

ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

Τομέας ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ

ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Διάγνωση Εγκεφαλικού Επεισοδίου: Μέθοδοι Μηχανικής Μάθησης και Εφαρμογές Point-of-Care –**

**μια συστηματική μελέτη**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

του

**ΤΕΤΡΙΓΓΑ ΙΩΑΝΝΗ**

**Επιβλέπων :** Γεώργιος Ματσόπουλος

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούνιος 2025

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

Τομέας συστηματων μεταδοσησ πληροφοριασ

και τεχνολογιασ υλικων

**Διάγνωση Εγκεφαλικού Επεισοδίου: Μέθοδοι Μηχανικής Μάθησης και Εφαρμογές Point-of-Care –**

**μια συστηματική μελέτη**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

του

**ΤΕΤΡΙΓΓΑ ΙΩΑΝΝΗ**

**Επιβλέπων :** Γεώργιος Ματσόπουλος

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 4η Ιουνίου 2025.

*(Υπογραφή) (Υπογραφή) (Υπογραφή)*

................................... ................................... ...................................

Γ. Ματσόπουλος Π. Τσανάκας Ουρανία Πετροπούλου

Καθηγητής Ε.Μ.Π. Καθηγητής Ε.Μ.Π. ΕΔΙΠ Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούνιος 2025

*(Υπογραφή)*

...................................

**ΤΕΤΡΙΓΓΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Τετρίγγας Ιωάννης, 2025.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται στον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

**Περίληψη**

Η διάγνωση του εγκεφαλικού επεισοδίου αποτελεί κρίσιμο ζήτημα στη νευρολογία, καθώς η ταχεία και ακριβής αξιολόγηση της σοβαρότητας του, μπορεί να επηρεάσει καθοριστικά την έκβαση της θεραπείας. Οι συμβατικές διαγνωστικές μέθοδοι, όπως η αξονική και μαγνητική τομογραφία, προσφέρουν υψηλή ακρίβεια, αλλά συχνά δεν είναι άμεσα διαθέσιμες σε επείγοντα περιστατικά. Η εξέλιξη των Point-of-Care (PoC) τεχνολογιών αποτελεί μια καινοτόμο προσέγγιση, η οποία επιτρέπει την ταχεία ανίχνευση βιοδεικτών σε προνοσοκομειακές συνθήκες και βελτιώνει την κλινική διαχείριση των εγκεφαλικών επεισοδίων.

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση εξετάζει την πρόοδο των PoC διαγνωστικών εφαρμογών, καθώς και τη συμβολή νέων βιοδεικτών στην ακριβέστερη ταξινόμηση των εγκεφαλικών επεισοδίων. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στα εξωκυτταρικά κυστίδια (EVs), τα οποία αποτελούν υποσχόμενους διαγνωστικούς βιοδείκτες, καθώς μεταφέρουν μοριακές πληροφορίες που αντικατοπτρίζουν νευρολογικές βλάβες. Επιπλέον, η ενσωμάτωση μεθόδων μηχανικής μάθησης (ML) στη διαγνωστική διαδικασία επιτρέπει την ανάπτυξη προηγμένων αλγορίθμων ταξινόμησης, βελτιώνοντας την αξιοπιστία και την ακρίβεια των εκτιμήσεων. Μέσα από τη συλλογή και ανάλυση μετρήσιμων και συγκρίσιμων δεδομένων, η ανασκόπηση αυτή στοχεύει στην παροχή μιας ολοκληρωμένης εικόνας της σύγχρονης διαγνωστικής προσέγγισης του εγκεφαλικού επεισοδίου. Παράλληλα επιχειρεί να αναδείξει περιορισμούς και πλεονεκτήματα στις τεχνολογικές καινοτομίες που αναμένεται να διαμορφώσουν το μέλλον της διάγνωσης του εγκεφαλικού επεισοδίου.

**Λέξεις κλειδιά:** εγκεφαλικό, διάγνωση, σημείο φροντίδας, μηχανική μάθηση, βιοδείκτες, εξωκυτταρικά κυστίδια, ταξινόμηση

**Abstract**

The ability to accurately and swiftly diagnose stroke plays a crucial role in optimizing treatment outcomes and ensuring timely intervention. While traditional imaging methods like CT and MRI offer high precision, they are often inaccessible in emergency scenarios, leading to delays in critical care. Recent advancements in Point-of-Care (PoC) technologies present an innovative solution, allowing real-time biomarker detection in pre-hospital environments and enhancing the efficiency of stroke management.

