξιολογώντας τη μείωση των επιπέδων της CRP. Μάλιστα διαπιστώθηκε ότι η μεγαλύτερη ωφέλεια από τη χρήση των στατινών παρουσίαζαν οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα CRP, ανεξαρτήτως της απόλυτης τιμής της LDL (low density lipoprotein).⁴⁴⁻⁴⁵

Το 2001 επιβεβαιώνεται ο ρόλος των στατινών στην πρωτογενή πρόληψη των ΙΑΕΕ μέσα από την μελέτη Air Force /Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/ TexCAPS).⁴⁶ Αναλυτικότερα παρατηρήθηκε μείωση του αγγειακού κινδύνου μεταξύ υγιών ατόμων με χαμηλά επίπεδα LDL αλλά αυξημένη CRP μετά από συστηματική λήψη στατινών. Η μελέτη JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) εδράωσε περαιτέρω το ρόλο των στατινών και ειδικότερα της ροσουβαστατίνης, στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.⁴⁷ Και εδώ ο πληθυσμός παρακολούθησης της μελέτης αφορούσε σε άτομα με υψηλή CRP και χαμηλή LDL.

Το γεγονός ότι τα επίπεδα μέτρησης της CRP ανευρίσκονταν συχνά κάτω από το ανιχνεύσιμο όριο των καθιερωμένων τιμών της, δηλαδή από 5 έως 10mg/L, ώθησε τους ερευνητές στην ανάπτυξη μιας υψηλής ευαισθησίας μεθόδου μέτρησης της CRP, γνωστή σήμερα και ως hsCRP (high sensitivity CRP).⁴⁸⁻⁵¹ Από το 2003 η hsCRP έχει ενσωματωθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες της AHA και της CDC, ως ένας επιπρόσθετος προγνωστικός παράγοντας αγγειακού κινδύνου.⁵² Αναλυτικότερα έχουν διαμορφωθεί τρεις ομάδες κινδύνου σε αντιστοιχία με τα επίπεδα της CRP: χαμηλός κίνδυνος όταν η CRP<1.0mg/L, μέσος κίνδυνος όταν η CRP 1.0 – 3.0mg/L και υψηλός κίνδυνος όταν η CRP>3.0mg/L. Η ευρεία εφαρμογή της δοκιμασίας μέτρησης της hsCRP συνέβαλε στην διεξαγωγή πολλών μελετών συσχετισμού της με την πρόγνωση και την αιτιοπαθογένεια των ΑΕΕ ή με τον όγκο του εμφράκτου.

Η συμβολή της CRP στην παθογένεση και τις επιπλοκές του αθηρώματος φαίνεται ότι στηρίζεται στην εκλεκτική πρόσδεσή της με τις LDL και κυρίως με τις οξειδωμένες και τις ενζυμικά τροποποιημένες μορφές τους, πάνω στις αθηρωματικές πλάκες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να παρεισφρύει εντός των πλάκων και να πυροδοτεί περαιτέρω τους μηχανισμούς της φλεγμονής, μέσω των προφλεγμονωδών ιδιοτήτων της.⁵³⁻⁶¹ Σε ό,τι αφορά στην επίδρασή της CRP στους μηχανισμούς πήξης και της θρομβογένεσης, εκτιμάται ότι τα υψηλά επίπεδά της ευοδώνουν τη διαμόρφωση μίας προθρομβωτικής κατάστασης. Πιο συγκεκριμένα η CRP ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα τα οποία με τη σειρά τους ευνοούν τη σύνθεση του ιστικού παράγοντα- μίας γλυκοπρωτεΐνης η οποία εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα-, η οποία τελικώς πυροδοτεί την εξωγενή οδό της πήξης.⁶²⁻⁶³

