

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη στην κλινική πράξη

Α. ΓΟΥΛΕΣ
Θ. ΣΑΡΙΚΟΥΔΗΣ
Γ. ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αποτελεί την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη πρωτεΐνη οξείας φάσης στην κλινική πράξη. Η μέτρηση των επιπέδων της CRP μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ φλεγμονωδών και μη φλεγμονωδών παθήσεων, στην παρακολούθηση της ενεργότητας διαφόρων νοσημάτων καθώς και στην πρόγνωση ορισμένων ασθενειών. Σε αυτό το άρθρο γίνεται μια σύντομη αναφορά στη δομή, στις κύριες λειτουργίες και στην κλινική χρησιμότητα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης.

Ελληνική Ρευματολογία 2006,17(4):334-339

Όροι ευρετηρίου: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, CRP, πρωτεΐνες οξείας φάσης, δομή, φλεγμονή.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μεταξύ των διαφόρων εργαστηριακών δεικτών φλεγμονής, η CRP παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα, τα οποία την καθιέρωσαν σαν ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο πολύτιμο εργαλείο στην κλινική πράξη. Στην παρούσα βραχεία ανασκόπηση επιχειρείται μια σύντομη περιγραφή των ιδιοτήτων, του μηχανισμού δράσης καθώς και των κλινικο-εργαστηριακών εφαρμογών αυτής της πρωτεΐνης^{1,2,5}.

ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΕΩΣ

Οι πρωτεΐνες οξείας φάσεως αποτελούν μια ομάδα τριάντα και πλέον πρωτεϊνών. Συντίθενται στο ήπαρ και συμβάλλουν στην άμυνα του οργανισμού. Παράγονται ως απάντηση στην ιστική βλάβη, στη φλεγμονή, στη λοίμωξη ή σε άλλες παθολογικές κα-



Ρευματολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός», Α΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Λαϊκό»

ταστάσεις.

Διακρίνονται στις:

1. Θετικές Πρωτεΐνες Οξείας Φάσης

Είναι αυτές που αυξάνονται τουλάχιστον κατά 25% στην πορεία της οξείας αντίδρασης. Στην ομάδα αυτή ανήκουν η CRP, το ινωδογόνο, το αμυλοειδές Α, πολλοί παράγοντες συμπληρώματος, η σερούλοπλασμίνη, η αποσφαιρίνη κ.λπ.²

2. Αρνητικές Πρωτεΐνες Οξείας Φάσης

Είναι αυτές των οποίων η συγκέντρωση ελαττώνεται τουλάχιστον κατά 25% στην πορεία της οξείας φάσης όπως η λευκωματίνη, η τρανσφερίνη και ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας (IGF).

Η αντίδραση οξείας φάσης εμφανίζεται σε χρονικό διάστημα ολίγων ωρών έως και δύο ημερών και αποτελεί μέρος της μη ειδικής ανοσολογικής απάντησης, συνιστά, δηλαδή, μια ταχεία αντίδραση σε οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις, κακώσεις, εγκαύματα, νεοπλάσματα, αυτοάνοσες παθήσεις και άλλα νοσήματα.

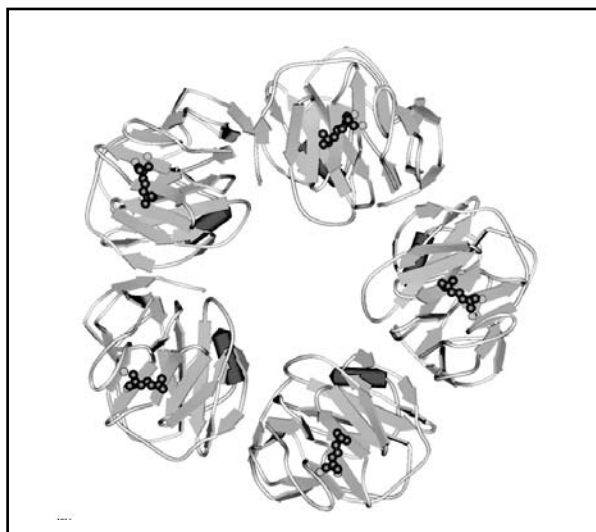
Η C-ΑΝΤΙΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ

1. Δομή Και Μηχανισμός Δράσης

Η CRP είναι πρωτεΐνη (β-σφαιρίνη) που ανήκει στην οικογένεια των πεντραξινών. Διακρίνεται για τη φυλογενετική σταθερότητά της, καθώς και γιατί εμφανίζει ελάχιστες διαφορές μεταξύ των διαφόρων ζωικών ειδών³. Αποτελείται από πέντε υπομονάδες (πολυπεπτίδια) των 206 αμινοξέων που διατάσσονται συμμετρικά γύρω από ένα κεντρικό άξονα⁴ (εικόνα) και η δράση της διακρίνεται σε ευοδωτική και ανασταλτική.

A. Ευοδωτική δράση

Κάθε υπομονάδα πολυπεπτιδίων συνδέεται με ιόντα ασβεστίου (Ca^{++}) τα οποία βοηθούν στην ένωση του μορίου με τη φωσφοχολίνη και τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, που έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συμπληρώματος^{6,7} και τη φαγοκυττάρωση των συνδεδεμένων με τη CRP υποστρωμάτων. Με παρόμοια διαδικασία βοηθά την οψωνοποίηση και την καταστροφή των μικροβίων. Η CRP έχει



Εικόνα 1. Η πενταμερής δομή της CRP με τη σύνδεση δύο ατόμων ασβεστίου (άσπρα σφαιρίδια) στη θέση σύνδεσης λιγαντίνης κάθε υπομονάδας. Τα μαύρα σφαιρίδια είναι μόρια φωσφοχολίνης.

ακόμη τη δυνατότητα σύνδεσης με το πυρηνικό υλικό (χρωματίνη, ιστόνες, RNA)⁸ που προκύπτει από την ιστική καταστροφή, διευκολύνοντας με τον τρόπο αυτό την κάθαρσή του. Τέλος, η CRP μπορεί να συνδεθεί απουσία ιόντων Ca^{++} με τον C1q υποδοχέα, τους Fc υποδοχείς των ουδετεροφίλων και των μακροφάγων⁹ και κυρίως με κατιονικά πολυμερή, όπως οι πρωτεΐνες.

B. Κατασταλτική δράση

- α) Ελαττώνει την παραγωγή υπεροξειδίου από τα ουδετερόφιλα.
- β) Μειώνει την έκφραση της L-σελεκτίνης και, κατά συνέπεια, και την ικανότητα προσκόλλησης των ουδετεροφίλων στο ενδοθήλιο των αγγείων.
- γ) Διεγείρει τη σύνθεση του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 (IL-1Ra)¹⁰.

2. Γενετική

Το υπεύθυνο γονίδιο για την παραγωγή και τη σύνθεση της CRP βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωματοσώματος 1^{11,12}. Διάφοροι παράγοντες, κυρίως οι ιντερλευκίνες 1 και 6 (IL-1, IL-6), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNFα), αυξητικοί

παράγοντες, όπως της ινσουλίνης, ο ηπατικός, των ινοβλαστών κ.ά., επιδρούν απευθείας ή έμμεσα αυξάνοντας τη γονιδιακή μεταγραφή και την παραγωγή από το ήπαρ των πρωτεϊνών οξειάς φάσης¹³. Το όλο σύστημα είναι αρκετά πολύπλοκο, ενώ δεν είναι γνωστή η εξωπατική σύνθεση και ο μηχανισμός παραγωγής της CRP στο σύνολό του.

