

ATEROSCLEROSIS INTRACRANEAL
DE GRAN VASO:
PROGRESIÓN Y RECURRENCIA CLÍNICA

Tesis defendida por

JUAN F. ARENILLAS LARA

Para aspirar al

Grado de Doctor en Medicina y Cirugía

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

Año 2003

Einleitung.

Langsam und schmachtend.

2 Hoboen.

2 Klarinetten.
in A.

Englisch Horn.

3 Fagotte.

Violoncelli.

Kontrabässe.

The musical score is for the introduction of the piece 'A Nieves'. It features six staves: two for oboes, two for clarinets in A, one for English horn, three for bassoons, one for violoncelli, and one for double basses. The key signature has two flats (B-flat and E-flat), and the time signature is 6/8. The tempo and mood are 'Langsam und schmachtend'. The score shows the first few measures, with dynamics ranging from *pp* (pianissimo) to *p* (piano). The oboes, clarinets, and English horn play a melodic line, while the bassoons and violoncelli provide harmonic support.

A Nieves. A mis padres y hermanos

PREFACIO

Hace un tiempo, al realizar mis estudios de Medicina, me cautivó la complejidad organizativa del Sistema Nervioso, la estructura más fascinante de todas las que existen en el mundo que conocemos. Después, durante mi formación como neurólogo, quedé turbado para siempre al descubrir las enfermedades neurológicas, el inmenso caudal de sufrimiento humano que causan y las consecuencias devastadoras que tienen sobre la esencia misma de las personas. Dentro de ellas, las enfermedades vasculares del Sistema Nervioso constituyen una de las tragedias naturales más violentas que pueden cernirse sobre el hombre. De forma brusca, a veces fulminante, pueden acabar con la existencia humana, o bien privar al hombre de sus facultades más preciosas, e incluso despojarle de su misma esencia al arruinar la estructura de su personalidad. Cuando las conocí más de cerca, decidí que quería volcarme en su estudio, con la ilusión de poder contribuir algún día a aliviar el sufrimiento de los que las padecen. Esta Tesis recoge mis primeros pasos como investigador dedicado a la Patología Neurovascular.

Hasta hace pocas décadas existía el convencimiento de que nada podía hacerse por estos enfermos y de que todos nuestros esfuerzos serían inútiles. Sin embargo, gracias a la entrega de muchas personas hoy ya disponemos de tratamientos eficaces para el ictus, y vivimos en una época de continuo avance de conocimientos que nos permite soñar con que, algún día, llegaremos a curar a nuestros pacientes. A ellos, a los que padecen los ictus y soportan nuestra curiosidad científica, también va dedicada esta Tesis.

Deseo expresar mi total agradecimiento a las personas que, además de haber sido fundamentales en mi formación como neurólogo vascular, han dirigido esta Tesis y la han hecho posible: el Dr. José Álvarez-Sabín, el Dr. Carlos Molina y el Dr. Agustí Codina. El Dr. Álvarez me ha prestado su apoyo y confianza desde que me acogió, hace ya más de tres años, en la Unidad Neurovascular que dirige. Le agradezco su esfuerzo por desarrollar una Unidad cuyo objetivo es alcanzar la excelencia tanto en la asistencia como en la investigación, y por pensar que yo tenía cabida en ella. Le doy las gracias por su cercanía y por mantener viva siempre nuestra ilusión. El Dr. Molina me ayudó a tomar la decisión de dedicarme a la Patología Neurovascular, y sólo por este gesto le estaré agradecido siempre. Del Dr. Molina he aprendido muchas cosas, él me ha enseñado muchas más, y se ha preocupado de mi desarrollo tanto en la vertiente clínica como en la investigadora. Me enseñó todo lo que sé de Doppler transcraneal, entre otras cosas lo que es una estenosis intracraneal. Me animó a investigar en este campo, guió mis primeros pasos y me ayudó a madurar metodológicamente, haciendo posible todo lo que ha venido después, incluida esta Tesis.

También deseo expresar mi agradecimiento al resto de compañeros de la Unidad Neurovascular, por su continuo apoyo y estímulo. En especial al Dr. Joan Montaner, por haberme descubierto los procesos básicos que intervienen en la isquemia cerebral, por compartir conmigo la perplejidad ante el universo de lo pequeño, por acercarnos su gran capacidad de observación e interpretación de los fenómenos biológicos y por ser figura de referencia en mis inicios como neuroinvestigador. Pero también al Dr. Francesc Pujadas, que tanta Neurología me ha enseñado, a los Dres. Marc Ribó y Esteban Santamarina, a los que he visto crecer, a los Dres. Rafael Huertas y Jorge Mauriño, a los residentes en los que he visto nacer la pasión por la Patología Neurovascular, como los

Dres. Pilar Delgado y Francisco Purroy, y a los biólogos Ana Rosell e Israel Fernández-Cadenas. A Manuel Quintana le doy las gracias por su generosidad y entusiasmo y por enseñarme tanta Estadística. Me gustaría agradecer también a la Dra. Sonia Abilleira, un ser humano excepcional, su apoyo en mis comienzos.

Asimismo, deseo mostrar mi agradecimiento a la Dra. Pilar Chacón por su apoyo y comprensión, por su actitud abierta y por disfrutar tanto compartiendo su experiencia y sus conocimientos. Gracias también a Álex Rovira y a Bernardo Ibarra por su colaboración fundamental en la parte Neuroradiológica de los trabajos de la Tesis. Del mismo modo, jamás habría existido esta Tesis sin la gran ayuda de M^a Teresa Benito, Mercè Badía, Emy Edo y Anna Penalba, a las que estaré siempre agradecido.

Me gustaría mencionar al Dr. Llibert Padró, que me ha enseñado la parte más profunda, humana y filosófica de la Neurología. Mi gratitud a la enfermería de la Unidad de Ictus por su cariño y entrega. Y, por supuesto, gracias a los residentes de Neurología por enseñarme tantas cosas, entre otras a mantener siempre vivos el interés, la ilusión y la duda.

Quisiera recordar agradecido a mis primeros maestros en Valladolid, a todos los que contribuyeron a que el deseo de saber se convirtiese en mí en un modo de vivir. Clave en mi formación fue José A. Santana, que me inculcó el rigor de la verdad científica. De mi paso por la Facultad recuerdo con admiración a una serie de personas que me enseñaron que la Medicina es una Ciencia apasionante.

A toda mi familia, a mis amigos, Gracias.

ÍNDICE

Dedicatoria	2
Prefacio	3
Índice	6
Índice de acrónimos	10
1. Introducción	11
1.1. El ictus isquémico y la aterosclerosis intracraneal de gran vaso	12
1.2. Estenosis intracraneales ateroscleróticas: definición e importancia epidemiológica	15
1.2.1. Definición	15
1.2.2. Epidemiología. Importancia de la raza y de los factores de riesgo vascular	16
1.3. Diagnóstico no invasivo de las estenosis intracraneales	19
1.3.1. Doppler transcraneal en la detección de estenosis intracraneales	19
a) Principios generales del Doppler transcraneal (DTC)	19
b) Definición de estenosis intracraneal por DTC	22
c) Gradación de las estenosis por DTC	24
d) Sensibilidad y especificidad del DTC en la detección de estenosis intracraneales	25
e) Limitaciones del DTC	26
1.3.2. Angiografía por Resonancia Magnética (ARM)	28
1.3.3. Angiografía por tomografía computerizada (ATC)	30
1.3.4. Principales entidades que pueden causar estenosis intracraneales	33
a) Estenosis de origen embólico	33
b) Disección de las arterias intracraneales	34

c) Arteriopatías infecciosas	35
d) Arteritis	37
e) Arteriopatías no inflamatorias	37
f) Vasoespasmo	38
1.4. Historia natural de la aterosclerosis intracraneal de gran vaso sintomática	39
1.4.1. Pronóstico de los pacientes con estenosis intracraneales sintomáticas	39
a) Pronóstico de los pacientes con estenosis sintomáticas de sifón carotídeo	39
b) Pronóstico de los pacientes con estenosis sintomáticas de la ACM	40
c) Pronóstico de los pacientes con estenosis del sistema vertebrobasilar	40
1.4.2. Mecanismos de isquemia cerebral. Repercusiones sobre las opciones terapéuticas en la fase aguda del episodio isquémico	42
a) Mecanismos patogénicos	42
b) Investigación del mecanismo responsable en cada caso	43
c) Del mecanismo patogénico a la composición y dinámica interna de la placa	47
1.4.3. Carácter dinámico de las estenosis intracraneales. Prevención secundaria	48
1.5. Aterosclerosis intracraneal e inflamación: la proteína C reactiva	51
1.5.1. La aterosclerosis, una enfermedad inflamatoria crónica	52
1.5.2. ¿Qué importancia tiene la inflamación en la aterosclerosis intracraneal?	52
1.5.3. Valor pronóstico de la proteína C reactiva en las enfermedades vasculares	53
1.5.4. Proteína C reactiva como marcador de la actividad inflamatoria en el interior de la placa aterosclerótica	55
1.5.5. La proteína C reactiva como mediador directo en la aterogénesis	56
2. Objetivos	58

3. Metodología	60
3.1. Selección de los pacientes	61
3.2. Muestra estudiada	65
3.3. Variables clínicas y radiológicas basales	67
3.4. Protocolo de Doppler transcraneal	68
3.5. Angiografía por RM y por TC	70
3.6. Determinación de la proteína C reactiva (PCR)	71
3.7. Seguimiento clínico	72
3.8. Esquema del protocolo de ambos estudios	73
4. Copia de las publicaciones	75
4.1. Progression and clinical recurrence of symptomatic middle cerebral artery stenosis. A long-term follow-up transcranial Doppler ultrasound study. <i>Stroke</i>. 2001;32:2898-2904.	
4.2. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. <i>Stroke</i>. 2003;34:2463-2470. Incluye comentario Editorial del Prof. Di Napoli.	
5. Síntesis de los resultados y Discusión	91
5.1. Carácter dinámico de las estenosis intracraneales	92
5.2. Relación entre la progresión de las estenosis y la recurrencia clínica	93

5.3. Factores asociados con la progresión de las estenosis sintomáticas de la ACM	96
5.4. Relación de la concentración de PCR con la extensión de la aterosclerosis intracraneal de gran vaso	98
5.5. Relación de la concentración de PCR con el riesgo de sufrir nuevos episodios isquémicos	99
5.6. PCR y riesgo de sufrir nuevos ictus isquémicos causados por las estenosis intracraneales ateroscleróticas	101
6. Conclusiones	103
7. Bibliografía	105

Índice de acrónimos

ACM, arteria cerebral media

AIT, ataque isquémico transitorio

ARM, Angiografía por Resonancia Magnética

ATC, Angiografía por Tomografía Computerizada

ASA, American Stroke Association

COR (curva), en ingles ROC, Receiver Operator Characteristic curve

DTC, Doppler transcraneal

HDL (colesterol), lipoproteínas de alta densidad

hs-PCR, Proteína C reactiva de alta sensibilidad (high sensitivity)

ICAM-1, Intercellular adhesion molecule 1, molécula de adhesión

IL-6, Interleukina 6, citokina proinflamatoria

KDa, KiloDalton, unidad de peso molecular

LDL (colesterol), lipoproteínas de baja densidad

MCP-1, Monocyte chemoattractant protein-1, quimiocina para monocitos

mRS, modified Rankin Scale, escala de incapacidad funcional tras el ictus

NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale, escala de gravedad clínica del ictus

PAI-1, Plasminogen Activator Inhibitor-1, inhibidor endógeno del sistema fibrinolítico

PCR, Proteína C reactiva

RM, Resonancia Magnética

rt-PA, Activador tisular del plasminógeno recombinante, agente trombolítico

TC, Tomografía computerizada

VCAM-1, Vascular cellular adhesion molecule-1, molécula de adhesión

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El ictus isquémico y la aterosclerosis intracraneal de gran vaso

El ictus consiste en una alteración brusca en una zona del parénquima encefálico motivada bien por la disminución súbita del aporte sanguíneo a la misma, tratándose entonces de un ictus isquémico, o bien por la extravasación de sangre debida a la rotura de un vaso, hablándose entonces de ictus hemorrágico. En el caso del ictus isquémico, la hipoperfusión del tejido encefálico conlleva inicialmente una disfunción de las células afectadas (neuronas, glía, endotelio vascular, etc), que se traduce clínicamente en síntomas y signos generalmente de tipo deficitario. El tejido nervioso es exquisitamente sensible a la isquemia y, de no lograrse una reperfusión rápida, poco tiempo después de iniciada la caída de flujo sanguíneo en la zona afectada tendrá lugar la muerte progresiva de las células hipoperfundidas, momento a partir del cual existirá una lesión estructural denominada infarto.

El ictus es un problema socio-sanitario de gran magnitud, que puede alcanzar aún mayores dimensiones si se cumplen los pronósticos de envejecimiento de la población para los próximos 50 años. La incidencia anual de ictus es de cerca de 200 casos por cada 100.000 habitantes, lo que supone unos 80.000 casos nuevos cada año en España. Su prevalencia oscila entre 500 y 600 personas por cada 100.000 habitantes, de modo que en España unas 300.000 personas de su población actual han sufrido un ictus. Actualmente, en nuestro medio, el ictus constituye la primera causa de mortalidad por entidades específicas y la primera causa de morbilidad e incapacidad a largo plazo en las personas adultas. Estas cifras tan alarmantes deben ser un estímulo constante para la investigación en patología neurovascular.

El 85% de todos los ictus son isquémicos. A diferencia de la patología isquémica de otros territorios vasculares, como el coronario, en el que la inmensa mayoría de los episodios isquémicos son consecuencia de la progresión y complicación de la aterosclerosis, la isquemia encefálica se caracteriza porque puede ser el resultado de gran variedad de patologías vasculares subyacentes. Así, aproximadamente un 35% de los infartos isquémicos están relacionados con la aterosclerosis de los troncos supraaórticos o de las arterias intracerebrales de gran calibre (infartos aterotrombóticos); en un 25% la causa de la oclusión arterial es un émbolo gestado en las cavidades cardíacas (infarto cardioembólico); en cerca del 15% la patología asienta en las arterias de pequeño calibre (infartos lacunares por microangiopatía cerebral, que a su vez puede tener múltiples causas); y en un 10% el ictus es consecuencia de otras etiologías (arteriopatías inflamatorias infecciosas y no infecciosas, arteriopatías no inflamatorias, vasoespasmos, estados protrombóticos, etc). Se estima que en un 15-20% de los infartos isquémicos no se llega a determinar la causa tras un estudio completo (infarto de origen indeterminado).

Lo realmente importante es que dependiendo de la patología vascular responsable del ictus, existirán diferencias en los mecanismos básicos del proceso isquémico, en el pronóstico que se deriva de su historia natural, en la probabilidad de éxito de las estrategias de recanalización y en el riesgo de que se produzca un nuevo episodio isquémico. En suma, el ictus isquémico es la expresión final de una gran diversidad de patologías, y por ello englobar a los ictus isquémicos en un todo común es un enfoque erróneo. El tratamiento de los pacientes con ictus isquémico debe estar guiado por el conocimiento de la naturaleza, localización y gravedad de la patología vascular subyacente en cada caso. Por ello, debe realizarse un esfuerzo diagnóstico que permita

reconocer la causa más probable del ictus durante las primeras horas desde el inicio de los síntomas, con el fin de poder instaurar a tiempo el tratamiento urgente más adecuado.

Desde este punto de vista se impone como necesidad avanzar en el conocimiento de los mecanismos básicos implicados en la patogenia de las vasculopatías causantes de los episodios cerebrales isquémicos, marco en el que pretende inscribirse la presente Tesis. Desafortunadamente, nuestro conocimiento de la historia natural de algunas arteriopatías es aún insuficiente y no permite establecer tratamientos basados en la evidencia científica. Este es, precisamente, el caso de la aterosclerosis intracraneal de gran vaso. A pesar de considerarse responsable de cerca del 10% de todos los ictus isquémicos en nuestro medio, el conocimiento científico que poseemos sobre la aterosclerosis de las arterias intracraneales de gran calibre es muy inferior al que tenemos sobre la aterosclerosis de otros territorios vasculares. Partiendo de la base de que la aterosclerosis intracraneal de gran vaso constituye un problema sociosanitario y científico importante, la intención de esta Tesis es profundizar en los mecanismos básicos implicados en la progresión y riesgo de recurrencia clínica de esta entidad, con el fin de colaborar a cimentar las bases racionales del tratamiento más adecuado de los pacientes que la padecen.

1.2. Estenosis intracraneales ateroscleróticas: definición e importancia epidemiológica

1.2.1 Definición

La aterosclerosis intracraneal de gran vaso se caracteriza por la existencia de lesiones ateroscleróticas en la pared de las grandes arterias intracraneales que ocasionan una reducción importante del calibre o *estenosis* de los vasos afectados. Debe considerarse que aunque algunas placas ateroscleróticas se desarrollen hasta llegar a causar una estenosis focal, la aterosclerosis es una enfermedad difusa a lo largo de la pared arterial, como lo demuestran estudios histológicos y de ecografía intravascular. Además, según los mecanismos que participen en la aterogénesis y la mayor o menor intervención del proceso de remodelado del vaso, es posible que una lesión aterosclerótica no llegue a producir una estenosis de la arteria en la que asienta (Kiechl et al, *ATVB* 1999). Los métodos diagnósticos empleados para seleccionar a los pacientes incluidos en esta Tesis son capaces de detectar estenosis de las grandes arterias intracraneales y no otras alteraciones de la pared arterial causadas por la aterosclerosis. Esto implica que en todos los pacientes estudiados, la aterosclerosis intracraneal se encuentra en una fase avanzada o estenótica. Por ello, en este texto, en lo sucesivo, el término aterosclerosis intracraneal de gran vaso se referirá de manera implícita a la existencia de estenosis ateroscleróticas en las grandes arterias intracraneales.

La confirmación de la presencia de estenosis intracraneales ateroscleróticas se obtiene mediante el estudio histopatológico de las arterias intracerebrales. In vivo, la definición de estenosis intracraneal depende de la técnica diagnóstica empleada para su detección.

Se considera que el patrón de referencia es la arteriografía convencional, con la que deben compararse los métodos de diagnóstico no invasivos: el Doppler transcraneal (DTC), la angiografía por resonancia magnética (ARM) y la angiografía por tomografía computerizada (ATC). Al realizarse la detección de la estenosis en función de las alteraciones morfológicas o hemodinámicas que ésta comporta sobre la luz del vaso, todas estas técnicas diagnósticas son incapaces de proporcionar de forma directa información sobre la naturaleza histopatológica de la lesión vascular subyacente, lo cual es importante porque no sólo la aterosclerosis puede originar estenosis intracraneales.

1.2.2 Epidemiología. Importancia de la raza y de los factores de riesgo vascular

La aterosclerosis intracraneal de gran vaso es una causa importante de ictus isquémico. La dependencia tradicional de técnicas invasivas como la arteriografía convencional para diagnosticar las estenosis de las grandes arterias intracraneales ha sido la responsable principal de que la aterosclerosis intracraneal sea un problema científico poco estudiado, y de que se haya subestimado su prevalencia real. Gracias a la aparición de métodos no invasivos fiables, entre los que destacan el DTC, la ARM y el ATC, la patología de estas arterias se ha hecho accesible a la práctica clínica habitual, y la curiosidad científica por la aterosclerosis intracraneal se ha avivado.

Existen diferencias importantes en la prevalencia de esta enfermedad según la raza (Gorelick et al, *Neurology* 1984; Gorelick et al, *Stroke* 1985; Caplan et al, *Stroke* 1986; Inzitari et al, *Arch Neurol* 1990). En individuos de raza blanca, varios estudios coinciden en señalar que las estenosis intracraneales causan entre el 6 y el 10 % de todos los infartos cerebrales (Hass et al, *JAMA* 1968; Bogousslavsky et al, *Stroke* 1988;

Sacco et al, *Stroke* 1995; Wityk et al, *Stroke* 1996; Molina C, *Neurología* 2000). En una ciudad como Barcelona, esto supone entre 300 y 400 pacientes nuevos al año. Sin embargo, mientras que en los pacientes blancos las estenosis ateroscleróticas afectan preferentemente a las arterias extracraneales, en especial a la carótida interna y al origen de las arterias vertebrales, en los individuos de raza negra, asiática y de origen hispánico las estenosis asientan predominantemente en las grandes arterias intracraneales.

Son los orientales quienes con más frecuencia presentan estenosis intracraneales. Varios estudios angiográficos demostraron que tanto en japoneses (Kieffer et al, *AJR* 1967; Nishimura et al, *Stroke* 1984) como en chinos (Feldmann et al, *Neurology* 1990) las estenosis ateroscleróticas se localizan preferentemente en las arterias intracerebrales. Otros estudios más recientes con DTC en pacientes chinos pusieron de manifiesto que un tercio de los infartos cerebrales y hasta la mitad de los AIT podrían estar causados por estenosis intracraneales (Wong et al, *Neurology* 1998; Huang et al, *Neurology* 1997). De esta forma, se considera que la estenosis intracraneal aterosclerótica es la primera causa de ictus isquémico en pacientes de origen asiático.

Los pacientes de raza negra también parecen tener una distribución de las lesiones ateroscleróticas caracterizada por una mayor frecuencia de estenosis intracraneales y una menor prevalencia de estenosis carotídeas extracraneales en comparación con los pacientes de raza blanca (Gorelick et al, *Neurology* 1984; Gorelick et al, *Stroke* 1985; Qureshi et al, *Stroke* 1995; Sacco et al, *Stroke* 1995), si bien de una manera no tan pronunciada como los asiáticos (Inzitari et al, *Arch Neurol* 1990). La menor frecuencia de afectación carotídea extracraneal en negros americanos respecto a los caucásicos está bien establecida, pero no siempre se han encontrado diferencias en la proporción de

pacientes con estenosis intracraneales (Wityk et al, *Stroke* 1996). También se ha descrito una mayor incidencia de estenosis intracraneales en pacientes norteamericanos de ascendencia hispánica (Sacco et al, *Stroke* 1995).

Respecto al origen de estas marcadas diferencias raciales en la distribución de las lesiones ateroscleróticas, algunos autores señalan que son dependientes de la influencia del estilo de vida y de los factores de riesgo vascular (Sacco et al, *Stroke* 1995), mientras que para otros debe existir una susceptibilidad genética que las determina (Inzitari et al, *Arch Neurol* 1990; Feldmann et al, *Neurology* 1990). En los estudios mencionados se ha sugerido que existirían diferencias en el perfil de los factores de riesgo vascular entre los pacientes con aterosclerosis extra- e intracraneal. Así, mientras la hipertensión arterial y la dislipemia serían muy comunes en los pacientes con enfermedad carotídea extracraneal, con un marcado predominio del sexo masculino, se ha observado una mayor frecuencia de diabéticos entre los pacientes con aterosclerosis intracraneal (Mendes et al, *Rev Neurol* 1999). No es constante a lo largo de la literatura una discreta preferencia de la aterosclerosis intracraneal por afectar al sexo femenino (Caplan et al, *Stroke* 1986).

1.3. Diagnóstico no invasivo de las estenosis intracraneales

La arteriografía convencional sigue siendo considerada la exploración de referencia para establecer el diagnóstico de las estenosis intracraneales. Su principal ventaja sobre las técnicas que serán analizadas después radica en que permite la medición precisa del grado de la estenosis, es decir, el porcentaje de reducción de la luz arterial que ocasiona la placa (Samuels et al, *AJNR* 2000). También ofrece información directa sobre el estado de la circulación colateral. Sin embargo, es una exploración invasiva que comporta un riesgo no despreciable de complicaciones, cuyo coste elevado implica que no pueda emplearse de forma rutinaria en todos los pacientes con un ictus isquémico.

El resto de este epígrafe será dedicado a una serie de métodos diagnósticos capaces de detectar, de modo no invasivo y con alta fiabilidad, la presencia de estenosis intracraneales. Por ello, estas técnicas ofrecen la posibilidad de ser utilizadas de manera rutinaria en los pacientes con ictus y convertirse así en fuente privilegiada de información científica sobre la aterosclerosis intracraneal. Se desarrollará con más detalle el apartado sobre el Doppler transcraneal, con la intención de hacer más comprensible la metodología del primero de los artículos que conforman la Tesis.

1.3.1. Doppler transcraneal en la detección de estenosis intracraneales

a) Principios generales del Doppler transcraneal

En 1982, Aaslid, Markwalder y Nornes desarrollaron una sonda que emitía ultrasonidos pulsados de 2 MHz de frecuencia, capaces de penetrar el cráneo y originar un registro de la dirección y velocidad del flujo sanguíneo a través de las arterias del polígono de

Willis. Las señales obtenidas podían ser atribuidas a los diferentes segmentos de las arterias cerebrales en función de la zona del cráneo donde se colocaba la sonda (ventana acústica), de la inclinación de la sonda, de la profundidad de la insonación, del sentido del flujo en relación a la sonda, del trazado del segmento arterial y de la respuesta a las maniobras de compresión de las arterias extracraneales (Aaslid et al, *J Neurosurg* 1982).

Cuando un haz de ultrasonidos se refleja sobre un objeto móvil, como pueden ser los hematíes en el torrente circulatorio, tiene lugar un cambio o salto de frecuencias, de manera que los ultrasonidos del haz reflejado se propagan con una frecuencia distinta a la de los del haz incidente. La magnitud de esa diferencia o salto de frecuencias es dependiente de la velocidad del cuerpo móvil en cuestión y del ángulo existente entre las direcciones del objeto en movimiento y del haz de ultrasonidos. Este principio recibe el nombre del físico austriaco que lo enunció, Christian *Doppler*. Así, conociendo la diferencia de frecuencias, proporcionada de forma automática por el aparato de ultrasonidos, y el ángulo mencionado, denominado ángulo de insonación, puede inferirse la velocidad a la que se mueve el objeto que nos interese. El invento de Aaslid, llamado Doppler transcraneal, permitió aplicar el efecto Doppler para conocer de forma no invasiva y en tiempo real la velocidad del flujo sanguíneo a través de las grandes arterias intracraneales.

La reducción focal del calibre arterial que define a una estenosis, conlleva alteraciones hemodinámicas importantes, que pueden detectarse mediante el DTC. Por un lado, tiene lugar una aceleración del flujo sanguíneo, que se comprende a la luz de los principios físicos de la Dinámica de fluidos que establecen la relación existente entre la velocidad del flujo y el radio de la sección arterial en condiciones de flujo laminar y presión

arterial constante: la Ley de Poiseuille (la resistencia al flujo es inversamente proporcional al radio elevado a la cuarta potencia) y la ecuación de continuidad (para que el flujo se mantenga constante, el producto de la velocidad del flujo por el área de sección que atraviesa debe ser constante). Lógicamente, la realidad se aleja de las condiciones ideales antes mencionadas. Los estudios con ultrasonidos han permitido conocer que una estenosis produce una aceleración detectable del flujo a partir de una reducción del diámetro de sección superior al 50%, y una vez se supera la reducción del 75% del diámetro, cambios muy ligeros en el calibre del vaso conllevan aceleraciones muy marcadas del flujo.

Por otra parte, las estenosis importantes producen alteraciones en las características del flujo arterial. Así, la reducción del calibre arterial puede hacer que el flujo pase de ser *laminar*, caracterizado por una onda de espectro reducido en el que la mayoría de la energía se concentra en la porción envolvente de la misma, a ser *alterado* (en inglés “*disturbed*”), produciéndose un ensanchamiento del espectro con un aumento de los componentes de baja frecuencia en la sístole. Si la estenosis es grave, tendrán lugar fenómenos de *turbulencia*, en los que las partículas del flujo se mueven de manera totalmente caótica. Normalmente, la máxima velocidad se alcanza en el punto de máxima reducción del calibre, mientras que los fenómenos de turbulencia suceden con mayor intensidad en el punto inmediatamente distal a la estenosis. Las alteraciones del flujo que acompañan a las estenosis más graves dan lugar a vibraciones de la pared arterial, detectables en forma de sonidos que pueden oscilar entre sonidos secos de baja frecuencia y auténticos murmullos musicales, según la co-vibración de la pared sea no armónica o armónica, respectivamente (Tegeler et al, *Neurosonology* 1996; Molina et al, *Manual de Doppler transcraneal* 2000; Lindegaard et al, *J Neurol Neurosurg*

Psychiatry 1986; Hennerici M, Neuerburg-Heusler D. *Gefäßdiagnostik mit Ultraschall* 1999).

b) Definición de estenosis intracraneal por DTC

Los criterios para diagnosticar una estenosis intracraneal fueron descritos por Ley-Pozo y Ringelstein (Ley-Pozo y Ringelstein, *Ann Neurol* 1990) para la circulación carotídea, si bien pueden generalizarse para el sistema vertebrobasilar con la excepción de la cifra de velocidad media máxima considerada como umbral (Fig. 1.1):

- Aceleración circunscrita del flujo con cifras de velocidad media máxima superiores a 80 cm/seg, con existencia de un patrón de flujo preestenótico (disminución del componente diastólico) y un patrón postestenótico (aplanamiento de la onda). En el caso de las arterias vertebrales y basilar la cifra de velocidad máxima mínima no está definida, pero podría ser 10-20 cm/seg inferior.
- Diferencia de velocidad media máxima de flujo con respecto al segmento equivalente de la arteria contralateral superior a 30 cm/seg.
- Alteración del flujo con aumento de los componentes de baja frecuencia en la sístole y ensanchamiento del espectro.
- Co-vibraciones de la pared arterial, incluyendo sonidos no armónicos de baja frecuencia y murmullos musicales, reconocibles en el espectro como energías de baja frecuencia de distribución simétrica, holosistólica y paralelas a la línea base. Si aparecen de forma circunscrita son indicativas de estenosis grave.