Μέσα από διάφορες προοπτικές κυρίως μελέτες σε υγιείς πληθυσμούς, η αυξημένη συγκέντρωση της CRP συσχετίστηκε θετικά με τον κίνδυνο εκδήλωσης: πρωτοεμφανιζόμενου ΙΑΕΕ ανεξαρτήτως αιτιολογίας,^{37,42} ΑΕΕ εμβολικής αιτιολογίας σε άνδρες,⁶⁴ ΑΕΕ (συμπεριλαμβανομένου και θανατηφόρου ΑΕΕ) αλλά και ΠΙΕ (Παροδικού Ισχαιμικού Επεισοδίου) σε ηλικιωμένους ασθενείς.⁶⁵⁻⁶⁶ Ανάλογα αποτελέσματα παρουσίασε άλλη προοπτική, κινέζικη μελέτη συνολικά 90.517 συμμετεχόντων, χωρίς ιστορικό ΑΕΕ ή εμφράγματος του μυοκαρδίου⁶⁷ η οποία συσχέτισε την υψηλή συγκέντρωση της CRP με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΙΑΕΕ, κυρίως μη θανατηφόρου, μεταξύ ανδρών και υπερτασικών ασθενών. Επίσης σειρά μελετών σε ασθενείς που είχαν υποστεί ήδη ένα ΙΑΕΕ, ανέδειξε την CRP ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα τόσο επιβίωσης όσο και εκδήλωσης μη θανατηφόρων υποτροπιάζόντων επεισοδίων.⁶⁸⁻⁶⁹ Επίσης, επισημάνθηκε ότι η συνύπαρξη αυξημένης συγκέντρωσης της CRP με έτερο παράγοντα κινδύνου αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο οξέος ΙΑΕΕ.⁷⁰

Η ακριβής χρονική στιγμή προσδιορισμού των επιπέδων της CRP έτσι ώστε να επιτυγχάνεται η βέλτιστη προγνωστική αξία μετά την εκδήλωση του ΙΑΕΕ δεν έχει σαφώς προσδιοριστεί.⁷¹⁻⁷² Κάποιες μελέτες εκτιμούν ότι η αύξηση των επιπέδων της CRP κατά την πολύ πρωίμη φάση του οξέος ΙΑΕΕ -εντός δηλαδή των πρώτων 12ωρών- αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα πτωχής έκβασης κατά τους πρώτους 3 μήνες από την εκδήλωση του επεισοδίου.⁷³ Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η αύξηση της CRP στις 12-24 ώρες από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων συσχετίζεται επίσης με κακή πρόγνωση.⁷⁴ Ωστόσο άλλη μελέτη σε ηλικιωμένους ασθενείς έδειξε ότι η αυξημένη συγκέντρωση της CRP συνδέεται με κακή πρόγνωση στην περίπτωση μόνο που συνυπάρχουν υψηλά επίπεδα της IL-6.⁷⁵ Το τελευταίο εύρημα θα μπορούσε να ερμηνευτεί από το γεγονός ότι τα επίπεδα της IL-6 αποτελούν πιο άμεσο δείκτης οξείας ιστικής βλάβης και τα επίπεδα της CRP αντανakλούν το βαθμό έκφρασής της.⁷⁶

Σε άλλη μελέτη παρακολούθησης 293 ασθενών με γνωστή κοιλιακή μαρμαρυγή,⁷⁷ φάνηκε ότι τα υψηλά επίπεδα της CRP σχετίζονται, ανεξάρτητα από συνυπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου, με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από κάθε αιτία, συμπεριλαμβανομένης και καρδιαγγειακής αιτιολογίας. Επιπλέον στην ίδια μελέτη ενσωματώθηκε η CRP ως επιπρόσθετη παράμετρος στο άθροισμα του CHADS₂, βελτιώνοντας έτσι την προγνωστική αξία του τελευταίου σχετικά με τη θνησιμότητα ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή.