This review explores the latest progress in PoC diagnostics, along with the growing role of emerging biomarkers in improving stroke classification accuracy. There is a growing interest in extracellular vesicles (EVs), which serve as promising biomarkers due to their ability to carry molecular signatures indicative of neural damage. Furthermore, the integration of machine learning (ML) techniques is revolutionizing stroke diagnosis, facilitating the development of advanced classification algorithms that enhance diagnostic reliability and precision. By compiling and comparing measurable data, this review aims to provide a comprehensive perspective on the evolving methodologies for stroke detection, while identifying key technological advancements and existing limitations that will shape future diagnostic approaches.

**Key words:** stroke, diagnosis, point-of-care, machine learning, biomarkers, extracellular vesicles, classification

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

**Ευχαριστίες**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Γεώργιο Ματσόπουλο που μου εμπιστεύτηκε το συγκεκριμένο θέμα, καθώς και τους κ. Βασίλειο Κατσίγιαννη και κ. Σταύρο Μηλούλη, υποψήφιους διδάκτορες της ΣΗΜΜΥ, για την καθοδήγησή τους. Επίσης ευχαριστώ τον καθηγητή κ. Παναγιώτη Τσανάκα και τη Δρ. Ουρανία Πετροπούλου (Ε.ΔΙ.Π. Ε.Μ.Π.), για τη συμμετοχή τους στην εξεταστική επιτροπή.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου, για τη στήριξή τους σε όλο αυτό το δύσκολο χρονικό διάστημα της συγγραφής της εν λόγω διπλωματικής, καθώς και σε όλα τα χρόνια των σπουδών μου.

Αθήνα, Ιούνιος 2025

Τετρίγγας Ιωάννης

Πίνακας Περιεχομένων

[Ευρετήριο Εικόνων 11](#_Toc199946443)

[Ευρετήριο Πινάκων 11](#_Toc199946444)

[Εισαγωγή 12](#_Toc199946445)

[Κεφάλαιο 1: Εισαγωγικά στοιχεία και έννοιες 14](#_Toc199946446)

[1.1 Ορισμός 14](#_Toc199946447)

[1.2 Επιδημιολογία – Κατάταξη ΑΕΕ 14](#_Toc199946448)

[1.2.1 Ισχαιμικά ΑΕΕ 15](#_Toc199946449)

[1.2.2 Αιμορραγικά ΑΕΕ (Hemorrhagic Stroke, HS) 17](#_Toc199946450)

[1.2.3 Mimics ΑΕΕ 18](#_Toc199946451)

[1.3 Σημασία έγκαιρης διάγνωσης point-of-care (PoC) 19](#_Toc199946452)

[1.4 Τεχνικές διάγνωσης 21](#_Toc199946453)

[1.5 Αξιοποίηση Τεχνικών Μηχανικής Μάθησης (ML) 23](#_Toc199946454)

[1.5.1 Κατηγορίες Μηχανικής Μάθησης 24](#_Toc199946455)

[1.5.2 Αλγόριθμοι Μηχανικής Μάθησης στην Ιατρική 25](#_Toc199946456)

[Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία Έρευνας 28](#_Toc199946457)

[2.1 Στόχος της Βιβλιογραφικής Ανασκόπησης 28](#_Toc199946458)

[2.2 Ερευνητικά Ερωτήματα 29](#_Toc199946459)

[2.3 Πηγές και Ανάλυση Δεδομένων 30](#_Toc199946460)

[Κεφάλαιο 3: Κλασσικές Μέθοδοι Διάγνωσης 32](#_Toc199946461)

[3.1 Γενικά 32](#_Toc199946462)

[3.2 Διάγνωση με απεικονιστικές μεθόδους 33](#_Toc199946463)

[Αξονική Τομογραφία (CT) 34](#_Toc199946464)

[Μαγνητική Τομογραφία (MRI) 36](#_Toc199946465)

[Εξετάσεις Υπερήχων 37](#_Toc199946466)

[3.3 Αξιοποίηση AI και ML για ενίσχυση της διάγνωσης ΑΕΕ μέσω απεικονιστικών τεχνικών 38](#_Toc199946467)

[3.3.1 Διαλογή και Διαχείριση Φόρτου Εργασίας 38](#_Toc199946468)

[3.3.2 Βελτιστοποίηση Εικόνας 39](#_Toc199946469)