3. Κλινική σημασία

A. Πολύτιμος Δείκτης Παρακολούθησης Στα Ρευματικά Νοσήματα

Η έναρξη της οξειάς φάσης της φλεγμονής διενεργείται από το σύστημα των μονοκύτταρων-μακροφάγων. Η CRP αυξάνεται γρήγορα στο αίμα και στα υγρά του σώματος, όπως στο αρθρικό, στο πλευριτικό, στο περικαρδιακό και στο περιτοναϊκό υγρό, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι περίπου 19 ώρες, ο οποίος και παραμένει σταθερός κάτω από κάθε συνθήκη. Ο μόνος παράγοντας που επηρεάζει τα επίπεδά της στον ορό είναι ο ρυθμός παραγωγής της από το ήπαρ¹⁴. Οι τιμές της CRP δεν εμφανίζουν ημερήσια ή εποχιακή διακύμανση και όταν σταματά το ερέθισμα για την αυξημένη παραγωγή της, οι συγκεντρώσεις της πέφτουν ταχέως. Η ηπατική ανεπάρκεια μειώνει τη CRP αλλά καμιά άλλη συνοδός παθολογία και πολύ λίγα φάρμακα την επηρεάζουν, εκτός και εάν μεταβάλλουν το βασικό μηχανισμό που προκαλεί την αυξημένη παραγωγή της.

Όλα τα ανωτέρω καθιστούν την τιμή της CRP ένα χρήσιμο εργαστηριακό δείκτη που αντικατοπτρίζει την παρούσα φλεγμονή ή/και την ιστική καταστροφή ακριβέστερα σε σχέση με άλλους εργαστηριακούς δείκτες οξειάς φάσης. Σε μια σειρά καταστάσεων μείζονος αύξησης της τιμής της CRP, όπως οι λοιμώξεις, οι επίκτητες και οι συγγενείς φλεγμονώδεις νόσοι, η ιστική νέκρωση, το τραύμα και οι νεοπλασίες, τονίζεται η ύπαρξη εξαιρέσεων με μικρή ή απύουσα απάντηση, όπως ο συστηματικός ερυθρεματοειδής λύκος (ΣΕΛ), το σκληρόδερμα, η πολυμυοσίτιδα, η ελκώδης κολίτιδα, η λευχαιμία και η νόσος μοσχεύματος εναντίον ξενιστή¹. Συνεπώς, η CRP αποτελεί έναν κλασικό, μη ειδικό, όμως, εργαστηριακό δείκτη

και ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο³⁷:

- α) στον έλεγχο για την παρουσία οργανικής νόσου
- β) στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία φλεγμονωδών νοσημάτων, όπως οι φλεγμονώδεις πολυαρθρίτιδες, οι αγγειίτιδες, η νόσος του Crohn, ο ρευματικός πυρετός
- γ) στη διάγνωση και παρακολούθηση πιθανών λοιμώξεων σε ασθενείς με ΣΕΛ, λευχαιμία ή σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς
- δ) στη διαφορική διάγνωση μεταξύ ΣΕΛ και ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) ή μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου Crohn
- ε) στη διευκρίνιση μιας αυξημένης τιμής της ΤΚΕ μη φλεγμονώδους αιτιολογίας, όπως στην κύηση, στην αναιμία, σε μύελωμα κ.ά.
- στ) στην πρόγνωση της καρδιαγγειακής νόσου.

Ενδεικτικά αναφέρεται:

Στη ΡΑ οι υψηλές τιμές στην έναρξη της νόσου προδικάζουν επιθετικότερη μορφή, τάση για εμφάνιση συχνότερα διαβρώσεων στον απεικονιστικό έλεγχο και ανάγκη για εντατικότερη θεραπεία¹⁵.

Στο ΣΕΛ δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη. Στην έξαρση της νόσου με πυρετό και σημαντικά αυξημένη τιμή ΤΚΕ, η CRP μπορεί να είναι φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη, ενώ υψηλές τιμές CRP παρατηρούνται σε περιπτώσεις ορογονίτιδας, υμενίτιδας ή συνύπαρξης της νόσου με λοίμωξη. Το 40% ασθενών με ΣΕΛ εμφανίζει IgG αντισώματα έναντι της CRP³⁶ και ο τίτλος τους στον ορό πιθανώς σχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου.

Παρόμοια αναντιστοιχία μεταξύ των τιμών της ΤΚΕ και της CRP παρατηρείται επίσης και στην ελκώδη κολίτιδα.

