

Charakterystyka i obraz kliniczny leukoarajozy

The characteristic and clinical signs of leukoaraiosis

Mieszko M. Zagrajek, Anna Pokryszko-Dragan

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Leukoarajoza (LA, *leukoaraiosis*) jest opisowym pojęciem radiologicznym oznaczającym rozlane zmiany w istocie białej mózgu, zlokalizowane głównie okołokomorowo i wykrywane w badaniach neuroobrazowych (zmiany hipodensyjne w CT oraz hiperintensywne w sekwencji T2 oraz FLAIR w badaniu MRI). Częstość LA wzrasta z wiekiem, zwłaszcza powyżej 60. roku życia. Najbardziej prawdopodobnym podłożem LA jest przewlekły proces niedokrwienno. Leukoarajoza może mieć szerokie spektrum objawów — od drobnego deficytu neurologicznego i łagodnych zaburzeń poznawczych, aż po głęboką niepełnosprawność i otępienie. Stanowi ona niekorzystny czynnik rokowniczy w aspekcie niepełnosprawności i śmiertelności; jej obecność wymaga więc uwzględnienia w postępowaniu terapeutycznym.

Słowa kluczowe: leukoarajoza, istota biała mózgu, niedokrwienie mózgu, upośledzenie funkcji poznawczych, neuroobrazowanie

Abstract

The term leukoaraiosis (LA) is used to describe an abnormal appearance of the subcortical brain white matter, especially in periventricular areas (hypodense areas on CT and hyperintense on T2 or FLAIR MRI sequences). LA is significantly associated with increasing age, especially in persons above 60 years of age. Chronic cerebral ischemia is considered to play an essential role in the pathogenesis of LA. The clinical features associated with LA are highly variable, ranging from minor neurologic deficit and mild cognitive impairment to severe disability and subcortical dementia. LA is connected with poor prognosis (in term of functional outcome or death), so its presence should be considered in therapeutic strategies.

Key words: leukoaraiosis, cerebral white matter, cerebral ischemia, cognitive impairment, neuroimaging

Definicja

Termin „leukoarajoza” (LA, *leukoaraiosis*) jest opisowym pojęciem radiologicznym, wprowadzonym przez Hachinskiego i wsp. [1] w 1987 roku jako określenie obszarów obniżonej gęstości istoty białej mózgu, zlokalizowanych zwłaszcza w okolicach okołokomorowych, stwierdzanych w badaniach neuroobrazowych. Nazwa LA pochodzi od słów greckich: *leuko-* oznaczającego „biały” oraz *araiosis* tłumaczonego jako „rozrzedzenie” [1].

Diagnostyka obrazowa

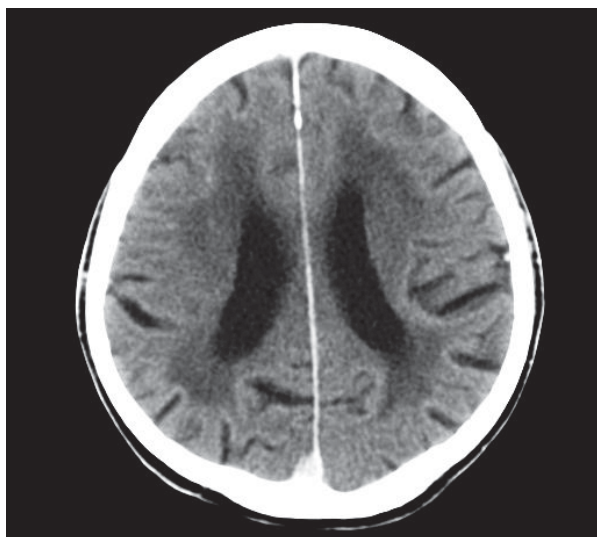
Leukoarajoza ma charakter zmian rozlanych lub wieloogniskowych, słabo odgraniczonych od otoczenia, zlokalizowanych obustronnie, głównie

wokół komór bocznych mózgu, a także podkorowo. W badaniu metodą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) (ryc. 1) zmiany te są hipodensyjne — ich gęstość jest obniżona w różnym stopniu w stosunku do gęstości prawidłowej istoty białej mózgu. W obrazie magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI, *magnetic resonance imaging*) (ryc. 2) LA cechuje się podwyższeniem sygnału (hiperintensywnością) w obrazach T2-zależnych i sekwencji FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) [2, 3]. Zmiany hiperintensywne T2 widoczne w MRI oraz obszary hipodensyjne w CT odpowiadają różnym stopniom zaawansowania tego samego, przewlekłego procesu chorobowego. Zmiany uwidocznione w MRI powstają wcześniej i zwykle są „nieme” klinicznie, natomiast zmiany wykrywane w CT świadczą o zaawansowaniu procesu i częściej objawiają się deficytem neurologicznym [4, 5].