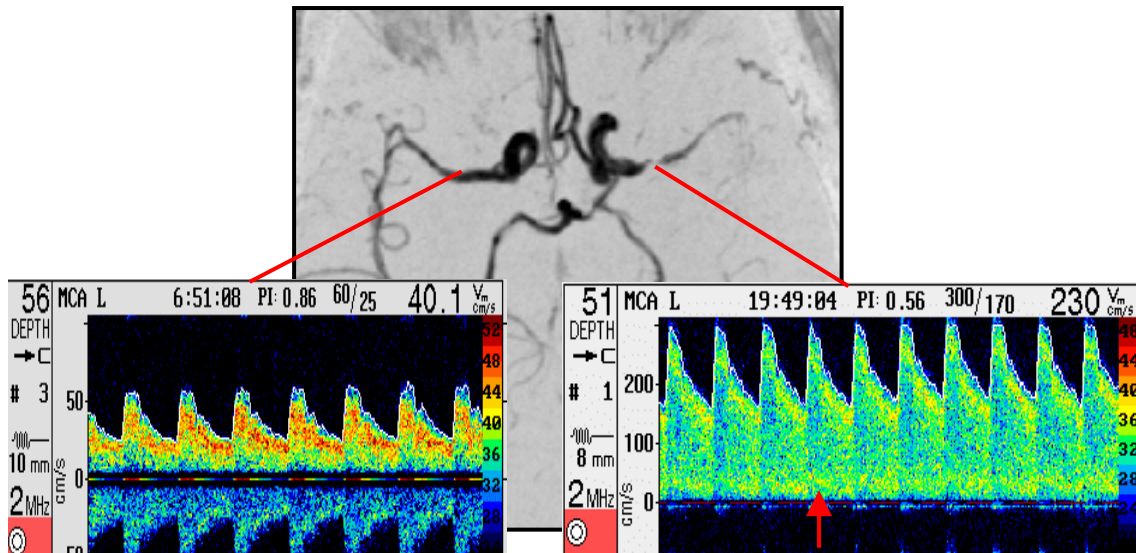


Figura 1.1. Detección de estenosis intracraneal por DTC

Apréciase la diferencia de escala existente entre el registro de un segmento arterial normal (izquierda) y el registro de una estenosis de la ACM (derecha). La aceleración del flujo es circunscrita, la diferencia de velocidad media máxima entre ambos lados es superior a 30 cm/seg, se aprecia un ensanchamiento del espectro con aumento de los componentes de baja frecuencia en la sístole (flecha roja), y coincidiendo con la fase inicial de cada sístole se observan elementos de baja frecuencia paralelos a la línea base y que corresponden a co-vibraciones de la pared arterial. Se trata de una estenosis grave.

c) Gradación de las estenosis por DTC

La cuantificación del grado de estenosis por DTC es difícil, debido, por una parte, a la imposibilidad de visualizar las arterias en al menos dos planos perpendiculares, y por otra, al desconocimiento del ángulo de insonación exacto. No obstante, es posible realizar una aproximación atendiendo a los siguientes puntos:

- Por lo ya comentado, el DTC sólo detecta estenosis que producen una reducción de un 50% en el área de sección (30% de diámetro).
- La presencia de una aceleración circunscrita en ausencia de alteraciones del flujo correspondería a una reducción del 60-70% del área de sección (40-50% de diámetro)
- La asociación de fenómenos de turbulencia es propio de estenosis que causan una reducción de diámetro superior al 80%.

Para clasificar las estenosis según su gravedad en función de las cifras de velocidad del flujo, únicamente existen criterios validados en la literatura en el caso de las estenosis de la arteria cerebral media (ACM). Algunos autores emplean la velocidad pico o sistólica máxima, categorizando las estenosis en ligeras (140-209 cm/seg), moderadas (210-279 cm/seg), y graves (>280 cm/seg) (Röther et al, *Cerebrovasc Diseases* 1994). En esta Tesis se utilizará la velocidad media máxima, a partir de los valores usados para clasificar el vasoespasmó en las hemorragias subaracnoideas (Aaslid et al, *J Neurosurg.* 1984), y las estenosis se dividirán en ligeras (80-119 cm/seg), moderadas (120-139 cm/seg) y graves (>140 cm/seg).

Debe considerarse que una clasificación basada únicamente en la velocidad de flujo, sin tener en cuenta el resto de fenómenos hemodinámicas integrados en la definición de estenosis, será siempre insuficiente. La fiabilidad diagnóstica mejora si a la velocidad se añade, por ejemplo, una ratio preestenótica-postestenótica (Felberg et al, *J Neuroimaging* 2002).

d) Sensibilidad y especificidad del DTC en la detección de estenosis intracraneales

En manos de un explorador experto, la sensibilidad y especificidad del DTC para detectar estenosis de la circulación anterior (sifón carotídeo y segmento M1 de ACM) supera el 90% tomando como referencia la arteriografía convencional. En la serie de Ley-Pozo y Ringelstein (Ley-Pozo y Ringelstein, *Ann Neurol* 1990), se alcanzaron cifras de sensibilidad del 94,1% y 85,7% para la detección de estenosis de sifón carotídeo y segmento M1 de ACM, respectivamente, y valores de especificidad de 96,7% y 98,7% para las mismas arterias.

La fiabilidad diagnóstica del DTC es discretamente inferior en el caso de las estenosis del sistema vertebrobasilar, debido, entre otras causas, a la dificultad para insonar todo el trayecto de las arterias vertebrales y basilar en algunos casos y a los subóptimos ángulos de insonación en otros (Rorick et al, *Stroke* 1994; Mull et al, *J Clin Ultrasound* 1990). Rorick reporta una sensibilidad superior al 80%. Sin embargo, este autor llama la atención sobre dos puntos fundamentales. Primero, la fiabilidad del DTC mejora sustancialmente en ausencia de lesiones significativas de las carótidas cervicales, ya que éstas pueden dar origen tanto a falsos negativos en el contexto de un patrón postestenótico distal a las mismas, como a falsos positivos al poder confundir con una

estenosis intracraneal la aceleración del flujo a través de las arterias comunicantes que funcionan como vías de suplencia. Segundo, no deben definirse las estenosis a partir de criterios rígidos de velocidad, ya que la capacidad del DTC de discriminar entre estenosis y segmentos arteriales normales mejora si la aceleración del flujo se acompaña del resto de elementos de la definición de estenosis.

e) Limitaciones del DTC

El DTC permite la obtención de información de forma no invasiva, junto a la cabecera del enfermo, en tiempo real, repetible cuantas veces se quiera y con un coste muy bajo.

Sin embargo, sus principales limitaciones son:

- La dependencia de la experiencia del explorador.
- La carencia de una adecuada ventana acústica temporal en cerca del 15-20% de los pacientes, especialmente en mujeres de edad avanzada. Este problema puede solventarse en gran medida gracias al empleo de ecocontrastes (Zunker et al, *Stroke* 2002; Hansberg et al, *Cerebrovasc Dis* 2002).
- El desconocimiento del ángulo de insonación exacto, que hace que la velocidad de flujo estimada pueda no corresponder con la real.
- La limitación para cuantificar con precisión el grado de la estenosis.
- La dificultad para insonar completamente algunos segmentos arteriales, con el consiguiente descenso de fiabilidad: M2 de la ACM (Suwanwela et al *AJNR* 2002), V3 y V4 de las arterias vertebrales, P2 de las arterias cerebrales posteriores. En este sentido, la capacidad diagnóstica del DTC es ampliamente superada por la del *Duplex transcraneal*, que permite visualizar los segmentos

arteriales con sus relaciones anatómicas y realizar una corrección del ángulo de insonación (Kimura et al *AJNR* 1998; Baumgartner et al *Stroke* 1999). No se profundizará más sobre esta técnica que posee un enorme futuro, pues no ha sido utilizada en ninguno de los trabajos que integran esta Tesis (Fig. 1.2).

Pese a contar con estas limitaciones, el DTC, en manos de un explorador experto que tenga en cuenta el contexto clínico, puede emplearse de manera sistemática en todos los pacientes con un ictus isquémico para descartar la existencia de estenosis intracraneales.

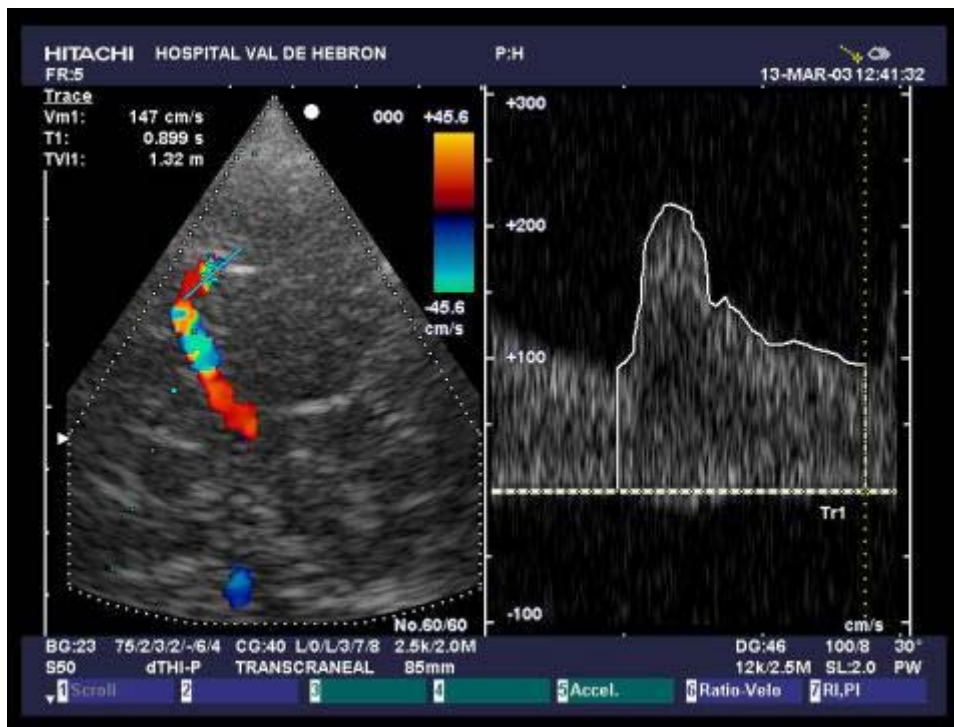


Figura 1.2. Duplex transcranial

Esta técnica permite observar la arteria seleccionada con sus relaciones anatómicas y corregir el ángulo de insonación. Es más sensible para detectar estenosis en los segmentos distales de las arterias (M2, P2, A2) que el DTC pulsado.

1.3.2. Angiografía por Resonancia Magnética (ARM)

La ARM ha demostrado ser capaz de obtener información morfológica precisa de las arterias intracraneales, utilizando el flujo sanguíneo como base física para generar contraste entre los tejidos estacionarios y los espines móviles (Liu et al, *Stroke* 1996; Uehara et al, *Stroke* 1996) (Fig. 1.3). Seleccionando los parámetros de imagen adecuados, pueden visualizarse vasos de gran y pequeño calibre. Empleando secuencias tridimensionales de ARM de *tiempo de vuelo* (*time of flight*) para el diagnóstico de las estenosis intracraneales, Korogi obtuvo unas cifras de sensibilidad cercanas al 90% y de especificidad superiores al 95% en la detección de estenosis de sifón carotídeo y ACM utilizando como referencia a la arteriografía convencional (Korogi et al, *Radiology* 1994).

Los inconvenientes fundamentales de las secuencias *tiempo de vuelo* son derivados de la saturación del espín en situaciones de bajo flujo, lo que conduce a la sobreestimación del grado de las estenosis y a la obtención de imágenes de falsa oclusión. Otro problema importante es la aparición de artefactos en forma de supresión de la señal (falsa oclusión o estenosis) ocasionados en zonas donde están presentes gradientes amplios de susceptibilidad magnética, lo que ocurre en las porciones paracavernosa y supraclinoidea de la arteria carótida interna. Con la intención de mejorar estos puntos débiles se han incorporado avances técnicos como el *ángulo flip variable*, que consigue incrementar la señal del vaso optimizando sus detalles morfológicos, y el empleo de pulsos de *transferencia de magnetización* (*magnetization transfer contrast pulses*), que logran reducir la señal proveniente del tejido estacionario. Con las mejoras técnicas descritas se han obtenido cifras de sensibilidad del 100% y especificidad del 99% en la

detección de estenosis intracraneales. La ARM con este equipamiento es incluso capaz de graduar correctamente el 80% de las estenosis inferiores al 70% y el 88% de las estenosis superiores al 70% (Fürst et al, *AJNR* 1996).



Figura 1.3. ARM tiempo de vuelo tridimensional de un paciente con múltiples estenosis intracraneales (flechas)

Las exploraciones de los pacientes incluidos en los trabajos de esta Tesis fueron realizadas con un aparato de ARM de 1,5 Teslas, que emplea secuencias tridimensionales de *tiempo de vuelo*, con supresión por *transferencia de magnetización*, *ángulo flip variable* y *TONE* (tilted optimized nonsaturating excitation). Las imágenes son reconstruidas utilizando las *proyecciones de máxima intensidad* (*maximal intensity projection, MIP*). Es decir, se contó con las facilidades técnicas que proporcionan a la ARM una alta fiabilidad en el diagnóstico de las estenosis intracraneales.

El prolongado tiempo de adquisición de estas secuencias ha sido objeto de crítica. El empleo de contrastes paramagnéticos (*Contrast-enhanced MRA*) consigue reducir de forma notable el tiempo de adquisición en comparación con la MRA de *tiempo de vuelo* (de 7-11 minutos a menos de 1 minuto). Sin embargo, algunos autores han observado que la MRA con contraste es menos sensible y produce una mayor sobreestimación de las estenosis que la MRA de *tiempo de vuelo*, al menos en las arterias carótidas cervicales (Townsend et al, *J Vasc Surg.* 2003).

1.3.3. Angiografía por tomografía computerizada (ATC)

Parte de los pacientes incluidos en los trabajos de la Tesis fueron estudiados mediante una técnica de ATC de implantación reciente: la angiografía por tomografía computerizada helicoidal multicorte (*multi-slice spiral CTA*) (Ibarra de Grassa et al, *Rev Neurol* 2002). Gracias a la multiplicidad de coronas de detectores de estos tomógrafos helicoidales es posible realizar una exploración de todas las arterias de la base del cráneo en un corto espacio de tiempo (10-40 segundos) y en un único examen. Los primeros tomógrafos helicoidales tenían el inconveniente de poseer un único detector, con lo que la cobertura que alcanzaban no superaba los 6 cm de un segmento arterial en una exploración. Los ATC multicorte adquieren las imágenes con mayor velocidad y consiguen una mayor resolución, incluso de los segmentos vasculares más largos (Klingebliel et al, *J Neurol* 2002) (Fig. 1.4).

Tras una amplia experiencia con estenosis de las arterias renales y carótidas y con aneurismas cerebrales, se demostró que la ATC también podía ser útil para la detección de las estenosis de la ACM (Wong et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995). Las

principales ventajas que aportaba esta técnica respecto a la ARM eran su mayor accesibilidad y el reducido tiempo de la exploración. Como inconveniente añadido estaba la necesidad de administrar contraste endovenoso, cuyo uso, en el caso de los contrastes yodados, está desaconsejado en la fase aguda del infarto isquémico. Posteriormente, el ATC helicoidal multicorte se comparó con la angiografía convencional en la detección de estenosis intracraneales, observándose unas cifras de sensibilidad y especificidad del 99%, con una capacidad de cuantificación del grado de las estenosis discretamente inferior a la de la ARM (Skutta et al, *AJNR* 1999).

Las técnicas de procesamiento de los datos adquiridos se han desarrollado extraordinariamente. Los datos inicialmente obtenidos se transfieren a una estación de trabajo (*workstation*) donde se pueden reconstruir tridimensionalmente con una técnica de proyección de máxima intensidad (MIP), hasta conseguir una imagen semejante a una arteriografía convencional. La técnica de *recuperación de volumen* relaciona de una forma tridimensional los vasos con el tejido circundante, y es útil para la eliminación de artefactos. La *reconstrucción multiplanar* (MPR) permite el estudio plano a plano de las regiones cubiertas de hueso, como la porción intrapetrosa de la arteria carótida interna, cuyo estudio representaba uno de los puntos débiles de la ATC hasta la aparición de esta técnica. El equipo empleado en los trabajos que integran la Tesis cuenta con todos estos avances.

Respecto al DTC, la ATC ofrece como principales ventajas la posibilidad de visualizar las arterias intracraneales con sus relaciones anatómicas, y una mayor fiabilidad en la detección de estenosis de los segmentos distales de ACM (Suwanwela et al, *AJNR Am J Neuroradiol* 2002). Sin embargo, no aporta información hemodinámica en tiempo real,

como hace el DTC. La comparación con la ARM de tiempo de vuelo es inevitable. La ATC es mínimamente invasiva, pero sus tiempos de exploración son mucho menores que los de la ARM, lo que la convierte en primera elección para el estudio de pacientes confusos, inestables o claustrofóbicos. Además, no es dependiente de la velocidad del flujo sanguíneo para generar su señal, con lo que obtiene mejores imágenes de las áreas postestenóticas de bajo flujo. No obstante, en las series publicadas, la ARM parece ser más precisa en la gradación de las estenosis que la ATC (Wong et al, *Stroke* 1996). Probablemente, la mayor ventaja que aporta la ARM es la posibilidad de realizar en el mismo examen otra serie de secuencias para el estudio del parénquima encefálico de gran interés en patología vascular cerebral, especialmente durante la fase aguda de un episodio isquémico (difusión, perfusión, etc).

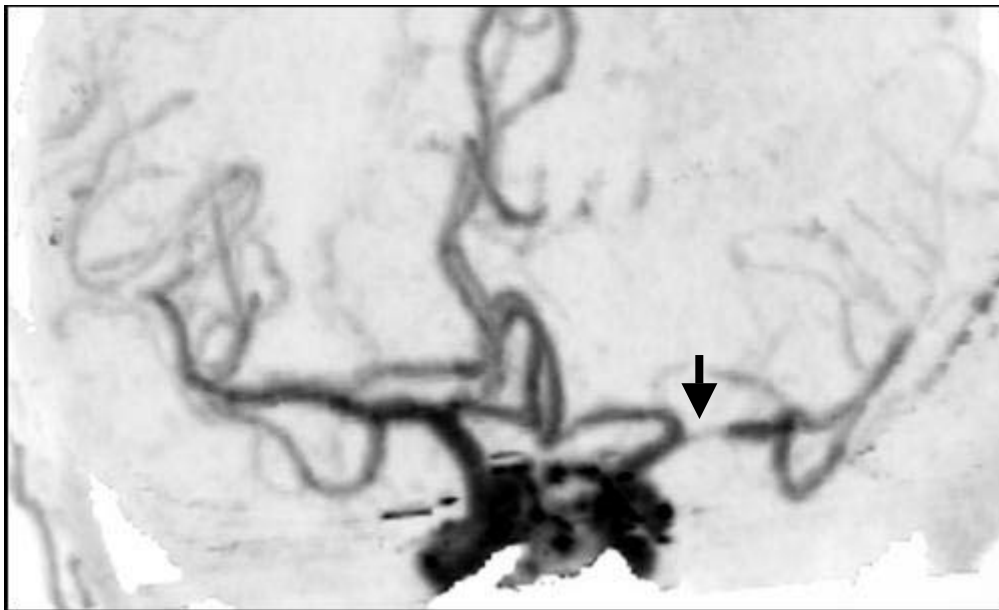


Figura 4. ATC helicoidal multicorte. Estenosis de M1 de ACM izquierda

En suma, la combinación del DTC y cualquiera de las dos técnicas angiográficas comentadas, estrategia empleada en esta Tesis, ofrece una gran fiabilidad en el diagnóstico de las estenosis intracraneales ateroscleróticas.

1.3.4. Principales entidades que pueden causar estenosis intracraneales

Por el momento, ninguna de las técnicas diagnósticas mencionadas es capaz de proporcionar información directa sobre la naturaleza histopatológica de la lesión estenosante. Además, existen multitud de entidades que pueden causar estenosis intracraneales, por lo que la selección de los pacientes con estenosis de origen aterosclerótico requiere un proceso intenso de diagnóstico diferencial, que incluye analizar la distribución de factores de riesgo para desarrollar aterosclerosis y las características clínicas del episodio isquémico, y realizar una amplia serie de pruebas diagnósticas para descartar, con el mayor grado de certeza posible, el resto de entidades implicadas. Las principales están enumeradas en la Tabla 1.1.

a) Estenosis de origen embólico

La aterosclerosis es la primera causa de estenosis intracraneales. La primera posibilidad que debe excluirse, por su frecuencia, es que la estenosis se haya originado como resultado de la recanalización parcial de un émbolo procedente de una fuente proximal, que impactó en el segmento arterial. Los estudios seriados con DTC durante la fase aguda del ictus isquémico han puesto de manifiesto que no es excepcional que una oclusión arterial evolucione hacia una estenosis de baja resistencia durante su proceso de recanalización, bien sea éste espontáneo o inducido por el tratamiento trombolítico, dando lugar a un patrón bien definido como el grado IV de los TIBI (*Thrombolysis in brain ischemia*) (Molina et al, *Stroke* 2001; Demchuck et al *Stroke* 2001; Alexandrov et al, *Circulation* 2001).

En el contexto de la fase aguda del ictus, si se monitoriza el estado de la arteria desde que ésta se encuentra ocluida, se sabrá que la estenosis que aparece posteriormente es de

origen embólico. El problema surge cuando el examen de DTC basal muestra una estenosis. La probabilidad de que se haya formado tras la recanalización parcial de un émbolo aumenta si se dan las siguientes circunstancias: inicio brusco de los síntomas, evidencia de una fuente cardioembólica o de patología de los troncos supraaórticos, y presencia de una estenosis única que coincide con el lado causante de los síntomas. Lo habitual es que las estenosis embólicas regresen durante las primeras semanas tras el inicio de los síntomas, sin embargo pueden persistir durante seis meses o incluso más (Segura et al, *Neurology* 2001).

Es necesario, sobre todo ante estenosis únicas, realizar un estudio completo para descartar una fuente embolígena proximal, y monitorizar la estenosis durante los primeros meses tras el episodio isquémico para comprobar su persistencia.

b) Disección de las arterias intracraneales

El contexto clínico es esencial para sospechar que la estenosis se ha producido por una disección de una arteria intracraneal: pacientes jóvenes, sin factores de riesgo vascular, cuyos síntomas son precedidos de dolor cervical o cefálico. Las características neurorradiológicas, como la presencia del signo de la *cuerda* o *cola de ratón* en la angiografía, y la demostración de la existencia de un hematoma mural en la sección transversal, suelen aclarar el diagnóstico (Yoshimoto et al, *Stroke* 1997).

En el adulto, las disecciones de las arterias intracraneales son menos frecuentes que las de las arterias cervicales. Pueden ser espontáneas, si no se encuentra una causa subyacente, o suceder a consecuencia de un traumatismo o en el contexto de malformaciones que confieren debilidad a la pared arterial. La *displasia fibromuscular cefálica* es una angiopatía caracterizada por una hiperplasia de las capas media o

elástica de la pared arterial, responsable de estenosis y dilataciones aneurismáticas en el calibre arterial. En el adulto suele afectar a las arterias cervicales, siendo rara la participación de las arterias intracraneales, que es la regla en los niños (Romero-López et al, *Rev Neurol* 1996). Se han descrito estenosis intracraneales en colagenopatías hereditarias como la *osteogénesis imperfecta* (Albayram S et al, *AJNR* 2003).

c) Arteriopatías infecciosas

Las estenosis intracraneales pueden ser de origen infeccioso. La meningitis bacteriana puede complicarse con estenosis y oclusiones de las arterias de gran y pequeño calibre, detectables mediante DTC y asociadas a mal pronóstico (Müller et al, *Stroke* 1995). Se han descrito casos de enfermedad oclusiva intracraneal tipo moyamoya causados por meningitis tuberculosa. Tanto las bacterias como los hongos piógenos pueden causar vasculitis purulentas del sistema nervioso central que originan estenosis intracraneales. Respecto a los virus, destaca la capacidad del *virus varicela-zóster* de invadir la pared arterial y producir estenosis múltiples de las arterias intracraneales (Melanson et al, *Neurology* 1996). En este caso, el contexto epidemiológico del paciente es clave: inmunodepresión, antecedente de un herpes-zóster oftálmico, etc.

Tabla 1.1. Entidades que pueden causar estenosis de las arterias intracraneales

1. Aterosclerosis intracraneal
 2. Estenosis originadas tras la recanalización parcial de un émbolo impactado en un segmento arterial
 3. Disección de las arterias intracraneales
 - a. Post-traumáticas
 - b. Espontánea
 - c. Displasia fibromuscular cefálica
 - d. Colagenopatías congénitas (Osteogénesis imperfecta)
 4. Arteriopatías infecciosas
 - a. Vasculitis por virus varicela zóster
 - b. Meningitis
 - c. Vasculitis purulenta (bacteriana, fúngica)
 5. Arteritis no infecciosas
 - a. Arteritis de células gigantes
 - b. Arteritis de Takayasu
 - c. Síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario
 - d. Arteritis asociada a enfermedades sistémicas (Enfermedad de Behçet, Sjögren, Lupus Eritematoso Sistémico)
 6. Arteriopatías no inflamatorias
 - a. Enfermedad de moyamoya
 - b. Síndrome de Sneddon
 - c. Angiopatía postrádica
 - d. Vasculopatía por consumo crónico de cocaína
 - e. Estados protrombóticos: deficiencia de proteína S
 - f. Anemia de células falciformes
 - g. Compresión desde estructuras vecinas: Craneofaringioma, plasmocitoma de la base del cráneo, etc.
 - h. Infiltrativas
 - i. Gliomatosis leptomeníngea
 - ii. Linfoma endovascular
 7. Vasoespasmo
 - a. Hemorragia subaracnoidea
 - b. Vasoconstricción segmentaria cerebral reversible
 - c. Vasculopatía peripartum
 - d. Vasculopatía hipertensiva. Eclampsia
-

d) Arteritis

Otro gran grupo de causas de estenosis intracraneales son las arteritis. Se ha descrito la afectación de las arterias intracraneales, con preferencia por el territorio vertebrobasilar, en la *arteritis de células gigantes* (Mclean et al, *Stroke* 1993). La *arteritis de Takayasu* puede cursar con estenosis múltiples de las arterias de la base del cráneo (Cantu et al, *Stroke* 2000). Es conocido que las arteritis del sistema nervioso central desarrolladas en el contexto de enfermedades sistémicas como el *síndrome antifosfolípido primario* (Provenzale et al, *AJNR* 1998), la *enfermedad de Behçet* (Krespi et al, *Eur J Neurol.* 2001) y otras, pueden dar origen a estenosis intracraneales. Para descartar estas entidades es preciso realizar un análisis completo con velocidad de sedimentación globular y un estudio inmunológico.

e) Arteriopatías no inflamatorias

Del grupo de arteriopatías no inflamatorias varias entidades merecen comentario. La *enfermedad de moyamoya* se caracteriza por la estenosis y oclusión progresiva de las grandes arterias de la base del cráneo debido al engrosamiento fibrocelular de la íntima arterial, en ausencia de una causa demostrable. Como consecuencia de la hipoperfusión crónica se constituye en la base del cráneo una red de colaterales arteriales finas que originan una imagen característica en la arteriografía. El *síndrome de Sneddon* (ictus en el contexto de livedo racemosa y biopsia cutánea compatible) puede cursar con la estenosis y oclusión fibrótica de arterias corticales y de la base del cráneo (Hilton et al, *Neurology* 2003). La *radioterapia* de tumores de la base del cráneo (gliomas ópticos, tumores hipofisarios) puede ocasionar de forma diferida una arteriopatía estenótica-oclusiva intracraneal progresiva (Bitzer et al, *Stroke* 1995).

f) Vasoespasmo

La estenosis producida por vasoespasmo es, por definición, reversible. En el vasoespasmo por hemorragia subaracnoidea, la aceleración del flujo suele ser difusa, sin mostrar un patrón pre o postestenótico (Aaslid, *J Neurosurg* 1984).