[3.3.3 Ανάλυση-Αξιολόγηση Απεικονίσεων 41](#_Toc199946470)

[3.3.4 Πρόβλεψη και Πρόγνωση Εγκεφαλικού Επεισοδίου 43](#_Toc199946471)

[3.4 Κινητές Μονάδες Εγκεφαλικού Επεισοδίου (Mobile Stroke Units -MSUs) σε Point-of-Care (PoC) διάγνωση ΑΕΕ 44](#_Toc199946472)

[3.4.1 Πλεονεκτήματα των MSUs στην απεικονιστική διάγνωση του ΑΕΕ 44](#_Toc199946473)

[3.4.2 Ενσωμάτωση της Μηχανικής Μάθησης (ML) στην Απεικόνιση των MSUs 46](#_Toc199946474)

[3.4.3 Διεύρυνση της Διάγνωσης πέρα από τα MSUs 47](#_Toc199946475)

[4. Διάγνωση Εγκεφαλικού Επεισοδίου με Βιοδείκτες 48](#_Toc199946476)

[4.1 Γενικά 48](#_Toc199946477)

[4.2 Αξιολόγηση της Διαγνωστικής Επίδοσης Βιοδεικτών 50](#_Toc199946478)

[4.3 Αξιοποίηση Μηχανικής Μάθησης (ML) με Βιοδείκτες 55](#_Toc199946479)

[4.4 Βιοδείκτες σε εφαρμογές Point-of-Care(PoC) 63](#_Toc199946480)

[4.4.1 Καθιερωμένες PoCT συσκευές 64](#_Toc199946481)

[4.4.2 Νέοι βιοδείκτες σε εφαρμογές PoC 67](#_Toc199946482)

[5. Διάγνωση Εγκεφαλικού Επεισοδίου με EVs 70](#_Toc199946483)

[5.1 Γενικά 70](#_Toc199946484)

[5.2 Αξιοποίηση των EVs στη Διάγνωση του Εγκεφαλικού Επεισοδίου 74](#_Toc199946485)

[5.2.1 Φορτίο EVs: Πρωτεΐνες 75](#_Toc199946486)

[5.2.2 Φορτίο EVs: miRNAs 76](#_Toc199946487)

[5.2.3 Φορτίο EVs: circRNAs 77](#_Toc199946488)

[5.3 Αξιοποίηση Μηχανικής Μάθησης στη Διάγνωση του Εγκεφαλικού Επεισοδίου με EVs 78](#_Toc199946489)

[5.3.1 Εξωσωματικά microRNA και ncRNA 80](#_Toc199946490)

[5.3.2 Επιφανειακοί δείκτες EVs (Πρωτεϊνική ανάλυση των EVs) 83](#_Toc199946491)

[6. Συμπεράσματα & Προτάσεις 84](#_Toc199946492)

[Παράρτημα Πινάκων και Εικόνων 89](#_Toc199946493)

[Βιβλιογραφία 92](#_Toc199946494)

# **Ευρετήριο Εικόνων**

[Εικόνα 1: Διάγραμμα Ροής Συστηματικής Ανασκόπησης 31](#_Toc199787688)

[Εικόνα 2: Η δομή της νευροαγγειακής μονάδας (NVU). 71](#_Toc199787689)

# **Ευρετήριο Πινάκων**

[Πίνακας 1: Αίτια ΑΕΕ [9] 16](#_Toc199787736)

[Πίνακας 2: Κοινά Σημεία και Συμπτώματα ΑΕΕ και TIA [9] 17](#_Toc199787737)

[Πίνακας 3: Αρχικά κλινικά σημεία που βοηθούν στη διαφορική διάγνωση μεταξύ αιμορραγικού και ισχαιμικού ΑΕΕ [9] 18](#_Toc199787738)

[Πίνακας 4: Κύρια Αίτια stroke mimics [17] 19](#_Toc199787739)

[Πίνακας 5: Πλεονεκτήματα και Περιορισμοί των Απεικονιστικών Εξετάσεων [27] 33](#_Toc199787740)

[Πίνακας 6: Πρόοδος Ερευνών στην Ανακατασκευή Εικόνας [26] 39](#_Toc199787741)

[Πίνακας 7: Μελέτες για τη Μείωση Απεικονιστικού Θορύβου [26] 40](#_Toc199787742)

[Πίνακας 8: Μελέτες χρήσης CNN αλγορίθμων για μείωση του «Artifacting» [26] 41](#_Toc199787743)

