



차 재 관

동아대학교병원 뇌졸중센터

Development of New Stroke Critical Care Pathways

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 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. Safe and effective therapy in the community setting will be ensured by certification programs, performance measurement, and data entry into registries.

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 2월사이에 발표된 5개의 동맥혈전제거술의 결과는 향후 급성기 뇌졸중 치료시스템의 많은 변화를 예고한다.¹⁻⁵

MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, SWIFT PRIME, REVASCAT등 5개의 연구들은 이전에 보여준 연구들과 달리 급성기 뇌경색 환자에서 동맥혈전제거술을 이용해 혈관재개통을 증가시켰을 뿐만 아니라 장기적인 임상적 예후도 호전

시켰다.

위 5가지 임상적 양상 및 치료 결과를 간략히 보면 Table 1과 같다. 또한 2015년을 기점으로 급성기 뇌경색 환자 치료에서 동맥혈전제거술은 뇌졸중 진료지침에서 대상환자들에 대해서는 반드시 시행해야하는 중요 치료항목으로 자리 잡았다. 그러므로 이런 치료환경 변화에 따라 뇌졸중 치료 시스템의 근본적 변화를 다음과 같이 가져 가야 한다(Table 2).

1. 급성기 뇌졸중 환자 이송과 체계적인 뇌졸중 센터들의 체계화

- 급성기 뇌경색에서 효과적인 동맥혈전제거술 사용을 위해서 뇌졸중 환자 이송단계에서 구급대원들의 적정 치료센터 선정을 위한 지침이 마련 되어야한다. 즉 지역내 1개이상

Jae-Kwan Cha, MD, PhD

Stroke Center, Dong-A University Hospital, Department of Neurology, 26, Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan, 49201, Korea
Tel: +82-51-240-5266 Fax: +82-51-244-8338
E-mail: nrcjk65@gmail.com

