급성기 뇌경색 환자 혈관재개통 시술을 위한 효과적인 이송시스템 구축

김대현·차재관
동아대학교병원 뇌졸중센터

Treatment Faster and Treatment More: System Implementation for Endovascular Therapy

Dae-Hyun Kim·Jae-Kwan Cha
Stroke Center, Dong-A University Hospital

After releasing five new trials regarding on efficacies of mechanical thrombectomy after acute ischemic stroke (AIS), the paradigm of stroke care system has been shifting from using IV t-PA into efficient using mechanical thrombectomy. Through 5 recent trials we should learn several lessons. Among them, it has been more focused on efficient the intra-hospital processing and pre-hospital notification system for AIS. Although most stroke centers in Korea already have equipped with a delicate intra-hospital stroke code system, it just remained one for using IV t-PA. Therefore, our stroke code system should extend into rapid preforming of mechanical thrombectomy. For this purpose, we consider more advanced brain images such as CT Angiography (CTA) or MRI including diffusion weighted imaging (DWI) as basic brain images instead of routine brain CT for stroke code system. Because, these advanced brain images might be shortened door to puncture time in mechanical thrombectomy. Also, we should set up detailed plans of pre-hospital transportation for suspected AIS patients. It should be needed to building up comprehensive stroke centers. Comprehensive stroke centers should make efficient stroke networks to relay suspected AIS patients from EMS into primary stroke centers and finally to transport to a comprehensive stroke center in cases of those patients needed to perform mechanical thrombectomy.

In conclusion, stroke neurologists should be a coordinated role not only to set up effective intra-hospital stroke code system including mechanical thrombectomy but also unique pre-hospital transportation system in regional comprehensive stroke centers.

Key Words: Stroke Code, t-PA, Thrombolysis

서 론

2014년12월부터 2015년 2월 사이에 발표된 5개의 동맥혈전기계적제거술의 결과는 향후 급성기 뇌졸중 치료시스템의 많은 변화를 예고한다.[1-5]

MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, SWIFT PRIME, REVASCAT 등 5개의 연구들은 이전에 보여준 연구들과 달리 급성기 뇌경색 환자에서 동맥혈전제거술을 이용해 혈관재개통을 증가시켰을 뿐 아니라 장기적인 임상적 예후도 호전시켰다.

위 5가지 임상적 양상 및 치료 결과를 간략히 보면 Table 1과 같다. 이런 최근 연구결과들이 기존의 연구들과 달리 뛰어난 연구 성과를 보인 이유는 크게 두 가지 이유로 정리된다. 첫째로 기존의 연구들이 단순 뇌전산화단층촬영(Brain computer tomography, B-CT)이 아닌 뇌혈관조영검사(CT angiography, CTA) 혹은 관류전산화단층 촬영(CT perfusion, CTP)을 이용하여 동맥혈전제거술에 적합한 환자를 빠르게 선별하여 door to puncture time을 단축시켰다. 둘째로 정맥혈전용 용해술과 달리 동맥혈전제거술의 경우 포괄적인 뇌졸중 센터의 역할이 강조된다.

그러므로 이전까지 효과적인 혈전용해술 사용에 국한된 뇌졸중 치료 시스템을 동맥혈전제거술까지 연장하는 새로운 형식의 병원내 치료시스템의 개발과 포괄적인 뇌졸중 센터

Jae-Kwan Cha, MD, PhD.
Stroke Center, Department of Neurology, Dong-A University Hospital, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
TEL: +82-51-240-5266 FAX: +82-51-244-8338
E-mail: nrcjk65@gmail.com