En situaciones de hiperdinamia circulatoria, como en el síndrome anémico, hipertiroidismo, enfermedad de Beri-Beri, etc, pueden detectarse aceleraciones difusas del flujo por DTC que no deben confundirse con estenosis intracraneales.

1.4. Historia natural de la aterosclerosis intracraneal de gran vaso sintomática

1.4.1. Pronóstico de los pacientes con estenosis intracraneales sintomáticas

La aterosclerosis intracraneal de gran vaso continúa siendo una entidad de mal pronóstico evolutivo. Los pacientes con estenosis intracraneales sintomáticas tienen un elevado riesgo de presentar nuevos episodios isquémicos, tanto en el territorio cerebrovascular dependiente de las arterias estenosadas, como en otros territorios cerebrovasculares, y en otros lechos vasculares del organismo. El riesgo de sufrir un nuevo ictus isquémico en el territorio distal a la estenosis varía según la arteria afectada, pero en general se sitúa por encima del 10% anual. Los estudios existentes en la literatura hacen referencia al pronóstico de los pacientes atendiendo a la localización de la estenosis potencialmente responsable de un episodio cerebral isquémico.

a) Pronóstico de los pacientes con estenosis sintomáticas de sifón carotídeo

Los pacientes con estenosis de la porción intracraneal de la arteria carótida interna, o sifón carotídeo, tienen un riesgo anual próximo al 8% de sufrir un episodio isquémico en el territorio distal a la estenosis, y entre el 4 y 12%, según las series, en cualquier territorio vascular cerebral (Marzewski et al, *Stroke* 1982; Craig et al, *Stroke* 1982; Wechsler et al, *Stroke* 1986). La mortalidad durante el seguimiento en los dos primeros trabajos citados fue extraordinariamente alta: 33 de 66 pacientes (50%) fallecieron durante un seguimiento medio de 39 meses, siendo el 55% de los óbitos de causa cardíaca; en el segundo estudio, 25 de 58 (43%) pacientes murieron durante un seguimiento medio de 30 meses. El análisis retrospectivo de estas series permite afirmar que la estenosis del sifón carotídeo podría comportarse como un buen marcador de

aterosclerosis a nivel sistémico. Respecto a los factores asociados con un peor pronóstico, todas las series coinciden en señalar que la gravedad inicial de las estenosis (medida como el porcentaje de reducción del calibre arterial en la arteriografía) carecería de impacto significativo, no así la presencia concomitante de lesiones en la porción extracraneal de la arteria carótida interna (lesiones en tándem), que sí agravaría el pronóstico de estos pacientes.

b) Pronóstico de los pacientes con estenosis sintomáticas de la ACM

Los datos más fiables sobre el pronóstico a largo plazo de los pacientes con estenosis de la arteria cerebral media son los derivados del seguimiento de los pacientes incluidos en el brazo médico del estudio del by-pass extra-intracraneal (Bogousslavsky et al, *Stroke* 1986). Ciento sesenta y cuatro pacientes con un infarto cerebral o un AIT causado por estenosis u oclusiones ateroscleróticas de la arteria cerebral media, con una edad media de 56,2 años, fueron seguidos durante un promedio de 42 meses. Se observó una tasa anual de recurrencia del 7,8% en el territorio distal a la estenosis y del 9,5% en cualquier territorio vascular cerebral. La mortalidad fue significativamente menor que la reportada para las estenosis de sifón carotídeo: un 3,3% anual. Ningún factor, incluidas la localización y la gravedad de las estenosis, demostró poder suficiente para predecir de forma significativa el pronóstico de los pacientes.

c) Pronóstico de los pacientes con estenosis del sistema vertebrobasilar

Los pacientes con estenosis sintomáticas del sistema vertebrobasilar también poseen un alto riesgo de recurrencia. Treinta y un pacientes con estenosis de la arteria vertebral intracraneal, 28 con estenosis de la arteria basilar y seis con estenosis de la arteria cerebral posterior fueron seguidos durante una mediana de 13,8 meses formando parte

del estudio WASID retrospectivo (WASID Study Group, *Stroke* 1998). El riesgo anual de padecer un nuevo episodio isquémico en el territorio distal a la estenosis fue de 10,7% para los pacientes con estenosis de la arteria basilar, 7,8% para los pacientes con estenosis de la arteria vertebral y 6% para los pacientes con estenosis de la arteria cerebral posterior. La tasa de recurrencia anual en cualquier territorio vascular en pacientes con estenosis sintomática de la arteria basilar, vertebral y cerebral posterior fue del 15%, 13, 7% y 6% respectivamente. En el caso de las estenosis de arteria basilar y vertebral, el pronóstico de los pacientes con estenosis importantes (>80%) fue significativamente peor que el de los pacientes con estenosis moderadas (50-79%), a semejanza de lo demostrado para la arteria carótida interna extracraneal (NASCET, *NEJM* 1991). En otras series retrospectivas más reducidas, que incluyeron pacientes con estenosis asintomáticas, las tasas de recurrencia fueron sustancialmente menores (Moufarrij et al, *Stroke* 1986; Pessin et al, *Neurology* 1987).

Pese a la gravedad de su pronóstico, aún se desconocen en gran parte las peculiaridades de la historia natural de la enfermedad que nos ocupa, y se carece de información suficiente para discriminar qué pacientes tienen un mayor riesgo. Como se verá más adelante, este desconocimiento es en gran parte responsable de que en la actualidad aún no se sepa cuál es el tratamiento más adecuado de esta entidad.

1.4.2. Mecanismos de isquemia cerebral. Repercusiones sobre las opciones terapéuticas en la fase aguda del episodio isquémico

a) Mecanismos patogénicos

El tratamiento más adecuado durante la fase aguda de un ictus isquémico depende radicalmente de la fisiopatología del mismo. Las estenosis intracraneales ateroscleróticas pueden causar episodios isquémicos por varios mecanismos patogénicos:

- **Embolismo arteria-arteria:** consiste en el desprendimiento de elementos que integran la placa de ateroma o de material trombótico depositado sobre la misma, con o sin complicación previa de la placa, y su embolización a ramas arteriales más distales (Adams HP et al, *Stroke* 1981).

- **Compromiso hemodinámico:** la isquemia se produce por la disminución del flujo sanguíneo en el territorio distal a la estenosis, generalmente en el contexto de una pobre circulación colateral, en situaciones de descenso de la presión de perfusión cerebral (hipotensión arterial, cambios posturales, postprandio, etc).

- **Oclusión de la salida de una arteria perforante:** La progresión de la placa de ateroma puede conducir a la obstrucción del origen de una arteria perforante, desencadenando un infarto isquémico en su territorio, de tipo lacunar.

- **Oclusión trombótica sobre la placa:** A diferencia de lo que sucede en las arterias coronarias, se sabe que las oclusiones trombóticas de las arterias intracraneales rara vez obedecen a la trombosis sobre una placa de ateroma preexistente, sino que suelen ser de origen embólico (Lhermitte et al, *Arch Neurol* 1968). Sin embargo, en la literatura se encuentran ejemplos de oclusiones de arterias intracraneales motivadas por un trombo formado sobre una placa estenosante, en ocasiones sobre placas ulceradas y en otras sobre placas fibrosas íntegras, con o sin hemorragia intraplaca (Ogata et al, *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1994).

b) Investigación del mecanismo responsable en cada caso

El mecanismo o la combinación de mecanismos más probablemente implicados en cada caso puede deducirse a partir de las siguientes fuentes de información:

- **Clínica:**

La repetición de múltiples episodios transitorios de inicio brusco en un intervalo corto de tiempo precediendo o no a la instauración de un déficit establecido sugiere la participación de un mecanismo embólico. La fluctuación de la intensidad de los síntomas con los cambios posturales o ante descensos de la presión arterial debe hacer pensar en un mecanismo hemodinámico. La oclusión de una arteria perforante se manifestará clínicamente como un síndrome lacunar similar al que presentan los infartos lacunares causados por microangiopatía.

•**Patrones topográficos de las lesiones isquémicas:**

Los estudios de resonancia magnética, especialmente las secuencias de difusión, son muy útiles en este sentido (Fig 1.5). La presencia de una única lesión en el territorio de las arterias perforantes que se originan en la arteria estenosada hará pensar en la oclusión de la salida de una de ellas causada por la placa.

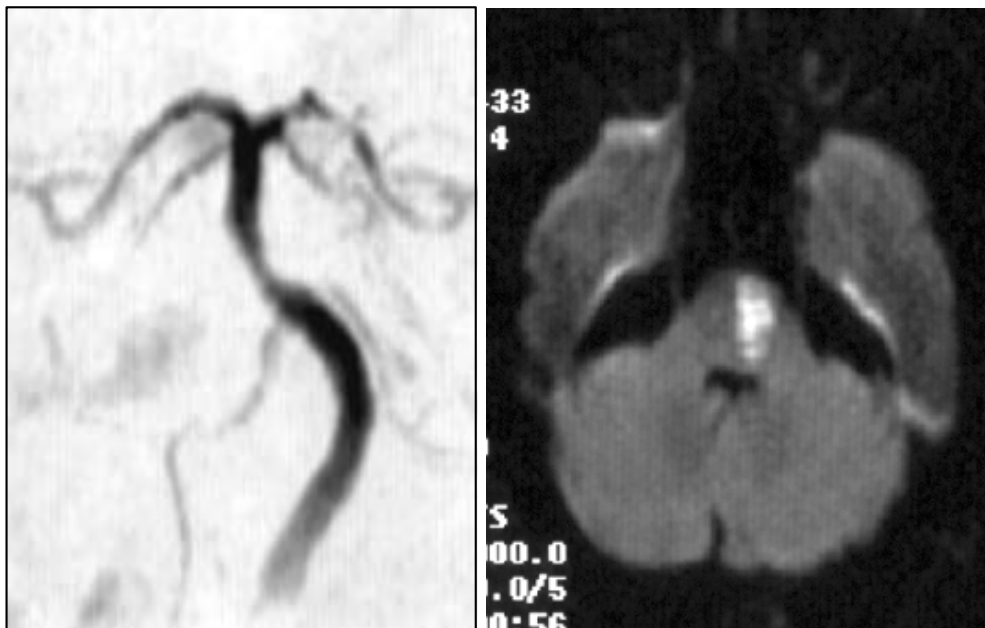


Figura 1.5a. *Infarto isquémico agudo en hemiprotuberancia izquierda en relación a una estenosis grave del tercio medio de la arteria basilar, probablemente causado por la oclusión de la salida de las arterias perforantes protuberanciales.*

La existencia de múltiples y pequeñas lesiones isquémicas en la misma fase de evolución dispersas a lo largo del territorio arterial distal a la estenosis sugiere la intervención del mecanismo embólico. Se ha descrito un patrón consistente en la presencia de múltiples infartos córtico-subcorticales en pacientes con estenosis de la ACM (Min et al, *Stroke* 2000).

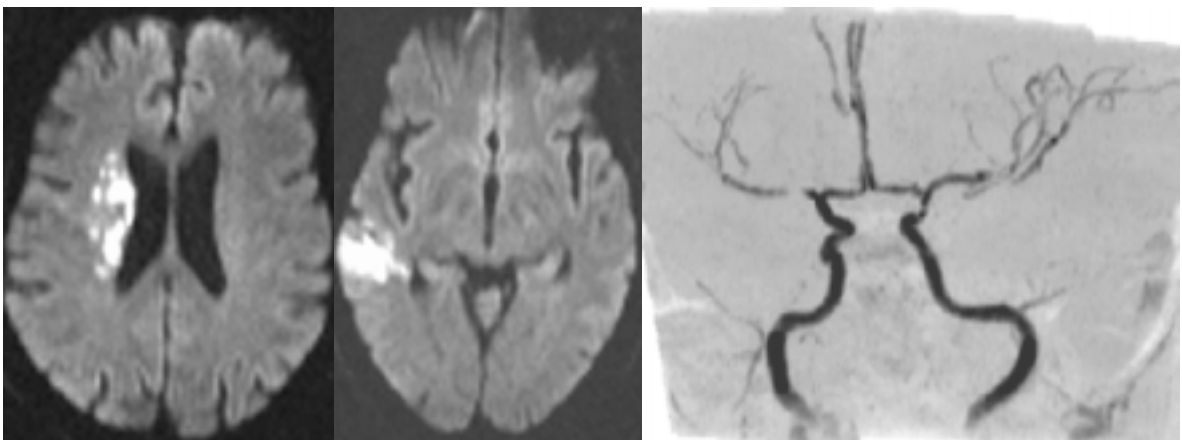


Figura 1.5b. *Infarto territorial fragmentado. Se aprecian múltiples lesiones isquémicas agudas dispersas por áreas corticales y subcorticales del territorio de la arteria cerebral media derecha, distalmente a una estenosis grave de la misma, probablemente causadas por un embolismo arterio-arterial.*

Más difícil parece, a la luz de estudios recientes, relacionar un patrón de imagen con el mecanismo hemodinámico. Se había asumido que la localización de las lesiones en las áreas frontera entre dos territorios arteriales o entre los territorios superficial y profundo de la ACM, suponía un origen hemodinámico de las mismas (Mull et al, *Stroke* 1997). Sin embargo, en un estudio de difusión por resonancia magnética y registro simultáneo de microembolias, llevado a cabo en pacientes con estenosis sintomáticas de la ACM durante la fase aguda del ictus, se vio que en la mayoría de los pacientes con múltiples lesiones en las zonas frontera se detectaban microembolias distales a las estenosis (Wong et al, *Ann Neurol* 2002). Esto sugería la participación en mayor o menor medida de un mecanismo embólico. Los resultados de esta investigación parecían confirmar la hipótesis lanzada unos años antes por Caplan (Caplan et al, *Arch Neurol* 1998), que ponía en entredicho la admitida relación unívoca entre infarto frontera-mecanismo hemodinámico.

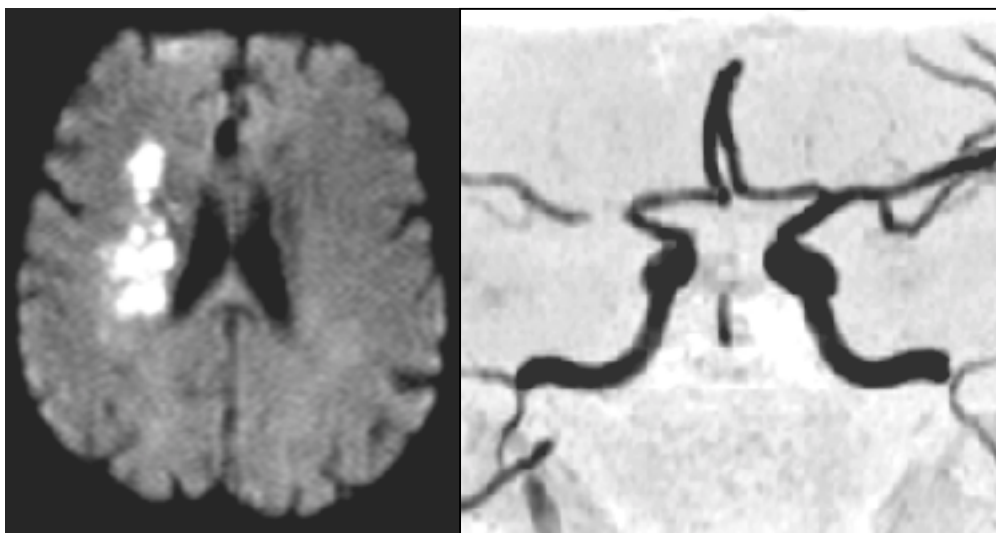


Figura 1.5c. *Múltiples lesiones isquémicas agudas en el área frontera entre los territorios superficial y profundo de la arteria cerebral media derecha, que presenta una estenosis grave. Es el patrón denominado “en cadena”, “rosario”, o signo de la perla. En su génesis podrían confluir el mecanismo embólico y el hemodinámico.*

- **Estudios de detección de microembolias mediante DTC:**

La detección de microembolias por DTC en un punto distal a la estenosis, habiendo descartado la existencia de otra potencial fuente de émbolos, refuerza la sospecha de que de la estenosis se desprende material embólico (Segura et al, *Stroke* 1998; Droste et al, *Cerebrovasc Dis* 2002; Wong et al *Ann Neurol* 2002). Sin embargo, la presencia de microembolias no permite inferir la existencia de una placa aterosclerótica complicada, pues las partículas embolizadas pueden proceder de un trombo mural asentado sobre una placa fibrosa estable (Adams et al, *Stroke* 1981). Incluso algunos autores sugieren que la existencia de microembolias es más frecuente en las estenosis de origen embólico (Segura et al, *Neurology* 2001; Alexandrov et al, *J Neuroimaging* 2000).

c) Del mecanismo patogénico a la composición y dinámica interna de la placa

Lo realmente importante por su potencial repercusión terapéutica sería poder saber, en cada caso, cuál es la composición y dinámica interna de la placa estenosante. Es posible que una placa de aterosclerosis intracraneal se inestabilice o active gracias a la participación de mecanismos inflamatorios, con la posterior formación de trombos sobre la placa complicada, o bien que la trombosis suceda sobre una placa estable no complicada. El tratamiento debería ajustarse al mecanismo predominante en cada caso. Sin embargo, tanto un tipo de placa como otro son capaces de causar isquemia cerebral mediante cualquiera de los mecanismos antes descritos, de modo que el conocimiento del mecanismo patogénico implicado no permite saber en qué relación intervienen los fenómenos trombóticos e inflamatorios para que la estenosis se convierta en sintomática.

Debido al desconocimiento de los mecanismos básicos implicados en la conversión de una estenosis intracraneal en sintomática, el tratamiento durante la fase aguda de los episodios causados por estenosis intracraneales no está fundamentado racionalmente. Se sigue empleando la anticoagulación con heparina no fraccionada en muchos Centros, pese a no estar recomendado por las directrices de la ASA (Coull et al, *Stroke* 2002). La alternativa es la antiagregación, en ocasiones asociada a la anticoagulación. El fracaso del tratamiento antitrombótico debe hacer pensar en estrategias más agresivas como la angioplastia con o sin stent (Thijs et al, *Neurology* 2000). El by-pass extra-intracraneal quedó obsoleto (EC-IC Study Group, *N Eng J Med* 1985). Otras opciones dentro del tratamiento médico ampliamente utilizadas en el campo de la cardiopatía isquémica no han sido evaluadas de forma sistemática en la aterosclerosis intracraneal.

1.4.3. Carácter dinámico de las estenosis intracraneales. Prevención secundaria

Gracias a algunos estudios angiográficos retrospectivos se sabe que las estenosis intracraneales ateroscleróticas tienen un carácter dinámico, de modo que pueden progresar o regresar a lo largo del tiempo (Akins et al, *Stroke* 1998). En otros territorios arteriales, como el coronario, era conocido que la progresión de la aterosclerosis predecía un mayor riesgo de padecer nuevos episodios isquémicos (Azen et al, *Circulation* 1996). Sin embargo, *se desconoce la relación existente entre la progresión de las estenosis intracraneales y el riesgo de recurrencia clínica*. La figura 1.6 muestra la progresión de la aterosclerosis intracraneal de gran vaso detectada mediante ARM.

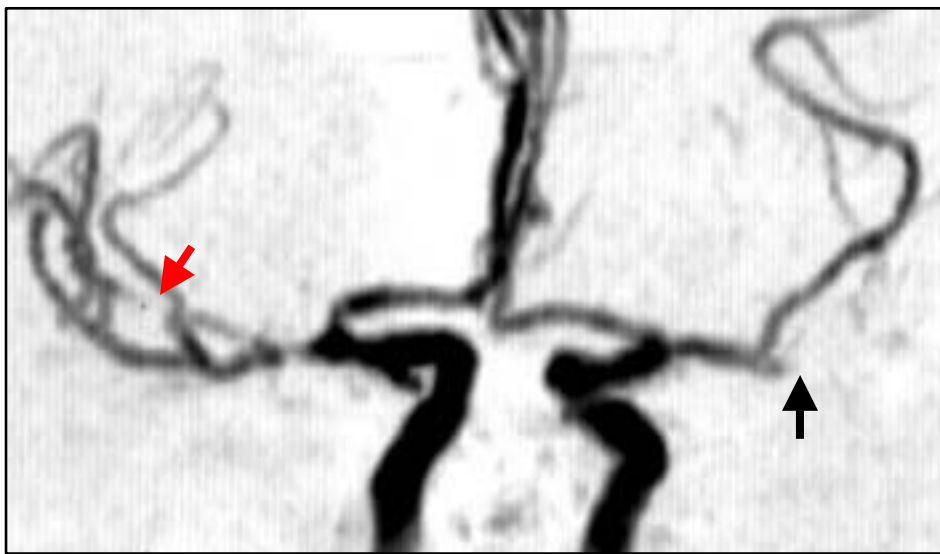


Figura 1.6. Progresión de la aterosclerosis intracraneal por ARM

Exploraciones ARM de un mismo paciente separadas entre sí 2 años. Obsérvese cómo la enfermedad progresa a expensas, por una parte, del agravamiento de la estenosis de una de las ramas de la arteria cerebral media izquierda, que en la segunda exploración aparece amputada (flechas negras); y por otra, de la aparición de una nueva estenosis en una rama de la arteria cerebral media derecha (flecha roja).

El tratamiento de los pacientes con estenosis intracraneales durante la fase de prevención secundaria se realiza de forma empírica, sin atender a los mecanismos básicos potencialmente implicados en la génesis de un mayor riesgo de recurrencia (Benesch et al, *Neurology* 2000). En el estudio WASID retrospectivo (Chimowitz et al, *Neurology* 1995), se observó que el tratamiento con warfarina se asociaba significativamente a un menor riesgo de recurrencia comparado con la aspirina. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con estenosis intracraneales incluidos en el estudio WARSS (Mohr et al, *N Engl J Med.* 2001) no se apreciaron diferencias significativas entre la aspirina y la warfarina. En cualquier caso, también ***se ignora la relación existente entre el uso de los distintos fármacos antitrombóticos y el riesgo de progresión de la enfermedad.***

El problema de la falta de criterios para seleccionar a los pacientes expuestos a un mayor riesgo es crucial. Se desconoce en gran parte qué factores clínicos, de neuroimagen o biológicos se asocian con un mayor riesgo de recurrencia. En el segundo trabajo de la Tesis se estudia el impacto pronóstico de un marcador inflamatorio que ha demostrado ser de gran utilidad en la cardiopatía isquémica: la proteína C reactiva.

1.5. Aterosclerosis intracraneal e inflamación: la proteína C reactiva

1.5.1. La aterosclerosis, una enfermedad inflamatoria crónica

La aterosclerosis es una enfermedad silente durante mucho tiempo, pero devastadora y potencialmente mortal cuando se manifiesta clínicamente. Se está realizando un gran esfuerzo científico para conocer en qué consiste el proceso de la aterogénesis desde sus etapas iniciales, y para desentrañar los mecanismos que conducen a la activación o desestabilización de una placa. Los territorios coronario, femoropoplíteo y carotídeo cervical han sido hasta la fecha los más estudiados, y la evidencia científica obtenida nos ha permitido saltar desde la primitiva concepción de la aterosclerosis como una consecuencia pasiva e inalterable del envejecimiento vascular, hasta la revolucionaria visión de la misma como una enfermedad inflamatoria crónica, y por tanto modificable terapéuticamente (Ross, *N Eng J Med* 1999).

Se considera que la inflamación desempeña un papel crucial en las etapas iniciales de génesis de la placa aterosclerótica, en su posterior progresión, y en la serie de fenómenos que conducen a su inestabilización-activación, origen de la mayoría de los episodios isquémicos (Berliner, *Circulation* 1995; Libby, *Circulation* 2002). La composición histológica de la placa determina su vulnerabilidad, es decir, el riesgo de desestabilizarse en un determinado momento (Falk et al, *Circulation* 1995). Las placas inestables se caracterizan por una capa fibrosa poco espesa, por un mayor contenido lipídico y, especialmente, por una participación más intensa de la inflamación, visible como un infiltrado monocitario. Las placas inestables son las que con mayor frecuencia pueden complicarse al sufrir fenómenos de ulceración, ruptura y hemorragia intraplaca.

Sobre la superficie de estas placas complicadas pueden formarse trombos, siendo precisamente la trombosis la causa última de los episodios isquémicos.

1.5.2. ¿Qué importancia tiene la inflamación en la aterosclerosis intracraneal?

Se ha sugerido que la aterosclerosis intracraneal tiene unas características diferenciales. Los estudios histopatológicos coinciden en señalar que las placas ateroscleróticas en esta localización son predominantemente fibrosas y estables, con un escaso componente inflamatorio, de modo que el material trombótico causante de la isquemia cerebral se origina y desarrolla sobre placas no complicadas (Lhermitte et al *Arch Neurol* 1968; Adams, *Stroke* 1981; Lammie et al, *Stroke* 1999; Schumacher et al, *Stroke* 2003). En los puntos de máxima estenosis asientan generalmente trombos de naturaleza fibrino-plaquetar, que en ocasiones presentan una disposición laminar a base de capas de diferente antigüedad (Ogata et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994).

Si este comportamiento fuese la regla, podríamos afirmar que la inflamación desempeñaría un papel menos importante en la patogénesis de la aterosclerosis intracraneal que en la de la aterosclerosis extracraneal. Sin embargo, se ha descrito la existencia de placas inestables en las arterias intracraneales. Ogata et al. observaron, en arterias intracraneales tanto de la circulación anterior como de la posterior, placas ateroscleróticas ulceradas ricas en colesterol y células inflamatorias con hemorragias intraplaca, sobre las que se habían desarrollado trombos siguiendo el paradigma admitido para la aterosclerosis coronaria o carotídea (Ogata et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994).

Además, Fassbender et al. demostraron que los pacientes con aterosclerosis intracraneal presentan concentraciones plasmáticas elevadas de determinadas moléculas de adhesión como el ICAM-1. Las moléculas de adhesión son esenciales en el proceso de reclutamiento de las células inflamatorias al interior de la placa, pues son las responsables de fijarlas a la superficie del endotelio vascular. La concentración de las moléculas de adhesión en sangre periférica es un reflejo de la intensidad de su expresión por las células endoteliales, de modo que el hallazgo de Fassbender apoya la hipótesis de que en la aterosclerosis intracraneal de gran vaso existe una activación endotelial inflamatoria (Fassbender et al, *Stroke* 1999).

La respuesta más adecuada a la pregunta que encabeza este apartado, según el estado actual de conocimientos, es que existe evidencia de que la inflamación está implicada en la aterosclerosis intracraneal y que probablemente interviene en unos pacientes más que en otros. Sin embargo, *se desconoce la importancia real de la inflamación en la progresión y complicación de las estenosis intracraneales ateroscleróticas.*

1.5.3. Valor pronóstico de la proteína C reactiva en las enfermedades vasculares

La proteína C reactiva (PCR) es una pentraxina compuesta por 5 subunidades de 23 kDa cada una, de síntesis hepática, que desempeña un papel clave en la inmunidad innata. Es capaz de activar al sistema del complemento por varias vías. La PCR constituye un indicador muy sensible, aunque escasamente específico, de la inflamación sistémica.

En personas aparentemente sanas, la concentración plasmática de PCR ha demostrado ser un predictor potente del riesgo de sufrir en el futuro un episodio coronario

isquémico, tanto en hombres como en mujeres (Ridker et al, *N Eng J Med* 1997; Ridker et al, *Circulation* 1998; Koenig et al, *Circulation* 1999), cuyo valor pronóstico es independiente del conferido por los factores de riesgo vascular, las cifras de colesterol HDL y LDL, y otros marcadores de inflamación (Ridker et al, *Circulation* 1998; Ridker et al, *N Eng J Med* 2000; Ridker et al, *N Eng J Med* 2002). Del mismo modo, las concentraciones elevadas de PCR también predicen el riesgo de padecer un primer ictus isquémico (Rost et al, *Stroke* 2001; Cao et al, *Circulation* 2003; Curb et al, *Circulation* 2003) y de desarrollar enfermedad arterial en las extremidades inferiores (Ridker et al, *Circulation* 1998).

Se ha demostrado que la concentración de PCR se incrementa de forma escalonada con la presencia de más elementos del síndrome metabólico, esto es, obesidad abdominal, hipertensión arterial, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, HDL bajo y alteración del sistema fibrinolítico. Sin embargo, la PCR aporta valor pronóstico de forma independiente a los componentes del síndrome metabólico (Ridker et al, *Circulation* 2003). Actualmente se considera que la resistencia a la insulina se asocia a la existencia de inflamación subclínica crónica detectable mediante las cifras altas de PCR, y que ambas entidades conllevan un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (Pradhan et al, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003).