W obrazowaniu i ocenie LA mogą znaleźć zastosowanie nowsze techniki CT i MRI: perfuzyjna CT oraz obrazowanie dyfuzyjne MRI (DW MRI, *diffusion-weighted magnetic resonance imaging*). Pozwalają one na wczesne (w ostrym okresie) i czułe wykrycie niedokrwienia mózgu oraz śledzenie

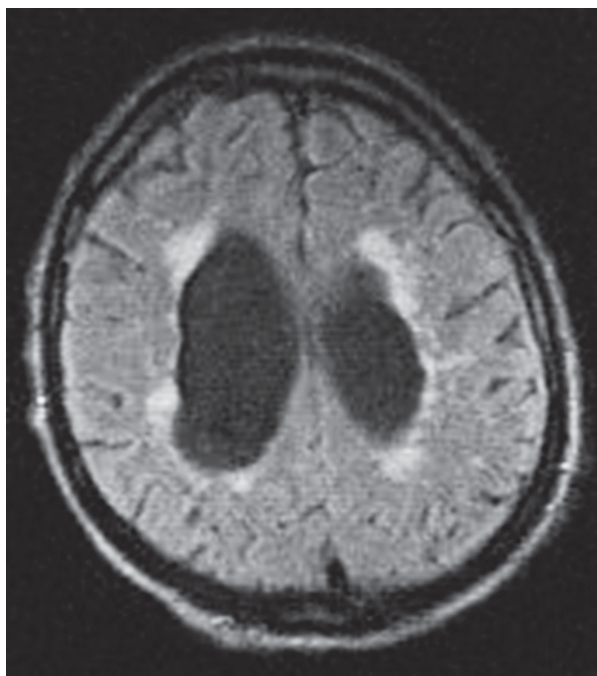
Adres do korespondencji:

Lek. med. Mieszko M. Zagrajek
Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Dolnośląski Szpital Specjalistyczny
ul. Traugutta 118, 50–420 Wrocław
tel.: + 48 (0 71) 789 02 68; 789 03 63, tel./faks: +48 (0 71) 342 49 19
e-mail: miemat@o2.pl
Praca wpłynęła do Redakcji: 13 maja 2005 r.
Zaakceptowano do druku: 8 lipca 2005 r.



Rycina 1. Leukoarajozu uwidoczniona za pomocą badania głowy metodą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*). Badanie wykonano w Pracowni Tomografii Komputerowej Szpitala im. T. Marciniaka we Wrocławiu

Figure 1. Leukoaraiosis on CT. Computed tomography head scan performed at the Department of Radiology, Marciniak Memory Hospital in Wrocław



Rycina 2. Leukoarajozu widoczna w badaniu głowy metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*); czas relaksacji T2. Badanie wykonane w Pracowni Rezonansu Magnetycznego Szpitala im. T. Marciniaka we Wrocławiu

Figure 2. Leukoaraiosis on T2-weighted MRI. Magnetic resonance head scan performed at the Department of Radiology, Marciniak Memory Hospital in Wrocław

jego dynamiki [6]. Za pomocą badań czynnościowych metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) oraz emisyjnej tomografii komputerowej pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) można wykazać obniżenie perfuzji w okołokomorowych obszarach istoty białej odpowiadających zakresowi LA [7, 8].

Epidemiologia

Zmiany istoty białej mózgu o typie LA są szczególnie rozpowszechnione wśród osób powyżej 60. roku życia [9–12]. Według de Leeuw i wsp. [9] w tej populacji częstość LA, zlokalizowanej zarówno okołokomorowo, jak i podkorowo, wyraźnie wzrasta z wiekiem u obu płci. Większy stopień nasilenia LA, zwłaszcza w obrębie płatów czołowych, obserwowano u kobiet (próbowano wytłumaczyć ten fakt między innymi utratą ochronnego wpływu estrogenów po menopauzie) [9].