Table 1. Summary of Data From the 5 Trials

Tiral N IAT+/CTL	NIHSS Range CTL	 IAT	 r-tPA	 TICI 2B/3	LSN to Groin Mdn	mRS 0-2 at 90d CTL	 IAT+	sICH CTL	 IAT+	Device Complications	Mortality CTL	 IAT+
MR CLEAN[12] 500 233/267	18 (14-21)	17 (14-22)	90%	59%	260	19%	33%	6.4%	7.7%	Embol.13	22%	21%
ESCAPE[13] 315 165/150	17 (12-20)	16 (13-20)	76%	72%	200	29%	53%	2.7%	3.6%	Perfor.1	19%	10%
EXTEND IA[14] 70 35/35	13 (9-19)	17 (13-20	100%	86%	210	40%	71%	6%	0%	Perfor.1 Embol.2	20%	9%
SWIFT PRIME[15] 196 98/98	17 (13-19)	17 (13-20)	98%	88%	224	36%	60%	3%	0%	SAH4	12%	9%
REVASCAT[16] 206 103/103	17 (12-19)	17 (14-20)	73%	66%	269	28%	44%	1.9%	1.9%	Perfor.5 Embol.5	16%	18%

CTL indicates control group; Embol, distal embolization; IAT+, intra-arterial thrombectomy on top of standard treatment including r-tPA; LSN, time(minutes) from last seen normal to groin puncture in IAT+ group; Mdn, median; mRS 0-2 at 90d, modified Rankin Scale of 0-2 at 90days after randomization; NIHSS, baseline National Institutes of Health Stroke Scale; Perfor, vessel perforation; r-tPA, patients in trial treated with recombinant tissue-type plasminogen activator; REVASCAT, Randomized Trial of Revascularization With the Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within Eight Hours of Symptom Onset; SAH, subarachnoid hemorrhage; sICH(SITS), symptomatic intracerebral hemorrhage based on safe implementation of treatments in stroke criteria; and TICI 2b/3, patients in IAT+ group achieving thrombolysis in cerebral infarction grade 2b or 3reperfusion.

에서 가능한 병원 전 단계에서 환자이송 시스템의 개발이 더욱 요구된다.

본 론

1. 병원내 치료단계 변화

위의 언급한 5개 연구들은 이전 연구들에 비해 증상 발현 후 동맥혈전제거술 시작까지의 시간이 단축되었다. 특별히 ESCAPE와 SWIFT PRIME연구에서는 뇌 영상 촬영 후 시술 시작에 걸리는 시간이 60분이내로 나타났다. 이는 정맥용해술에서 적용된 stroke code의 적용을 동맥혈전제거술까지 확장 시켜야 함을 보여준다.

1) Stroke code적용을 통한 기존의 뇌졸중 치료시스템

현재까지 stroke code를 이용한 뇌졸중 치료 시스템은 기본적으로 B-CT를 이용해 급성기 뇌경색 환자를 빠르게 진단하여 시간지체를 최대한 막으며, 관련 인력과 장비를 동원해서 혈전용해제를 빠르게 사용하는 것을 목표로 한다. 이러한 치료시스템의 도움으로 미국뇌졸중학회에서 권고하는 Door to Needle time(DNT)을 60분이내로 단축하는 것은 물론이고 핀란드에서 이루어진 최근 연구에는 DNT을 25분이내로 단축하는 것이 가능해지고 있다.[6]

Stroke code의 적용은 이미 많은 연구들에서 뇌졸중 치료시간을 단축할 수 있음을 증명했고, 2010년 보고된 전향적 다기관 임상에서 computerized physician order entry시스템을 이용한 stroke code 사용시 치료시간을 의미 있게 단축함을 보여주었다.[7] 또한 stroke code의 적용이 기존의 정맥혈전용해제 사용에서 보여준 혈전용해제 주입시간이 뇌졸중 발생과 도착에 따른 역관계를 일정하게 유지하는 장점도 보여주었다.

그러나 기존 stroke code의 사용은 전체 뇌졸중 치료의 일부에 국한되고 과연 뇌졸중 진단 초기영상을 B-CT로 하여 시간을 단축하는 것에만 초점이 맞추어져 있다.