Tras un infarto de miocardio o una angina inestable, los valores elevados de PCR predicen el riesgo de recurrencia de la enfermedad coronaria (Ridker et al, *Circulation* 1998; Biasucci et al, *Circulation* 1999). La PCR determinada durante la fase aguda del infarto cerebral también se comporta como un marcador independiente del riesgo de padecer nuevos episodios isquémicos tras un primer ictus, en pacientes no seleccionados

según el subtipo de ictus (Muir et al, *Stroke* 1999; Di Napoli et al. *Stroke* 2001; Di Napoli et al *Stroke* 2002; Winbeck et al *Stroke* 2002). Sin embargo, por su escasa especificidad, la concentración de PCR durante la fase aguda del ictus podría ser simplemente un reflejo de la reacción de fase aguda tras la isquemia cerebral, o de las complicaciones secundarias del ictus. Para estudiar el impacto pronóstico de la PCR en la historia natural de la aterosclerosis intracraneal, será necesario seleccionar a los pacientes según el subtipo de ictus y determinar la PCR lejos de la fase aguda, o de cualquier otra situación en la que pueda estar elevada, como las infecciones, las enfermedades inflamatorias, las neoplasias, etc.

1.5.4. Proteína C reactiva como marcador de la actividad inflamatoria en el interior de la placa aterosclerótica

La concentración de PCR en sangre periférica predice la progresión de la aterosclerosis subclínica en todos los territorios estudiados hasta el momento (Hashimoto et al, *Circulation* 2001; Van der Meer et al, *Stroke* 2002; Zaris et al, *Clin Cardiol* 2003), de manera que se considera a la PCR como un marcador de la actividad inflamatoria en el interior de la placa. En este sentido, en pacientes a los que se practicó un by-pass coronario, se observó la existencia de una relación directa entre la concentración de PCR y el grado de ruptura de la placa (Sano et al, *Circulation* 2003).

La PCR no parece ser tan buen marcador de la extensión y gravedad de la aterosclerosis. Respecto a la aterosclerosis carotídea subclínica, la PCR se asocia a la presencia de lesiones (Van der Meer et al, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002), pero no de forma consistente a la extensión y gravedad de las mismas (Hashimoto et al, *Circulation* 2001;

Wang et al, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; Blackburn et al, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001). Lo mismo sucede con la extensión de la aterosclerosis coronaria (Veselka et al, *Coron Artery Dis* 2002). Por tanto, la PCR se comportaría como un marcador de la dinámica de la aterosclerosis más que como un marcador de su extensión y gravedad.

1.5.5. La proteína C reactiva como mediador directo en la aterogénesis

Lo más sorprendente que ha aportado la investigación sobre la PCR en los últimos años es que esta molécula parece intervenir directamente en el proceso de aterogénesis, desde las fases iniciales de génesis de la placa de ateroma, hasta la fase final de complicación y trombosis.

Se ha demostrado que la PCR está presente en el interior de la placa de ateroma desde las etapas más iniciales de su desarrollo (Torzewski et al, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998). En el seno de la placa, la PCR induce disfunción endotelial atenuando la producción de óxido nítrico (Verma et al, *Circulation* 2002), participa en el reclutamiento de monocitos al interior de la placa (Torzewski et al, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000), facilita la captación de LDL por los macrófagos (Zwaka et al, *Circulation* 2001), y es proinflamatoria a través de múltiples acciones: activa el complemento (Torzewski et al, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; Bhadki *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999) e induce la producción de citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión como IL-6, ICAM-1, VCAM-1 y MCP-1 (Pasceri et al, *Circulation* 2000; Pasceri et al, *Circulation* 2002; Verma et al, *Circulation* 2002).

La PCR también podría estar en relación directa con los fenómenos de trombosis que suceden sobre la placa complicada, ya que se ha demostrado que es capaz de estimular la producción de factor tisular por parte de los macrófagos (Nakagomi et al, *Circulation* 2000), y de promover un estado protrombótico al aumentar la expresión de moléculas antifibrinolíticas como el PAI-1 (Devaraj et al, *Circulation* 2003).

En suma, la PCR es, además de un potente predictor del riesgo vascular y de un buen indicador de la actividad inflamatoria en el interior de la placa de ateroma, un protagonista directo en el proceso de la aterogénesis, lo que la convierte en una atractiva diana terapéutica.

Sin embargo, *el papel de la PCR en la aterosclerosis intracraneal no ha sido investigado*, con lo que *se desconoce la relación existente entre la concentración de PCR y el riesgo de presentar episodios isquémicos en pacientes con aterosclerosis intracraneal de gran vaso*, así como la utilidad de la PCR como marcador de extensión de la enfermedad.

2. OBJETIVOS

Los objetivos principales de esta Tesis son:

- 1. Investigar la relación existente entre la progresión de las estenosis ateroscleróticas sintomáticas de la arteria cerebral media, determinada mediante Doppler transcraneal, y el riesgo de presentar nuevos episodios isquémicos.**
- 2. Conocer qué factores se asocian con la progresión de las estenosis ateroscleróticas sintomáticas de la arteria cerebral media determinada por Doppler transcraneal.**
- 3. Estudiar la relación existente entre la concentración sérica de proteína C reactiva de alta sensibilidad, determinada en pacientes con aterosclerosis intracraneal de gran vaso varios meses después de su primer ataque isquémico transitorio o infarto cerebral, y el riesgo de sufrir nuevos episodios isquémicos.**

3. METODOLOGÍA

3.1. Selección de los pacientes

La intención en ambos trabajos fue estudiar a pacientes consecutivos con un primer AIT o infarto cerebral con estenosis intracraneales de probable origen aterosclerótico. En el primero de los estudios, además, se exigía que el episodio cerebral isquémico fuese atribuible a una estenosis de la arteria cerebral media, lo que equivale a decir que se estudió a pacientes con una estenosis sintomática de la ACM. A continuación se enumeran los criterios de inclusión y exclusión, en gran parte compartidos, de las dos investigaciones.

Criterios de inclusión

1. Diagnóstico de un primer infarto cerebral o AIT.
2. Detección de estenosis intracraneales mediante DTC, posteriormente confirmadas por una técnica angiográfica (angiografía convencional, ARM ó ATC).
3. Detección y confirmación de una estenosis de la ACM potencialmente responsable de los síntomas (primer trabajo).
4. Obtención de consentimiento informado.
5. Ausencia de todos los criterios de exclusión.

Criterios de exclusión

- 1- Edad inferior a 18 años.
- 2- Ausencia de confirmación angiográfica de las estenosis intracraneales.

Los siguientes criterios se refieren a la exclusión de otras posibles causas del ictus y de las estenosis de origen no aterosclerótico:

- 3- Desaparición de la señal de estenosis durante el ingreso en los pacientes con estenosis únicas y potencialmente sintomáticas.
- 4- Imposibilidad de demostrar que la estenosis de la ACM fue la causante del episodio isquémico (primer trabajo).
- 5- Historia de cardiopatía embolígena, o demostración de una fuente cardioembólica mediante ecocardiografía, Holter, o detección de shunt derecha-izquierda por DTC.
- 6- Presencia de una estenosis significativa de la arteria carótida interna cervical ipsilateral a una estenosis intracraneal única y potencialmente sintomática.
- 7- Origen no aterosclerótico de las estenosis intracraneales: vasculitis infecciosa o no, estado protrombótico, angiopatía postrádica, síndrome de Sneddon, enfermedad de moyamoya, etc.

Los siguientes criterios son específicos del segundo estudio, y pretenden eliminar todas aquellas situaciones en las que la concentración de PCR pudiera estar alterada por otras causas:

- 8- Ictus isquémico en los tres meses previos a la visita basal.
- 9- Episodio coronario isquémico o aparición de síntomas de claudicación intermitente en los últimos tres meses previos a la extracción basal.
- 10- Proceso infeccioso activo, traumatismo, o cirugía en los tres meses previos.
- 11- Enfermedad neoplásica activa.
- 12- Enfermedad inflamatoria o autoinmune crónica, o empleo de medicación inmunosupresora durante los tres meses previos.
- 13- Embarazo o lactancia.

14- Disfunción tiroidea, insuficiencia renal o hepática crónica.

15- Abuso de alcohol o drogas.

Los siguientes criterios se refieren a situaciones que alteran potencialmente la historia natural de la enfermedad, o que impiden el seguimiento a largo plazo de los pacientes:

16- Ventana acústica transtemporal deficiente que haga imposible el seguimiento de las estenosis de la ACM (primer trabajo).

17- Tratamiento de las estenosis mediante angioplastia o stent.

18- Incapacidad funcional importante (mRS>3) que impida al paciente acudir a las visitas.

19- Denegación del consentimiento informado.

Proceso diagnóstico

Para asegurar el cumplimiento de estos criterios fue necesaria una labor diagnóstica extensa. Las exploraciones a las que fueron sometidos los pacientes incluyen:

1. Historia clínica y exploración física.
2. Análisis general con hemograma, velocidad de sedimentación globular y bioquímica.
3. Electrocardiograma.
4. Radiografía de tórax.
5. Estudio del parénquima cerebral mediante TC craneal o RM craneal durante la fase aguda del episodio isquémico inicial.

6. Estudio Doppler de las arterias carótidas internas cervicales y Doppler transcraneal durante las primeras 72 horas desde la llegada a Urgencias. Seguimiento mediante DTC de las estenosis sintomáticas durante el ingreso.
7. ARM, ATC ó arteriografía convencional durante el ingreso para confirmar las estenosis.
8. Estudio para descartar la existencia de una cardiopatía embolígena: ecocardiografía transtorácica y/o transesofágica, ECG-Holter, y estudio de detección de shunt derecha-izquierda por DTC.
9. Estudio inmunológico y de la función tiroidea. El estudio de trombofilia se reservó para los pacientes sin factores de riesgo vascular conocidos.

3.2. Muestra estudiada

En el primer trabajo, entre enero de 1996 y febrero de 2000 se detectó una estenosis de la ACM en 145 de un total de 2564 pacientes consecutivos con un primer AIT o infarto cerebral. De ellos, 40 cumplieron todos los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados. Las razones para excluir al resto de candidatos están esquematizadas en la Figura 3.1.

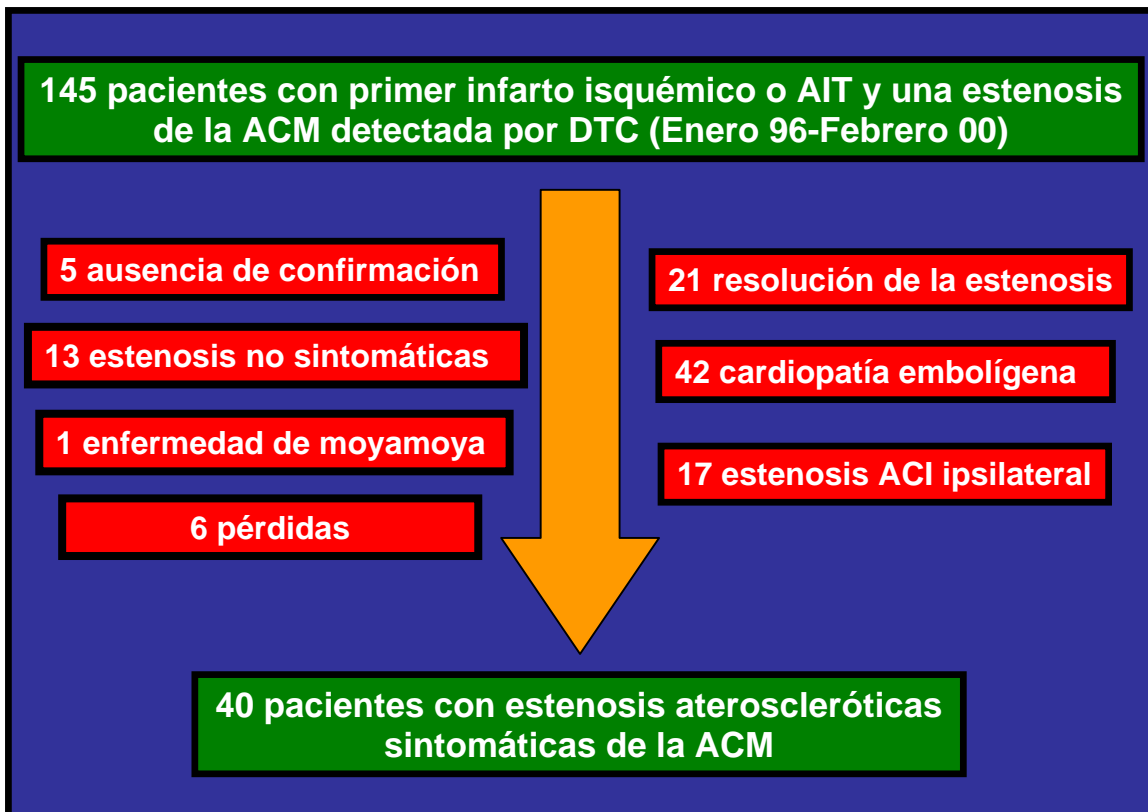


Figura 3.1. Diagrama explicativo del proceso de selección de los pacientes incluidos en el primer trabajo.

En el segundo trabajo, de un total de 127 pacientes consecutivos con un primer infarto cerebral o AIT y estenosis intracraneales atendidos en nuestra Unidad de Ictus entre septiembre de 1999 y noviembre de 2001, 71 cumplieron todos los criterios de inclusión. Tras la visita basal, que se realizó un mínimo de tres meses tras el ictus, los pacientes fueron seguidos durante un periodo de un año. En la Figura 3.2 se muestran las razones que motivaron la exclusión de los posibles candidatos.

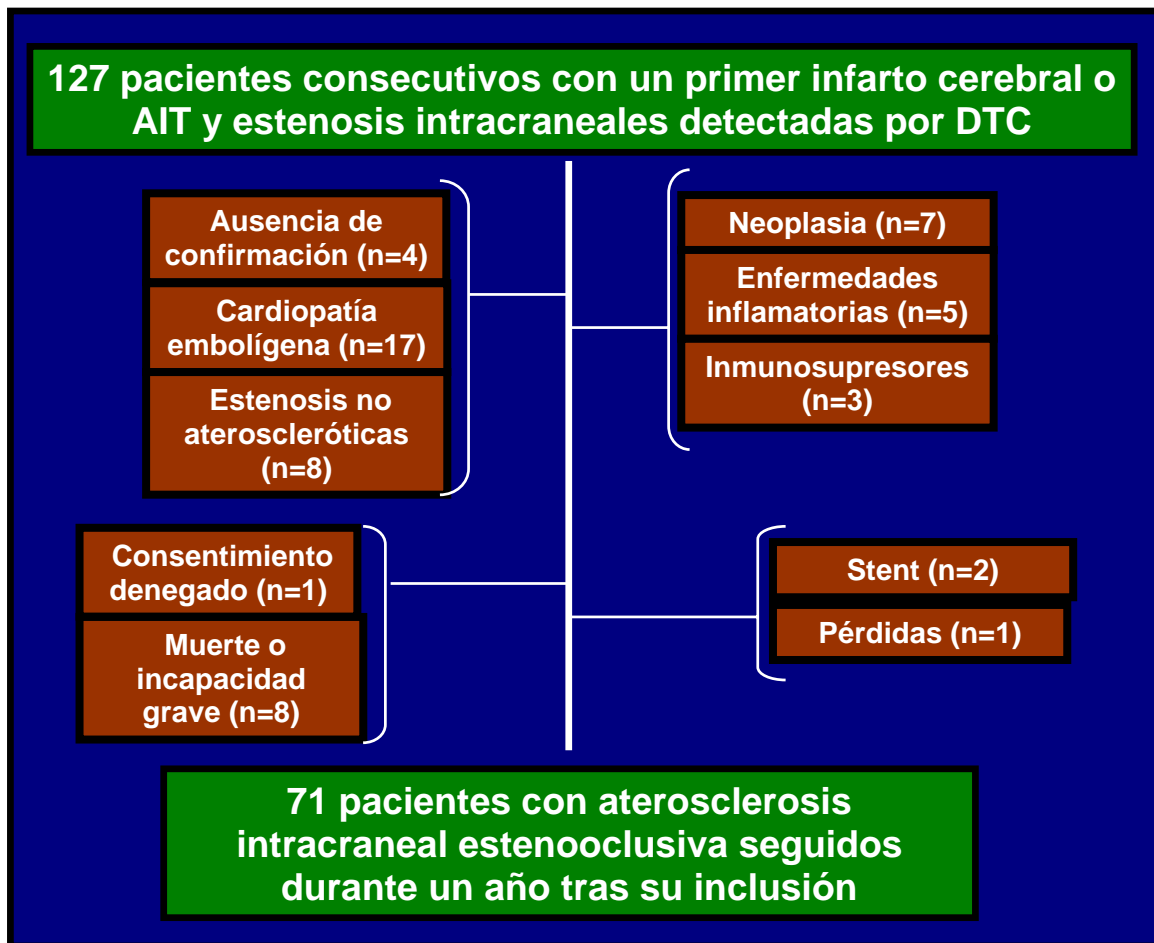


Figura 3.2. Proceso de selección de los pacientes incluidos en el segundo trabajo.

3.3. Variables clínicas y radiológicas basales

El momento considerado como basal ó tiempo 0 del seguimiento, al que se refieren las siguientes variables, fue diferente en ambos estudios. En el primero de ellos, las variables se registraron durante el ingreso hospitalario, una vez se completó el estudio diagnóstico del paciente. En el segundo, el punto de partida lo constituyó la visita basal realizada un mínimo de tres meses después de la fase aguda del ictus, en la que se obtuvieron las muestras de sangre para la determinación de la PCR.

Las principales variables analizadas, definidas convenientemente en el apartado *Subjects and Methods* de ambas publicaciones, son:

- Edad, sexo y factores de riesgo vascular (tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus e hipercolesterolemia).
- Presentación como AIT o infarto cerebral.
- Gravedad del ictus durante el ingreso, definida mediante la puntuación máxima obtenida en la escala NIHSS.
- Tratamiento asignado al paciente durante el ingreso por el equipo médico responsable. En el primer estudio las categorías de la variable fueron antiagregación y anticoagulación. En el segundo trabajo se registró también el empleo de estatinas y de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.
- En el primer trabajo se analizaron los patrones de infarto en la resonancia magnética, que fueron clasificados en: normal (ausencia de lesiones), lacunar, cortical y en territorio frontera.
- En el segundo trabajo se calculó el tiempo transcurrido, en meses, entre el episodio isquémico inicial y la visita basal.

3.4. Protocolo de Doppler transcraneal

Las exploraciones de DTC fueron realizadas con un aparato Multi-Dop X/4TCD (DWL Elektronische Systeme GMBH, Überlingen, Alemania), utilizando una sonda de ultrasonidos pulsados a una frecuencia de 2 MHz. El método de insonación empleado es el estandarizado descrito por Aaslid y Lindegaard (Aaslid et al, *J Neurosurg* 1982; Lindegaard, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986). A través de la ventana transtemporal se obtuvo el registro de la porción supraclinoidea del sifón carotídeo (75-65 mm de profundidad), de la arteria cerebral media (segmentos M1 y M2, 65-40 mm), de la arteria cerebral anterior (segmento A1, 65-55 mm) y de la arteria cerebral posterior (segmentos P1 y P2, 65-55 mm). La ventana transorbitaria se empleó para insonizar las porciones cavernosa y supraclinoidea de la arteria carótida interna. Los segmentos V3 y V4 de las arterias vertebrales (55-75 mm) y la arteria basilar (75-105 mm) se registraron a través de la ventana suboccipital.

El examen comenzó en todos los casos con el estudio Doppler de los troncos supraaórticos utilizando una sonda continua de 4 MHz. En caso de apreciarse una estenosis superior al 50% se exploraron nuevamente las arterias carótidas internas mediante un Eco-Doppler. Las estenosis carotídeas fueron clasificadas en ligeras, moderadas, importantes y oclusiones según criterios validados, como se recoge en la segunda publicación.

Para obtener una mayor información sobre el DTC, incluyendo la definición de estenosis intracraneal y los criterios empleados para clasificar las estenosis de la ACM según su gravedad, se remite al lector al apartado 1.3.1. de la Introducción.

Seguimiento de los pacientes por DTC:

En el primer trabajo se llevó a cabo un seguimiento a largo plazo de los pacientes con exploraciones de DTC periódicas realizadas en los meses 1, 3, 6, 9 y 12 del primer año de seguimiento y cada seis meses posteriormente.

Se definió la progresión de las estenosis de la ACM como un incremento superior a 30 cm/seg en la velocidad media máxima entre dos exploraciones de DTC consecutivas, que persistía en el siguiente examen. Por el contrario, un decremento de la velocidad media máxima superior a 30 cm/seg fue considerado como indicativo de regresión de las estenosis. Entre ambos extremos, se interpretó que la estenosis seguía estable.

3.5. Angiografía por RM y por TC

La descripción detallada de los protocolos de ARM y ATC puede encontrarse en el apartado *Subjects and Methods* del segundo trabajo.

La extensión de la aterosclerosis intracraneal fue definida como el número de lesiones estenótico-oclusivas intracraneales confirmadas por la ARM, o por la ATC en su defecto. Ya que, como se comentó en los apartados 1.3.2. y 1.3.3., ambas técnicas poseen distinta fiabilidad a la hora de clasificar las estenosis según su grado, no se realizó un análisis considerando la gravedad de las mismas (ligera, moderada, grave u oclusión crónica), y se habla únicamente de la extensión de la enfermedad, parámetro bien reproducible.

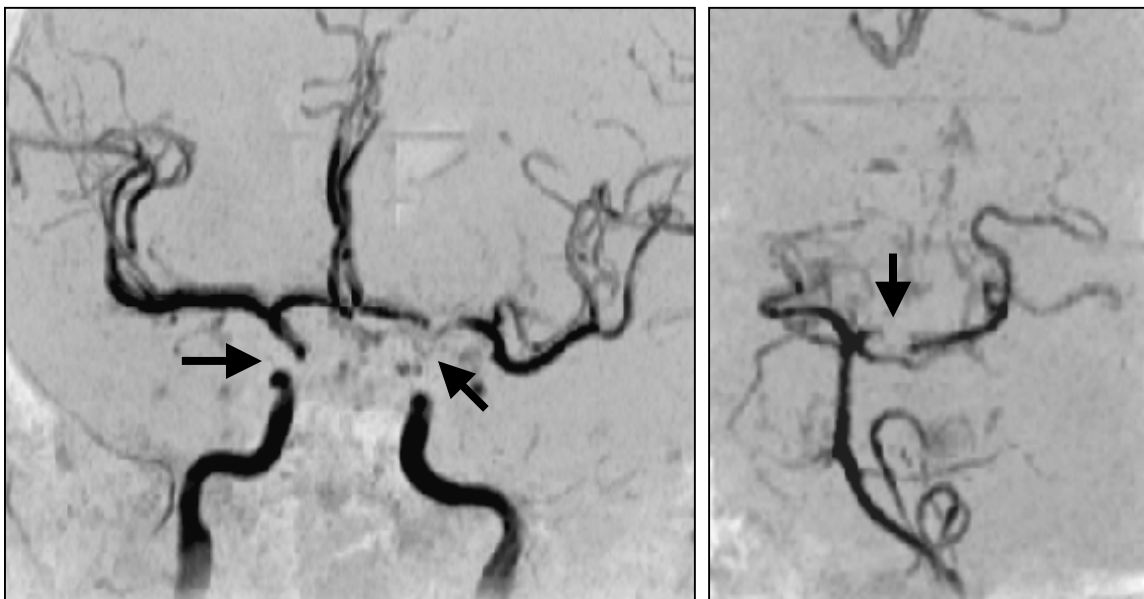


Figura 3.3. *Extensión de la aterosclerosis intracraneal de gran vaso definida como el número de estenosis intracraneales confirmadas por ARM. Las flechas indican las estenosis intracraneales (n=3).*

3.6. Determinación de la concentración de PCR

En el segundo trabajo, las muestras sanguíneas fueron obtenidas durante la visita basal, realizada un mínimo de tres meses tras el episodio inicial. La determinación de la concentración sérica de PCR de alta sensibilidad siguió el siguiente procedimiento:

1. Examen cuidadoso para descartar cualquier circunstancia considerada criterio de exclusión (véase apartado 3.1.).
2. Extracción de sangre de una vena antecubital en ayunas, que se dejó reposar a la temperatura de la habitación durante 15 minutos.
3. Centrifugación a 3500 rpm a 4° C durante 15 minutos.
4. Pipeteado del suero en alícuotas. Etiquetado mediante códigos que aseguraran un posterior análisis ciego de las muestras.
5. Almacenamiento en un congelador a -80° C hasta su análisis.
6. Determinación de la concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP en el texto) empleando un analizador por nefelometría Boehringer. Esta concentración está expresada en mg/dl.

3.7. Seguimiento clínico:

Los dos trabajos que constituyen la presente Tesis comparten los mismos episodios clínicos considerados como *end-point* durante el seguimiento:

1. Nuevo ictus isquémico, infarto cerebral o AIT, potencialmente causado por una estenosis intracraneal aterosclerótica.
2. Nuevo infarto cerebral o AIT de etiopatogenia diferente a la aterosclerosis intracraneal.
3. Episodio coronario isquémico: angina inestable o infarto de miocardio.
4. Muerte de origen vascular.

3.8. Esquema del protocolo de ambos estudios

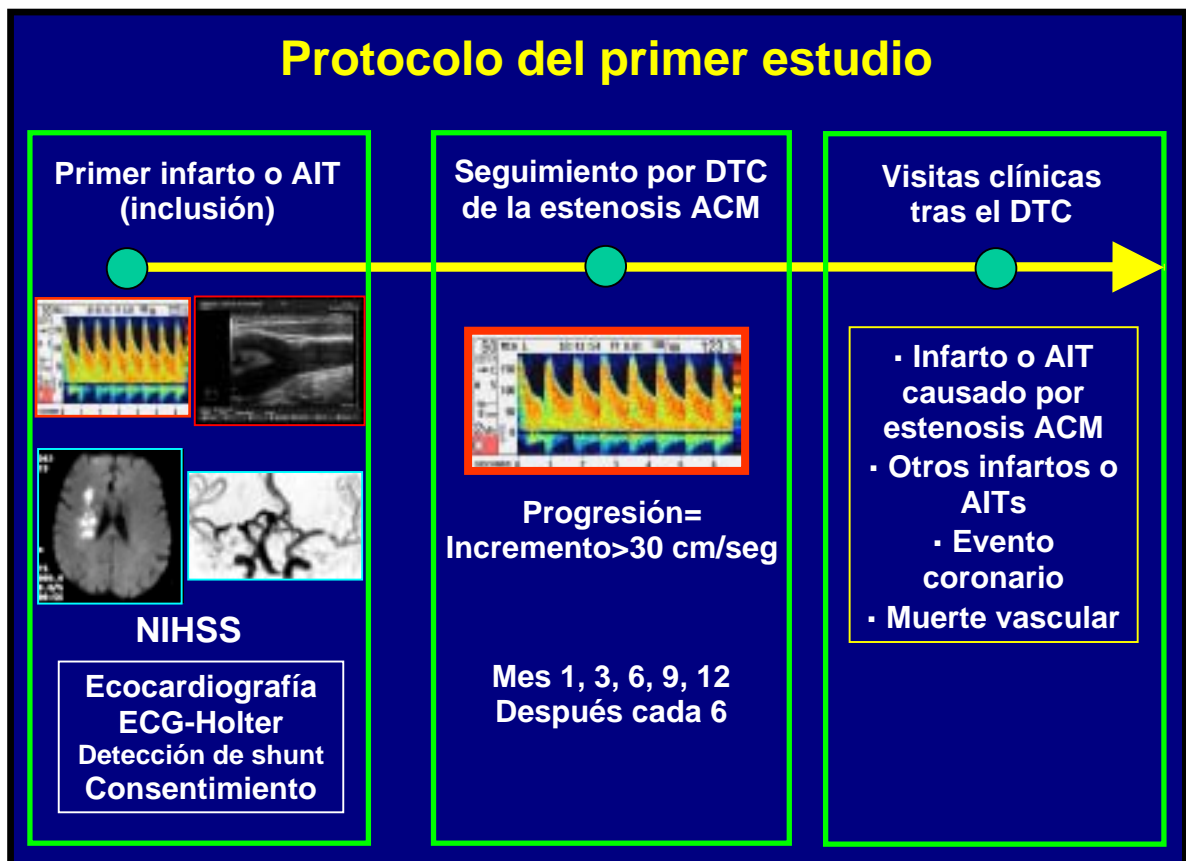


Figura 3.4. Esquema del protocolo utilizado en el primer estudio: *Progresión y recurrencia clínica de la estenosis sintomática de la ACM.*



Figura 3.5. Esquema del protocolo empleado en el segundo trabajo: *PCR* y riesgo de recurrencia clínica en pacientes con aterosclerosis intracraneal de gran vaso.