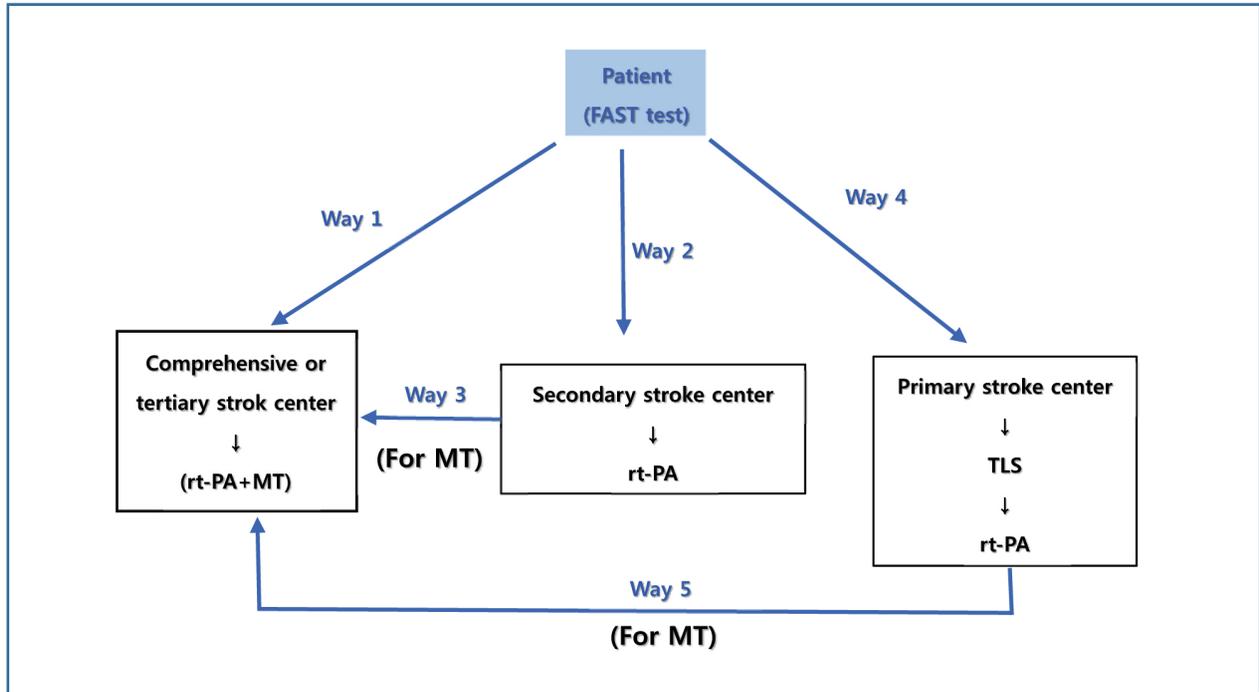


Fig 1. Algorithm for transport decisions according to stroke infrastructure

의 뇌졸중 센터가 있을 경우 뇌졸중 의심 환자의 특징과 중증도에 따라 선별 이송해야하는 문제점과 지역내 뇌졸중 센터간의 효과적인 이송 시스템에 대한 고려가 필요하다.

1) 급성기 뇌졸중 환자의 선별과 이송

- 2015년 이전 초급성기 뇌경색 환자에서 정맥내 혈전 용해술이 유일 치료 수단인 시기에는 환자이송에서 간단한 뇌졸중 감별 수단만으로 이송체계를 유지할 수 있었다. 그러나 동맥혈전제거술이 강력한 치료수단으로 등재한 이후에는 환자의 특성에 따라 뇌졸중 센터를 선택해야 한다(Fig. 1).⁶ 즉 급성 주요 뇌동맥 폐색(large vessel occlusion, LVO)이 의심되는 환자를 선별 동맥혈전제거술이 가능한 포괄적 뇌졸중 센터로 보내야만 하기 때문이다. 이런 환경변화에 따라 기존 사용된 뇌졸중 감별수단들인 FAST와 같은 간단한 방법보다 정교한 감별 수단이 개발이 필요하다.

최근 들어 PASS (Prehospital Acute Stroke Severity)등과 같은 보다 정교한 감별들이 임상에서 시험되고 있다(Table 3).⁷ 그러나 이러한 감별진단법을 구급차에 탑승한 구급대원들이 짧은 시간 내에 환자에게 적용하여 얼마나 효과적으로 적중율을 올릴 수 있는지는 보다 많은 연구가 필요하다. 이

러한 단점을 보완하기위해 최근에 prehospital telestroke이라는 기법의 도입된다. 이것은 구급차와 뇌졸중센터사이에 양방향 영상-음성 통신장비를 통해 급성기 뇌졸중 의심환자들의 감별 및 LAO예상 환자들을 보다 효율적으로 감별 할 수 있다. 특히 이러한 양방향 통신방법들을 이용한 환자이송 체계는 특별한 정교한 기기들이 아니라도 현재 우리가 쓰고있는 아이폰과 같은 스마트폰의 일반적인 어플리케이션을 통해 이루어 낼 수 있다.⁸ 그러므로 국내에서 이러한 첨단이송 기법 정착은 기기의 개발보다 지역내 응급정보센터나 유관기관과의 공감대 형성이 더욱 중요하다.

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 3군간의 큰 차이가 없으나, 동맥혈전제거술의 경우 drip and ship형태의 치료가 가장 늦었다. 이런 결과는 중등도 이상의 급성기 뇌졸중 즉 동맥혈

Table 1. Summary of Data From the 5 Trials

Trial	NIHSS Range			TICI 2B/3	LSN to Groin Mdn	mRS 0-2 at 90d		sICH		Device Complications	Mortality	
	CTL	IAT	r-tPA			CTL	IAT+	CTL	IAT+		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.

전제거술이 필요한 경우 빠른 시간내의 정맥혈전용해제를 사용할 수 있는 일차 뇌졸중센터의 역할도 중요하지만, 그보다 환자 예후에 직접적인 영향을 줄 수 있는 포괄적 뇌졸중센터 역할이 보다 강조된다. 이에 대한 국내에 적절한 이송대책의 수립을 위해서는 2가지 점이 고려되어야 한다.⁹

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. 이러한 차이는 이송단계의 안정성의 문제는 아닌 것으로 파악되며, 외국의 경우 정맥혈전용해제를 맞은 후 거의 모든 환자들을 집중적인 치료나 동맥혈전제거술등의 목적으로 이송을 하나, 국내의 경우는 중증도 이상의 뇌졸중 환자들을 선별적으로 후송한다. 그러므로 병원과 병원사이에 후송에 대한 보다 적극적인 이송대책이 필요하다. 특히 동맥혈전제거술이 예상이 되는 경우 후송을 하는 병원의 뇌영상에 의존한 시술팀 출동전략이 필요하다.