Czynniki ryzyka

Za główne, kliniczne czynniki ryzyka rozwoju LA uważa się: podeszły wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, choroby serca oraz przebyte w przeszłości udar mózgu [2, 13, 14]. Niektórzy autorzy [15] zaliczają do nich także podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy krwi, ale jedynie u mężczyzn. Wykazano, że u nosicieli allelu 4 apolipoproteiny E, zwłaszcza przy współistniejącym nadciśnieniu tętniczym, wyraźnie wzrasta ryzyko uszkodzenia istoty białej (głównie w okolicach podkorowych) [16]. Zmiany istoty białej o charakterze LA mogą się również wiązać z mózgową angiopatią amyloidową (CAA, *cerebral amyloid angiopathy*) oraz zespołem CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) [2].

Patogeneza

Silny związek epidemiologiczny między LA a chorobami naczyniowymi ośrodkowego układu nerwowego wskazuje na rolę przewlekłego niedokrwienia mózgu w patogenezie zmian w istocie białej.

Za unaczynienie istoty białej odpowiadają długie tętnice przesywające, pochodzące z naczyń podpajęczynówkowych i biegnące od kory mózgowej wzdłuż włókien mielinowych, w kierunku układu komorowego [17, 18]. Obszar istoty białej (szerokości ok. 4 mm) zlokalizowany bezpośrednio pod korą mózgową (tzw. włókna U) unaczyniają zarówno długie tętnice przesywające, jak

i krótkie naczynia korowe. Okolice okołokomorowe są tak zwanymi obszarami ostatniej łąki (*water-shed areas*), łatwo ulegającymi niedotlenieniu w przebiegu zarówno ogólnego, jak i miejscowego upośledzenia mózgowego przepływu krwi, zwłaszcza u osób obciążonych czynnikami ryzyka chorób naczyniowych mózgu [2, 19]. Strefa włókien U na ogół pozostaje zaoszczędzona [18].

Stopień uszkodzenia istoty białej mózgu zależy od ciężkości oraz czasu trwania niedokrwienia [2]. Wzrastającą częstość LA u osób w podeszłym wieku można wiązać między innymi ze zmianami, jakim podlegają tętnice przesywające (kręty przebieg, zmniejszona elastyczność) [17, 18]. Zmiany miażdżycowe, stwardnienie tętniczek mogą prowadzić do rozlanego uszkodzenia istoty białej lub do powstania zlokalizowanych obszarów martwicy niedokrwiennej, z wytworzeniem jam (udary zatokowe). Leukoarajozę oraz udary zatokowe uznaje się często za dwie zbliżone formy objawów klinicznych chorób naczyń mózgowych [20].

Autopsyjne badania histopatologiczne u chorych z LA wykazują przede wszystkim niedokrwinną martwicę z towarzyszącym uszkodzeniem mieliny (określaną jako „niedokrwinną demielinizację”) oraz stwardnienie tętniczek (hialinizacja, fibroza) ze współistniejącym stanem zatokowatym. Stwierdzono również zwiększone odkładanie kolagenu w ścianach naczyń żylnych, powodujące zwężenie ich światła. Opisywano także zwiększone gromadzenie płynu w przestrzeni pozakomórkowej, poszerzenie przestrzeni okołonaczyniowych, ubytek aksonów oraz oligodendrocytów oraz łagodną, reaktywną glejozę [2, 12, 13, 21] — zmiany analogiczne do stwierdzanych w chorobie Binswagera, encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej oraz na obrzeżu strefy martwicy dokonanego udaru niedokrwiennego mózgu [22–24].

Obserwacje kliniczne, histopatologiczne oraz patofizjologiczne (oparte na badaniach eksperymentalnych) wskazują na przewlekłe niedokrwienie mózgu jako zasadnicze podłoże LA. Obecność zmian typu LA u osób bez cech naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu (i nieobciążonych czynnikami ryzyka chorób naczyniowych) mogłaby przemawiać za ich odmiennym patomechanizmem. Na podstawie stwierdzenia analogicznych zmian w istocie białej u chorych z wodogłowie normotensyjnym (NPH, *normal pressure hydrocephalus*) oraz przemijającym obrzękiem mózgu sugerowano, że istotną rolę w ich powstawaniu odgrywają zaburzenia przepuszczalności bariery krew–mózg (np. związane z wiekiem), prowadzące do zwiększonego przechodzenia cząsteczek białkowych, aktywacji astrogleju i śródmiaższ-