4. COPIA DE LAS PUBLICACIONES



MCA stenosis STROKE 2001 1er paper Tesis.pdf



CRP STROKE 2003 2º paper Tesis.pdf

Progression and Clinical Recurrence of Symptomatic Middle Cerebral Artery Stenosis

A Long-Term Follow-Up Transcranial Doppler Ultrasound Study

Juan F. Arenillas, MD; Carlos A. Molina, MD; Joan Montaner, MD; Sònia Abilleira, MD; Miguel A. González-Sánchez; José Álvarez-Sabín, PhD

Background and Purpose—Patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis have a high rate of recurrence. We conducted a prospective study to determine which factors are associated with the progression of symptomatic middle cerebral artery (MCA) stenosis and to evaluate the relationship between progression and clinical recurrence.

Methods—Between January 1996 and February 2000, of a total of 2564 consecutive first-ever transient ischemic attack (TIA) or stroke patients admitted to our cerebrovascular unit, 145 showed an MCA stenosis signal on transcranial Doppler (TCD) on admission, and 40 fulfilled all criteria to enter this study, including angiographic confirmation. Patients were prescribed antiplatelet or anticoagulant agents following the criteria of the neurologist in charge. TCD recordings and clinical interviews were performed regularly during follow-up. Progression of MCA stenosis was defined as an increase >30 cm/s in TCD-recorded maximum mean flow velocity. Logistic regression analyses were used to identify predictors of progression and clinical recurrence.

Results—With a median follow-up of 26.55 months, 13 (32.5%) MCA stenoses progressed, 3 (7.5%) regressed, and 24 (60%) remained stable. Absence of significant extracranial internal carotid artery (ICA) stenosis ($P=0.049$) and the use of oral anticoagulants ($P=0.045$) were significantly associated with a lower progression rate in univariate analysis, and anticoagulation remained an independent predictor when a logistic regression model was applied (OR 7.25, CI 1.1 to 48.1, $P=0.019$). A new ischemic event during follow-up in the territory supplied by the stenosed MCA occurred in 8 cases (20%), and 13 patients had a major vascular event. Progression of the MCA stenosis detected by TCD was independently associated with a new ipsilateral ischemic event (OR 2.89, CI 1.09 to 7.71, $P=0.031$) and with the occurrence of any major vascular event (OR 7.03, CI 1.6 to 30.9, $P=0.0071$).

Conclusions—Progression of symptomatic MCA stenosis detected by means of TCD predicts clinical recurrence. Anticoagulation is independently associated with a lower progression rate of symptomatic MCA stenosis. (*Stroke*. 2001; 32:2898-2904.)

Key Words: atherosclerosis ■ cerebral ischemia ■ middle cerebral artery
■ stenosis ■ ultrasonography, Doppler, transcranial

Intracranial atherosclerosis is considered to be the leading cause of approximately 8% of all strokes in white patients¹⁻³ and is the most commonly found vascular lesion in Asian acute stroke patients,⁴⁻⁶ being responsible for one third of strokes in a Chinese population.⁴ The traditional dependence on invasive vascular imaging techniques to diagnose intracranial stenosis has probably underestimated its real prevalence.

Patients with symptomatic intracranial atherosclerosis have unacceptable high rates of recurrent cerebrovascular ischemic events, coronary heart disease, and death.⁷ Currently, secondary prevention is done empirically,⁸ and because our knowledge about the natural history of this disease derives from a few retrospective studies,⁸⁻¹⁷ we have little scientific evi-

dence to predict which patients are at a higher risk of suffering new ischemic events and, therefore, to make appropriate therapeutic indications.¹⁸ In 1995, the results of the Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease retrospective study were published.⁸ Compared with aspirin, warfarin seemed to have a more favorable risk/benefit ratio for the prevention of major vascular events in patients with symptomatic intracranial large-artery stenosis. However, this study did not take into account if the lower stroke recurrence rate observed in patients treated with oral anticoagulants is related with a lower progression rate of their stenosis. We designed a prospective, long-term transcranial Doppler (TCD) follow-up study to determine which factors are associated with the progression of symptomatic middle cerebral

Received April 3, 2001; final revision received July 9, 2001; accepted September 5, 2001.

From the Cerebrovascular Unit, Department of Neurology, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

Correspondence to Juan F. Arenillas, MD, Cerebrovascular Unit, Hospital Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. E-mail juanarenillas@terra.es

© 2001 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://www.strokeaha.org>

artery (MCA) atherosclerotic stenosis and to evaluate the relationship between stenosis progression and the occurrence of new ischemic events.

Subjects and Methods

We selected and prospectively followed patients with symptomatic MCA stenosis to assess their progression and clinical recurrence rates. Inclusion criteria for this study included positively diagnosed TIAs or strokes attributed to significant intracranial atherosclerosis of the MCA, detected by TCD, and confirmed by MR or conventional angiography. Uncertain diagnosis of TIA or stroke, presence of a poor temporal acoustic window, imperistence of the TCD stenosis signal during admission, absence of angiographic confirmation, inability to prove that the MCA stenosis was responsible for the ischemic event, presence of another potential cause of stroke or TIA (such as significant ipsilateral extracranial carotid artery stenosis or potentially emboligenic cardiopathy), and nonatherosclerotic causes of intracranial stenosis (stenosis in the context of moyamoya disease, vasculitis, vasospasm, basilar meningitis, or arterial dissection) were considered exclusion criteria.

Patient Selection

Between January 1996 and February 2000, 2564 consecutive patients with a first-ever TIA or stroke were admitted and studied in our cerebrovascular unit. The baseline examinations included a medical history, physical examination, routine blood biochemistry and blood count, ECG, chest x-ray, and cranial CT scan. Doppler ultrasound examination of the extracranial arteries and TCD were performed in all patients within 72 hours of symptom onset. In 145 patients, an MCA stenosis signal as defined by previously published criteria¹⁹ was detected on the initial TCD recording. The stenosed MCA was considered to be potentially responsible for the patients symptoms. MRI was performed on all these patients within the first 5 days after admission. Twenty-four patients with a history of a potential source of cardioembolism were initially excluded. To rule out nonatherosclerotic stenosis, transthoracic echocardiography, ECG-Holter, and extracranial echo-Doppler were systematically performed on the remaining patients. Thirty-four patients underwent transesophageal echocardiography. A potentially emboligenic cardiopathy was demonstrated in 18 cases. Seventeen patients had an extracranial ICA (internal carotid artery) stenosis >70% ipsilateral to the MCA stenosis and were excluded from the study. In 21 patients, a resolution of the stenotic signal was observed with TCD monitoring during admission, suggesting a partially recanalized embolus. On the remaining 65 patients, an angiographic technique (3-dimensional time-of-flight MR angiography in 58 cases, conventional angiography in 7) was performed. In 5 cases, all of them examined with MR angiography, there was absence of angiographic confirmation. One patient had several intracranial stenoses in the context of a moyamoya disease. In 13 patients, MRI showed a unique ischemic lesion in a vascular territory not corresponding to the stenosed MCA (4 thalamic, 3 pontine, 4 occipital, and 2 parasagittal frontal infarctions), so that the initially presumed symptomatic confirmed MCA stenosis had to be considered not responsible for the ischemic event, and these patients were therefore also excluded. Finally, 46 patients with a first-ever TIA or stroke were considered to have an atherosclerotic symptomatic MCA stenosis, gave informed consent, and were initially enrolled in the study. Six of these patients were lost during follow-up: 3 of them voluntarily refused to continue, and the rest moved to other distant Spanish cities and could not be further studied. Forty patients completed the study protocol and their data were statistically analyzed.

This study was approved by the local ethics committee.

Treatment Allocation

When the diagnosis of cerebrovascular event potentially caused by an MCA stenosis was made, treatment with antiplatelet or anticoagulant agents was begun, following the criteria of the neurologist in charge. The doses of the approved antiplatelet agents that were used were 500 mg aspirin per day and 75 mg clopidogrel per day.

Anticoagulation therapy with acenocoumarol was typically adjusted to maintain the prothrombin time (PT) internal normalized ratio (INR) between 2 and 3. Two treatment groups were established for statistical analysis: oral anticoagulants and inhibitors of platelet aggregation.

Transcranial Doppler Protocol

TCD recordings were performed using a Multi-Dop X/TCD (DWL Elektronische Systeme GmbH) device, with a hand-held transducer in a range-gated, pulsed-wave mode at a frequency of 2 MHz. All patients underwent extracranial carotid ultrasound examinations. We used a standard method of insonation without compression testing, as previously described.^{20–22} All recordings were performed by 2 experienced stroke-neurologists (C.M., J.F.A.).

The MCA was insonated through the temporal window at a depth between 45 and 65 mm. According to previously defined criteria,¹⁹ MCA stenosis was diagnosed if the mean blood flow velocity (MFV) at a circumscribed insonation depth was >80 cm/s, with side-to-side differences of MFV >30 cm/s. All further references to velocities in this report refer to the time-averaged mean maximum velocity that was recorded for each MCA symptomatic stenosis. Attending the velocity values, MCA stenosis were classified as follows: mild stenosis (80 to 120 cm/s), moderate stenosis (120 to 140 cm/s), and severe stenosis (>140 cm/s). This classification is based on previously validated criteria that reflect the relationship between the reduction of the cross-sectional area and the increase in blood flow velocity in the stenotic MCA.^{22–24}

The velocity recorded on day 7 after symptom onset was considered the baseline velocity. Serial TCD examinations were performed on each patient with the following frequency: at 1, 3, 6, 9, and 12 months after admission during the first year, and then every 6 months until the end of the study. Maximum mean flow velocities observed were recorded for each stenosis at every time point. At each follow-up visit, extracranial carotid ultrasound was performed to rule out significant ipsilateral extracranial stenosis that could affect MCA velocities.²⁵ Presence of significant contralateral cervical ICA stenosis was registered for statistical analysis.

Progression of an MCA stenosis was defined as an increase >30 cm/s between the recorded velocity values from 2 consecutive TCD examinations that persisted in the next possible examination. If the changes in the velocity values remained below this threshold, the stenosis was considered to be stable. When a decrement >30 cm/s was observed, we considered that MCA stenosis had regressed. The threshold value of 30 cm/s for sonographic progression and regression was arbitrarily taken out of the definition of MCA stenosis. Side-to-side differences of flow velocity >30 cm/s are considered to be hemodynamically significant as to define an MCA stenosis. Therefore, an increase >30 cm/s observed during follow-up in the stenosed MCA could represent hemodynamically relevant changes in the stenotic channel.¹⁹

Clinical and Radiological Variables

Age; sex; cigarette smoking (defined as present if the patient had smoked at least an average of 10 cigarettes per day during the past 5 years); and medical history of hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, diagnosed coronary heart disease, and intermittent claudication were recorded. The clinical presentation of the qualifying cerebrovascular event (TIA lasting <24 hours, or stroke) was also registered for further analysis.

Presence and location of infarctions on MRI were classified as follows: normal (absence of abnormalities), lacunar infarctions, subcortical watershed areas infarctions, or cortical territorial infarctions. The number of coexistent asymptomatic intracranial stenosis detected by TCD and confirmed angiographically was also registered.

To assess clinical recurrence, all ischemic vascular events during follow-up were registered through a personal interview performed after each TCD examination. Major vascular events included certainly diagnosed stroke or TIA in the vascular territory of the studied stenosed MCA, stroke or TIA in any vascular territory, coronary ischemic event (angina or myocardial infarction), appearance of

TABLE 1. Characteristics of the Study Population

Age, y	62.9 (± 9.5)
Sex (F), n (%)	10 (25)
Smoker, n (%)	21 (52.5)
Medical history, n (%)	
Hypertension	25 (62.5)
Diabetes	18 (45)
Hypercholesterolemia	15 (37.5)
Coronary disease	4 (10)
Intermittent claudication	4 (10)

Percentages or SDs are shown in brackets as appropriate.

intermittent claudication, and sudden death. The exact dates on which they occurred were also recorded.

Statistical Analysis

Statistical analyses were made by use of the SPSS statistical package, version 9.0. χ^2 tests were used to compare rates and proportions of discrete variables, and *t* tests or Mann-Whitney *U* tests were used to assess statistical differences between continuous variables. Potential predictors of MCA stenosis progression were initially compared, and variables that showed a $P \leq 0.1$ were included in a logistic regression model. Results were expressed as adjusted odds ratio and corresponding 95% confidence intervals. The same analysis was made with potential predictors of major vascular events during follow-up, and separately with potential predictors of TIA or stroke in the territory distal to the MCA stenosis. Finally, cumulative event-free rates for the time to a major vascular event were estimated by the Kaplan-Meier product limit method, and the 2 groups attending to MCA stenosis progression (progression and no progression), were compared by the log-rank test. A *P* value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Demographic characteristics of the study population and vascular risk factors are shown in Table 1. Concerning clinical data, 20 patients (50%) presented with a TIA, 10 of whom had crescendo TIAs during the first 24 hours from admission. The remaining 20 (50%) suffered a stroke. Of these, 5 patients had had previous TIAs within 24 hours before stroke, and 7 patients had fluctuations of the intensity of the neurological deficit.

Brain MRI showed lacunar infarctions in 7 cases (17.5%), subcortical infarctions in 10 cases (25%), and cortical infarctions in 16 patients (40%). In the remaining 7 cases (17.5%), who presented with a TIA, MRI showed no abnormalities. All definitive lesions had been produced in the vascular territory distal to the MCA stenosis.

Carotid ultrasound examination detected an ipsilateral ICA $< 70\%$ stenosis in 1 patient (2.5%), contralateral ICA $> 70\%$ stenosis in 4 patients (10%), and contralateral ICA $< 70\%$ stenosis in 4 patients (10%), with absence of cervical carotid pathology in the remaining 31 patients (77.5%). According to the classification of MCA stenosis in severity, 26 stenoses (65%) were considered severe, 10 (25%) moderate, and only 4 (10%) mild. Coexistent silent intracranial stenosis was detected in 21 patients (52.5%), making a total of 33 asymptomatic stenoses. Eleven patients had 1 asymptomatic stenosis, 8 had 2 coexistent stenoses, and in 3 patients, 3 asymptomatic stenoses were found.

TABLE 2. Univariate Analysis of Potential Predictors of MCA Stenosis Progression

	TCD Progression		<i>P</i>
	Yes (n=13)	No (n=27)	
Age, y \pm SD	61.53 \pm 9.6	63.66 \pm 9.55	0.514
Sex (M), n (%)	8 (61.5)	22 (81.5)	0.172
Median follow-up, mo	25.5	27.8	0.184
Smoker, n (%)	5 (38.5)	16 (59.3)	0.217
Hypertension, n (%)	8 (61.5)	17 (63)	0.931
Diabetes, n (%)	5 (38.5)	13 (48.1)	0.564
Hypercholesterolemia, n (%)	5 (38.5)	10 (37)	0.931
Coronary disease, n (%)	2 (15.4)	2 (7.4)	0.584
Intermittent claudication, n (%)	2 (15.4)	2 (7.4)	0.584
Stroke presentation, n (%)	7 (53.8)	13 (48.1)	0.292
Neuroradiology			0.672
Normal, n (%)	1 (7.7)	6 (22.2)	
Lacunar, n (%)	2 (15.4)	5 (18.5)	
Watershed, n (%)	4 (30.8)	6 (22.2)	
Cortical, n (%)	6 (46.2)	10 (37)	
Normal ICAs, n (%)	8 (61.5)	23 (85.2)	0.049*
Stenosis severity, n (%)			0.539
Mild	1 (7.7)	3 (11.1)	
Moderate	2 (15.4)	8 (29.6)	
Severe	10 (76.9)	16 (59.3)	
Coexistent stenosis, n (%)			0.094*
None	4 (30.8)	15 (55.6)	
One	3 (23.1)	8 (29.6)	
Two or more	6 (46.2)	4 (14.8)	
Treatment, n (%)			0.045*
Anticoagulation	2 (15.4)	13 (48.1)	
Antiaggregation	11 (84.6)	14 (51.9)	

The table shows the results of the univariate analysis of variables associated with MCA stenosis progression.

*Extracranial ICA status, extension of intracranial atherosclerosis, and treatment were included into the logistic regression model (see Results).

Presence of stenosis was confirmed by MRI angiography in 33 patients, by conventional arteriography in 4, and by both means in the remaining 3 patients. Therefore, 7 patients (17.5%) underwent intra-arterial angiography.

Twenty-five patients received antiplatelet agents, and 15 were treated with oral anticoagulation.

Median follow-up was 26.55 months. During follow-up, 13 (32.5%) symptomatic MCA stenosis progressed, 3 (7.5%) regressed, and 24 (60%) remained stable. During the same period of time, 8 patients (20%) had a new ischemic vascular event (6 TIAs and 2 strokes) in the territory dependent of the stenosed MCA, for a recurrence rate of 9.05% per year, which can be divided into an ipsilateral stroke rate of 2.25% per year and an ipsilateral TIA rate of 6.79% per year. New ischemic lesions in the stenosed MCA territory were demonstrated by means of diffusion-weighted MRI in 4 of the 6 TIA patients. Nine patients (22.5%) suffered a TIA or stroke in any vascular territory, 5 (12.5%) experienced a coronary ischemic

TABLE 3. Potential Predictors of Recurrent Ipsilateral Stroke and Any Major Vascular Event

	Ipsilateral Cerebral Ischemic Event			Any Major Vascular Events		
	Yes (n=8)	No (n=32)	<i>P</i>	Yes (n=13)	No (n=27)	<i>P</i>
Age, y	63.5±6.5	62.8±10.1	0.864	66.1±7.8	61.4±9.9	0.144
Sex (M), n (%)	4 (50)	26 (81.3)	0.068*	9 (69.2)	21 (77.8)	0.559
Smoker, n (%)	3 (37.5)	18 (56.3)	0.442	7 (53.8)	14 (51.9)	0.906
Hypertension, n (%)	6 (75)	19 (59.4)	0.414	9 (69.2)	16 (59.3)	0.542
Diabetes, n (%)	4 (50)	14 (43.8)	1.00	8 (61.5)	10 (37)	0.145
Hypercholesterolemia, n (%)	2 (25)	13 (40.6)	0.414	6 (46.2)	9 (33.3)	0.433
Coronary disease, n (%)	1 (12.5)	3 (9.4)	1.00	2 (15.4)	2 (7.4)	0.584
Intermittent claudication, n (%)	1 (12.5)	3 (9.4)	1.00	1 (7.7)	3 (11.1)	1.00
Stroke,† n (%)	4 (50)	16 (50)	0.122	7 (53.8)	13 (48.1)	0.292
MRI,‡ n (%)			0.381			0.732
Normal	3 (37.5)	4 (12.5)		3 (23.1)	4 (14.8)	
Lacunar	1 (12.5)	6 (18.8)		2 (15.4)	5 (18.5)	
Watershed	1 (12.5)	9 (28.1)		6 (46.2)	10 (37)	
Cortical	3 (37.5)	13 (40.6)		2 (15.4)	8 (29.6)	
Normal ICAs, n (%)	5 (62.5)	26 (81.3)	0.256	8 (25.8)	23 (74.2)	0.120
Severity, n (%)			0.562			0.327
Mild	0 (0)	4 (12.5)		0 (0)	4 (14.8)	
Moderate	2 (25)	8 (25)		4 (30.8)	6 (22.2)	
Severe	6 (75)	20 (62.5)		9 (69.2)	17 (63)	
Asymptomatic stenosis,§ n (%)			0.066*			0.078*
None	1 (12.5)	18 (56.3)		3 (23.1)	16 (59.3)	
One	3 (37.5)	8 (25)		6 (46.2)	5 (18.5)	
Two or more	4 (50)	6 (18.8)		4 (30.8)	6 (22.2)	
Treatment, n (%)			0.10*			0.542
Anticoagulation	1 (12.5)	14 (43.8)		4 (30.8)	11 (40.7)	
Antiaggregation	7 (87.5)	18 (56.3)		9 (69.2)	16 (59.3)	
Progression, n (%)			0.004*			0.007*
Yes	6 (75)	7 (21.9)		8 (61.5)	5 (18.5)	
No	2 (25)	25 (78.1)		5 (38.5)	22 (81.5)	

On the left half of the table, results of the univariate analysis of potential predictors of a new ipsilateral stroke or TIA. Sex, coexistence of asymptomatic stenosis, treatment, and progression were included into the logistic regression model. Results of the multivariate analysis are shown in text. On the right half, univariate analysis of potential predictors of any ischemic event during follow-up.

*Variables included in the logistic regression model.

†Clinical presentation as a stroke.

‡Neuroradiological findings.

§Number of coexistent asymptomatic stenoses.

event, and 4 (10%) began to suffer intermittent claudication. None of the patients died during follow-up.

Potential Predictors of MCA Stenosis Progression

Table 2 shows data of variables associated with MCA stenosis progression. Absence of significant cervical ICA stenosis (*P*=0.049) and treatment with anticoagulants (*P*=0.045) were significantly associated with lower progression rates in univariate analysis. The presence of coexistent asymptomatic intracranial stenosis showed a trend toward higher progression rates (*P*=0.094). These variables were included in the multiple logistic regression model. Anticoagulation remained an independent predictor of the absence of

MCA symptomatic stenosis progression in the logistic regression model (OR 7.25, 95% CI 1.09 to 48.15; *P*=0.019).

Potential Predictors of Ipsilateral Cerebral Ischemic Event During Follow-Up

Only progression of MCA stenosis was significantly associated with clinical recurrence in the univariate analysis (*P*=0.004), as shown in Table 3. Sex (female patients, *P*=0.068) and extension of intracranial atherosclerosis (*P*=0.066) showed a trend toward higher recurrence rates. Only 1 of the 8 patients who experienced a new ipsilateral ischemic event was receiving oral anticoagulants, but treatment was not significantly associated with recurrence

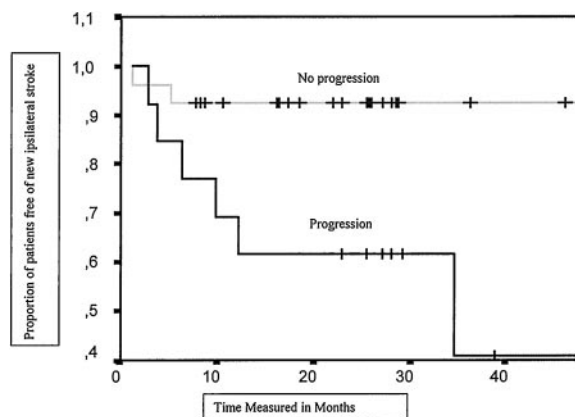


Figure 1. Graph shows Kaplan-Meier estimates of the proportion of patients remaining free of new ischemic cerebrovascular events in the vascular territory dependent of the MCA stenosis, in those who showed progression of their stenosis (lower curve) compared with those whose stenosis did not progress (upper curve). $P=0.0097$ (log-rank test).

($P=0.1$). These 4 variables were included in the logistic regression model. Progression of MCA stenosis was the only factor independently associated with ipsilateral cerebral ischemic events during follow-up (OR 2.89, 95% CI 1.08 to 7.71; $P=0.031$). Kaplan-Meier curves (Figure 1) show that a significantly higher proportion ($P=0.0097$) of patients whose MCA stenosis did not progress survived free of ipsilateral TIA or stroke compared with patients whose MCA stenosis progressed.

Potential Predictors of Any Major Vascular Event During Follow-Up

Only progression of MCA stenosis was significantly associated with higher recurrence rates in the univariate analysis ($P=0.007$). A trend toward higher recurrence rates was observed for the presence of coexistent stenosis ($P=0.078$). Both variables were included in the logistic regression model, and progression of MCA stenosis remained an independent predictor for the occurrence of any major vascular event (OR 7.03, 95% CI 1.6 to 30.9; $P=0.0071$). The Kaplan-Meier curves in Figure 2 show that a significantly higher proportion ($P=0.0151$) of patients whose MCA stenosis did not progress remained free of a major vascular event compared with patients who showed progression of their MCA stenosis.

Discussion

This study, performed in a highly selected population, provides evidence about the dynamic nature of symptomatic MCA atherosclerotic stenosis and demonstrates that patients whose stenosis progress are at a higher risk of clinical recurrence.

We observed a recurrence rate for ipsilateral ischemic events of 9.05% per year, which is in accordance with previous series in white patients.¹⁴ A recent study in a Chinese population has shown even higher recurrence rates.²⁶ The frequency of other major vascular events during follow-up is also consistent with other series, with a lower risk of coronary ischemic events and sudden death than that observed in patients with atherosclerotic stenosis of intracra-

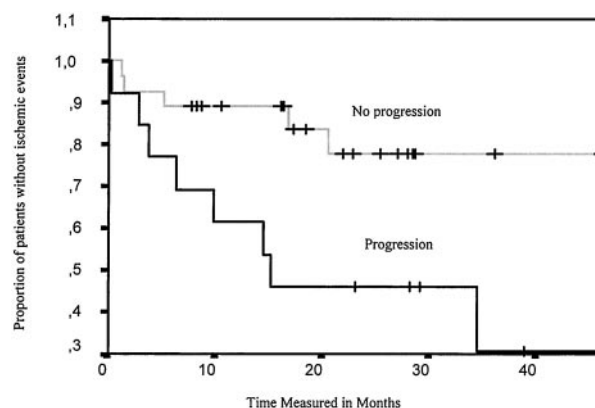


Figure 2. Graph shows Kaplan-Meier curves of the proportion of patients remaining free of any major vascular event during follow-up. Upper curve: patients whose MCA stenosis did not progress. Lower curve: patients whose MCA stenosis progressed. $P=0.0151$ (log-rank test).

nia ICA.^{13,27} Our results support previously reported studies, showing a lack of correlation between the initial severity of the stenosis and the clinical recurrence rate.¹⁴ Moreover, no statistically significant differences were observed between both treatment groups. Interestingly, the extension of the atherosclerotic intracranial disease, defined by the number of coexistent asymptomatic stenosis, showed a trend toward a higher recurrence rate. It has been recently described in a Chinese population that the number of occlusive arteries predicts further vascular events or death.²⁶ In addition, the only factor that remained as a predictor of clinical recurrence was the progression of the MCA stenosis detected by TCD. It is well known for other vascular territories that progression of arterial disease predicts new clinical events.²⁸ However, to our knowledge, this statement had not been previously demonstrated in patients with intracranial atherosclerotic stenosis.

The pathophysiological mechanisms of ischemia should be taken into account in the assessment of the risk of recurrence of intracranial stenosis. The atherosclerotic process may differ between intracranial and extracranial arteries.^{12,15} In coronary or cervical arteries, ulceration or rupture of previously unstable atherosclerotic plaques causing thromboembolic phenomena would be much more relevant than in intracranial arteries, where fibrous or fibrocalcific stable plaques are usually found.¹² Furthermore, microembolic signals (MES) are detected by TCD distally to unstable embolic sources.²⁹ No MES were identified in a recent study during long-term chronic MCA stenosis TCD-monitoring, suggesting that clinical recurrence is mainly caused through hemodynamic mechanisms.³⁰ In cerebral circulation, progression of an intracranial stenosis and parallel affection of other large arteries within the circle of Willis may lead to a more severe hemodynamic compromise and higher risk of clinical recurrence.^{30, 31} The results of this study support this hypothesis.

Our progression rate of 32.5% is in line with that observed in previous retrospective studies.¹⁰ However, it should be noted that the present study is restricted to MCA stenosis. In the univariate analysis, anticoagulation and absence of significant cervical ICA atherosclerotic lesions were signifi-

cantly associated with a lower rate of progression of MCA stenosis. Only anticoagulation remained as independent predictor of a lower progression rate in the multivariate analysis. Besides their potential effect in reducing distal embolization,³² we hypothesize that oral anticoagulants decrease the risk of recurrence by reducing the progression of intracranial stenosis. In addition to the above-mentioned differential characteristics of the intracranial atherosclerotic process, it has been suggested that associated local thrombus may contribute to the angiographic or sonographic progression of intracranial large artery stenosis.¹⁰ In this setting, oral anticoagulants may play an important role in preventing the deposition of new thrombotic material on the artery wall. Moreover, as in other vascular territories such as carotid cervical arteries and coronary bypass grafts, the apparent long-term benefit of oral anticoagulants cannot be explained by a clear reduction of atherosclerotic plaque progression^{33,34} or through anti-inflammatory mechanisms.^{35,36} Because neither TCD nor angiography provides information regarding the pathological nature of the stenosis progression process, more prospective and histopathological studies are needed to elucidate how oral anticoagulants modify the progression of intracranial stenosis.

This study has some limitations. First, the significance of our findings is diminished by the small size of the series and the numerous risk factors assessed. Second, transesophageal echocardiography, which is more sensitive than the transthoracic in the detection of aortic arch atheromatous disease and atrial-septal defects, was performed in only 19 of the 40 selected patients, and this might have resulted in an underestimation of potential embolic sources. Finally, although conventional angiography is still considered the gold standard examination to detect and quantify intracranial stenosis, we relied on 3-dimensional time-of-flight MR angiography alone to confirm the MCA stenosis in 33 patients, given that it is a noninvasive examination with high sensitivity and specificity values.^{37,38}

In conclusion, the use of oral anticoagulants is significantly associated with a lower progression rate of symptomatic MCA stenosis. Progression of an MCA stenosis detected by TCD predicts clinical recurrence. We suggest that sonographic follow-up of MCA stenosis is useful to detect patients at a higher risk of recurrence and could guide therapeutic decisions.