국내의 포괄적 뇌졸중센터의 설립과 더불어 고려해야하는 문제는 이런 센터들의 지역적 균등 배분이다. 미국에 경우 2011년 기준으로 약 56%의 인구가 증상 발생 1시간 이내에 동맥혈전제거술을 시행할 수 있는 포괄적 뇌졸중센터 근처에 거주한다.⁸ 그러나 국내에는 포괄적 뇌졸중센터 인증 절차가 없어 이에 대한 통계는 없다. 그러나 현재 국내에는 11개의 국가지정 포괄적 뇌졸중센터가 위치하고 있어 이를 바탕으로 향후 지역적 안배를 고려하여 포괄적 뇌졸중센터 인증이 필요하다.

2. 병원내 뇌졸중 치료 시스템의 개선

- 급성기 뇌졸중 시스템의 최종목표는 빠른 정맥혈용해제의 사용에서 신속한 동맥혈제거술로의 연결로 바뀌었다. 그러므로 뇌졸중치료 시스템 단계마다 동맥혈전제거술로의 신속한 연결이라는 최종목표를 생각하고 움직여야 한다.

1) Triage에서의 역할변화

- 현재 국내 응급센터들에서 급성기 뇌졸중 의심 환자들

Table 2. Recommendation

Recommendation	Rationale
1. Updates to professional guidelines	New, clear evidence effectiveness with important systems implications
2. Develop, or revise, EMS and stroke can be diagnosed, rapidly treated	To ensure that patients with ischemic interhospital referral patterns with alteplase if eligible, and then have access to thrombectomy. EMS policies will need to be revised to determine the appropriate destination for patients when > 1 level of stroke care is available in a community, balancing time, distance, and likely eligibility
3. Implementation of CT-angiography at PSCs and CSCs	Needed to determine eligibility for thrombectomy
4. Programs to facilitate rapid administration of alteplase should be maintained and strengthened	All eligible patients should receive alteplase first
5. Participation in registries	Needs to demonstrate similar Effectiveness in community practice as in trials And to identify disparities by age, race, sex, and geography
6. Feedback on quality of care using standardized performance measures	To facilitate local, regional, and national quality improvement programs. Feedback should be given to both prehospital
7. Certification programs for thrombectomy-capable centers	Unregulated proliferation of CSCs may produce many low-volume, relatively inexperienced operators, and less desirable outcomes

CT indicates computed tomography; CSCs, comprehensive stroke center; EMS, emergency medical services; and PSCs, primary stroke center.

을 누가 처음 감별하느냐에 대한 문제는 병원마다 상당히 다른 처지에 놓여있다. 이전에는 응급센터에서 뇌졸중 감별에 집중을 하였지만 앞으로는 Triage수준에서 뇌졸중 감별뿐 아니라 동맥혈전제거술 대상환자의 빠른 선별능력이 필요하다.

그러므로 기존에 Triage에서 사용하던 FAST정도의 간단한 뇌졸중 감별법을 넘어 뇌졸중 환자 중증도를 판별할 능력을 갖출 필요가 있다. 일반적으로 NIHSS 9점이상의 급성기 뇌경색 환자에서 근위뇌동맥 폐색의 가능성은 80%정도이다. 이를 바탕으로 응급센터에서 바로 뇌졸중 치료팀의 호출뿐만 아니라 뇌혈관 시술팀 호출도 결정해야 한다.