2) 최근 임상연구들에 따른 뇌졸중 치료시스템 개선 방향

IMS III 연구에 의하면 급성기 뇌경색 환자에서 정맥혈전용해술과 마찬가지로 막힌 혈관이 동맥혈전 제거술에 의한 재관류 시간이 빠를수록 90일째 기능적 예후가 좋음을 보여

주었다.[8] 이는 정맥혈전용해술뿐 아니라 동맥혈전제거술에서도 "Time is a brain"이라는 원칙이 적용됨을 보여주었다. 특별히 최근 5개의 임상연구들에서 onset to puncture time 185분에서 269분 사이로 상당히 시술이 빠르게 이루어졌다는 것을 알 수 있다. 이런 빠른 시술은 본 연구에 참여한 연구자들이 시술까지 시간을 단축을 하기 위해 많은 노력을 했음을 알 수 있다.[9]

5개의 연구에서 기존연구들에 비해 빠른 시술시간이 가능한 것은 응급실에서 B-CT대신 CTA를 사용하여 빠른 시간 내에 혈관상태를 알 수 있었다. 특히 ESCAPE와 SWIFT PRIME 연구에서는 뇌영상 촬영 후 60분 이내에 시술이 시작되었고, 상당수의 환자들이 loading dose의 t-PA를 투여하는 도중에 동맥혈전제거술이 시작되었다. 결국 빠른 혈관상태의 확보가 빠른 시술팀의 호출을 가능하게 했다.

급성기 뇌졸중 치료에서 기본 뇌영상으로 단순 B-CT, CTA나 확산강조영상(diffusion weighted imaging, DWI)을 기본으로 하는 MRI가 더 적합하냐에 대한 논쟁이 있어왔다. 즉 시간의 낭비를 최대로 줄인 B-CT냐 뇌허혈 손상의 정도 혹은 혈관상태를 빨리 알 수 있는 영상들을 선택하는 것이 우세하냐에 대한 문제이다.

이런 문제에 대해서 IMS III 연구에서 중요한 단서를 제공한 이 연구에서는 207명의 환자가 CTA를 211명에서 B-CT로 뇌영상을 촬영하였다. 예상대로 CTA군이 B-CT군에 비해 6분 정도 지연이 있었다. 그러나 실제 정맥 혈전용해제 사용시간은 두 군 간에 차이가 없었다. 특히 혈관재관류에 걸리는 시간은 CTA군에서 더 의미 있게 단축되었다. 이런 사실은 CTA를 촬영함으로 의료진에게 많은 정보를 제공하게 하므로 보다 빠른 판단이 가능하게 하고 또한 시술을 담담할 의료진을 신속하게 호출할 수 있다.

정맥혈전 용해제 사용에 있어서 기본적인 뇌영상으로 단순 B-CT와 MRI의 사용을 놓고 많은 연구가 이루어졌다. MRI를 이용한 혈전용해제 사용은 B-CT를 사용한 것보다 20분 정도 늦어지나, 예후에는 차이가 없고 오히려 뇌출혈 발생 등의 부작용을 줄이는 것으로 나타났다.[10] 그러나 이에 대한 전향적 임상결과가 없어 현재까지 치료지침은 다른 뇌영상보다 B-CT를 빠르게 찍는 것을 권장한다.

최근 들어 stroke code를 이용한 치료시스템의 개발은 MRI를 이용한 혈전용해제 사용 시간을 상당히 단축시키고 있다. 2014년 손 등의 연구에 의하면 CPOE시스템을 효과적으로 적용한 경우 MRI에 의한 DNT를 평균 34분정도 유지하였고 B-CT에 비해 9분 정도의 차이만을 보였다(Table 2 and 3)[11]. 그리고 예후에 있어서도 큰 차이가 없고 오히려 뇌출혈의 빈도를 MRI를 사용한 군에서 감소시키는 경향을 나타냈다. 이러한 결과들은 MRI 혹은 CTA를 사용한 급성기 뇌졸중 시스템 사용의 경우 치료자에게 보다 많은 정보를 제공함으로 보다 합리적인 판단을 빨리하게 가능성을 보여준다.