wego gromadzenia się płynu w istocie białej okołokomorowej [2, 25]. W odniesieniu do LA, stwierdzanej u chorych ze schorzeniami neurodegeneracyjnymi (m.in. otępieniem alzheimerowskim), wysunięto hipotezę zwyrodnienia Wallera wtórnego do ubytku neuronów kory mózgowej [26]. Przeciwno tej koncepcji przemawia jednak brak zmian histopatologicznych i wskaźników biochemicznych zwyrodnienia Wallera w zmienionych obszarach istoty białej oraz częsta rozbieżność nasilenia zmian w sąsiadujących obszarach istoty białej i szarej [2, 24]. Inni autorzy wiążą występowanie LA u pacjentów z chorobą Alzheimera z angiopatią amyloidową lub wcześniej wspomnianą dysfunkcją bariery krew–mózg. Współistnienie naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu, jako następstwa zmian w małych naczyniach tętnicznych i żylnych, z zaburzeniem przepuszczalności bariery krew–mózg oraz wzajemne oddziaływanie na siebie tych dwóch procesów wydają się najbardziej przekonującą hipotezą wyjaśniającą patomechanizm LA [27].

Kliniczne znaczenie leukoarajozy

Obraz kliniczny chorych z LA jest bardzo zróżnicowany. Do najczęściej stwierdzanych objawów należą: deficyt ruchowy, zwłaszcza zaburzenia chodu z częstymi upadkami, pozapiramidowy zespół parkinsonowski, zespół rzekomoopuszkowy, nietrzymanie moczu, zespół rzekomoneurasteniczny lub zaburzenia depresyjne [12, 28–30].

Szczególnie interesujący i niejednoznaczny jest związek LA z zaburzeniami funkcji poznawczych [5]. Rozlane uszkodzenie istoty białej mózgu o typie LA, związane z czynnikami ryzyka chorób naczyniowych, uznaje się za istotny element patogenezy otępienia naczyniopochodnego [31]. Jednak LA stwierdza się również u osób bez cech demencji, z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych i dyskretnymi cechami deficytu neurologicznego [31, 32]. W badaniu neuropsychologicznym u chorych z LA dominują objawy czołowe oraz cechy uszkodzenia struktur podkorowych, pod postacią spowolnienia myślenia i czynności ruchowych, osłabienia koncentracji i podzielności uwagi, upośledzenia przyswajania nowych wiadomości i przypominania (pamięć długoterminowa), stopienia afektu oraz znacznego ograniczenia spontaniczności. Ze względu na zaoszczędzenie funkcji korowych nie obserwuje się zaburzeń wyższych funkcji nerwowych, takich jak afazja, agnozja czy apraksja [5]. Według niektórych autorów stopień nasilenia LA koreluje z zakresem i głębokością zaburzeń poznawczych, zwłaszcza u chorych z ze-

społem otępiennym [10, 11]. Inni badacze uważają, że zależność ta dotyczy jedynie funkcji poznawczych związanych z czynnością płatów czołowych [33]. Yao i wsp. [7] oraz Ihara i wsp. [34] wykazali, że zaburzenia czynności poznawczych u chorych z LA nie korelują bezpośrednio ze stopniem uszkodzenia istoty białej uwidocznionym za pomocą CT lub MRI, wiąże się z upośledzeniem mózgowego metabolizmu tlenu oraz zmniejszeniem liczby ośrodkowych receptorów benzodiazepinowych, wykrywanych w badaniu PET. Współistnienie LA z zespołem otępiennym o etiologii innej niż naczyniopochodna (np. choroba Alzheimerera) wpływa na jego przebieg, zwiększając głębokość deficytu poznawczego [35]. W ocenie i prognozowaniu zaburzeń funkcji poznawczych u chorych z LA należy uwzględnić rozległość oraz lokalizację współistniejącego zaniku mózgu. Szczególne znaczenie przypisywane jest zanikowi ciała modzelowatego, traktowanemu jako wskaźnik ciężkości uszkodzenia istoty białej z towarzyszącą utratą aksonów [33].