Ο σχεδιασμός άλλων μελετών εστίασε στην προγνωστική αξία της CRP αναφορικά με συγκεκριμένους υποτύπους σύμφωνα με τη διεθνή ταξινόμηση των ΙΑΕΕ. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη LIMITS⁷⁸ η οποία συμπεριέλαβε 1244 ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό κενοχωριωδών εμφράκτων έδειξε ότι η υψηλή CRP συσχετίζεται θετικά με τον κίνδυνο εκδήλωσης υποτροπιάζοντος ΑΕΕ και άλλων μείζονων αγγειακών συμβαμάτων. Σε άλλη μελέτη στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με ενδοκράνια απόφραξη,⁷⁹ η CRP αναδείχθηκε επίσης ως προγνωστικός παράγοντας για την εκδήλωση υποτροπιάζοντων επεισοδίων. Παράλληλα επισημάνθηκε ότι η μέτρηση της CRP μήνες μετά το ΙΑΕΕ ενδέχεται να συσχετίζεται με το βαθμό της υποκείμενης αθηρωματικής νόσου. Τέλος σε έτερη μελέτη παρακολούθησης ασθενών με ΙΑΕΕ οποιασδήποτε αιτιολογίας, η μέτρηση CRP εντός των πρώτων 72 ωρών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου μέσα στα επόμενα 5 έτη.⁸⁰

Άλλες σειρές μελετών αξιολόγησαν τη μέτρηση της CRP ως συμπληρωματικό διαγνωστικό εργαλείο για την ένταξη ενός ΙΑΕΕ σε κάποιοι από τους επιμέρους υποτύπους, σύμφωνα με τα κριτήρια της μελέτης TOAST. Ειδικότερα διαπιστώθηκε ότι υψηλότερες τιμές της CRP ανευρίσκονται κυρίως στα ΙΑΕΕ καρδιοεμβολικής αιτιολογίας και έπονται τα αθηροθρομβωτικής αιτιολογίας, ενώ αντιθέτως οι χαμηλότερες τιμές CRP παρατηρήθηκαν σε ΙΑΕΕ που αποδίδονται σε νόσο μικρών αγγείων (κενοχωριώδη έμφρακτα).⁸¹⁻⁸⁵

Σε μελέτη 151 διαδοχικών ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ενδοφλέβια θρομβόλυση μετά από οξύ ΙΑΕΕ, αξιολογήθηκε η προγνωστική αξία της CRP στον καθορισμό της κλινικής έκβασής τους. Ειδικότερα προέκυψε θετική συσχέτιση των επιπέδων CRP πριν τη χορήγηση αλτεπλάσης, με τον κίνδυνο θανάτου εντός διαστήματος τριών μηνών, ανεξαρτήτως από την τυχόν επίτευξη πρώιμης επανακαναλοποίησης του αγγείου.⁸⁶ Άλλη ομάδα μελετών επιχείρησε να συσχετίσει τη συγκέντρωση της CRP με τον όγκο του ισχαιμικού εμφράκτου. Για μια ακόμη φορά διαπιστώθηκε συσχέτιση των υψηλών επιπέδων της CRP με μεγάλου μεγέθους έμφρακτα⁸⁷⁻⁸⁸ κυρίως φλοιώδους εντόπισης.⁸⁹⁻⁹⁰

Τελευταία έχει μελετηθεί η ενδεχόμενη συμβολή της CRP και άλλων δεικτών φλεγμονής στην πρώιμη ανίχνευση ασθενών με επαπειλούμενο κίνδυνο λοίμωξης, μετά από ΑΕΕ, με σκοπό να τεθούν πρώιμα σε αντιμικροβιακή θεραπεία. Μέσα από μελέτες,

όπως η τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη Mannheim Infection in Stroke Study (MISS) σημειώνονται θετικά αποτελέσματα από την προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας, και συγκεκριμένα από τον συνδυασμό πενικιλίνης ευρέως φάσματος (Mezlocillin) με σουλβακτάμη.⁹¹ Άλλες μελέτες επαληθεύουν την προγνωστική δυνατότητα των επιπέδων της IL-6 και της CRP στην εκδήλωση λοίμωξης εντός των 3 πρώτων ημερών μετά από ΙΑΕΕ.⁹²⁻⁹³ Ανάλογη μελέτη αναδεικνύει την IL-10, τη CRP και την NIHSS εισόδου ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για την πυροδότηση λοιμώξεων μετά από ΙΑΕΕ.⁹⁴