2) 초기 뇌영상선택에 대한 고려

- 5개의 연구에서 기존연구들에 비해 빠른 시술시간이 가능한 것은 응급실에서 B-CT대신 CTA를 사용하여 빠른 시간 내에 혈관상태를 알 수 있었다. 특히 ESCAPE와 SWIFT PRIME연구에서는 뇌영상 촬영 후 60분이내에 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 기본

으로 하는 MRI가 더 적합하냐에 대한 논쟁이 있어왔다. 즉 시간의 낭비를 최대로 줄인 B-CT나 뇌허혈 손상의 정도 혹은 혈관상태를 빨리 알 수 있는 영상들을 선택하는 것이 우세하냐에 대한 문제이다.

이런 문제에 대해서 IMS III 연구¹⁰에서 중요한 단서를 제공한 이 연구에서는 207명의 환자가 CTA를 211명에서 B-CT로 뇌영상을 촬영하였다. 예상대로 CTA군이 B-CT군에 비해 6분정도 정도 지연이 있었다. 그러나 실제 정맥 혈전용해제 사용 시간은 두군간에 차이가 없었다. 특히 혈관재관류에 걸리는 시간은 CTA군에서 더 의미있게 단축되었다. 이런 사실은 CTA를 촬영함으로써 의료진에게 많은 정보를 제공하게 하므로 보다 빠른 판단이 가능하게 하고 또한 시술을 담당할 의료진을 신속하게 호출할 수 있다.

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 투입후 2시간이 지난 후에야 동맥혈전제거술 시술에 들어갔음에도 불구하고 성공적인 결과를 만든 중요한 원인으로 생각되며 그 밑바탕에는 연구자에게 충분한 정보들

Table 3. Accuracy of the 3ISS, LAMS, RACE, and CPSSS in Comparison With PASS in Prediction of Large Artery Occlusion in the Entire Study Population

	AUC*	CP	Sensitivity	Specificity	AUC†	Odds Ratio	PPV	NPV	LR+	LR-
3ISS(95% CL)	0.74	≥3	0.50 (0.47-0.53)	0.92 (0.91-0.93)	0.71 (0.70-0.73)	11.50 (9.43-14.00)	0.77 (0.74-0.80)	0.77 (0.76-0.79)	6.21 (5.30-7.28)	0.54 (0.51-0.58)
LAMS(95% CI)	0.74	≥4	0.57 (0.54-0.60)	0.84 (0.82-0.85)	0.70 (0.69-0.72)	6.82 (5.77-8.06)	0.66 (0.63-0.69)	0.78 (0.76-0.80)	3.50 (3.13-3.92)	0.51 (0.48-0.55)
RACE(95% CI)	0.78	≥5	0.59 (0.56-0.62)	0.86 (0.84-0.87)	0.72 (0.71-0.74)	8.73 (7.34-10.40)	0.70 (0.66-0.72)	0.79 (0.78-0.81)	4.17 (0.78-0.81)	0.48 (0.44-0.51)
CPSSS(95% CI)	0.76	≥2	0.59 (0.56-0.62)	0.86 (0.84-0.87)	0.72 (0.71-0.74)	8.49 (7.14-10.10)	0.69 (0.66-0.72)	0.79 (0.77-0.81)	4.09 (3.634.60)	0.48 (0.45-0.52)
PASS(95% CI)	0.75	≥2	0.64 (0.61-0.67)	0.83 (0.81-0.85)	0.74 (0.75-0.75)	8.66 (7.31-10.30)	0.67 (0.79-0.83)	0.81 (0.79-0.70)	3.76 (3.38-4.18)	0.43 (0.40-0.47)

95% CI indicates 95% confidence interval; 3Lss, 3-Item Stroke Scale; AUC, area under the curve; CP, cut point (optimal); CPSSS, Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale; LAMS, Los Angeles Motor Scale; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; NPV, negative predictive; PASS, Prehospital Acute Stroke Severity Scale; PPV, positive predictive value; and RACE, Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale.

*Overall accuracy.