[Πίνακας 9: Μελέτες χρήσης CNN αλγορίθμων για Βελτίωση Ανάλυσης [26] 41](#_Toc199787744)

[Πίνακας 10: Χρήση ΑΙ για Ανίχνευση και Τμηματοποίηση Απεικονιστικών Εξετάσεων [26] 42](#_Toc199787745)

[Πίνακας 11: Πρόβλεψη Εξέλιξης Ιστών (Μοντέλα MRI) [26] 43](#_Toc199787746)

[Πίνακας 12: Πρόβλεψη Ιστικών Αποτελεσμάτων (Μοντέλα CT) [26] 43](#_Toc199787747)

[Πίνακας 13: Πρόβλεψη Επιπλοκών Εγκεφαλικού [26] 43](#_Toc199787748)

[Πίνακας 14: Πρόβλεψη Κλινικής Έκβασης [26] 43](#_Toc199787749)

[Πίνακας 15: Διαγνωστική Επίδοση Βιοδεικτών 51](#_Toc199787750)

[Πίνακας 16: Διαγνωστική Επίδοση Βιοδεικτών με χρήση ML 56](#_Toc199787751)

[Πίνακας 17: Καθιερωμένες PoCT συσκευές [12] 65](#_Toc199787752)

[Πίνακας 18: Βιοδείκτες σε εφαρμογές PoC 67](#_Toc199787753)

[Πίνακας 19: EVs στη Διάγνωση Εγκεφαλικού Επεισοδίου 75](#_Toc199787754)

[Πίνακας 20: EVs στη Διάγνωση Εγκεφαλικού Επεισοδίου με αξιοποίηση ML 79](#_Toc199787755)

[Πίνακας 21: Έρευνες με miRNA διπλής προέλευσης (αίμα και EVs) 80](#_Toc199787756)

# **Εισαγωγή**

Κάθε χρόνο σημειώνονται κατά μέσο όρο 12 εκατομμύρια εγκεφαλικά επεισόδια παγκοσμίως. Σε σύγκριση με το 1990 παρατηρείται αύξηση των περιστατικών κατά 85% και των θανάτων που αποδίδονται σε εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 43% [1]. Πέρα από σημαντική αιτία θανάτου αποτελεί και σημαντικό παράγοντα μακροχρόνιων αναπηριών για τους ασθενείς που επιβιώνουν. Πρόκειται λοιπόν για μια εξαιρετικά διαδεδομένη και συχνά καταστροφική ασθένεια, η οποία παρουσιάζει σημαντική κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση [2]. Πλήττει κυρίως ηλικιωμένους, ωστόσο τα ποσοστά εμφάνισης σε νεότερες ηλικίες δεν είναι αμελητέα και διπλασιάζονται για κάθε δεκαετία άνω των 55 χρονών [3].

Τα περιστατικά εγκεφαλικών επεισοδίων εμπίπτουν σε δυο ευρύτερες κατηγορίες Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων (ΑΕΕ): το ισχαιμικό ΑΕΕ ( Ischemic stroke, IS) που αποδίδεται σε απόφραξη εγκεφαλικής αρτηρίας και το αιμορραγικό ΑΕΕ (Hemorrhagic stroke, HS) που αποδίδεται σε ρήξη αιμοφόρων αγγείων. Στόχος κατά την αντιμετώπιση των περιστατικών είναι η αποκατάσταση της κυκλοφορίας του αίματος. Στον τομέα της θεραπείας αναδύονται συνεχώς νέες θεραπευτικές μέθοδοι, αλλά η αντιμετώπιση διαφέρει ανάλογα με την κατάταξη του εγκεφαλικού επεισοδίου [2], [4], [5], [6]. Ωστόσο, το χρονικό περιθώριο για παροχή θεραπείας παραμένει μικρό με αποτέλεσμα η έκβαση της ασθένειας να εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την έγκαιρη διάγνωση και διάκριση του επεισοδίου [7], [8].

Οι πρόσφατες θεραπευτικές εξελίξεις αναδεικνύουν το μείζον θέμα στην αντιμετώπιση των εγκεφαλικών επεισοδίων που συνοψίζεται στα εξής σημεία: την ταχεία και έγκαιρη μεταφορά σε εξειδικευμένο κέντρο, την ταχεία διάγνωση, την ταχεία εφαρμογή γενικών υποστηρικτικών μέτρων και ιδίως την εφαρμογή θεραπευτικών προσεγγίσεων τις 3 με 6 πρώτες ώρες. Η πρώτη περίοδος που χαρακτηρίζεται ως προνοσοκομειακή είναι εξαιρετικά κρίσιμη αφού εκεί χάνεται συνήθως το πολύτιμο πρώτο τρίωρο [9].