Leukoarajoza stanowi niezależny czynnik zwiększający chorobowość oraz umieralność u osób obciążonych innymi czynnikami ryzyka chorób naczyniowych. Obecność LA znamienne zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu (zwłaszcza o charakterze lakunarnym) i zawału serca, a także zgonu w ich przebiegu [3, 36]. Wią-

że się również z częstszym występowaniem powikłań udaru mózgu, takich jak: infekcje w ostrym okresie udaru (zapalenie płuc), padaczka poudarowa oraz urazy związane z upadkami (następstwo deficytu ruchowego) [37]. Leukoarajozę uznaje się także za czynnik ryzyka spontanicznych krwawień śródczaszkowych (niespowodowanych obecnością tętniaków ani malfornacji tętniczo-żylnych), zwłaszcza będących powikłaniem leczenia antykoagulacyjnego u chorych po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu (badania SPIRIT, ESPIRIT) [38–40]. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu doustnych antykoagulantów jako wtórnej profilaktyki udaru u pacjentów ze stwierdzoną LA [3].

Podsumowanie

Leukoarajoza powstaje w wyniku przewlekłych zmian mózgowych, najprawdopodobniej o podłożu niedokrwiennym. Klinicznie objawia się na wiele sposobów — od drobnego deficytu neurologicznego i łagodnych zaburzeń poznawczych, aż do głębokiej niepełnosprawności i otępienia. Stwierdzenie obecności LA stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy wymagający uwzględnienia w ocenie i prognozowaniu stanu chorego oraz w postępowaniu terapeutycznym.

Piśmiennictwo

- Hachinski V.C., Potter P., Merskey H.: Leuko-araiosis. *Arch. Neurol.* 1987, 44, 21–23.
- Pantoni L., Garcia J.H.: Pathogenesis of leukoaraiosis, a review. *Stroke* 1997, 28, 652–659.
- Inzitari D.: Leukoaraiosis: An independent risk factor for stroke? *Stroke* 2003, 34, 2067–2071.
- Lopez O.L., Becker J.T., Jungreis C.A. i wsp.: Computed tomography — but not magnetic resonance imaging — identified periventricular white-matter lesions predict symptomatic cerebrovascular disease in probable Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 1995, 52, 659–664.
- Gupta S.R., Naheedy M.H., Young J.C., Ghobrial M., Rubino F.A., Hundo W.: Periventricular white matter changes and dementia: clinical, neuropsychological and pathological correlation. *Arch. Neurol.* 1988, 45, 637–641.
- Jones D.K., Lythgoe D., Horsfield M.A., Simmons A., Williams S.C.R., Markus H.S.: Characterization of white matter damage in ischemic leukoaraiosis with Diffusion Tensor MRI. *Stroke* 1999, 30, 393–397.
- Yao H., Sadoshima S., Ibayashi S., Kuwabara Y., Ichiya Y., Fujishima M.: Leukoaraiosis and dementia in hypertensive patients. *Stroke* 1992, 23, 1673–1677.
- De Cristofaro M.T., Mascialchi M., Pupi A. i wsp.: Subcortical arteriosclerotic encephalopathy: single-photon emission computed tomography-magnetic resonance imaging correlation. *Am. J. Physiol. Imaging* 1990, 5, 68–74.
- de Leeuw F.E., de Groot J.C., Achten E. i wsp.: Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study: the Rotterdam scan study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000, 70, 9–14.
- Longstreth W.T. Jr., Manolio T.A., Arnold A. i wsp.: Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996, 27, 1274–1282.
- Pantoni L., Garcia J.H.: The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: a review. *Stroke* 1995, 26, 1293–1301.
- Brown M.M.: Leukoaraiosis. W: Donnan G.A., Norrving B., Bamford J.M., Boguslavsky J. i wsp. (red.). *Lacunar and other subcortical infarctions*. Oxford University Press, New York 1995, 181–198.
- van Gijn J.: Leukoaraiosis and vascular dementia. *Neurology* 1998, 51, 3–8.
- Ljindgren A., Roijer A., Rudling O. i wsp.: Cerebral lesions on magnetic resonance imaging, heart disease, and vascular risk factors in subjects without stroke. *Stroke* 1994, 25, 929–934.
- Sachdev P., Parslow R., Salonikas C. i wsp.: Homocysteine and the brain in midadult life: evidence for an increased risk of leukoaraiosis in men. *Arch. Neurol.* 2004, 61, 1369–1376.
- de Leeuw F.E., Richard F., de Groot J.C. i wsp.: Interaction between hypertension, apoE, and cerebral white matter lesions. *Stroke* 2004, 35, 1057–1060.
- van den Bergh R., van der Eecken H.: Anatomy and embryology of cerebral circulation. *Prog. Brain Res.* 1968, 30, 1–26.
- Moody D.M., Bell M.A., Challa V.R.: Features of the cerebral vascular pattern that predict vulnerability to perfusion or oxygenation deficiency: an anatomic study. *A.J.N.R. Am. J. Neuroradiol.* 1990, 11, 431–439.
- Pantoni L., Garcia J.H., Gutierrez J.A.: Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. *Stroke* 1996, 27, 1641–1647.
- van Swieten J.C., van den Hout J.H., van Ketel B.A., Hijdra A., Wokke J.H., van Gijn J.: Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly: a morphometric correlation with arteriolosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain* 1991, 114, 761–774.
- Munoz D.G., Hastak S.M., Harper B., Lee D., Hachinski V.C.: Pathologic correlates of increased signals of the centrum ovale on magnetic resonance imaging. *Arch. Neurol.* 1993, 50, 492–497.