References

- Sacco R, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 1995;26:14–20.
- Wityk RJ, Lehman D, Klag M, Coresh J, Ahn H, Litt B. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke*. 1996; 27:1974–1980.
- Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke*. 1986;17:648–655.
- Wong KS, Huang YN, Gao S, Lam WWM, Chan YL, Kay R. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke. *Neurology*. 1998;50: 812–813.
- Huang YN, Gao S, Li SW, Huang Y, Li JF, Wong KS, Kay R. Vascular lesions in Chinese patients with transient ischemic attacks. *Neurology*. 1997;48:524–525.
- Leung SY, Ng TH, Yuen ST, Lauder IJ, Ho FC. Pattern of cerebral atherosclerosis in Hong Kong Chinese: severity in intracranial and extracranial vessels. *Stroke*. 1993;24:779–786.
- Thijs VN, Albers GW. Symptomatic intracranial atherosclerosis: outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology*. 2000;55: 490–497.
- Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, Brown MB, Levine SR, Silliman S, Pessin MS, Weichel E, Sila CA, Furlan AJ, et al. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study. *Neurology*. 1995;45: 1488–1493.
- EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke: results of an international randomized trial. *N Engl J Med*. 1985;313:1191–1200.
- Akins PT, Pilgram TK, Cross DT III, Moran CJ. Natural history of stenosis from intracranial atherosclerosis by serial angiography. *Stroke*. 1998;29:433–438.
- Uehara T, Tabuchi M, Hayashi T, Kurogane H, Yamadori A. Asymptomatic occlusive lesions of carotid and intracranial arteries in Japanese patients with ischemic heart disease. *Stroke*. 1996;27:393–397.
- Lammie GA, Sandercock PAG, Dennis MS. Recently occluded intracranial and extracranial carotid arteries: relevance of the unstable atherosclerotic plaque. *Stroke*. 1999;30:1319–1325.
- Wechsler LR, Kistler JP, Davis KR, Kaminski MJ. The prognosis of carotid siphon stenosis. *Stroke*. 1986;17:714–718.
- Bogousslavsky J, Barnett HJM, Fox AJ, Hachinski VC, Taylor W, for the EC/IC Bypass Study Group. Atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. *Stroke*. 1986;17:1112–1120.
- Inzitari D, Hachinski V, Taylor DW, Barnett HJM. Racial differences in the anterior circulation in cerebrovascular disease: how much can be explained by risk factors? *Arch Neurol*. 1990;47:1080–1084.
- Bauer RB, Sheehan S, Wechsler N, Meyer J. Arteriographic study of sites, incidence, and treatment of arteriosclerotic cerebrovascular lesions. *Neurology*. 1962;12:698–711.
- Gorelick PB, Caplan LR, Hier DB, Parker SL, Patel D. Racial differences in the distribution of anterior circulation occlusive disease. *Neurology*. 1984;34:54–59.
- Benesch CG, Chimowitz MI. Best treatment for intracranial arterial stenosis? 50 years of uncertainty: the WASID Investigators. *Neurology*. 2000;55:465–466.
- Ley-Pozo J, Ringelstein EB. Noninvasive detection of occlusive disease of the carotid siphon and middle cerebral artery. *Ann Neurol*. 1990;28: 640–647.
- Lindegaard K-F, Bakke SJ, Aaslid R, Nornes H. Doppler diagnosis of intracranial occlusive disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986; 49:510–518.
- Aaslid R, Markwalder T-M, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*. 1982;57:769–774.
- Otis SM, Ringelstein EB. The transcranial Doppler examination: principles and applications of transcranial Doppler sonography. In: Tegeler CH, Babikian V, Gómez CR, eds. *Neurosonology*. St Louis, Mo: Mosby; 1996:113–128.
- Aaslid R, Nornes H. Musical murmurs in human cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1984;60:32–36.
- Röther J, Schwartz A, Wentz KU, Rautenberg W, Hennerici M. Middle cerebral artery stenoses: assessment by magnetic resonance angiography and transcranial Doppler ultrasound. *Cerebrovasc Dis*. 1994;4:273–279.
- Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ. Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke*. 1994;25: 1931–1934.
- Wong KS, Li H, Chan YL, Ahuja A, Lam WWM, Wong A, Kay R. Use of transcranial Doppler ultrasound to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke*. 2000;31:2641–2647.
- Marzewski DJ, Furlan AJ, St. Louis P, Little JR, Modic MT, Williams G. Intracranial internal carotid artery stenosis: long-term prognosis. *Stroke*. 1982;13:821–824.
- Azen SP, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, LaBree L, Shircore AM, Selzer RH, Blankenhorn DH, Hodis HN. Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary events: long-term follow-up from the Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study. *Circulation*. 1996;93:34–41.
- Valton L, Larrue V, Pavy le Traon A, Massabau P, Géraud G. Microembolic signals and risk of early recurrence in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 1998;29:2125–2128.

30. Sliwka U, Klötzsch C, Popescu O, Brandt K, Schmidt P, Berlitz P, Noth J. Do chronic middle cerebral artery stenosis represent an embolic focus? A multirange transcranial Doppler study. *Stroke*. 1997;28:1324–1327.
31. Mull M, Schwartz M, Thron A. Cerebral hemispheric low-flow infarcts in arterial occlusive disease: lesion patterns and angiomorphological conditions. *Stroke*. 1997;28:118–123.
32. Segura T, Serena J, Castellanos M, Teruel J, Vilar C, Dávalos A. Embolism in acute middle cerebral artery stenosis. *Neurology*. 2001;56:497–501.
33. Byington RP, Evans GW, Espeland MA, Applegate WB, Hunninghake DB, Probstfield J, Furberg CD. Effects of lovastatin and warfarin on early carotid atherosclerosis: sex-specific analyses: Asymptomatic Carotid Artery Progression Study Research Group *Circulation*. 1999;100:e14–e17.
34. Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, Geller NL, Hunninghake DB, Forman SA, Forrester JS, Gobel FL, Herd JA, Hickey A, Hoogwerf BJ, Terrin ML, White C. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. *Circulation*. 2000;102:157–165.
35. Fassbender K, Bertsch T, Mielke O, Mühlhauser F, Hennerici M. Adhesion molecules in cerebrovascular diseases: evidence for an inflammatory endothelial activation in cerebral large- and small-vessel disease. *Stroke*. 1999;30:1647–1690.
36. Tyrell DJ, Horne AP, Holme KR, Preuss JM, Page CP. Heparin in inflammation: potential therapeutic applications beyond anticoagulation. *Adv Pharmacol*. 1999;46:151–208.
37. Fürst GF, Hofer M, Steinmetz H, Kambergers J, Paselk C, Liebsch D, Aulich A, Modder U. Intracranial stenooclusive disease: MR angiography with magnetization transfer and variable flip angle. *Am J Neuroradiol*. 1996;17:1749–1757.
38. Korogi Y, Takahashi M, Mabuchi N, Miki H, Shiga H, Watabe T, O'Uchi T, Nakagawa T, Horikawa Y, Fujiwara S, et al. Intracranial vascular stenosis and occlusion: diagnostic accuracy of three-dimensional, Fourier transform, time-of-flight MR angiography. *Radiology*. 1994;193:187–193.

C-Reactive Protein Predicts Further Ischemic Events in First-Ever Transient Ischemic Attack or Stroke Patients With Intracranial Large-Artery Occlusive Disease

Juan F. Arenillas, MD; José Álvarez-Sabín, MD, PhD; Carlos A. Molina, MD, PhD; Pilar Chacón, MD, PhD; Joan Montaner, MD, PhD; Álex Rovira, MD; Bernardo Ibarra, MD; Manuel Quintana

Background and Purpose—The role of inflammation in intracranial large-artery occlusive disease is unclear. We sought to investigate the relationship between high-sensitivity C-reactive protein (CRP) levels and the risk of further ischemic events in first-ever transient ischemic attack (TIA) or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease.

Methods—Of a total of 127 consecutive first-ever TIA or ischemic stroke patients with intracranial stenoses detected by transcranial Doppler ultrasonography, 71 fulfilled all inclusion criteria, which included angiographic confirmation. Serum high-sensitivity CRP level was determined a minimum of 3 months after the qualifying event. Patients were followed up during 1 year after blood sampling.

Results—Thirteen patients (18.3%) with intracranial large-artery occlusive disease experienced an end point event: 9 cerebral ischemic events, 7 of which were attributable to intracranial large-artery occlusive disease, and 4 myocardial infarctions. Patients in the highest quintile of high-sensitivity CRP level had a significantly higher adjusted odds ratio for new events compared with those in the first quintile (odds ratio, 8.66; 95% CI, 1.39 to 53.84; $P=0.01$). A high-sensitivity CRP level above the receiver operating characteristic curve cutoff value of 1.41 mg/dL emerged as an independent predictor of new end point events (hazard ratio, 7.14; 95% CI, 1.77 to 28.73; $P=0.005$) and of further intracranial large-artery occlusive disease–related ischemic events (hazard ratio, 30.67; 95% CI, 3.6 to 255.5; $P=0.0015$), after adjustment for age, sex, and risk factors. Kaplan-Meier curves showed that a significantly lower proportion of patients with a high-sensitivity CRP >1.41 mg/dL remained free of a new ischemic event ($P<0.0001$).

Conclusions—High-sensitivity CRP serum level predicts further intracranial large-artery occlusive disease–related and any major ischemic events in patients with first-ever TIA or stroke with intracranial large-artery occlusive disease. These findings are consistent with the hypothesis that inflammation may be involved in the progression and complication of intracranial large-artery occlusive disease. (*Stroke*. 2003;34:2463-2470.)

Key Words: atherosclerosis ■ C-reactive protein ■ outcome ■ stenosis ■ stroke

Intracranial large-artery occlusive disease represents an important cause of stroke worldwide,^{1,2} and patients affected by this condition are at high risk of suffering recurrent ischemic events and vascular death.³⁻⁵ However, there is uncertainty regarding the most effective preventive therapy for this disease, and scientific evidence to determine the selection of patients at higher risk is limited.⁶

C-reactive protein (CRP), a sensitive indicator of systemic inflammation, has been shown to be a powerful predictor of future first-ever⁷⁻⁹ and recurrent¹⁰⁻¹³ coronary and cerebral ischemic events, a novel marker of atherothrombotic disease that may reflect the amount of inflammatory activity within the atherosclerotic plaque,¹⁴ and a direct mediator of atherogenesis.¹⁵⁻¹⁷ Although inflammation is considered to play a major role in all stages of atherothrombosis at extracranial

See Editorial Comment, page 2468

arterial territories,¹⁸ its relative contribution to the initiation, progression, and eventual destabilization of atherosclerotic lesions in intracranial large arteries remains largely unknown. We conducted a prospective study to evaluate the relationship between CRP level determined several months after first-ever transient ischemic attack (TIA) or stroke in patients with intracranial large-artery occlusive disease and the risk of further ischemic events.

Subjects and Methods

Patient Selection

Our study group consisted of first-ever TIA or ischemic stroke patients with intracranial stenoses detected by transcranial Doppler

Received April 30, 2003; final revision received June 9, 2003; accepted June 17, 2003.

From the Neurovascular Unit (J.F.A., J.A-S., C.A.M., J.M., M.Q.); Lipid Research Unit (P.C.); and Magnetic Resonance (A.R.) and Computed Tomography Unit (B.I.), Department of Neuroradiology, Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain.

Correspondence to Juan F. Arenillas Lara, MD, Neurovascular Unit, Department of Neurology, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. E-mail juanfarenillas@terra.es

© 2003 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://www.strokeaha.org>

DOI: 10.1161/01.STR.0000089920.93927.A7

ultrasonography (TCD) and confirmed by MR angiography (MRA) or CT angiography (CTA). Between September 1999 and November 2001, intracranial stenoses were detected by TCD in a total of 127 consecutive first-ever TIA or ischemic stroke patients admitted at our Stroke Unit. Examinations during admission included the following: medical history; physical examination; routine blood biochemistry and blood count, ECG, chest x-ray; thyroid function; immunological study; transthoracic echocardiography and Holter ECG when indicated; cranial MRI or CT scan, including angiographic sequences; and cervical carotid ultrasound. Twenty patients underwent transesophageal echocardiography. Fifty-five patients were excluded for the following reasons: absence of angiographic confirmation (n=4); emboligenic cardiopathy (n=17); neoplasm (n=7); inflammatory conditions (n=5); use of immunosuppressants (n=3); nonatherosclerotic causes of intracranial stenosis, such as Sneddon syndrome, moyamoya disease, vasculitis (n=8); placement of stents (n=2); stroke-related death or severe disability (n=8); and denial of informed consent (n=1). At the inclusion visit, performed a minimum of 3 months after the qualifying event, informed consent and blood samples were obtained from 72 patients. One of them moved to a distant city and was lost to follow-up. The remaining 71 intracranial large-artery occlusive disease patients were followed up during 12 months after blood sampling.

This study was approved by the local ethics committee.

Baseline Vascular Risk Factors and Clinical Variables

Cigarette smoking was defined as present if the patient reported at least 10 cigarettes per day during the past 5 years. Hypertension was defined as a systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg or a diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg or current use of antihypertensive medications. Hypercholesterolemia was defined as a total cholesterol concentration ≥ 220 mg/dL or the current use of cholesterol-lowering agents. Diabetes mellitus was defined by history of fasting glucose ≥ 140 mg/dL or use of hypoglycemic medication. History of diagnosed coronary artery disease and intermittent claudication was also recorded.

Qualifying strokes and TIAs were considered potentially attributable to intracranial large-artery occlusive disease if the ischemic lesion was located within the territory supplied by a stenosed artery or if the symptoms could be explained by cerebral ischemia within a region perfused by a diseased vessel, in the absence of any other potential causes. Stroke severity was assessed with the maximum National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score obtained during admission. The use of the following drugs at inclusion visit was registered: acenocoumarol, aspirin, clopidogrel, triflusal, statins, and angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Ultrasound Protocol

TCD recordings were performed with the use of a Multi-Dop-X/TCD (DWL Elektronische Systeme GmbH) device, with a hand-held transducer, in a range-gated, pulsed-wave mode at a frequency of 2 MHz. We used a standard method of insonation without compression testing.¹⁹ According to validated criteria, intracranial stenoses were diagnosed if the mean blood flow velocity at a circumscribed insonation depth was >80 cm/s, with side-to-side differences >30 cm/s and signs of disturbed flow.^{20,21} TCD examinations were performed on admission and repeated at the inclusion visit.

Baseline cervical internal carotid artery (ICA) atherosclerosis was categorized as follows: absent; mild, if 1 or both ICAs had a mild $<50\%$ stenosis; moderate, when any of the ICAs presented a moderate $<70\%$ stenosis; and severe, if any ICA had a severe stenosis or there was a history of carotid surgery or angioplasty.

MRA and CTA

MRA was performed with a 1.5-T whole-body imager system with 24-mT/m gradient strength, 300-ms rise time, and an echo-planar-capable receiver equipped with a gradient overdrive (Magnetom Vision Plus, Siemens Medical Systems). We used a 3-dimensional

time-of-flight sequence with magnetization transfer suppression and tilted optimized nonsaturating excitation, using 1.5-mm-thick sections, 200-mm field of view, 200 \times 512 matrix, and acquisition time that ranged from 7 to 11 minutes. Maximal intensity projection (MIP) reconstructions were performed at the time of imaging. Data were reconstructed around the head-to-foot axis and right-to-left axis. If necessary, target MIP reconstructions were performed.

CTA was performed on a Multislice MX8000 Philips spiral CT scanner with 4 rows of detectors. Ninety milliliters of iodinated contrast medium (320 mg/mL) was administered intravenously at a rate of 3 mL/s with a 13-second prescan delay. Scanning began at the cranial base and continued cranially for 80 mm. Total acquisition time average was 22 seconds. Raw data were transferred to a workstation, and MIP reconstructions were obtained.

The number of angiographically confirmed stenoses in every patient was used to assess the extent of intracranial large-artery occlusive disease.

Blood Sampling and High-Sensitivity CRP Level Determination

Blood samples were drawn a median of 8 months after the qualifying event. Acute infections, surgery, trauma, ischemic events during the previous 3 months, and incident neoplasm or inflammatory conditions were ruled out by careful medical history and physical examination previous to sampling. After centrifugation at 3500 rpm and 4°C for 15 minutes, serum was blind coded and stored at -80° until used. High-sensitivity CRP levels were obtained with a Behring Nephelometer Analyzer and expressed in milligrams per deciliter. All determinations were done by duplicate. The mean intra-assay coefficients of variation were $<10\%$ for all cases.

Clinical End Points

Clinical interviews were performed every 6 months during 1 year after blood sampling. End point events included the following: certainly diagnosed ischemic stroke or TIA attributable to intracranial stenoses; intracranial large-artery occlusive disease–unrelated stroke or TIA; and coronary ischemic events and sudden death.

Statistical Analysis

Analyses were performed with the SPSS statistical package, version 9.0. Statistical significance for intergroup differences was assessed by the χ^2 test for categorical variables and the Student *t* and Mann-Whitney *U* tests for continuous variables. High-sensitivity CRP concentration was not normally distributed (Kolmogorov-Smirnov test). Using multivariate logistic regression analysis, we computed age-, sex-, and vascular risk factor–adjusted odds ratios (ORs) for new ischemic events associated with increasing quintiles of the population distribution of high-sensitivity CRP, with the lowest quintile as the reference. Univariate analyses were performed to detect variables associated with the occurrence of any major vascular event and of an intracranial large-artery occlusive disease–related cerebral ischemic event. Receiver operating characteristic (ROC) curves were configured to establish cutoff points of high-sensitivity CRP levels that optimally predicted the occurrence of end point events. Cox proportional hazards multivariate analyses were used to identify predictors of further intracranial large-artery occlusive disease–related cerebral ischemic and any major vascular events, in which age, sex, vascular risk factors, and variables showing $P<0.1$ on univariate testing were included. Results were expressed as adjusted hazard ratios (HRs) and corresponding 95% CIs. Finally, cumulative event-free rates for the time to an ischemic event were estimated by the Kaplan-Meier product limit method, and the 2 groups with high-sensitivity CRP cutoff points were compared by the log-rank test. A probability value <0.05 was considered significant.

Results

Baseline Variables

Thirty women and 41 men were studied. Table 1 shows baseline characteristics of the study population. Mean age of

TABLE 1. Baseline Characteristics of the Study Group

Age	67.4±10.3
Sex (F), y	30 (42.3)
Current smoking, n (%)	26 (36.7)
Hypertension/ACE inhibitor, n (%)	54 (76.1)/27 (38)
Diabetes, n (%)	39 (55)
Hypercholesterolemia/statins, n (%)	54 (76.1)/33 (46.5)
Total/HDL cholesterol, mg/dL	183.9±61.3/45.4±14.9
>2 risk factors, n (%)	33 (46.5)
Coronary disease, n (%)	9 (12.7)
Intermittent claudication, n (%)	11 (15.5)
Qualifying event stroke/TIA	54 (76.1)/17 (23.9)
Antiaggregation, n (%)	45 (63.4)
ICA: normal/mild/mod/severe (%)	51 (72)/10 (14)/2 (3)/8 (11)
Multiple stenoses, n (%)	45 (63.4)
Hs-CRP, mg/dL, median (Q1–Q3)	0.36 (0.14–1.07)

ICA indicates cervical internal carotid artery; Hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; Q1–Q3, interquartile range.

patients was 67.4±10.3 years. Fifty-four patients (76.1%) were hypertensive, and 39 (55%) were diabetic. The qualifying ischemic event was a stroke in 54 cases (76.1%) and a TIA in the remaining 17 (23.9%). Forty-one (76%) of the strokes and 14 (82%) of the TIAs were considered attributable to intracranial large-artery occlusive disease. Median maximum NIHSS score was 2 (interquartile range, 0 to 6). A total of 187 intracranial stenoses were angiographically confirmed and located as follows: 52 (28%) in intracranial ICA, 66 (35%) in middle cerebral artery (MCA), 6 (3%) in anterior cerebral artery (ACA), 33 (18%) in posterior cerebral artery (PCA), 18 (10%) in basilar artery (BA), and 12 (6%) in vertebral artery (VA). Forty-five patients (63.4%) had multiple stenoses, ranging from 2 in 15 cases to 7 in 1 case. Presence of stenoses was confirmed by MRA in 55 patients and by CTA in 16 cases. Agreement between TCD and angiographic techniques was complete for the detection of symptomatic stenoses, whereas TCD identified 7 asymptomatic stenoses that could not be confirmed and failed to detect some angiographically confirmed asymptomatic stenoses: 3 (6%) in intracranial ICA, 4 (6%) in MCA, 3 (50%) in ACA, 17 (51%) in PCA, 5 (42%) in VA, and 2 (11%) in BA. TCD performed at the inclusion visit demonstrated the persistence of intracranial stenoses in all cases. Cervical ICA was classified as normal in 51 (72%), mild in 10 (14%), moderate in 2 (3%), and severe in 8 cases (11%).

Median high-sensitivity CRP concentration was 0.36 (range, 0.02 to 8.54) mg/dL. No significant differences in high-sensitivity CRP levels were observed regarding age, sex, vascular risk factors, treatment groups, type of qualifying event, NIHSS score, grade of cervical ICA atherosclerosis, or time from initial event to blood sampling. Moreover, high-sensitivity CRP levels did not correlate with extent of intracranial large-artery occlusive disease.

All patients remained free of ischemic events during the time elapsed between the qualifying episode and the inclusion visit.

TABLE 2. Multivariable-Adjusted Odds Ratios for a New Ischemic Event, by Hs-CRP Quintile

CRP Quintile	Odds Ratio	95% CI	P
1 (0.02–0.12)	1.00
2 (0.12–0.25)	0.54	0.04–6.76	0.63
3 (0.26–0.47)	0.5	0.04–6.21	0.59
4 (0.57–1.39)	0.46	0.03–5.74	0.54
5 (1.41–8.54)	8.66	1.39–53.84	0.01

Odds ratios adjusted for age, sex, and vascular risk factors. In parentheses, CRP-quintile limits in mg/dL.

CRP Predicts New Major Vascular Events

Thirteen end point events occurred (annual risk, 18.3%). They were distributed in 7 intracranial large-artery occlusive disease–related ischemic events, 2 lacunar infarctions, and 4 myocardial infarctions, 3 of which affected patients without a known history of coronary disease. Age-, sex-, and vascular risk factor–adjusted ORs for new events by high-sensitivity CRP quintiles are shown in Table 2. Patients in the highest quintile had a significantly higher risk of suffering new events compared with those in the first quintile (OR, 8.66; 95% CI, 1.39 to 53.84; $P=0.01$). In univariate analysis, shown in Table 3, high-sensitivity CRP concentration ($P=0.009$) was significantly associated with a higher recurrence rate, whereas presence of >2 risk factors ($P=0.06$), total/HDL cholesterol ($P=0.09$), and antiaggregation ($P=0.07$) showed a trend toward significance. A ROC curve detected a cutoff point of high-sensitivity CRP level of 1.41 mg/dL (61.5% sensitivity, 89.7% specificity), which was used to include the variable into the multivariate model. After adjustment for age, sex, and vascular risk factors, a Cox regression model identified elevated high-sensitivity CRP level as an independent predictor of further major vascular events (HR, 7.14; 95% CI, 1.77 to 28.73; $P=0.005$). Kaplan-Meier curves in Figure 1 show that a significantly lower proportion of patients with a high-sensitivity CRP >1.41 mg/dL remained free of a new ischemic event ($P<0.0001$).

CRP Predicts Further Cerebral Ischemic Events Attributable to Intracranial Large-Artery Occlusive Disease

Seven intracranial large-artery occlusive disease–related cerebral ischemic events (4 strokes and 3 TIAs) were recorded. Ischemic events were attributable to previously symptomatic stenoses in 3 of the 7 cases, to confirmed but initially asymptomatic stenoses in 2 cases, and to newly developed MRA-confirmed stenoses in the remaining 2 patients. The responsible stenoses were located in the MCA in 5 cases and in the intracranial ICA in 2. In univariate analysis, shown in Table 3, high-sensitivity CRP concentration ($P=0.0004$) was significantly associated with a higher recurrence rate. Presence of a single stenosis showed a trend toward significance ($P=0.09$). A ROC curve provided a cutoff point of high-sensitivity CRP level of 1.41 mg/dL (sensitivity 85.7%, specificity 87.5%). High-sensitivity CRP concentration above this point was the only independent predictor of new intracranial large-artery occlusive disease–related ischemic events

TABLE 3. Univariate Analyses of Variables Associated With Further ILOD-Related Cerebral Ischemic and Other Major Vascular Events

	ILOD-Related Cerebral Ischemic Event			Any Ischemic Event		
	Yes (n=7)	No (n=64)	P	Yes (n=13)	No (n=58)	P
Age, y	67.8±12.4	67.4±10.2	0.926	66.08±12.9	67.8±9.8	0.586
Sex (M), n (%)	3 (42.9)	39 (60.9)	0.433	7 (53.8)	35 (60.3)	0.667
Smoking, n (%)	3 (42.9)	23 (35.9)	0.702	6 (46.2)	20 (34.5)	0.430
Hypertension, n (%)	6 (85.7)	47 (73.4)	0.670	12 (92.3)	41 (70.7)	0.105
Diabetes, n (%)	4 (57.1)	35 (54.7)	1.000	9 (69.2)	30 (51.7)	0.252
Hypercholesterolemia, n (%)	4 (57.1)	49 (76.6)	0.359	8 (61.5)	45 (77.6)	0.835
>2 risk factors, n (%)	4 (57.1)	29 (45.3)	0.697	9 (69.2)	24 (41.4)	0.069
Coronary disease, n (%)	0 (0)	9 (14.1)	0.584	1 (7.7)	8 (13.8)	0.550
Intermittent claudication, n (%)	0 (0)	11 (17.2)	0.586	1 (7.7)	10 (17.2)	0.390
Qualifying stroke, n (%)	5 (71.4)	49 (76.6)	0.818	10 (76.9)	44 (75.9)	0.835
NIHSS, median (Q1–Q3)	1 (0–9)	2 (0–6)	0.877	0 (0–3)	2 (0–6)	0.225
Normal cervical ICAs, n (%)	6 (85.7)	45 (70.3)	0.669	9 (69.2)	42 (72.4)	0.669
Multiple stenoses, n (%)	2 (28.6)	43 (67.2)	0.091	6 (46.2)	39 (67.2)	0.154
Antiaggregation (vs AC), n (%)	6 (85.7)	39 (60.9)	0.251	11 (84.6)	34 (58.6)	0.079
Statins, n (%)	3 (42.9)	29 (45.3)	1.000	4 (30.8)	28 (48.3)	0.252
Time to sampling, median, mo	7	8	0.772	6	8	0.213
Total/HDL cholesterol	4.63±1.3	4.25±1.2	0.472	4.88±1.4	4.17±1.1	0.092
Hs-CRP, median (Q1–Q3), mg/dL	3.85 (1.42–6.9)	0.34 (0.14–0.88)	0.0004	1.94 (0.26–3.92)	0.34 (0.15–0.75)	0.009

ILOD indicates intracranial large-artery occlusive disease; AC, anticoagulation. On the left half, univariate analysis of potential predictors of a new ILOD-related event. On the right half, univariate analysis of potential predictors of any ischemic event during follow-up. Results of the multivariate analyses are shown in text.

when the adjusted multivariate Cox regression model was applied (HR, 30.67; 95% CI, 3.6 to 255.5; $P=0.0015$). Kaplan-Meier curves are shown in Figure 2.

Discussion

The present study demonstrates that elevated high-sensitivity CRP concentration identifies intracranial large-artery occlusive disease patients at a higher risk of suffering new ischemic events after their first-ever stroke or TIA. This finding is in agreement with a growing body of evidence that implicates CRP as a strong predictor of future vascular events^{7–13} and supports the hypothesis that inflammation may be involved in the progression and complication of intracranial large-artery occlusive disease.

We found that elevated baseline high-sensitivity CRP levels predicted the occurrence of new ischemic events after first-ever stroke in a highly selected group of patients with intracranial large-artery occlusive disease. Previous stroke studies in unselected patients demonstrated that CRP concentration determined during admission¹² and at discharge¹³ was a predictor of stroke outcome and the risk of recurrent events. However, to our knowledge, the impact of CRP levels on the natural history of intracranial large-artery occlusive disease had not been addressed. Moreover, CRP concentration during admission may in part constitute a response to cerebral ischemia or stroke secondary complications. Therefore, our high-sensitivity CRP determination several months after stroke may better

reflect the dynamics of the subjacent atherosclerotic disease.