Για να επιτευχθεί διάγνωση στην προνοσοκομειακή περίοδο πρέπει να εξασφαλισθούν: η έγκαιρη ανταπόκριση των υπηρεσιών πρώτων βοηθειών (EMS – Emergency Medical Services), η άρτια εκπαίδευση των διασωστών και EMTs (Emergency Medical Technicians) καθώς και η παροχή σε αυτούς κατάλληλων εργαλείων διάγνωσης όπως MSUs (Medical Stroke Unit) , απεικονιστικές συσκευές και συσκευές PoCT (Point-of-Care Testing). Ανάλογα με το κόστος, τον διαθέσιμο εξοπλισμό αλλά και τον διαθέσιμο εναπομείναντα χρόνο για διάγνωση, προκύπτουν επιπλέον διαγνωστικές μέθοδοι, είτε απεικονιστικές είτε μέσω βιοδεικτών. Λόγω των περιορισμών χρόνου και κόστους η αξιοποίηση βιοδεικτών σε εφαρμογές PoC αποτελεί ιδανική λύση [10].

Ανάμεσα στην πληθώρα βιοδεικτών που έχουν εξεταστεί και μελετηθεί στη βιβλιογραφία για διάγνωση του εγκεφαλικού επεισοδίου, ξεχωρίζουν τα εξωκυτταρικά κυστίδια (Extracellular Vesicles, EVs). Παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω της σταθερότητας τους στο αίμα, της ικανότητας τους να μεταφέρουν πληροφορία μέσα από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB) – όσο αυτός είναι άθικτος – και της μοναδικότητάς τους όσον αφορά τις επιφανειακές πρωτεΐνες και το φορτίο τους [11].

Η αξιοποίηση της μηχανικής μάθησης (Machine Learning, ML) και της τεχνητής νοημοσύνης (Artificial intelligence, AI) για τη διάγνωση του εγκεφαλικού επεισοδίου θα αποδειχθεί στο μέλλον ιδιαίτερα χρήσιμη σε εφαρμογές PoC [12]. Οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης συνεισφέρουν στη διαγνωστική διαδικασία αξιοποιώντας τεράστιες ποσότητες δεδομένων για τη βελτίωση της ακρίβειας και της ταχύτητας, που είναι κρίσιμες για την ελαχιστοποίηση της εγκεφαλικής ζημιάς και την παροχή αποτελεσματικής θεραπείας. Χρησιμοποιώντας αυτές τις προηγμένες υπολογιστικές τεχνικές, οι ερευνητές μπορούν να εντοπίσουν μοτίβα και βιοδείκτες είτε στο αίμα είτε μέσα σε εξωκυτταρικά κυστίδια (EVs), που αποτελούν ενδείξεις ενός εγκεφαλικού επεισοδίου, διευκολύνοντας έτσι την έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση.

Σκοπός της εργασίας είναι να εξετάσει τρέχουσες – ­­­­είτε καθιερωμένες είτε καινοτόμες – διαγνωστικές μεθόδους, τον βαθμό ενσωμάτωσης της μηχανικής μάθησης (ML) σε αυτές καθώς και τις τεχνολογίες point-of-care (PoC) στη διάγνωση εγκεφαλικού επεισοδίου, αξιολογώντας την ακρίβεια, την ταχύτητα διάγνωσης και τη δυνατότητα κλινικής εφαρμογής. Μέσω της σύγκρισης νέων και παραδοσιακών μεθόδων, στοχεύει στην ανάδειξη βέλτιστων πρακτικών που θα βελτιώσουν την πρόγνωση και διάγνωση του εγκεφαλικού επεισοδίου αλλά και τη θεραπευτική διαχείριση των ασθενών.