22. Caplan L.R., Schoene W.C.: Clinical features of subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger disease). *Neurology* 1978, 28, 1206–1215.
23. Ginsberg M.D., Hedley-Whyte E.T., Richardson E.P.: Hypoxic-ischemic leukoencephalopathy in man. *Arch. Neurol.* 1976, 33, 5–14.
24. Brun A., Englund E.: A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann. Neurol.* 1986, 19, 253–262.
25. Roman G.C.: White matter lesions and normal-pressure hydrocephalus: Binswanger's disease or Hakim syndrome? *A.J.N.R. Am. J. Neuroradiol.* 1991, 12, 40–41.
26. Leys D., Pruvo J.P., Parent M. i wsp.: Could Wallerian degeneration contribute to "leukoaraiosis" in subjects free of any vascular disorders? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1991, 54, 46–50.
27. Balogh R.W., Vinters H.V.: White matter lesions and disequilibrium in older people, II: clinicopathologic correlation. *Arch. Neurol.* 1995, 52, 975–981.
28. Tarvonen-Schroder S., Roytta M., Raiha I., Kurki T., Rajala T., Sourander L.: Clinical features of leukoaraiosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996, 60, 431–436.
29. Briley D.P., Wasay M., Sergent S., Thomas S.: Cerebral white matter changes (leukoaraiosis), stroke, and gait disturbance. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1997, 45, 1431–1438.
30. Kuo H.-K., Lipsitz L.A.: Cerebral white matter changes and geriatric syndromes: is there a link? *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2004, 59, M818–M826.
31. Shimada K., Kawamoto A., Matsubayashi K., Ozawa T.: Silent cerebrovascular disease in the elderly. *Hypertension* 1990, 16, 692–699.
32. Meguro K., Hatazawa J., Yamaguchi T. i wsp.: Cerebral circulation and oxygen metabolism associated with subclinical periventricular hyperintensity as shown by magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.* 1990, 28, 378–373.
33. Yamauchi H., Fukuyama H., Shio H.: Corpus callosum atrophy in patients with leukoaraiosis may indicate global cognitive impairment. *Stroke* 2000, 31, 1515–1520.
34. Ihara M., Tomimoto H., Ishizu K. i wsp.: Decrease in cortical benzodiazepine receptors in symptomatic patients with leukoaraiosis. *Stroke* 2004, 35, 942–947.
35. Steingart A., Hachinski V.C., Lau C. i wsp.: Cognitive and neurologic findings in demented patients with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan (leukoaraiosis). *Arch. Neurol.* 1987, 44, 36–39.
36. Inzitari D., Di Carlo A.S., Mascalchi M., Pracucci G., Amaducci L.: The cardiovascular outcome of patients with motor impairment and extensive leukoaraiosis. *Arch. Neurol.* 1995, 52, 687–691.
37. Briley D.P., Haroon S., Sergent S.M., Thomas S.: Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality? *Neurology* 2000, 54, 90–94.
38. Hijdra A., Verbeeten B.Jr., Verhulst J.A.P.M.: Relation of leukoaraiosis to lesion type in stroke patients. *Stroke* 1990, 21, 890–894.
39. De Schryver E.L.: for the European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) Group. Design of ESPRIT: an international randomized trial for secondary prevention after non-disabling cerebral ischaemia of arterial origin. *Cerebrovasc. Dis.* 2000, 10, 147–150.
40. Gorter J.W.: for the Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) and European Atrial Fibrillation Trail (EAFT) Study Groups. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. *Neurology* 1999, 53, 1319–1327.