4.2 Η CRP ως βιοδείκτης στο αιμορραγικό ΑΕΕ

Η χρησιμότητα μέτρησης της CRP μεταξύ ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (ΕΑ) και η ενδεχόμενη συμβολή της στην εξαγωγή κλινικών συμπερασμάτων, δεν έχει σαφώς προσδιοριστεί καθώς τα υπάρχοντα δεδομένα παραμένουν περιορισμένα. Ειδικότερα έχουν διεξαχθεί μελέτες όπως η προαναφερθείσα κινεζική, προοπτική μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 90.517 συμμετέχοντες με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 49 μηνών. Στο ανωτέρω χρονικό διάστημα καταγράφηκαν 383 περιπτώσεις ΕΑ και 40 περιπτώσεις υπαραχνοειδούς αιμορραγίας (ΥΑ), χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί συσχέτιση του κινδύνου εκδήλωσης ΕΑ ή ΥΑ με την ανεύρεση υψηλών επιπέδων hsCRP.⁶⁶

Εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες μπορούν να παρατηρηθούν σε υγιείς ηλικιωμένους, τόσο σε ασθενείς με ισχαιμικά ΑΕΕ όσο και σε ασθενείς με ΕΑ μεταξύ των οποίων και άτομα με αμυλοειδική αγγειοπάθεια. Σε προοπτική μελέτη 431 ασθενών χωρίς γνωστό ιστορικό αγγειακής νόσου, διαπιστώθηκαν σε μαγνητική τομογραφία 65 περιπτώσεις εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών, λοβώδους ή εν τω βάθει εντόπισης. Στα παραπάνω άτομα ανευρέθηκαν επίσης αυξημένα επίπεδα CRP, IL-6 και IL-18 ανεξαρτήτως από τη συνύπαρξη: καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, περιοχών με αυξημένης έντασης σήμα στην λευκή ουσία και σιωπηλών κενοχωριωδών εμφράκτων.⁸⁴ Κατά συνέπεια τα αποτελέσματα αυτά εισάγουν την υπόθεση ανάπτυξης μίας παθογενετικής σχέσης μεταξύ του μηχανισμού φλεγμονής και της εκδήλωσης μικροαιμορραγιών.⁹⁵⁻⁹⁶

Σε άλλες προοπτικές μελέτες όπως οι ιαπωνικές Hisayama Study και CIRCSC (Circulatory Risk in Communities Study) δεν προκύπτουν συσχετίσεις ανάμεσα στα επίπεδα της hsCRP και του κινδύνου εκδήλωσης ΑΑΕΕ.^{69,97} Τέλος, αναμένονται προσεχώς τα αποτελέσματα μίας πολυκεντρικής, προοπτικής μελέτης, συνολικά 1020 ασθενών με ΕΑ, η οποία εστιάζει στην αξιολόγηση ποικίλων βιοδεικτών -συμπεριλαμβανομένης και της CRP- στην άμεση και μακροπρόθεσμη πρόγνωση των ασθενών, όπως αυτή αποτυπώνεται σε κλίμακες αναπηρίας όπως η modified Rankin Scale και η Barthel Index.⁹⁸

Συμπεράσματα

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτει σαφώς ότι οι φλεγμονώδεις μηχανισμοί εμπλέκονται στην παθογένεση του ΑΕΕ και χαρακτηρίζονται από μία δυναμική ισορροπία. Ειδικότερα η πρόκληση φλεγμονής κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ ευθύνεται για την καταστροφή των ιστών ενώ ο ρόλος της κατά την υποξεία φάση του ΑΕΕ συμβάλλει στην αναχαίτιση της ανεξέλεγκτης βλάβης και την ενίσχυση της πλαστικότητας των νευρικών κυττάρων και της νευροαγγείωσης.