# **Κεφάλαιο 1:** **Εισαγωγικά στοιχεία και έννοιες**

## ***1.1 Ορισμός***

Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) αναφέρεται στη διακοπή της αγγειακής κυκλοφορίας στο εγκέφαλο, που προκαλεί άμεση ή έμμεση ζημιά στον εγκεφαλικό ιστό. Αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου και μακροχρόνιας αναπηρίας παγκοσμίως. Εκατομμύρια άνθρωποι επηρεάζονται κάθε χρόνο, με σημαντικές κοινωνικοοικονομικές συνέπειες για τις οικογένειες τους και τα συστήματα υγείας. Οι επιπτώσεις περιλαμβάνουν σωματική αναπηρία, γνωστικές δυσλειτουργίες και ψυχολογικά προβλήματα, καθιστώντας την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία ζωτικής σημασίας. Η γρήγορη αντιμετώπιση του ΑΕΕ είναι κρίσιμη για την εξέλιξη της ασθένειας και περιλαμβάνει την άμεση χορήγηση θρομβολυτικών φαρμάκων σε ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, καθώς και την άμεση μεταφορά σε εξειδικευμένα κέντρα αντιμετώπισης. Η αναγνώριση των προειδοποιητικών σημείων και η ταχεία επέμβαση, διάγνωση και κατάταξη του ΑΕΕ μπορούν να σώσουν ζωές και να μειώσουν τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές.

## ***1.2 Επιδημιολογία – Κατάταξη ΑΕΕ***

Ο όρος ΑΕΕ είναι μη ειδικός καθ' ότι περιλαμβάνει ετερόκλιτες παθοφυσιολογικές αιτίες όπως εμβολή, θρόμβωση και αιμορραγία [9]. Το εγκεφαλικό επεισόδιο αναφέρεται στην αιφνίδια νέκρωση εγκεφαλικού ιστού που προκαλείται από την έλλειψη οξυγόνου εξαιτίας κάποιας διαταραχής στην αιματική παροχή. Ένα έμφρακτο είναι η περιοχή του εγκεφάλου που έχει « πεθάνει » λόγω αυτής της έλλειψης οξυγόνου. Υπάρχουν δυο τρόποι με τους οποίους μπορεί να επέλθει νέκρωση εγκεφαλικού ιστού: το ισχαιμικό έμφρακτο, όπου για κάποιο λόγο προκαλείται θρόμβωση ή εμβολή με αποτέλεσμα να μην αιματώνεται μια περιοχή του εγκεφάλου, και το αιμορραγικό έμφρακτο, όπου μια εγκεφαλική αιμορραγία και πάλι προκαλεί ισχαιμία στον εγκέφαλο, επιπλέον όμως, η παρουσία αίματος στον εγκεφαλικό ιστό επιβαρύνει περαιτέρω την κατάσταση. Επομένως τα ΑΕΕ μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο κύριες κατηγορίες: **ισχαιμικά** και **αιμορραγικά**. Γενικά, τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν περίπου το 80% των περιπτώσεων ΑΕΕ, ενώ τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια το 20%, αλλά οι πραγματικές αναλογίες των τύπων εγκεφαλικών επεισοδίων διαφέρουν ανά πληθυσμό [13]. Τα θύματα των αιμορραγικών AEE είναι συχνά νεότερα και το ποσοστό θνησιμότητας είναι υψηλότερο από ό,τι στα ισχαιμικά AEE. Η συνολική πρόγνωση είναι επίσης χειρότερη για όσους έχουν υποστεί αιμορραγικό ΑΕΕ. Η διάκριση μεταξύ αιμορραγικού και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι επομένως κρίσιμη για τη διαχείριση του και για περεταίρω θεραπευτικές αποφάσεις [12].

### 1.2.1 Ισχαιμικά ΑΕΕ

Στο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, η διακοπή της ροής του αίματος στερεί οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες από κύτταρα και με την αλληλουχία αντιδράσεων που προκύπτει επέρχεται ο θάνατος των νευρικών κυττάρων [11]. Τα συμπτώματα που αντιστοιχούν στην πάσχουσα περιοχή του εγκεφάλου φαίνονται στον *Πίνακα 2*. Σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση TOAST τα ισχαιμικά ΑΕΕ χωρίζονται σε:

• ***Εμβολικά ΑΕΕ***: αποτελούν το 30% των ισχαιμικών ΑΕΕ [14], [15]. Είναι καρδιακής ή αρτηριακής προέλευσης *(Πίνακας 1)* και έχουν αιφνίδια έναρξη.

• ***Θρομβωτικά ΑΕΕ μεγάλων αρτηριών (Large Vessel Occlusion – LVO)*** : αποτελούν το 15-25% των ισχαιμικών ΑΕΕ [14], [15]. Οφείλονται κυρίως σε απόσπαση αθηρωματικών πλακών [13].