Unstable atherosclerotic plaques with a rich inflammatory component have been found infrequently in intracranial large vessels, and it has been suggested that the atherosclerotic process in intracranial arteries may have differential characteristics.^{22,23} However, in our series elevated CRP levels predicted the occurrence of new cerebral ischemic events potentially caused by intracranial large-artery occlusive disease, paralleling the findings reported in coronary patients.^{10,11} Furthermore, intracranial stenoses are known to be dynamic lesions whose progression may determine an increased risk of recurrent ischemic events.²¹ Since CRP level may be a marker of the inflammatory activity of the underlying atherosclerotic disease,¹⁴ our observation supports an important role for inflammation in the progression and destabilization of intracranial large-artery atherosclerotic plaques, which may have relevant therapeutic implications.

The elevated annual recurrence rate found (>18%) confirms that patients affected by this disease constitute a high-risk group.^{3–5} In our study a high-sensitivity CRP concentration >1.41 mg/dL predicted the occurrence of any major ischemic event independently of other known vascular risk factors and treatment methods. This finding is in agreement with previous works that suggested that elevated CRP levels may identify those atherosclerotic patients with a persistently enhanced inflammatory re-

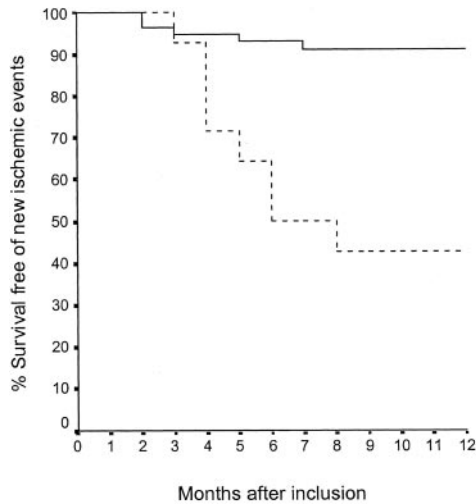


Figure 1. Kaplan-Meier estimates of the proportion of patients remaining free of any ischemic event ($P < 0.0001$, log-rank test). Dashed line indicates CRP > 1.41 mg/dL; solid line indicates CRP ≤ 1.41 mg/dL.

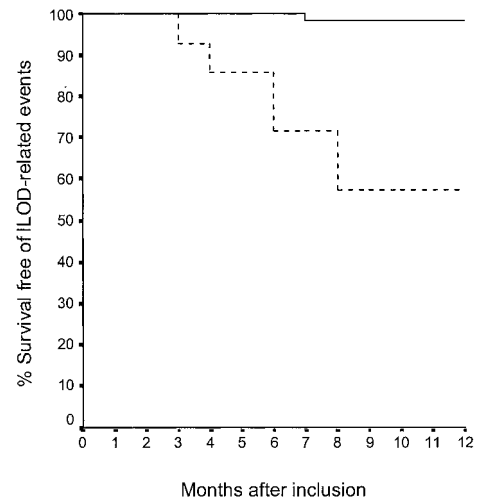


Figure 2. Kaplan-Meier curves show that a significantly lower proportion of patients with a high-sensitivity CRP > 1.41 mg/dL (dashed line) remained free of new intracranial large-artery occlusive disease (ILOD)-related events ($P < 0.0001$, log-rank test). Solid line indicates CRP ≤ 1.41 mg/dL.

sponse and an increased propensity to plaque progression and complication.¹¹ In addition, the relative frequency of incident coronary ischemic events in patients with raised CRP levels emphasizes the conception of atherosclerosis as an inflammatory systemic disease and reinforces the need to treat atherosclerotic patients globally. Finally, further research is required to understand the causes of persistent inflammation in these high-risk intracranial large-artery occlusive disease patients.

This study has limitations. First, a greater cohort would be desirable to improve the power of the study, which is 85% for the prediction of any ischemic event and 80% for the prediction of new intracranial large-artery occlusive disease-related events. Second, we relied on clinical data to rule out infection and other inflammatory diseases before sampling, but we cannot exclude that some patients had unrecognized conditions responsible for the elevated high-sensitivity CRP levels observed. In this context, a second high-sensitivity CRP determination would have been appropriate. Third, although an extensive workup was done to exclude nonatherosclerotic intracranial stenoses, neither TCD nor MRA nor CTA provides information regarding the histopathological nature of the lesions responsible for vessel narrowing, and we may have included patients with stenoses caused by different underlying vascular pathologies. This fact may explain in part the differences in the prognostic value of the extent of intracranial large-artery occlusive disease between previous studies²⁴ and ours.

In conclusion, increased high-sensitivity CRP levels strongly predict the risk for new intracranial large-artery occlusive disease-related and other ischemic events in first-ever TIA or stroke patients with intracranial stenoses. Elevated high-sensitivity CRP concentration may identify high-risk intracranial large-artery occlusive disease patients, in whom strict vigilance regarding vascular risk factors and therapy combining antithrombotic and anti-inflammatory strategies may be indicated.

Acknowledgments

This study was supported in part by a research grant from the Cerebrovascular Diseases Study Group of the Spanish Society of Neurology to Dr Arenillas. The authors wish to thank Teresa Benito, Anna Penalba, Mercè Badia, and Emy Edo for their excellent technical assistance.

References

1. Sacco R, Kargman DE, Quiong Gu, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 1995;26:14–20.
2. Wong KS, Huang YN, Gao S, Lam WWM, Chan YL, Kay R. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke. *Neurology*. 1998;50:812–813.
3. Bogousslavsky J, Barnett HJM, Fox AJ, Hachinski VC, Taylor W, for the EC/IC Bypass Study Group. Atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. *Stroke*. 1986;17:1112–1120.
4. Marzewski DJ, Furlan AJ, St. Louis P, Little JR, Modic MT, Williams G. Intracranial internal carotid artery stenosis: long term prognosis. *Stroke*. 1982;13:821–824.
5. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group. Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis. *Stroke*. 1998;29:1389–1392.
6. Benesch CG, Chimowitz MI, for the WASID Investigators. Best treatment for intracranial arterial stenosis? 50 years of uncertainty. *Neurology*. 2000;55:465–466.
7. 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;342:836–843.
8. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fisher H-G, Löwel H, Döring A, Hutchinson W, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation*. 1999;99:237–242.
9. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PWF. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study. *Stroke*. 2001;32:2575–2579.
10. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E, for the CARE Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*. 1998;98:839–844.
11. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, Summaria F, Ginnetti F, Fadda, Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999;99:855–860.

12. Winbeck K, Poppert H, Etgen T, Conrad B, Sander D. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:2459–2464.
13. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke. An independent prognostic factor. *Stroke*. 2001;32:917–924.
14. Van der Meer IM, de Maat MPM, Hak AE, Kiliaan AJ, Iglesias del Sol A, van der Kuip DAM, Nijhuis RLG, Hofman A, Witteman JCM. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2002;33:2750–2755.
15. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Fröhlich M, Koenig W, Waltenberger J, Flitzsimmons C, Hombach V. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1386–1392.
16. Verma S, Wang C-H, Li S-H, Dumont AS, Fedak PWM, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li R-K, Mickle DAG, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002;106:913–919.
17. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102:2165–2168.
18. Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135–1143.
19. Lindegaard K-F, Bakke SJ, Aaslid R, Nornes H. Doppler diagnosis of intracranial occlusive disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49:510–518.
20. Ley-Pozo J, Ringelstein EB. Noninvasive detection of occlusive disease of the carotid siphon and middle cerebral artery. *Ann Neurol*. 1990;28:640–647.
21. Arenillas JF, Molina CA, Montaner J, Abilleira S, González-Sánchez MA, Álvarez-Sabín J. Progression and clinical recurrence of symptomatic middle cerebral artery stenosis: a long-term follow-up transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke*. 2001;32:2898–2904.
22. Lammie GA, Sandercock PAG, Dennis MS. Recently occluded intracranial and extracranial carotid arteries: relevance of the unstable atherosclerotic plaque. *Stroke*. 1999;30:1319–1325.
23. Lhermitte F, Gautier JC, Derouesne C, Guiraud B. Ischemic accidents in the middle cerebral artery territory: a study of causes in 122 cases. *Arch Neurol*. 1968;19:248–256.
24. Wong KS, Li H, Chan YL, Ahuja A, Lam WWM, Wong A, Kay R. Use of transcranial Doppler ultrasound to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke*. 2000;31:2641–2647.

Editorial Comment

C-Reactive Protein and Vascular Risk in Stroke Patients: Potential Use for the Future

In the accompanying article, Arenillas and colleagues¹ furnish new evidence that a persistently elevated level of CRP after a first cerebrovascular event (ischemic stroke or TIA) is associated with an increased risk of vascular events (both cerebral and cardiac) in a population of patients with documented intracranial large-artery occlusive disease. The evolving concept of using a high-sensitivity CRP assay as a marker of cerebrovascular risk is enticing, and the message suggested by the results of this study is both provocative and in accord with the increasing body of literature rapidly accumulating in the exciting field of stroke preventive medicine. The theory behind this association is fascinating: patients with high-risk lesions may be expected to manifest signs of increased inflammatory activity. Such inflammation appears to occur not only locally (in the affected vessel wall) but also systemically, as suggested by increased circulating levels of CRP. The use of an easily measurable systemic marker of inflammation (such as high-sensitivity CRP) may hold the key for determining which patients with intracranial large-artery occlusive disease are most at risk. In fact, the patients at highest risk manifest evidence of surprisingly widespread inflammatory response. Although the full relation between CRP elevation and cardiovascular risk is not yet completely known, the inflammatory status may be a marker for individuals with an exaggerated inflammatory response that may in turn accelerate atheroma progression and facilitate thrombogenesis.

Studying the effect that a general inflammatory marker, such as CRP, has on cerebrovascular risk prediction is far from a simple task. Methodological problems are inherent in design, implementation, and analysis of any such study. The

role of elevated high-sensitivity CRP as a risk marker for cardiovascular diseases, including coronary heart disease,² stroke,^{3,4} and peripheral arterial disease,⁵ is well established through consistent results from a number of prospective studies. CRP also conveys important prognostic information after stroke, but additional well-designed epidemiological studies are needed to validate the findings. Subjects with ischemic stroke and increased levels of high-sensitivity CRP are candidates for a worse outcome with a variety of adverse events, such as vascular deaths, recurrent strokes, and cardiovascular events. Even in the presence of the results of clinical and neuroradiological outcome predictors, high-sensitivity CRP adds relevant prognostic information.⁶ Moreover, persistent elevation of high-sensitivity CRP levels after standard treatment of ischemic stroke according to current strategies, measured at the time of hospital discharge, is predictive of recurrent events.⁷ Thus, from the clinical point of view, high-sensitivity CRP testing represents a valuable additional diagnostic tool. The available data suggest the utility of a sample taken at admission, within 12 to 24 hours after stroke onset.⁶ However, when samples were also taken at discharge,⁷ CRP levels were better predictors of the mid- to long-term prognosis than those at admission. This is probably due to the fact that discharge levels more closely reflect the baseline inflammatory status of the patients and thus their intrinsic risk as a result of inflammatory activity.⁸ It is reasonable to assess CRP levels at entry and when possible at discharge; assessment 1 to 3 months later may be useful because it is likely that the highest risk of future events is confined to patients with persistently elevated levels of CRP.

The present torrent of studies of CRP in cardiovascular disease and associated conditions is facilitated by the ready

commercial availability of automated CRP assays and of CRP itself as a research reagent. The current enthusiasm over CRP in cardiovascular disease is widely characterized by failure to recognize appropriately the nonspecific nature of the acute-phase response and by lack of critical biological judgment. Hardly a week passes without report of a new potential association between CRP values and some commonly encountered medical condition, physiological state, or vascular risk factor. Examples include cardiac arrhythmias,⁹ renal insufficiency,^{10,11} type 2 diabetes mellitus,^{12–17} obstructive sleep apnea,¹⁸ arterial hypertension,¹⁹ obesity,²⁰ insulin resistance syndrome,²¹ estrogen use,^{22,23} frequent physical activity,^{24,25} and moderate alcohol consumption.²⁶ In contrast, the positive association of CRP values with other classic cardiovascular disease risk factors, such as periodontal disease and smoking, seems more clearly related to local nonarterial inflammation.²⁷ Furthermore, high-sensitivity CRP assay is far from a perfect test.²⁸ Quality control and the relevance of experimental design before pathophysiological functions are ascribed are also often ignored. However, it is critically important to recognize that the CRP response is nonspecific and is triggered by many disorders unrelated to cardiovascular disease. Specificity of CRP for inflammation is clearly not infallible, with noninflammatory states such as chronic fatigue, high-protein diet, depression, and aging all associated with increased likelihood of CRP.²⁹ When CRP is used for assessment of cardiovascular risk, it is therefore essential to clearly establish true baseline CRP values that are not distorted by either trivial or serious intercurrent pathologies. Not surprisingly, then, these concerns can be raised in regard to the study by Arenillas et al. If the CRP value persistently remains >1.0 mg/dL, indicating the presence of a significant acute-phase response, a single measurement is not sufficient; ≥ 2 serial samples taken at intervals of ≥ 1 week should be retested until a stable baseline value is seen. Furthermore, when patients with ischemic stroke are studied, no value should be discharged as too high a priori because after stimulation, CRP levels can increase 1000-fold, and there is evidence that in some patients constitutional hyperresponsiveness may lead to very high CRP levels even in the first hours after stroke and for longer periods.^{7,8} While adequate data are now available to document an overall increase in relative risk for cardiovascular events in patients with CRP elevation, data are still lacking with respect to absolute risk and the positive predictive value that CRP elevation might have in patients with acute and less acute ischemic stroke. Data are also lacking to show that interventions aimed at reducing CRP levels will lower the risk of subsequent cardiovascular events. Without this information, use of high-sensitivity CRP assay either acutely or as a screening modality will be limited. In particular, routine inclusion of high-sensitivity CRP assay in risk factor profiling of ischemic stroke patients could result in a disproportionate number of patients with false-positive CRP elevations that are unrelated to prediction of future cardiovascular events.^{27,28} The following guidelines may be reasonable: risk factor assessment with attention to optimizing primary and secondary preventive measures for cardiovascular disease should remain the essential objective of clinicians; interventions aimed at enacting

healthy lifestyle changes should benefit all patients; cardiovascular risk may be further reduced by interventions aimed at correcting additional risk factors (ie, enhancing control of diabetes, lipid abnormalities, and blood pressure); and potential preventive measures, such as aspirin, clopidogrel, and angiotensin-converting enzyme inhibitors, should be actively considered and encouraged when appropriate. However, the demonstration that statins are probably effective in the presence of high CRP levels²⁹ and that the efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention appears to be directly related to the level of inflammatory markers³⁰ is already a first response.

Finally, inflammation appears an important and common but not a necessary or a sufficient condition, and hence the predictive accuracy of CRP measurement can only be limited, as it is in the case of isolated traditional prognostic factors. Moreover, it is likely that the prevalence of an inflammatory component in acute ischemic stroke may vary according to age, sex, environmental conditions, and different ethnic groups. Variations in baseline plasma CRP of individuals may also reflect differences in CRP responses caused, for example, by genetic differences in the CRP gene yielding high and low responders, with the former being at risk for cardiovascular disease.³¹ Multicenter, carefully controlled studies in ischemic stroke patients that include information on stroke severity and other important prognostic factors are needed to determine whether CRP evaluation has utility in the secondary prevention of ischemic stroke before its use is recommended in common clinical practice. From this standpoint, CRP measurements should be included according to standardized protocols and reported on appropriate registries together with patient outcome. These registries will provide the presently lacking information and will gradually improve the prognostic information obtainable from CRP measurements according to age, sex, population, clinical variables, and selected clinical end points. Once these data are available, the profile of patients will be drawn; the causes, genetic or acquired, of the hyperresponsiveness can be sought; and new insights will be provided in ischemic stroke medicine.

Mario Di Napoli, MD, Guest Editor
Neurological Section
SMDN Center for Cardiovascular Medicine and
Cerebrovascular Disease Prevention
Sulmona (L'Aquila), Italy

References

1. Arenillas JF, Álvarez-Sabín J, Molina CA, Chacón P, Montaner J, Rovira Á, Ibarra B, Quintana M. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever TIA or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke*. 2003;34:2463–2470.
2. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321:199–204.
3. Gussekloo J, Schaap MCL, Frolich M, Blauw GJ, Westendorp RGJ. C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1047–1051.
4. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PWF. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study. *Stroke*. 2001;32:2575–2579.

5. 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;285:2481–2585.
6. Winbeck K, Poppert H, Etgen T, Conrad B, Sander D. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:2459–2464.
7. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke*. 2001;32:917–924.
8. Di Napoli M. Early inflammatory response in ischemic stroke. *Thromb Res*. 2001;103:261–264.
9. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104:2886–2891.
10. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int*. 2001;59:407–414.
11. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation*. 2003;107:32–37.
12. Pradhan AD, Manson JAF, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2002;286:327–334.
13. Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes*. 2001;50:2384–2389.
14. Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, Haffner SE. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2002;51:1131–1137.
15. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*. 2002;51:1596–1600.
16. Thorand B, Löwel H, Schneider A, et al. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg Cohort Study, 1984 to 1998. *Arch Intern Med*. 2003;163:93–99.
17. Koenig W. Insulin resistance, heart disease and inflammation: identifying the “at risk” patient: the earlier the better? The role of inflammatory markers. *Int J Clin Pract*. 2002;132(suppl):23–30.
18. Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105:2462–2464.
19. Abramson JL, Weintraub WS, Vaccarino V. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy us adults. *Hypertension*. 2002;39:197–202.
20. 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;342:836–843.
21. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, Reaven P. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation*. 2002;106:2908–2912.
22. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation*. 1999;100:717–722.
23. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*. 1999;100:713–716.
24. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med*. 2002;162:1286–1292.
25. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U. S. adults. *Epidemiology*. 2002;13:561–568.
26. Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet*. 2001;357:763–767.
27. Kushner I, Sehgal AR. Is high-sensitivity C-reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk? *Arch Intern Med*. 2002;162:867–869.
28. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO III, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, 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.
29. Di Napoli M. Does treatment with statins improve stroke prognosis? *Cardiovasc Rev Reports*. 2002;23:572–580.
30. Di Napoli M, Papa F, for the Villa Pini Stroke Data Bank Investigators. Inflammation, hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients. *Stroke*. 2002;33:1763–1771.
31. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Vecchione G, Grandone E, Di Mimmo G. C-reactive protein in offspring is associated with the occurrence of myocardial infarction in first-degree relatives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:198–203.

5. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Carácter dinámico de las estenosis intracraneales

El primero de los trabajos confirma que las estenosis intracraneales sintomáticas tienen un carácter dinámico en el tiempo (Fig 5.1). Durante una mediana de seguimiento de 26,5 meses, se detectó progresión de las estenosis de la ACM en 13 casos (32,5%), cifra similar al 40% reportado previamente por Akins en su serie angiográfica (Akins et al, Stroke 1998). Del resto de pacientes, en 26 (60%) las estenosis permanecieron estables, y en 3 (7,5%) regresaron, sin observarse la desaparición de las estenosis en ningún caso.

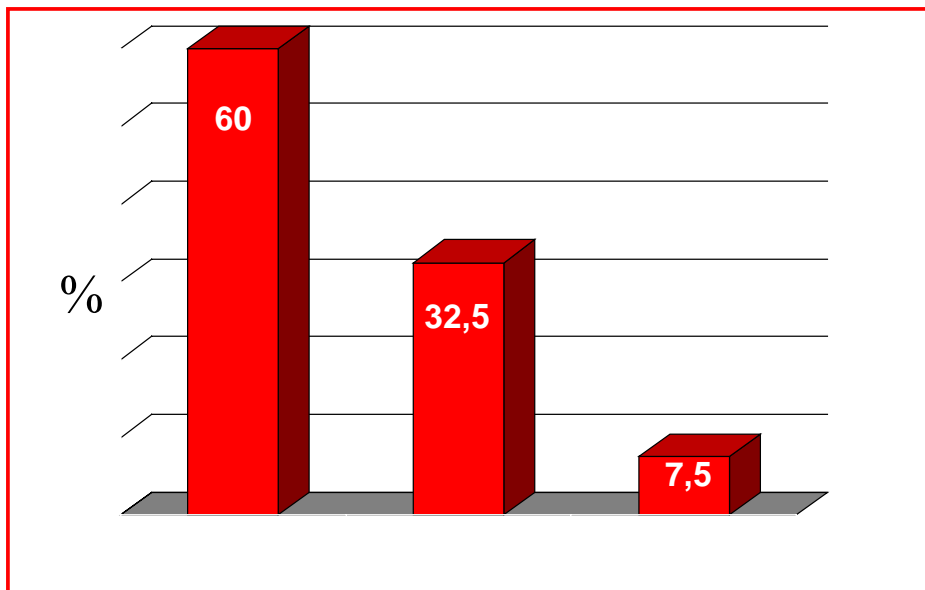


Figura 5.1. Gráfico que muestra la evolución de las estenosis sintomáticas de la ACM a lo largo del tiempo de seguimiento (mediana 26,5 meses).

5.2. Relación entre la progresión de las estenosis y la recurrencia clínica

Del análisis de las características demográficas y clínicas de las muestras estudiadas se deduce que la aterosclerosis intracraneal de gran vaso se manifiesta clínicamente a partir de la quinta y sexta décadas de la vida, en pacientes que presentan un número importante de factores de riesgo vascular. La primera manifestación clínica neurológica que origina suele ser de una gravedad ligera o moderada, y la evolución funcional es buena. Sin embargo, los pacientes afectados por esta entidad están expuestos a un alto riesgo de presentar ulteriores episodios vasculares, tal como se confirma en nuestros trabajos. De ahí la importancia de investigar para lograr que la prevención secundaria sea más racional y eficaz.

En ambos trabajos se demuestra que los pacientes con aterosclerosis intracraneal de gran vaso constituyen un grupo de alto riesgo. En el primero de ellos se registraron nueve ictus isquémicos nuevos, ocho de los cuales ocurrieron en el territorio de la ACM estenosada, alcanzándose una tasa anual de recurrencia de infarto o AIT causados por la estenosis del 9,05%. Además, cinco pacientes (12,5%) padecieron un episodio coronario isquémico y cuatro (10%) desarrollaron arteriopatía periférica sintomática.

La progresión de las estenosis sintomáticas de la ACM fue la única variable asociada de forma independiente a un mayor riesgo de recurrencia, tanto en el mismo territorio de la ACM estenosada como en cualquier territorio vascular. La relación entre progresión y recurrencia clínica queda claramente reflejada en las dos curvas de supervivencia que contiene el primer artículo de la Tesis. Esta relación no había sido

comunicada previamente en la literatura. Pocos meses después de la publicación de nuestro trabajo, el grupo de Wong reportó resultados casi idénticos (Wong et al, *Stroke* 2002) que sirvieron de refrendo a nuestras observaciones. A falta de su confirmación en series más amplias, puede afirmarse que la detección por DTC de la progresión de las estenosis intracraneales implica un aumento del riesgo de recurrencia de episodios vasculares en los pacientes con aterosclerosis intracraneal.

Del resto de variables analizadas, destacó la tendencia que mostraron los pacientes con más de una estenosis intracraneal a presentar un mayor riesgo de recurrencia, un hecho ya reportado por el grupo de Wong (Wong et al, *Stroke* 2001). Sin embargo, esta relación no se confirmó en nuestro segundo trabajo.

No se apreciaron diferencias significativas en el riesgo de recurrencia entre pacientes anticoagulados y antiagregados en ninguno de los dos trabajos, si bien en el primero de ellos, de los ocho episodios isquémicos causados por las estenosis de la ACM, sólo uno sucedió en un paciente anticoagulado.

La gravedad inicial de las estenosis de la ACM no tuvo ningún impacto sobre el riesgo de recurrencia. Este hecho hace más compleja la selección de los pacientes de mayor riesgo y exige investigar sobre los mecanismos básicos implicados en la progresión y complicación de la aterosclerosis intracraneal, así como evaluar la importancia pronóstica de nuevos marcadores biológicos y de imagen.

Implicaciones

Los pacientes cuyas estenosis progresan deberían ser considerados de alto riesgo y ser sometidos a un seguimiento más estrecho, a un control más estricto de los factores de riesgo vascular, y probablemente, a estrategias terapéuticas más agresivas. Sugerimos que podría ser de utilidad incorporar la práctica de exámenes de DTC periódicos a los protocolos de seguimiento a largo plazo de los pacientes con estenosis intracraneales.

5.3. Factores asociados con la progresión de las estenosis sintomáticas de la ACM

Los resultados del estudio WASID retrospectivo sugirieron que la anticoagulación era más eficaz que la antiagregación en la disminución del riesgo de recurrencia en pacientes con estenosis intracraneales sintomáticas, si bien no se analizó si este hecho tenía relación con una menor progresión de las estenosis intracraneales (*Chimowitz et al, Neurology 1995*). *En el primer trabajo de esta Tesis, el tratamiento con anticoagulantes orales durante el seguimiento fue la única variable asociada de forma independiente a una menor progresión de las estenosis de la ACM.* Esta observación nos permitió lanzar la hipótesis de que parte del efecto beneficioso de los anticoagulantes podría deberse a que disminuyen la progresión de las estenosis. Sin embargo, estas afirmaciones deben leerse con precaución a la luz del resultado negativo del estudio WARSS, en el que no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos terapéuticos (*Mohr et al, N Eng J Med 2001*).

Debe tenerse en cuenta que tanto el DTC como las técnicas angiográficas son capaces de detectar si el calibre arterial se reduce, pero ninguno de ellos aporta información sobre la naturaleza histopatológica del material responsable de que la estenosis se agrave. Las estenosis intracraneales pueden progresar a expensas del crecimiento de la placa de aterosclerosis subyacente, a su vez secundario al depósito de material lipídico, infiltración por células inflamatorias, proliferación de células musculares lisas, hipertrofia fibrosa de la íntima y/u otros procesos en proporción diversa según el caso. Pero las estenosis también pueden crecer mediante el depósito de material trombótico desde la superficie de la placa hacia la luz, como se ha observado en estudios

histopatológicos (Ogata et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995). La progresión de las estenosis intracraneales ateroscleróticas por cualquiera de los dos mecanismos es indistinguible por los estudios de DTC y las diferentes técnicas angiográficas.

Como se ha comentado anteriormente, si bien se ha descrito la existencia de placas inestables en las arterias intracraneales, parece que en esta localización es más habitual que las placas sean fibrosas y estables, siendo frecuente el depósito de material fibrino-plaquetar sobre su superficie. El hecho de que las estenosis progresen menos bajo tratamiento anticoagulante invitaría a pensar que la progresión se realizaría predominantemente a expensas del depósito de material trombótico sobre la superficie de placas fibrosas. Sin embargo, el resultado de nuestro segundo trabajo apoya la hipótesis de que la inflamación participa en la progresión y complicación de la aterosclerosis intracraneal. En suma, del análisis conjunto de ambos trabajos se desprende la idea sintética de que probablemente en la progresión de la aterosclerosis intracraneal de gran vaso intervienen tanto mecanismos trombóticos como inflamatorios. Serán necesarios estudios futuros para esclarecer qué repercusión tiene el predominio de unos mecanismos sobre los otros en la evolución morfológica y en la expresividad clínica de las lesiones ateroscleróticas de las arterias intracraneales. En este sentido, en otros territorios arteriales se ha sugerido que el predominio de los mecanismos trombóticos sobre los inflamatorios daría lugar a una aterosclerosis avanzada y extensa con múltiples estenosis graves, debido al crecimiento acelerado de las placas. En cambio, una mayor participación de los mecanismos inflamatorios se asociaría al desarrollo de placas menos estenosantes, si bien más dinámicas y vulnerables, en parte por la mayor intervención de los procesos de remodelado del vaso (Kiechl et al, *ATVB* 1999).

5.4. Relación de la concentración de PCR con la extensión de la aterosclerosis intracraneal de gran vaso

Los pacientes con aterosclerosis intracraneal tienen muy frecuentemente una o varias estenosis intracraneales asintomáticas además de la estenosis sintomática, algo que puede servir para distinguirlos de los pacientes con estenosis de origen embólico. Así, el 52,5% de los pacientes incluidos en el primer trabajo y el 63,4% de los del segundo presentaron más de una estenosis intracraneal. La extensión de la enfermedad, definida como el número de estenosis intracraneales, estaría asociada con un mayor riesgo de recurrencia según un estudio de Wong, algo que confirma nuestro primer trabajo, no así el segundo (Wong et al, Stroke 2001).

Por ello, sería útil poder contar con marcadores de extensión de la aterosclerosis intracraneal. La PCR podría ser, a priori, un buen candidato. Sin embargo, en el segundo trabajo no encontramos ninguna relación entre la concentración sérica de hs-PCR y el número de estenosis intracraneales. La hs-PCR se comportó como un mejor marcador de la dinámica de la enfermedad, que como un marcador de su extensión, algo que ya se había observado en otros territorios vasculares (véase apartado 1.5.4.).