†Accuracy at cut point

Table 4. Performance measures for stroke center

Measure Title	Accitional Description
American Heart Association/American Stroke Association²⁰	
Percentage of ischemic stroke patients seen within 6 h who have endovascular recanalization performed or was considered not to be appropriate Median time from arrival to start of treatment	A reason should be documented if an endovascular procedure was not performed
Percentage for whom there is documentation of a 90-day Mrs Score The Joint Commission Comprehensive Stroke Center Program ²¹	
Median time to revascularization	Revascularization defined as time of first infusion of lytic or first pass of mechanical device
TICI post-treatment reperfusion grade	
Multisociety Consensus Quality Improvement Guidelines for Intra-Arterial Therapy ²²	
Needs to demonstrate similar Effectiveness in	
Indication for treatment	To facilitate local local, regional, and national quality improvement progra≥90% should meet institutional selection criteria
Door to puncture	≥75% should have door-to puncture <2 h
Puncture time to revascularization	≥50% with TIMI grade 2 or TICI grade 2a whthin 90 min
Recanalization/reperfusion	≥60% with TIMI grade 2 or TICI grade 2/3 within 90 min
Post-procedure CT/MR	≥90% should have brain CT or MR within 36 h after procedure
SICH	≥12% should have SICH
Clinical outcome	≥30% should have Mrs 0-2 at 90 days

CT indicates computed tomography; MRI, magnetic resonance image; Mrs, modified Rankin scale; SICH, symptomatic intracranial hemorrhage; TICI, Thrombolysis in Cerebral Infarction; and TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

을 제공한 CTA와 같은 보다 앞선 뇌영상의 덕분이다.

그러나 CTA등과 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.

3. 포괄적 뇌졸중 센터의 인증 및 등록체계 활성화

1) 포괄적 뇌졸중 센터 인증

- 2015년 이후 발표된 급성기 뇌경색에서 동맥혈전제거술의 중요성 포괄적 뇌졸중센터 설립 및 인증의 중요성을 보여준다. 특별히 동맥혈전제거술의 경우 환자 case가 많을수록 예후가 좋은 것으로 나타난다. 이는 포괄적 뇌졸중센터의 설립을 아무규제 없이 방치 할 경우 급성기 뇌졸중 시술 증례가 적은 센터들이 난립할 가능성이 있다. 그러므로 적정 시술 증례를 확보하고 이를 통한 정도 관리를 위해서는 포괄적 뇌졸중센터들을 적절한 지역 분배에 따라 집중화 해야한다. MR CLEAN연구를 주도한 네덜란드의 경우 100만명당 1개꼴의 포괄적 뇌졸중센터가 위치 효과적인 치료 결과를 거두었다. 즉 적정한 수의 포괄적 센터가 의료자원의 낭비와 쓸데 없는 시술을 막을 수 있다.¹¹

2) 전국적 등록체계 구축

- 현재 급성기 뇌졸중 치료지침이 과거에 비해 더욱 적극적이고 또한 지역 단위의 포괄적 뇌졸중 센터의 중요성이 강조된다면 인증에 따른 전국적인 실시간 registry의 구축이 필수적이다. 이를 통해 급성기 뇌경색환자의 치료성적 및 안정성에 대한 monitoring이 필요하다(Table).

결 론

- 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 수립된다. 특별히 선진국에서 시행되는 mobile stroke unit¹²의 정착도 이러한 단계를 통해 정착되리라고 생각한다.

References

1. BerkhemerOA, FransenPS, BeumerD, vandenBergLA, Ling-smaHF, Yoo AJ, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial 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 endovascular 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. Daubail B, Ricolfi F, Thouant P, Vogue C, Chavent A, Osseby GV, et al. Impact of Mechanical Thrombectomy on the Organization of the Management of Acute Ischemic Stroke. *Eur Neurol* 2016;75:41-47.
7. Hastrup S, Damgaard D, Johnsen SP, Andersen G. Prehospital Acute Stroke Severity Scale to Predict Large Artery Occlusion. *Stroke* 2016;47:1772-1776.
8. Smith EE, Schwamm LH. Endovascular clot retrieval therapy: implications for the organization of stroke systems of care in North America. 2015;46:1462-1467.
9. Cha JK, Nah HW, Kang MJ, Kim DH, Park HS, Kim SB, et al. Outcomes after tissue plasminogen activator administration under the drip and ship paradigm may differ according to the regional stroke care system. *J stroke cerebrovasc Dis* 2014;23:160-163.
10. 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.
11. Grotta JC, Hacke W. Neurologist's perspective on the new endovascular trials. *Stroke* 2015;46:1447-1452.
12. 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.