• ***Lacunar strokes*** (κενοτοπιώδη): αποτελούν το 20-25% των ισχαιμικών ΑΕΕ και προκαλούνται από θρόμβωση μικρότερων αρτηριών [13], [14], [15]. Χαρακτηρίζονται από αμιγές κινητικό ή αισθητικό έλλειμμα. Οφείλονται στον αποκλεισμό των διατιτραινόντων αγγείων του εξαγώνου του Willis, της βασικής αρτηρίας, της σπονδυλικής αρτηρίας και κλάδων της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Το κυριότερο αίτιο εμφάνισής τους είναι η υπερτασική κρίση. Είναι ο τύπος ισχαιμικού ΑΕΕ με την καλύτερη πρόγνωση και έκβαση [9].

• ***Κρυπτογενή ΑΕΕ*** : προκαλούνται από άγνωστες αιτίες και αποτελούν το 5-10% των ΑΕΕ [13], [15].

• ***ΑΕΕ από άλλες αιτίες*** : εξηγούν το 5-10% των ΑΕΕ [15]. Σε νεότερες ηλικίες τα αίτια διευρύνονται και σε διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού, όπως ανεπάρκεια πρωτεΐνης C ή S, δρεπανοκυττάρωση, ινομυική δυσπλασία και αγγειοσύσπαση από κατάχρηση ναρκωτικών ουσιών [9].

**Πίνακας 1: Αίτια ΑΕΕ [9]**

| **ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΕΕ** | **ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟ ΑΕΕ** |
| --- | --- |
| **• Αρτηριακή νόσος - θρόμβωση**  - αθηρώματα καρωτίδας, σπονδυλικής αρτηρίας, ενδοκρανιακού αγγείου  - νόσος μικρών αγγείων  - αιματολογικές διαταραχές, υπερπηκτικά σύνδρομα  • **Εμβολή**  ***Καρδιά***  - νόσος αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας  - κολπική μαρμαρυγή  - κολπικό μύξωμα  - ενδοκαρδίτιδα  - μυοκαρδιοπάθεια  - προσθετικές βαλβίδες  - πρόπτωση μιτροειδούς  - καρδιακοί όγκοι  - τοιχωματική θρόμβωση μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου  ***Φλέβες***  - παράδοξη εμβολή  - πνευμονικές φλέβες  - λιπώδης, αεριώδης εμβολή  • **Υποάρδευση**  - καρδιογενής καταπληξία  - shock  • **Άλλες αγγειακές διαταραχές** | • υπερτασική αγγειακή νόσος, λιποϋαλίνωση, μικροανευρύσματα  • ανευρύσματα: σακκοειδή, μυκωτικά  • αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες  • αμυλοειδής εγκεφαλοπάθεια  • αιμορραγική διάθεση  • δευτερογενής αιμορραγία σε όγκο ή έμφρακτο |

#### Παροδικά Ισχαιμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια ( TIA - Transient Ischemic Attack )

Το παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (TIA) αποτελεί σημαντικό προειδοποιητικό σημείο ενός πιθανού μελλοντικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Ονομάζεται παροδικό διότι η αιματική ροή σε ένα σημείο του εγκεφάλου διακόπτεται προσωρινά. Εκδηλώνεται με νευρολογικό έλλειμμα που υποχωρεί εντός 24ώρου – στο 80% των περιπτώσεων, υποχωρεί εντός 30' – και είναι θρομβωτικού τύπου [9]. Η συχνότητα πρόσφατου TIA ανέρχεται σε 50-75% σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό TIA θρομβωτικής ή εξωκρανιακής καρωτιδικής αιτίας και μόνο σε 10% των υπόλοιπων τύπων ΑΕΕ [9]. Ένα παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ προκαλεί αναστρέψιμη νευρολογική βλάβη και όχι μόνιμη εγκεφαλική βλάβη [16]. Ωστόσο, ένα TIA αποτελεί ένδειξη διαταραγμένης αιματικής ροής στον εγκέφαλο και πρέπει το κάθε περιστατικό να αντιμετωπιστεί και να εκτιμηθεί ως σοβαρό ΑΕΕ προκειμένου να εντοπιστεί η υποκείμενη θεραπεύσιμη αιτία η οποία μπορεί να οδηγήσει σε βαριάς μορφής ΑΕΕ [9].