실제로 MR CLEAN연구의 경우 ASPECT Score와 혈관촬영의 결과를 통해 연구자의 판단에 근거해 환자를 등록하는 pragmatic design으로 연구를 진행하였다. 그 결과 실제 연구에 참여에 문제가 없는 환자들도 동맥혈전제거술에 큰 이득이 없을 거라는 연구자의 판단으로 상당수의 환자들이 제외되었다. 그러나 이러한 연구자의 판단은 이 연구가 정맥혈전용해제 투입 후 2시간이 지난 후에야 동맥혈전제거술 시술에 들어갔음에도 불구하고 성공적인 결과를 만든 중요한 원인으로 생각되며 그 밑바탕에는 연구자에게 충분한 정보들을 제공한 CTA와 같은 보다 앞선 뇌영상의 덕분이다.

그러나 CTA 등과 뇌영상기법을 B-CT대신 뇌졸중 치료의 기본적인 영상을 이용하기 위해서 상당한 전문성과 보다 정교한 치료시스템의 확보가 필수적이다. 즉 작은 규모의 병원보다는 어느정도 규모를 가진 뇌졸중센터에서만 가능해진다.

2. 포괄적 뇌졸중센터의 역할

IMS III연구는 포괄적 뇌졸중 센터에 바로 정맥혈전용해제를 맞고 동맥혈전제거술을 받은 환자들과 중소병원에서 정맥혈전용해제를 사용 후 시술을 위해 센터로 이송한 경우, 그리고 중소병원 바로 센터로 이송하여 정맥혈전용해제와 시술을 받은 경우에 걸리는 시간 손실을 분석해 보았다. 그 결과 혈전용해제 사용에 있어서는 3군 간의 큰 차이가 없으나, 동맥혈전제거술의 경우 drip and ship형태의 치료가 가장 늦었다. 이런 결과는 중등도 이상의 급성기 뇌졸중 즉 동맥혈전제거술이 필요한 경우 빠른 시간 내의 정맥혈전용해제를 사용할 수 있는 일차 뇌졸중센터의 역할도 중요하지만, 그보다 환자예후에 직접적인 영향을 줄 수 있는 포괄적 뇌졸중센터 역할이 보다 강조된다. 이에 대한 국내에 적절한 이송 대책의 수립을 위해서는 2가지 점이 고려되어야 한다.

첫째로 외국에서 보고된 drip and ship의 특성과 국내에서의 그것과의 차이를 이해해야 한다. 외국의 보고에서는 drip and ship의 치료결과가 포괄적 뇌졸중센터에서 직접 치료한 경우가 차이가 없는 걸로 나오지만, 국내의 경우는 drip and ship의 경우 센터자체에서 치료경우보다 예후가 안 좋은 걸로 나타난다(Table 4).[12] 이러한 차이는 이송단계의 안정성의 문제는 아닌 것으로 파악되며, 외국의 경우 정맥혈전

Table 2. Comparisons of time intervals and outcomes in MRI screening for thrombolysis between the pre-and post-stroke code periods

	Pre stroke code (n=53)	Post stroke code (n=208)	*p*
Age (yrs, IQR)	64.0 (53.0-73.0)	67.0 (58.0-76.0)	0.16
Men (%)	36 (67.9)	123 (59.1)	0.24
Baseline NIHSS (IQR)	12.0 (8.0-14.0)	10.0 (6.0-15.0)	0.34
+ Intral arterial thrombolysis (%)	12 (22.6)	46 (22.1)	0.93
OTA (min, IQR)	98.0 (67.0-113.0)	85.0 (47.5-118.0)	0.25
OTA (min, mean ± SD)	92.8 ± 35.6	85.9 ± 40.6	
DTI (min, IQR)	28.0 (16.0-36.0)	14.0 (9.0-21.5)	<0.01
DTI (min, mean ± SD)	27.0 ± 12.8	16.3 ± 11.1	
DTN (min, IQR)	51.0 (32.0-67.0)	33.0 (25.0-41.5)	<0.01
DTN (min, mean ± SD)	52.1 ± 24.0	34.3 ± 15.2	
OTN (min)	150.0 (130.0-170.0)	124.5 (90.0-151.5)	<0.01
OTN (min, mean ± SD)	144.8 ± 29.2	120.2 ± 38.6	
SICH (%)	3 (5.7)	4 (1.9)	0.15
Favorable mRS (%)	22 (41.5)	125 (60.1)	0.02

NIHSS- National Institute of Health stroke scales;OTA- Onset to arrival time; DTI- Door to imaging time; DTN- Door to needle time; OTN- Onset to needle time; SICH- Symptomatic intracerebral hemorrhage; mRS- modified Rankin Scores; IQR- Interquartile range.