En otro trabajo de nuestro grupo, no incluido en esta Tesis por encontrarse en proceso de revisión, se ha observado que la diabetes mellitus y la concentración de lipoproteína(a) se asocian independientemente a una mayor extensión de la aterosclerosis intracraneal (Arenillas et al, *Cerebrovasc Dis* 2003).

5.5. Relación de la concentración de PCR con el riesgo de sufrir nuevos episodios isquémicos

De los 71 pacientes incluidos en el segundo trabajo, que fueron seguidos durante un año tras la determinación de la concentración de hs-PCR, 13 experimentaron un *end-point* clínico, lo que supone una tasa de riesgo anual del 18,3%. Esta cifra confirma que los pacientes con aterosclerosis intracraneal sintomática constituyen un grupo de alto riesgo vascular. Es interesante resaltar que se registraron cuatro casos de infarto de miocardio, tres de ellos en pacientes sin historia de cardiopatía isquémica al ser incluidos en el estudio. No debe perderse de vista, pues, el concepto de aterosclerosis como enfermedad sistémica a la hora de indicar el tratamiento a cada paciente.

La concentración de hs-PCR permitió identificar a los pacientes con un mayor riesgo de sufrir nuevos episodios isquémicos. Cuando dividimos la muestra en quintiles en función de la concentración de hs-PCR, observamos que los pacientes pertenecientes al quintil superior presentaron un riesgo ocho veces y media mayor que los pacientes del quintil inferior, independientemente de la edad, sexo y factores de riesgo vascular. Asimismo, un modelo de regresión logística de Cox, ajustado por edad, sexo y factores de riesgo, mostró que una concentración de hs-PCR superior a 1,41 mg/dl (punto óptimo según la curva COR), predecía la ocurrencia de nuevos episodios isquémicos. Por último, el análisis de supervivencia evidenció que la proporción de pacientes libres de nuevos episodios vasculares fue significativamente menor en aquellos con una concentración de hs-PCR por encima de 1,41 mg/dl. *En todos los análisis la concentración de hs-CRP se comportó como un potente predictor del riesgo de*

padecer nuevos episodios isquémicos, con independencia de la presencia de los diversos factores de riesgo vascular y de los distintos grupos terapéuticos.

Como se vio en el apartado 1.5.3., en los últimos años se han publicado en la literatura numerosos trabajos que coinciden en otorgar a la PCR un alto valor pronóstico en la predicción del riesgo de sufrir episodios isquémicos en todos los territorios arteriales, tanto en personas asintomáticas como en aquellas con antecedentes de enfermedad vascular. Nuestras observaciones refuerzan la concepción de esta molécula como indicadora del riesgo vascular en pacientes con aterosclerosis manifestada clínicamente en cualquier territorio vascular.

Las concentraciones elevadas de PCR permiten identificar a aquellos pacientes con un estado de inflamación subclínica mantenido, lo que supondría una mayor propensión a que las placas ateroscleróticas progresen y se inestabilicen; sin embargo, no puede descartarse que la propia PCR ocasione de forma directa una progresión de la enfermedad (véase 1.5.5.). El gran interrogante por resolver sería a qué se deben las diferencias interindividuales en las concentraciones de PCR, marcadoras a su vez de la intensidad de la inflamación crónica subclínica. Es conocida la relación existente entre la PCR y los componentes del síndrome metabólico, pero las diferencias en los valores de PCR no se explican sólo por el perfil de los factores de riesgo o por el grado de obesidad abdominal. Por un lado, debe investigarse la participación de estímulos externos, como agentes infecciosos (enfermedad periodontal, Slade et al, *Arch Intern Med* 2003), y por otro, deben estudiarse los factores genéticos que confieren una predisposición individual a que la respuesta inflamatoria a dichos estímulos sea más intensa.

5.6. PCR y riesgo de sufrir nuevos ictus isquémicos causados por las estenosis intracraneales ateroscleróticas

El hallazgo más novedoso del segundo trabajo es que *el valor sérico de hs-PCR también predice la ocurrencia de nuevos episodios isquémicos potencialmente causados por las estenosis intracraneales ateroscleróticas*. Esta observación apoya la hipótesis de que la inflamación está implicada en los fenómenos de progresión y complicación de la aterosclerosis intracraneal de gran vaso. Nunca antes se había investigado el impacto de un marcador de la inflamación en la historia natural de esta enfermedad.

Las estenosis intracraneales son lesiones dinámicas cuya progresión predice su recurrencia clínica. La concentración elevada de PCR también predice la ocurrencia de nuevos eventos causados por las estenosis. Si consideramos que la PCR es un buen indicador de la actividad inflamatoria en el interior de la placa (1.5.4.), podemos asumir que en la progresión y complicación de las placas ateroscleróticas de las arterias intracraneales de gran calibre intervienen mecanismos inflamatorios. Sin embargo, faltaría por demostrar de forma directa que la PCR también predice la progresión de la enfermedad, para lo que estimamos que es necesario un mayor tiempo de seguimiento de los pacientes.

Implicaciones

La PCR podría ser clave en la selección de los pacientes con aterosclerosis intracraneal que tienen un mayor riesgo de presentar nuevos ictus isquémicos. En los pacientes con concentraciones séricas altas de PCR sería necesario un seguimiento más estrecho y un

control todavía más estricto de los factores de riesgo vascular. Se sabe que la dieta, la pérdida de peso, el ejercicio físico, el abandono del tabaco, el consumo moderado de alcohol y una serie de fármacos entre los que destacan las estatinas, la aspirina y algunos antagonistas de los receptores de la angiotensina, son capaces de reducir las cifras de PCR (Ridker et al, *Circulation* 2003; Esposito et al, *JAMA* 2003; Jialal et al, *Circulation* 2001).

Por otra parte, la PCR podría emplearse como guía a la hora de decidir la estrategia terapéutica destinada a impedir la progresión y complicación de la aterosclerosis intracraneal. En los pacientes en los que se supone intervienen en mayor medida mecanismos inflamatorios en la dinámica interna de la placa, estaría justificado utilizar fármacos capaces de estabilizar la placa y disminuir su progresión, como las estatinas. Por el contrario, los pacientes cuyas estenosis estén constituidas mayoritariamente por placas fibrosas estables se beneficiarían menos, en teoría, de los fármacos antiinflamatorios. Con las técnicas diagnósticas actuales aún estamos lejos de poder discriminar entre un tipo y otro de placa, y la investigación futura para desarrollar métodos de imagen que permitan hacer esta distinción nos parece esencial. Sugerimos que la PCR podría ser de gran ayuda para identificar al subgrupo de pacientes en cuyas placas hay una mayor actividad inflamatoria, que deberían ser tratados, además de con los antitrombóticos, con fármacos antiinflamatorios estabilizadores de la placa.

6. CONCLUSIONES

Las conclusiones de esta Tesis son:

- 1. La progresión de las estenosis sintomáticas de la arteria cerebral media detectada durante el seguimiento por Doppler transcraneal predice un mayor riesgo de sufrir nuevos episodios isquémicos, tanto en el territorio arterial dependiente de la estenosis intracraneal, como en cualquier territorio vascular.**
- 2. El empleo de anticoagulantes orales como tratamiento crónico se asocia de forma independiente a una menor progresión sonográfica de las estenosis sintomáticas de la arteria cerebral media.**
- 3. La concentración sérica elevada de proteína C reactiva de alta sensibilidad, determinada en pacientes con aterosclerosis intracraneal de gran vaso varios meses después de sufrir su primer ictus isquémico, AIT o infarto cerebral, se asocia independientemente a un mayor riesgo de padecer nuevos episodios isquémicos, relacionados o no con la aterosclerosis intracraneal.**

7. BIBLIOGRAFÍA

Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982;57:769-774.

Aaslid R, Nornes H: Musical murmurs in human cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1984;60:32-36.

Adams HP Jr, Gross CE. Embolism distal to stenosis of the middle cerebral artery. *Stroke.* 1981;12:228-229.

Akins PT, Pilgram TK, Cross III DT, Moran CJ. Natural history of stenosis from intracranial atherosclerosis by serial angiography. *Stroke.* 1998;29:433-438.

Albayram S, Kizilkilic O, Yilmaz H, Tuysuz B, Kocer N, Islak C. Abnormalities in the cerebral arterial system in osteogenesis imperfecta. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003 ;24:748-750.

Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation.* 2003;107:443-447.

Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation.* 2001 19;103:2897-2902.

Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Grotta JC, Krieger DW. Intracranial clot dissolution is associated with embolic signals on transcranial Doppler. *J Neuroimaging.* 2000;10:27-32.

Arenillas JF, Molina CA, Chacón P, Rovira A, Montaner J, Sánchez E, Quintana M, Penalba A, Alvarez-Sabín J. Serum lipoprotein (a) as an independent marker of the severity of intracranial large-vessel atherosclerosis. A case-control study. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16(suppl 4):83.

Azen SP, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, LaBree L, Shircore AM, Selzer RH, Blankenhorn DH, Hodis HN. Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary events. *Circulation.* 1996;93:34-41.

Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G. Assessment of $\geq 50\%$ or $< 50\%$ intracranial stenoses by transcranial color-coded Duplex sonography. *Stroke.* 1999;30:87-92.

Benesch CG, Chimowitz MI, for the WASID Investigators. Best treatment for intracranial arterial stenosis? 50 years of uncertainty. *Neurology.* 2000;55:465-466.

Berliner JA, Navab M, Fogelman A, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. *Circulation.* 1995;91:2488-2496.

Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2348-2354.

Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, Summaria F, Ginnetti F, Fadda, Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation.* 1999;99:855-860.

Bitzer M, Topka H. Progressive cerebral occlusive disease after radiation therapy. *Stroke.* 1995;26:131-136.

Blackburn R, Giral P, Bruckert E, André JM, Gonbert S, Bernard M, Chapman MJ, Turpin G. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1962-1968.

Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke.* 1988;19:1083-1092.

Bogousslavsky J, Barnett H.J.M., Fox A.J., Hachinski V.C., Taylor W. For the EC/IC Bypass Study Group. Atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. *Stroke.* 1986;17:1112-1120.

Cantu C, Pineda C, Barinagarrementeria F, Salgado P, Gurza A, Paola de Pablo, Espinosa R, Martinez-Lavin M. Noninvasive cerebrovascular assessment of Takayasu arteritis. *Stroke.* 2000;31:2197-2202.

Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PH, Polar JF, Sutton-Tyrrell K, Herrington DM, Price TR, Cushman M. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2003; 108:166-170.

Caplan L.R., Gorelick P.B., Hier D.B. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a Review. *Stroke.* 1986;17:648-655.

Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol.* 1998;55:1475-1482.

Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, Meschia JF, Heitzman D, Chaturvedi S, Johnston KC, Starkman S, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Levine SR, Saver JL. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke. Report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a division of the American Heart Association). *Stroke.* 2002; 33:1934-1942.

Craig DR, Meguro K, Watridge C, Robertson JT, Barnett HJM, Fox AJ. Intracranial internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1982; 13:825-828.

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; 22:2016-2020.

Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, Brown MB, Levine SR, Silliman S, Pessin MS, Weichel E, Sila CA, Furlan AJ, et al. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study. *Neurology*. 1995;45:1488-1493.

Church TS, Barlow CE, Earnest CP, Kampert JB, Priest EL, Blair SN. Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1869-1876.

Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, Alexandrov AV. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2001;32:89-93.

Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Circulation*. 2003;28:398-404.

Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke. An independent prognostic factor. *Stroke*. 2001;32:917-924.

Di Napoli M, Papa F, for the Villa Pini Stroke Data Bank Investigators. Inflammation, hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients. *Stroke*. 2002;33:1763-1771.

Droste DW, Junker K, Hansberg T, Dittrich R, Ritter M, Ringelstein EB. Circulating microemboli in 33 patients with intracranial arterial stenosis. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13:26-30.

Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:1799-804.

Falk G, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-671.

Fassbender K, Bertsch T, Mielke O, Mühlhauser F, Hennerici M. Adhesion molecules in cerebrovascular diseases. Evidence for an inflammatory endothelial activation in cerebral large- and small-vessel disease. *Stroke*. 1999;30:1647-1690.

Felberg RA, Christou I, Demchuck AM, Malkoff M, Alexandrov AV. Screening for intracranial stenosis with transcranial Doppler: the accuracy of mean flow velocity thresholds. *J Neuroimaging* 2002; 12:9-14.

Feldmann E, Daneault N, Kwan E, Ho KJ, Pessin MS, et al. Chinese-white differences in the distribution of occlusive cerebrovascular disease. *Neurology*. 1990;40:1541-1545.

Fürst G, Hofer M, Steinmetz H, Kambergers J, Paselk C, Liebsch D, Aulich A, Modder U. Intracranial stenooclusive disease: MR angiography with magnetization transfer and variable flip angle. *Am J Neuroradiol AJNR*. 1996;17:1749-1757.

Gorelick PB, Caplan LR, Hier DB, et al. Racial differences in the distribution of anterior circulation occlusive disease. *Neurology*. 1984;34:54-59.

Gorelick PB, Caplan LR, Hier DB, et al. Racial differences in the distribution of posterior circulation occlusive disease. *Stroke*. 1985;16:785-790.

Hansberg T, Wong KS, Droste DW, Ringelstein EB, Kay R. Effects of the ultrasound contrast-enhancing agent Levovist on the detection of intracranial arteries and stenoses in chinese by transcranial Doppler ultrasound. *Cerebrovasc Dis*. 2002;14:105-108.

Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, Iyama S, Yamanishi H, Matsumoto M, Hori M. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation*. 2001;104:63-67.

Hass WK, Fields WS, North RR, Kricheff II, Chase NE, Bauer RB. Joint Study of Extracranial Arterial Occlusion. II. Arteriography, techniques, sites and complications. *JAMA*. 1968;203:961-968.

Hennerici M, Neuerburg-Heusler D. *Gefäßdiagnostik mit Ultraschall* : Lehrbuch und Atlas. 3 Auflage, Stuttgart; New York: Thieme, 1999. Kapitel 3: Hirnversorgende intrakranielle Arterien, 93-128.

Hilton DA, Footitt D. Neuropathological findings in Sneddon's syndrome. *Neurology*. 2003;60:1181-1182.

Huang Y.N., Gao S., Li S.W., Huang Y. Li J.F., Wong K.S., Kay R. Vascular lesions in Chinese patients with transient ischemic attacks. *Neurology*. 1997;48:524-525.

Ibarra de Grassa B, Romero-Vidal FJ, Alarcón-Alcaraz MM, Arenillas-Lara JF, Fernández-Lara LJ, Coscojuela-Santaliestra P. Estudio de la arteria carótida interna hipoplásica mediante tomografía computarizada helicoidal multicorte. A propósito de dos casos. *Rev Neurol* 2002;35:832-837.

Inzitari D, Hachinski VC, Taylor DW, Barnett HJM. Racial differences in the anterior circulation in cerebrovascular disease. How much can be explained by risk factors?. *Arch Neurol*. 1990;47:1080-1084.

Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*. 2001;103:1933-1935.

Kiechl S, Willeit J, for the Brunneck Study Group. The natural course of atherosclerosis. Part I: incidence and progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1484-1490.

Kieffer SA, Takeya Y, Resch JA, Amplatz K. Racial differences in cerebrovascular disease. Angiographic evaluation of Japanese and American populations. *AJR*. 1967;101:94-99.

Kimura K, Yasaka M, Wada K, Minemitsu K, Yamaguchi T, Otsubo R. Diagnosis of middle cerebral artery stenosis by transcranial color-coded real-time sonography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998; 19:1893-1896.

Klingebiel R, Busch M, Bohner G, Zimmer C, Hoffmann O, Masuhr F. Multi-slice CT angiography in the evaluation of patients with acute cerebrovascular disease--a promising new diagnostic tool. *J Neurol*. 2002;249:43-49.

Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fisher H-G, Löwel H, Döring A, Hutchinson W, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation*. 1999;99:237-242.

Korogi Y, Takahashi M, Mabuchi N, Miki H, Shiga H, Watabe T, O'Uchi T, Nakagawa T, Horikawa Y, Fujiwara S, Furuse M. Intracranial vascular stenosis and occlusion: diagnostic accuracy of three-dimensional, Fourier transform, time-of-flight MR angiography. *Radiology* 1994; 193:187-193.

Krespi Y, Akman-Demir G, Poyraz M, Tugcu B, Coban O, Tuncay R, Serdaroglu P, Bahar S. Cerebral vasculitis and ischaemic stroke in Behcet's disease: report of one case and review of the literature. *Eur J Neurol*. 2001;8:719-722.

Lammie GA, Sandercock PAG, Dennis MS. Recently occluded intracranial and extracranial carotid arteries. Relevance of the unstable atherosclerotic plaque. *Stroke*. 1999;30:1319-1325.

Ley-Pozo, J., Ringelstein EB. Noninvasive detection of occlusive disease of the carotid siphon and middle cerebral artery. *Ann Neurol.* 1990;28:640-647.

Lhermitte F, Gautier JC, Derouesne C, Guiraud B. Ischemic accidents in the middle cerebral artery territory: a study of causes in 122 cases. *Arch Neurol.* 1968;19:248-256.

Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1135-1143.

Lindegaard K-F., Bakke S.J., Aaslid R., Normes H. Doppler diagnosis of intracranial occlusive disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49:510-518.

Liu HM, Tu YK, Yip PK, Su CT. Evaluation of intracranial and extracranial carotid steno-occlusive diseases in Taiwan Chinese patients with MR angiography: preliminary experience. *Stroke.* 1996;27:650-653.

Marzewski D.J., Furlan A.J., St. Louis P., Little J.R., Modic M.T., Williams G. Intracranial internal carotid artery stenosis: long term prognosis. *Stroke* 1982;13:821-824.

Mclean CA, Gonzales MF, Dowling JP. Systemic giant cell arteritis and cerebellar infarction. *Stroke.* 1993;24:899-902.

Melanson M, Chalk C, Georgevich L, Fett K, Lapierre Y, Duong H, Richardson J, Marineau C, Rouleau GA. Varicella-zoster virus DNA in CSF and arteries in delayed contralateral hemiplegia: evidence for viral invasion of cerebral arteries. *Neurology.* 1996 ;47:569-570.

Mendes I, Baptista P, Soares F, Oliveira V, Ferro JM. Diabetes mellitus and intracranial stenosis. *Rev Neurol* 1999;28:1030-1033.

Min WK, Park KK, Kim YS, Park HC, Kim JY, Park SP, Suh CK. Atherothrombotic middle cerebral artery territory infarction. Topographic diversity with common occurrence of concomitant small cortical and subcortical infarcts. *Stroke.* 2000;31:2055-2061.

Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001;345:1444-51.

Molina C. Ictus de causa indeterminada y estenosis de las arterias intracraneales. *Neurología* 2000;15 [Supl 3]:13-18.

Molina C, Serena J, Alvarez-Sabín J. Doppler transcraneal en el ictus isquémico: accidente isquémico transitorio y el infarto cerebral. Capítulo 8 del *Manual de Doppler transcraneal*, Aula Médica Ediciones, Madrid 2000.

Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribó M, Huertas R, Romero F, Alvarez-Sabín J. Time course of tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute cardioembolic stroke. A case-control study. *Stroke*. 2001;32:2821-2827.

Moufarrij NA, Little JR, Furlan AJ, Leatherman JR, Williams GW. Basilar and distal vertebral artery stenosis: long term follow-up. *Stroke* 1986;17:938-942.

Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR: C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke*.1999;30:981-985.

Mull M, Aulich A, Hennerici M. Transcranial Doppler ultrasonography versus arteriography for assessment of the vertebrobasilar circulation. *J Clin Ultrasound*. 1990; 18:539-549.

Mull M, Schwartz M, Thron A. Cerebral hemispheric low-flow infarcts in arterial occlusive disease. Lesion patterns and angiomorphological conditions. *Stroke*. 1997;28:118-123.

Müller M, Merkelbach S, Huss GP, Schimrigk K. Clinical relevance and frequency of transient stenoses of the middle and anterior cerebral arteries in bacterial meningitis. *Stroke*. 1995;26:1399-1403.

Nakagomi A, Freedman B, Geczy CL. Interferon- γ and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein. Relationship with age, sex, and hormone replacement treatment. *Circulation*. 2000;101:1785-1791.

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325:445-453.

Nishimura K, McHenry LC, Toole JF. Cerebral angiographic and clinical differences in carotid system transient ischemic attacks between American Caucasian and Japanese patients. *Stroke*. 1984; 15:56-59.

Ogata J, Masuda J, Yutani C, Yamaguchi T. Mechanisms of cerebral artery thrombosis: a histopathological analysis on eight necropsy cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:17-21.

Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102:2165-2168.

Pasceri V, Chang J, Willerson JT, Yeh ETH. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*. 2001;103:2531-2534.

Pessin MS, Gorelick PB, Kwan ES, Caplan LR. Basilar artery stenosis: middle and distal segments. *Neurology*. 1987;37:1742-1746.

Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM, Eckel RH. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation*. 2002; 106:1447-1452.

Pradhan AD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:650-655.

Provenzale JM, Barboriak DP, Allen NB, Ortel TL. Antiphospholipid antibodies: findings at arteriography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19:611-6.

Qureshi AI, Safdar k, Patel M, Janssen RS, Frankel MR. Stroke in young black patients. Risk factors, subtypes, and prognosis. *Stroke*. 1995;26:1995-1998.

Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E, for the CARE Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*. 1998;98:839-844.

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;336:973-979.

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;97:425-428.

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;97:2007-2011.

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;98:731-733.

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;342:836-843.

Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation*. 2001;103:1191-3.

Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347:1557-65.

Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363-369.

Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107:391-397.

Romero-López J, Moreno-Carretero MJ, Escriche D. Displasia fibromuscular cefálica e ictus en la infancia: caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Neurol*. 1996;24:650-652.

Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ. Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke*. 1994;25:1931-1934.

Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-126.

Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PWF. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack. The Framingham study. *Stroke*. 2001;32:2575-2579.

Röther J, Schwartz A, Wentz KU, Rautenberg W, Hennerici M. Middle cerebral artery stenoses: assessment by magnetic resonance angiography and transcranial Doppler ultrasound. *Cerebrovasc Dis*. 1994;4:273-279.

Sacco R., Kargman D.E., Quiong Gu, Zamanillo M.C. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 1995;26:14-20.

Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, Smith HA, Chimowitz MI. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:643-646.

Sano T, Tanaka A, Namba M, Nishibori Y, Nishida Y, Kawarabayashi T, Fukuda D, Shimada K, Yoshikawa J. C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:282-285.

Schumacher HC, Tanji K, Mangla S, Meyers P, Pile-Spellman J, Hays AP, Mohr JP. Histopathological Evaluation of Middle Cerebral Artery After Percutaneous Intracranial Transluminal Angioplasty. *Stroke*. 2003 Aug 7 [Epub ahead of print].

Segura T, Serena J, Molins A, Davalos A. Clusters of microembolic signals: a new form of cerebral microembolism presentation in a patient with middle cerebral artery stenosis. *Stroke*. 1998;29:722-4.

Segura T, Serena J, Castellanos M, Teruel J, Vilar C, Dávalos A. Embolism in acute middle cerebral artery stenosis. *Neurology*. 2001;56:497-501.

Skutta B, Fürst G, Eilers J, Ferbert A, Kuhn FP. Intracranial stenoocclusive disease: double-detector helical CT angiography versus digital subtraction angiography. *Radiology*. 1999;20:791-799.

Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med*. 2003;163:1172-1179.

Sliwka U, Klötzsch C, Popescu O, Brandt K, Schmidt P, Berlit P, Noth J. Do chronic middle cerebral artery stenosis represent an embolic focus? A multirange transcranial Doppler study. *Stroke*. 1997;28:1324-1327.

Suwanwela NC, Phanthumchinda K, Suwanwela N. Transcranial doppler sonography and CT angiography in patients with atherothrombotic middle cerebral artery stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23:1352-1355.

Tegeler CH, Babikian V, Gómez C.R. The transcranial Doppler examination: principles and applications of transcranial Doppler Sonography. En: *Neurosonology*, Mosby 1996, St. Louis, USA.

The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985; 313:1191-1200.

The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group. Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis. *Stroke* 1998;29:1389-1392.

Thijs VN, Albers GW. Symptomatic intracranial atherosclerosis. Outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology* 2000; 55:490-497.

Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Fröhlich M, Koenig W, Waltenberger J, Flitzsimmons C, Hombach V. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the

intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1386-1392.

Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein in the arterial intima. Role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2094-2099.

Townsend TC, Saloner D, Pan XM, Rapp JH. Contrast material-enhanced MRA overestimates severity of carotid stenosis, compared with 3D time-of-flight MRA. *J Vasc Surg.* 2003;38:36-40.

Uehara T, Tabuchi M, Hayashi T, Kurogane H, Yamadori A. Asymptomatic occlusive lesions of carotid and intracranial arteries in Japanese patients with ischemic heart disease: evaluation by brain magnetic resonance angiography. *Stroke.* 1996;27:393-397.

Valton L, Larrue V, Pavy le Traon A, Massabuau P, Géraud G. Microembolic signals and risk of early recurrence in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 1998;29:2125-2128.

Van der Meer IM, de Maat MPM, Bots ML, Breteler MM, Meijer J, Kiliaan AJ, Hofman A, Witteman JCM. Inflammatory mediators and cell adhesion molecules as indicators of severity of atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:838-842.

Van der Meer IM, de Maat MPM, Hak AE, Kiliaan AJ, Iglesias del Sol A, van der Kuip DAM, Nijhuis RLG, Hofman A, Witteman JCM. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree. The Rotterdam study. *Stroke.* 2002;33:2750-2755.

Verma S, Li S-H, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PWM, Li R-K, Dhillon B, Mickle DAG. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation.* 2002;105:1890-1896.

Verma S, Wang C-H, Li S-H, Dumont AS, Fedak PWM, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li R-K, Mickle DAG, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy. C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation.* 2002;106:913-919.

Veselka J, Prochazkova S, Duchonova R, Bolomova I, Urbanova T, Tesar D, Honek T. Relationship of C-reactive protein to presence and severity of coronary atherosclerosis in patients with stable angina pectoris or a pathological exercise test. *Coron Artery Dis.* 2002; 13:151-154.

Wang TJ, Nam B-H, Wilson PWF, Wolf PA, Levy D, Polak JF, D'Agostino RB, O'Donnell CJ. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham heart study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;1662-1667.

Wechsler LR, Kistler JP, Davis KR, Kaminski MJ. The prognosis of carotid siphon stenosis. *Stroke* 1986; 714-718.

Winbeck K, Poppert H, Etgen T, Conrad B, Sander D. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:2459-2464.

Wityk R.J., Lehman, D., Klag M., Coresh J., Ahn H., Litt B. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke*. 1996;27:1974-1980.

Wong KS, Liang EY, Lam WWM, Huang YN, Kay R. Spiral computed tomography in the assessment of middle cerebral artery occlusive disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:537-539.

Wong KS, Lam WW, Liang E, Huang YN, Chan YL, Kay R. Variability of magnetic resonance angiography and computed tomography angiography in grading middle cerebral artery stenosis. *Stroke*. 1996;27:1084-7.

Wong KS, Huang YN, Gao S, Lam WWM, Chan YL, Kay R. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke. *Neurology*. 1998;50:812-813.

Wong KS, Li H, Chan YL, Ahuja A, Lam WWM, Wong A, Kay R. Use of transcranial Doppler ultrasound to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke*. 2000;31:2641-2647.

Wong KS, Li H, Lam WWM, Chan YL, Kay R. Progression of middle cerebral artery occlusive disease and its relationship with further vascular events after stroke. *Stroke*. 2002;33:532-536.

Wong KS, Gao S, Chan YL, Hansberg T, Lam WW, Droste DW, Kay R, Ringelstein EB. Mechanisms of acute cerebral infarctions in patients with middle cerebral artery stenosis: a diffusion-weighted imaging and microemboli monitoring study. *Ann Neurol*. 2002;52:74-81.

Yoshimoto Y, Wakai S. Unruptured intracranial vertebral artery dissection. Clinical course and serial radiographic imagings. *Stroke*. 1997;28:370-4.

Zairis MN, Manousakis SJ, Stefanidis AS, Vitalis DP, Tsanis EM, Hadjigeorgiou SM, Fakiolas CN, Pissimissis EG, Olympios CD, Foussas SG. C-reactive protein and rapidly progressive coronary artery disease-is there any relation?. *Clin Cardiol*. 2003;26:85-90.

Zunker P, Wilms H, Brossmann J, Georgiadis D, Weber S, Deuschl G. Echo contrast-enhanced transcranial ultrasound: frequency of use, diagnostic benefit, and validity of results compared with MRA. *Stroke*. 2002;33:2600-2603.

Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001;103:1194-1197.