Πληιάδα μελετών έχει εστιάσει το ενδιαφέρον της στον πιθανό συσχετισμό των ΑΕΕ -κυρίως των ισχαιμικών με τους επιμέρους υποτύπους τους- με τη μεταβολή της συγκέντρωσης διάφορων δεικτών φλεγμονής, μεταξύ των οποίων και της CRP. Από τα μέχρι τώρα αποτελέσματα καταδεικνύεται μίας σαφής συσχέτιση του κινδύνου εκδήλωσης ΙΑΕΕ με την ανεύρεση υψηλών επιπέδων συγκέντρωσης CRP. Η απλή, ευρέως διαδεδομένη και χαμηλού κόστους διαδικασία λήψης και μέτρησης της CRP αλλά και της hsCRP, της προσδίδει ξεχωριστή θέση από πλευράς κλινικής χρησιμότητας, ανάμεσα στους προτεινόμενους βιοδείκτες των ΑΕΕ.

Σε ό,τι αφορά στη διαχείριση ασθενών με οξύ ΑΕΕ, στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, φαίνεται ότι η μελλοντική καθιέρωση της μέτρησης των δεικτών φλεγμονής -ειδικά της CRP- ως εξέταση ρουτίνας, δύναται να προσθέσει ένα ακόμη πολύτιμο εργαλείο στη σύγχρονη διαγνωστική προσέγγιση και πρόγνωση αλλά και να εμπλουτίσει τον υπάρχοντα αλγόριθμο ενεργειών για ασθενείς με πιθανό ΑΕΕ. Άλλα γενικότερα πεδία στα οποία δύναται να συνεισφέρουν μελλοντικά οι συστηματικοί δείκτες φλεγμονής είναι: η πρώιμη διάκριση του τύπου και του υποτύπου του ΑΕΕ, η επιλογή ασθενών υψηλού κινδύνου, η πρόβλεψη της ανταπόκρισης μετά από διενέργεια ενδοφλέβιας θρομβόλυσης και η πρωτογενής/δευτερογενής πρόληψη των ΑΕΕ.

Συνοψίζοντας, η μέτρηση των δεικτών φλεγμονής μπορεί να αξιοποιηθεί τόσο στη διαφορική διάγνωση μεταξύ των επιμέρους υποτύπων των ΙΑΕΕ και των «μιμητών» τους αλλά και στην πρόγνωση της λειτουργικής έκβασης των ασθενών. Επίσης πρόσφατα εφαρμόζονται και αξιολογούνται φαρμακευτικές θεραπείες με «αντιφλεγμονώδη» δράση, των οποίων τα αποτελέσματα αναμένονται. Ωστόσο σε κάθε περίπτωση χρειάζονται περισσότερες προοπτικές μελέτες οι οποίες θα επιτρέψουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τη χρήση των δεικτών φλεγμονής στην καθημερινή, κλινική πράξη. Παράλληλα, περισσότερες μελέτες απαιτούνται και για την εξακρίβωση της ύπαρξης συσχετισμού της CRP ή άλλων δεικτών φλεγμονής με τον κίνδυνο εκδήλωσης ΑΑΕΕ καθώς από τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν προκύπτει σαφώς κάτι τέτοιο.

Βιβλιογραφία

1. WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular Disorders. Recommendations on stroke prevention diagnosis and therapy. *Stroke* 1989; 20: 1407-1431.
2. Towfighi A, Saver JL. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke* 2011; 42: 2351-2355.
3. World Health Organization. World Health Report 2002. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002.
4. Hankey G, Warlow C. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999; 354:1457-1463.
5. Menezes R, Ali C, Toutirais O, Le Mauff B, Defer G, Dirnagl U, Vivien D, Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2011;10:471-80.
6. Wang J, Dore S. Inflammation after intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27:894-908.
7. Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol.* 2007; 184:53-68.
8. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2006; 5:53-63.
9. DelZoppo Stroke and neurovascular protection. *N Engl J Med.* 2006; 354: 553-555.
10. Borgens RB, Liu-Snyder P. Understanding secondary injury. *Q Rev Biol.* 2012; 87: 89-127.
11. Doll DN, Barr TL, Simpkins JW. Cytokines: their role in stroke and potential use as biomarker and therapeutic targets. *Aging Dis.* 2014; 5:294-306.
12. Qiu J, Nishimura M, Wang Y, et al. Early release of HMGB-1 from neurons after the onset of brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008; 28:927-938.
13. Kleinig TJ, Vink R. Suppression of inflammation in ischemic and hemorrhagic stroke: therapeutic options. *Curr Opin Neurol.* 2009;22:294-301.
14. Zhou Y, Wang Y, Wang J, Anne Stetler R, Yang QW. Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation. *Prog. Neurobiol.* 2014;115:25-44.
15. Gao, Z, Wang, J, Thiex, R, Rogove, A.D., Heppner, F.L., Tsirka, S.E., Microglial activation and intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir.* 2008; Suppl. 105: 51-53.
16. Muir KW, Tyrrell P, Sattar N, Warburton E. Inflammation and ischaemic stroke. *Curr Opin Neurol.* 2007; 20:334-342.
17. Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2005;6:1045-56.