Στη ρευματική πολυμυαλγία και στην κροταφική αρτηρίτιδα η CRP παραμένει πολύτιμος δείκτης παρακολούθησης της θεραπευτικής ανταπόκρισης ενώ στη δερματομυοσίτιδα και στη συστηματική σκληροδερμία δεν έχει κλινική χρησιμότητα.

Στις λοιμώξεις και στα εγκαύματα παρατηρούνται οι υψηλότερες τιμές της CRP (> 200mg/L), ενώ στα νεοπλάσματα ανευρίσκεται συχνά ελαφρώς αυξημένη, γεγονός που ενδεχόμενα οφείλεται σε

συνυπάρχουσα άσηπτη ή μη φλεγμονή.

Β. Η CRP στα Καρδιαγγειακά Νοσήματα και στο Σακχαρώδη Διαβήτη

Η ιστική νέκρωση που ακολουθεί το έμφραγμα του μυοκαρδίου προκαλεί μια μείζονα ανταπόκριση όσον αφορά στην παραγωγή της CRP, το μέγεθος της οποίας συνδέεται με την έκταση της μυοκαρδιακής νέκρωσης^{9,16,17}. Η υψηλότερη τιμή παρατηρείται περίπου στις 48 ώρες και σχετίζεται με την πρόγνωση¹⁸. Σε σοβαρή ασταθή στηθάγχη^{19,20} ή μετά από αγγειοπλαστική, η τιμή της CRP επίσης σχετίζεται με την πρόγνωση των ασθενών, ενώ στο γενικό πληθυσμό έχει ισχυρή προγνωστική συσχέτιση, ως ανεξάρτητος παράγοντας, με το μελλοντικό κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων^{21,22}.

Υψηλότερες τιμές CRP σχετίζονται με αυξημένο δείκτη σωματικής μάζας²³, με την ινσουλινοαντοχή και με το μεταβολικό σύνδρομο²⁴⁻²⁶. Η τιμή της CRP είναι προγνωστική, ως ανεξάρτητος παράγοντας, για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2²⁷, ενώ μειώνεται με τη βελτίωση της ινσουλινοαντοχής, την απώλεια βάρους και τη σωματική άσκηση²⁹⁻³¹. Οι στατίνες ελαττώνουν την τιμή της CRP, ανεξαρτήτως της επίδρασής τους στο λιπιδαιμικό προφίλ³¹⁻³³, γεγονός που πιθανώς να εξηγεί την καρδιοπροστατευτική δράση τους σε άτομα με φυσιολογικές τιμές LDL αλλά υψηλές τιμές CRP^{34,35}.

Η πρόοδος στη γνώση της τρισδιάστατης δομής της CRP και της λειτουργίας της καθώς και η ανάπτυξη φαρμάκων που θα δεσμεύουν εκλεκτικά τη CRP, αναμένεται να βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση του παθοφυσιολογικού ρόλου της στη φλεγμονή και στην αθηροσκληρυνση καθώς και στην ανάπτυξη νέων κλινικών εφαρμογών.

ABSTRACT

The role of C-reactive protein in clinical practice

A. Goules, Th. Sarikoudis, G. Vaiopoulos
Rheumatology Dept. "Evangelismos" General Hospital
and 1st Dept of Internal Medicine, University of Athens,

"Laikon" General Hospital

CRP is the most widely used marker of the acute phase protein response in clinical practice. Serial measurements of CRP may be useful to differentiate inflammatory from non-inflammatory conditions, monitoring activity in many diseases and providing prognostic information. In this issue, we refer to the structure, the main functions and the clinical significance of the C-reactive protein.