Table 3. Comparisons of time intervals and outcomes in CT screening for thrombolysis between pre-and post-stroke code periods

	Pre stroke code (n=18)	Post stroke code (n=44)	p
Age (yrs, IQR)	62.5 (49.0-72.0)	69.0 (56.0-75.0)	0.10
Men (%)	12 (66.7)	22 (50.0)	0.23
Baseline NIHSS (IQR)	11.5 (8.0-16.0)	11.0 (7.0-17.0)	0.98
+ Intral arterial thrombolysis (%)	3 (16.7)	9 (20.5)	0.73
OTA (min, IQR)	91.5 (62.0-118.0)	91.0 (52.5-131.5)	0.86
OTA (min, mean ± SD)	88.4 ± 33.9	89.5 ± 41.9	
DTI (min, IQR)	23.5 (17.0-31.0)	10.5 (7.0-16.0)	<0.01
DTI (min, mean ± SD)	24.8 ± 10.2	13.1 ± 10.4	
DTN (min, IQR)	40.0 (32.0-55.0)	22.0 (18.5-29.5)	<0.01
DTN (min, mean ± SD)	41.1 ± 14.2	25.2 ± 10.5	
OTN (min, IQR)	127.0 (100.0-163.0)	117.0 (82.5-153.5)	0.21
OTN (min, mean ± SD)	128.9 ± 33.6	114.7 ± 42.6	
SICH (%)	2 (11.1)	3 (6.8)	0.62
Favorable mRS (%)	8 (44.4)	21 (47.7)	0.81

NIHSS- National Institute of Health stroke scales; OTA- Onset to arrival time; DTI- Door to imaging time; DTN- Door to needle time; OTN- Onset to needle time; SICH- Symptomatic intracerebral hemorrhage; mRS- modified Rankin Scores; IQR- Interquartile range.

용해제를 맞은 후 거의 모든 환자들을 집중적인 치료나 동맥혈전제거술 등의 목적으로 이송을 하나, 국내의 경우는 중증도 이상의 뇌졸중 환자들을 선별적으로 후송한다(Table 5). 그러므로 병원과 병원사이에 후송에 대한 보다 적극적인 이송대책이 필요하다. 특히 동맥혈전제거술이 예상이 되는 경우 후송을 하는 병원의 뇌영상에 의존한 시술팀 출동전략이 필요하다.

두 번째로 포괄적 뇌졸중센터에서 병원 전 단계 과정에 대한 적극적인 개입이 필요하다. 즉, 이전보다 한층 더 강화된 치료시간 단축이 중요해진 시점에서 중증 뇌졸중 환자들의 바른 이송을 위해서는 119 구급대원에 대한 뇌졸중 인지에 대한 교육의 강화와 그리고 병원 도착 전 사전 고지의 중요성을 강조할 필요가 있다. 부산 지역의 경우 2009년 당시 뇌졸중 인지도는 47%에 지나지 않았으나, 5년 동안 체계적인 교육프로그램의 성과로 2015년 현재 92% 정도를 향상되어 미국과 차이가 없으며 오히려 앞서는 성과를 보이고 있다. 이러한 뇌졸중 인지도의 향상은 병원 전 단계 고지의 비율을 35%까지 증가시켜 치료시간 단축을 꾀할 수 있다. 또한 향후 중증뇌졸중 의심환자를 선별적으로 치료에 적합한 센터로 이송시킬 수 있는 방법도 고안되리라고 생각한다.