18. Linden GJ, McClean K, Young I, Evans A, Kee F. Persistently raised c-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2008; 35:741-47.
19. Tillet WS, Francis T. Serologic reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med*. 1930; 52: 561-71.
20. Osmand AP, Friedenson B, Gewurz H, Painter RH, Hofmann T, Shelton E. Characterisation of C-reactive protein and the complement subcomponent Clt as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry (pentraxins). *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 739-43.
21. Hirschfield GM, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *QJM* 2003; 96: 793-807.
22. Siegel J, Rent R, Gewurz H. Interactions of C-reactive protein with the complement system. III. Complement-dependent passive hemolysis initiated by CRP. *J Exp Med* 1975; 142: 1065-77.
23. Mold C, Gewurz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999; 42: 23-30.
24. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly if the terminal complement components, and sustains an anti-inflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000; 192: 1353-63.
25. Hurlimann J, Thorbecke G, Hochwald G. The liver as the site of C-reactive protein formation. *J Exp Med* 1966;123:365-78.
26. Murphy TM, Baum LL, Beaman KD. Extrahepatic transcription of human C-reactive protein. *J Exp Med* 1991; 173:495-8.
27. Gould JM, Weiser JN. Expression of C-reactive protein in the human respiratory tract. *Infect Immun*. 2001; 69:1747-54.
28. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 158:1039-51.
29. Mackiewicz A, Speroff T, Ganapathi MK, Kushner I. Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines. *J Immunol* 1991;146:3032-7.
30. Löfström G. Nonspecific capsular swelling in pneumococci: a serologic and clinical study. *Acta Med Scand Suppl* 1943;141:3-98.
31. Kroop I, Shackman N. Levels of C-reactive protein as a measure of acute myocardial infarction. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954;86:95-7.
32. Ridker PM. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem*. 2009; 55:209-15.
33. Das I. Raised C-reactive protein levels in serum from smokers. *Clin Chim Acta*. 1985;153:9-13.
34. Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse, or both? *Circulation* 1998;97:2000-2002.
35. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovil EG, Cushman M, Corneli ES, Kuller LH. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:2167-2176.
36. Kuller LH, Tracy RP. The role of inflammation in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:901.
37. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
38. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-11.
39. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97:425-8.
40. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002;105: 2595-9.
41. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-5.
42. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-3.
43. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
44. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98:839-44.
45. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin

- on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100:230–5.
46. Gotto AM. Establishing the benefit of statins in low-to-moderate risk primary prevention: the Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/Tex CAPS). *Atheroscler Suppl.* 2007; 8(2):3-8.
 47. Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292–7.
 48. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *ClinChem* 2003;49:1258– 71.
 49. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, Rifai N. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *ClinChem* 2001; 47:418 –25.
 50. Ledue TB, Rifai N. High sensitivity immunoassays for C-reactive protein: promises and pitfalls. *ClinChem Lab Med* 2001;39:1171– 6.
 51. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *ClinChem* 2001;47:444 –50.
 52. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499 –511.
 53. Bisoendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, Zwaginga JJ, van den Bogaard B, Reitsma PH, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res* 2005;96:714–6.
 54. Birjmohun RS, Bisoendial RJ, van Leuven SI, Ackermans M, Zwinderman A, Kastelein JJ, et al. A single bolus infusion of C-reactive protein increases gluconeogenesis and plasma glucose concentration in humans. *Metabolism* 2007;56: 1576–82.
 55. de Beer FC, Soutar AK, Baltz ML, Trayner I, Feinstein A, Pepys MB. Low density and very low density lipoproteins are selectively bound by aggregated C-reactive protein. *J Exp Med* 1982; 156:230–42.
 56. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis. Binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *ArteriosclerThrombVascBiol* 1999; 19:2348–54.
 57. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Froehlich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *ArteriosclerThrombVascBiol* 1998; 18:1386–92.
 58. Zhang YX, Cliff WJ, Schoeffer GI, Higgins G. Coronary C reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 145:375–9.
 59. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981; 1:653-7.
 60. Pepys MB. C-reactive protein, amyloidosis and the acute phase response. The Goulstonian Lecture. In: Sarner M, ed. *Advanced Medicine*. Tunbridge Wells, Pitman Books, 1982:208–30.
 61. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HWM, Verheugt FWA, Wolbink G-J, Hack CE. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. More than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100:96–102.
 62. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82:513-20.
 63. Vila N, Reverter J.C, Yague J, and Chamorro A. Interaction between Interleukin-6 and the Natural Anticoagulant System in Acute Stroke. *Journal of Interferon & Cytokine Research* 2004; 20: 325-329.
 64. Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, Sakkinen P, Popper JS, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men. *Circulation* 2003;107:2016-20.
 65. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D’Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001;32:2575-9.
 66. Gussekloo J, Schaap MC, Frölich M, Blauw GJ, Westendorp RG. C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2000; 20:1047-51.
 67. Liu Y, Wang J, Zhang L, Wang C, Wu J, Zhou Y, Gao X, Wang A, Wu S, Zhao X. Relationship between C-reactive protein and stroke: a large prospective community based study. *PLoS One* 2014; 9:e107017.
 68. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-Reactive protein and Outcome After Ischemic Stroke. *Stroke* 1999; 30: 981-85.

69. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke* 2001; 32:917-24.
70. Wakugawa Y, Kiyohara Y, Tanizaki Y, Kubo M, Ninomiya T, Hata J et al. C-Reactive Protein and Risk of First-Ever Ischemic and Hemorrhagic Stroke in a General Japanese Population (The Hisayama Study). *Stroke* 2006; 37: 27-32.
71. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32:133-8.
72. Emsley HC, Smith CJ, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, Hallenbeck JM, del Zoppo GJ, Rothwell NJ, Tyrrell PJ, Hopkins SJ. An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis. *J Neuroimmunol* 2003; 139:93-101.
73. den Hertog HM, van Rossum JA, van der Worp HB, van Gemert HM, de Jonge R et al. C-reactive protein in the very early phase of acute ischemic stroke: association with poor outcome and death. *J Neurol* 2009; 256:2003-8.
74. Winbeck K, Poppert H, Etgen T et al. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33:2459-2464.
75. Silvestri A, Vitale C, Ferretti F, Onorati D, Fini M, Rosano GM. Inflammatory markers and elderly patients with stroke. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1586-7.
76. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012; 367:1310-1320.
77. Hermida J, Lopez FL, Montes R, Matsushita K, Astor BC, Alonso A. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein to predict mortality in patients with atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study). *Am J Cardiol*. 2012; 109:95-9.
78. Elkind MS, Luna JM, McClure LA, Zhang Y, Coffey CS, Roldan A, Del Brutto OH, Pretell EJ, Pettigrew LC, Meyer BC, Tapia J, White C, Benavente OR; LIMITS Investigators. C-reactive protein as a prognostic marker after lacunar stroke: levels of inflammatory markers in the treatment of stroke study. *Stroke* 2014; 45:707-16.
79. Arenillas JF, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Chacón P, Montaner J, Rovira A, Ibarra B, Quintana M. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke* 2003; 34:2463-8.
80. Elkind MSV, Tai W, Coates K, Paik MC, Sacco RL. Lipoprotein-associated phospholipase A2, C-reactive protein, and outcome after ischemic stroke. *Arch Int Med*. 2006; 166:2073-2080.
81. Liu LB, Li M, Zhuo WY, Zhang YS, Xu AD, Xu AD. The role of hs-CRP, D-dimer and fibrinogen in differentiating etiological subtypes of ischemic stroke. *PLoS One*. 2015; 10(2):e0118301.
82. Eikelboom JW, Hankey GJ, Baker RI, McQuillan A, Thom J, Staton J, et al. C-reactive protein in ischemic stroke and its etiologic subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003; 12: 74-81.
83. Luo Y, Wang Z, Li J, Xu Y. Serum CRP concentrations and severity of ischemic stroke subtypes. *Can J Neurol Sci*. 2012; 39: 69-73.
84. Ladevall C, Jood K, Blomstrand C, Nilsson S, Jern C, Ladevall P, et al. Serum C-reactive protein concentration and genotype in relation to ischemic stroke subtype. *Stroke* 2006; 37: 2018-2023.
85. Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E. et al. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke* 2005; 36:1316-29.
86. Montaner J, Fernandez-Cadenas I, Molina CA, Ribó M, Huertas R, Rosell A, Penalba A, Ortega L, Chacón P, Alvarez-Sabin J. Poststroke C-reactive protein is a powerful prognostic tool among candidates for thrombolysis. *Stroke* 2006; 37:1205-10.
87. Kara H, Akinci M, Degirmenci S, Bayir A, Ak A, Nayman A, Unlu A, Akyurek F, Sivri M. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-related phospholipase A2, and acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10:1451-7.
88. Audebert HJ, Rott MM, Eck T, Haberl RL. Systemic inflammatory response depends on initial stroke severity but is attenuated by successful thrombolysis. *Stroke* 2004; 35:2128-33.
89. Iyigün I, Bakirci Y. Plasma concentrations of C-reactive protein and fibrinogen in ischaemic stroke. *J Int Med Res*. 2002; 30:591-6.
90. Smith CJ, Emsley HC, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, del Zoppo GJ, Hallenbeck JM, Rothwell NJ, Hopkins SJ, Tyrrell PJ. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurol*. 2004; 4:2.
91. Schwarz S, Al-Shajlawi F, Sick C, Meairs S, Hennerici MG. Effects of prophylactic antibiotic therapy with mezlocillin plus sulbactam on the incidence and height of fever after severe acute ischemic stroke: the Mannheim infection in stroke study (MISS). *Stroke* 2008; 39:1220-7.
92. Kwan J, Horsfield G, Bryant T, Gawne-Cain M, Durward G, Byrne CD, et al. IL-6 is a predictive

- biomarker for stroke associated infection and future mortality in the elderly after an ischemic stroke. *Exp Gerontol*. 2013;48:960–5.
93. Fluri F, Morgenthaler NG, Mueller B, Christ-Crain M, Katan M. Copeptin, procalcitonin and routine inflammatory markers-predictors of infection after stroke. *PLoS One*. 2012;7:e48309.
94. Worthmann H, Tryc AB, Dirks M, Schuppner R, Brand K, Klawonn F, Lichtinghagen R, Weissenborn K. Lipopolysaccharide binding protein interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acuter ischemic stroke patients with post-stroke infection. *J Neuroinflammation* 2015;12:13.
95. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, Furukado S, Sakaguchi M, et al. Relations of blood inflammatory marker levels with cerebral microbleeds. *Stroke* 2011;42: 3202–3206.
96. Viswanathan A, Chabriat H. Cerebral microhemorrhage. *Stroke*. 2006; 37:550-5.
97. Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Ohira T, Cui R, Tanigawa T, Sankai T, Ishikawa Y, Sato S, Iso H. C-reactive protein levels and risk of stroke and its subtype in Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis*. 2011;217:187-93.
98. Kumar A, Kumar P, Misra S, Sagar R, Kathuria P, Vibha D, Vivekanandhan S, Garg A, Kaul B, Raghvan S, Gorthi SP et al. Biomarkers to enhance accuracy and precision of prediction of short-term and long-term outcome after spontaneous intracerebral haemorrhage: a study protocol for a prospective cohort study *BMC Neurol*. 2015; 15: 136.