Hellenic Rheumatology 2006;17(4):334-339

Key words: CRP, C-reactive protein, acute phase proteins, structure, inflammation.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mark B, Pepys and Gideon M, Hirschfield. C-reactive protein: a critical update. J. Clin. Invest. 2003; 111:1805-1812.
2. Pepys MB, and Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. Adv. Immunol. 1983; 34:141-212.
3. Robey FA, Liu T-Y. Limulin: a C-reactive protein from *Limulus polyphemus*. J Biol Chem 1981; 256:969-75.
4. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. Structure 1999; 7:169-77.
5. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. J. Biol. Chem 2004; 47:48487-90.
6. Volanakis JE. Complement activation by C-reactive protein complexes. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1982; 389:235-250.
7. Mold C, Gewurz H and Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. Immunopharmacology 1999; 42:23-30.
8. Du Clos TW. C-reactive protein reacts with the U1 small nuclear ribonucleoprotein. J. Immunol. 1989; 143:2553-2559.
9. Salmon JE and Pricop L. Human receptors for immunoglobulin G: key elements in the pathogenesis of rheumatic disease. Arthritis Rheum 2001; 44:739-750.
10. Tilg H, Vannier E, Vachino G, Dinarrelo CA, Mier

- JW. Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin 1 receptor antagonist over IL-1 beta synthesis by human peripheral blood mononuclear cells. *J. Exp. Med.* 1993; 178,1629–1636.
11. Whitehead AS, Bruns GAP, Markham AF, Colten HR, Woods DE. Isolation of human C-reactive protein complementary DNA and localization of the gene to chromosome 1. *Science* 1983; 221:69–71.
 12. Mantzouranis EC, Downton SB, Whitehead AS, Edge MD, Bruns GAP, Colten HR. Human serum amyloid P component. cDNA isolation, complete sequence of pre-serum amyloid P component and localization of the gene to chromosome 1. *J Biol Chem* 1985; 260:7752–6.
 13. Mackiewicz A, Speroff T, Ganapathi MK, Kushner I. Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines. *J Immunol* 1991; 146:3032–7.
 14. Vigushin DM, Pepys MB and Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J. Clin. Invest.* 1993; 91:1351-1357.
 15. Van Leeuwen MA, Van der Heijde DMFM, Rijswijk MH, Houtman PM, Van Riel PLCM, Van der Putte LBA et al. Interrelationships of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis - a comparison of radiological damage, physical disability, joint counts and acute phase reactants. *J Rheumatol.* 1994; 21:425-9.
 16. Kushner I, Broder ML, Karp D. Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978; 61:235–42.
 17. De Beer FC, Hind CRK, Fox KM, Allan R, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J* 1982; 47:239–43.
 18. Pietilä KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996; 17:1345–9.
 19. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuszi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331:417–24.
 20. Rebuszi AG, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, Grillo RL, Cianflone D, Biasucci LM, Maseri A. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82:715–19.
 21. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003; 107: 363–369.
 22. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer H-G, Löwel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99:237–42.
 23. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282:2131–5.
 24. Fröhlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Mucic R, Brenner H, Koenig W. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23:1835–9.
 25. Chambers JC, Eda S, Bassett P, Karim Y, Thompson SG, Gallimore JR, Pepys MB, Kooner JS. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation* 2001; 104:145–50.
 26. 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; 107:391–7.
 27. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, O'Reilly DS, Packard CJ, Sattar N. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002; 51:1596–600.
 28. 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; 106:2908–12.
29. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:968–70.
 30. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology* 2002; 13:561–8.
 31. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al, for the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*. 1999; 100:230–235.
 32. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286:64–70.
 33. 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; 103:1933–5.
 34. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M et al, for the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001; 344:1959–1965.
 35. Ridker PM. Should statin therapy be considered for patients with elevated C-reactive protein? The need for a definitive clinical trial. *Eur Heart J* 2001; 22:2135–7.
 36. Sjöwall C, Eriksson P, Almer S, Skogh T. Autoantibodies to C-reactive protein is a common finding in SLE but not in primary Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis or inflammatory bowel syndrome. *J Autoimmun* 2002; 19:155–60.
 37. Βαϊόπουλος Γ, Κακλαμάνης Φ. Ερρυστικό Σύστημα: Πρωτεΐνες ΟΞείας Φάσης. Στο: Λουκόπουλος Δ. Αξιολόγηση Εργαστηριακών Εξετάσεων, Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα 1999.