Table 4. Baseline characteristics

	Comprehensive stroke center	Drip and ship paradigm	*P*
Men (%)	141 (59.0)	49 (62.8)	0.60
Age	66.5 ± 11.7	65.3 ± 11.9	0.46
Hypertension (%)	118 (49.4)	37 (47.4)	0.79
DM (%)	51 (21.3)	11 (14.1)	0.19
Previous stroke (%)	34 (14.2)	7 (9.0)	0.33
Previous CHD (%)	29 (12.1)	8 (10.3)	0.84
NIHSS	10.7± 5.3	12.4 ± 6.5	0.03
Size of ischemic lesion on DWI (CC)	20.2 ± 28.7	32.2 ± 37.7	<0.01
IA thrombolysis (%)	51 (21.3)	14 (17.9)	0.63
Craniectomy (%)	7 (2.9)	4 (5.1)	0.47

CHD- Coronary heart disease; NIHSS- National Institutes of Health Stroke Scale; DWI- Diffusion-weighted MRI; IA thrombolysis- Intra-arterial thrombolysis.

Table 5. Outcome and complications after IV thrombolysis

	Comprehensive stroke center	Drip and ship paradigm	*P*
SICH (%)	9 (3.8)	4(5.1)	0.53
Poor outcome (%)	108 (45.2)	51 (65.4)	<0.01

SICH- symptomatic intracerebral hemorrhage.

3. 뇌졸중 이송시스템의 미래

현재 국내 뇌졸중센터들이 병원 내 치료시간 단축에 한계에 다다른 상황에서 병원 전단계의 치료 전략이 절실하다. 이를 위해서 지역마다 인원과 장비들이 집중된 포괄적 뇌졸중센터의 구축이 필요하다. 또한 지역 내 포괄적 뇌졸중센터는 뇌졸중 환자 이송의 지역 특성을 연구할 필요가 있다. 이를 바탕으로 향후 국가 뇌졸중 이송에 대책이 수립되리라 생각된다. 특별히 선진국에서 시행되는 mobile stroke unit[14]의 정착도 이러한 단계를 통해 정착되리라고 생각한다.

References

1. BerkhemerOA, FransenPS, BeumerD, vandenBergLA, LingsmaHF, Yoo AJ, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarte- rial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
2. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endo- vascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-1030.
3. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-1018.
4. Saver JS, Goyal M, Bonafe A, Diener H, Levy E, Mendes-Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-2295.
5. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-2306.
6. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, et al. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology* 2013;81:1071-1076.
7. Heo JH, Kim YD, Nam HS, et al. A computerized in-hospital alert system for thrombolysis in acute stroke. *Stroke* 2010 S;41:1978-1983.
8. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893-903.
9. Grotta JC, Hacke W. Neurologist's perspective on the new endovascular trials. *Stroke* 2015;46:1447-1452.
10. Kang DW, Chalela JA, Dunn W, Warach S, NIH-Suburban Stroke center Investigators. MRIS screening before standard tissue plasminogen activator therapy is feasible and safe. *Stroke* 2005;36:1939-1943.
11. Sohn SW, Park HS, Cha JK, Nah HW, Kim DH, Kang MJ, et al. A systemized stroke code significantly reduced time intervals for using intravenous tissue plasminogen activator under magnetic resonance imaging screening. *J stroke cerebrovasc Dis* 2015;24:465-472.
12. Cha JK, Nah HW, Kang MJ, Kim DH, Park HS, Kim SB, et al. Outcomes after tissue plasminogen activator admin-

istration under the drip and ship paradigm may differ according to the regional stroke care system. *J stroke cerebrovasc Dis* 2014;23:160-163.
13. Kim HJ, Kim DH, Park HI, Lee IY, Cha JK. Prehospital delay factors and paramedic identification of stroke patients in a metropolitan city emergency medical service system. *J Korean Neurol Asso* 2011;29:89-94.
14. Rajan S, Baraniuk S, Parker S, Wu TC, Bowry R, Grotta JC. Implementing a mobile stroke unit program in the United States: why, how, and how much? *JAMA Neurol* 2015;72: 229-234.