**Πίνακας 2: Κοινά Σημεία και Συμπτώματα ΑΕΕ και TIA [9]**

| **Πρόσθια κυκλοφορία (καρωτίδα)** | **Σπονδυλοβασική κυκλοφορία** |
| --- | --- |
| • θάμβος ή αμαύρωση ενός οφθαλμού  • αδυναμία - υπαισθησία ενός κάτω άκρου  • αδυναμία - υπαισθησία ημι-προσώπου και  ομόπλευρου άνω άκρου (ίσως και κάτω  άκρου σε ήπιο βαθμό)  • αφασία | • διπλωπία  • δυσκαταποσία  • ίλιγγος  • διαταραχή ισορροπίας  • διαταραχή επιπέδου συνείδησης  • συνδυασμός ενός ή περισσοτέρων από  τα παραπάνω με ημιπάρεση και   υπαισθησία |

### 1.2.2 Αιμορραγικά ΑΕΕ (Hemorrhagic Stroke, HS)

Τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια (HS), οφείλονται κυρίως είτε στη ρήξη μίας αρτηρίας με αιμορραγία επί της επιφανείας του εγκεφάλου (***υπαραχνοειδής αιμορραγία, ΥΑ***), είτε σε ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία (***ενδοεγκεφαλική ή Intracerebral Hemorrhage, ICH***). Η συχνότερη αιτία ΥΑ είναι η ρήξη ανευρύσματος. Οι αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες ενοχοποιούνται μόνο για το 5% των ΥΑ. Η υπέρταση είναι η συχνότερη αιτία ICH [9].

Συμπεριλαμβανομένων των παραπάνω προκύπτουν οι εξής κατηγορίες:

• ***Υπαραχνοειδής αιμορραγία (YA)***: Εμφανίζεται στο διάστημα μεταξύ του εγκεφάλου και των μεμβρανών, που καλύπτουν τον εγκέφαλο. Συχνή αιτία είναι η ρήξη του εγκεφαλικού ανευρύσματος ή η ρήξη μίας αρτηριοφλεβικής δυσπλασίας. Το συχνότερο σύμπτωμα στην υπαραχνοειδή αιμορραγία είναι η αιφνίδια ημικρανία. Πρόκειται για επώδυνη κεφαλαλγία και οδηγεί τον ασθενή σε άμεση αναζήτηση ιατρικής βοήθειας. Εμφανίζεται μετά από σωματική κόπωση ή ψυχολογική καταπόνηση. Ο πόνος είναι διάχυτος και επεκτείνεται στον αυχένα και το πρόσωπο. Μπορεί να συνοδεύεται και από παροδική απώλεια συνείδησης. Ωστόσο η απώλεια συνείδησης δεν είναι αποκλειστικό σύμπτωμα της ΥΑ αλλά μπορεί να οφείλεται και σε αρρυθμία ή επιληπτική κρίση. Άλλα συμπτώματα που συνοδεύουν την ΥΑ είναι η ναυτία, ο έμετος, η αυχεναλγία, η μη ανοχή του θορύβου και του φωτός καθώς και διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Το 25% των ασθενών με ΥΑ έχει προειδοποιητικά σημεία οφειλόμενα σε μικρή αιμορραγία [9].

• ***Ενδοεγκεφαλική/ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία (ICH)***: Εμφάνιση συμπτωμάτων μέσα στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Όπως και στο ισχαιμικό ΑΕΕ οι ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία παρουσιάζουν την ίδια εστιακή συμπτωματολογία που συνοδεύεται συνήθως από μειωμένο επίπεδο συνείδησης, κεφαλαλγία και εμετό *(Πίνακας 3)*.

• ***Ενδοπαρεγκεφαλιδική/ενδοκοιλιακή αιμορραγία***: Εμφάνιση αιματώματος μέσα στις κοιλίες του εγκεφάλου. Εξαιτίας της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας μπορεί να αναπτυχθεί αποφρακτική υδροκεφαλία, η οποία πολλές φορές είναι απειλητική για τη ζωή των ασθενών. Εμφανίζεται με συμπτώματα αιφνίδιας ζάλης, εμέτου, αταξίας και αδυναμίας βάδισης. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να συνοδεύονται από καθήλωση του βλέμματος και λήθαργο και να εξελιχθούν ταχύτατα σε κώμα και εγκολεασμό εάν δεν αντιμετωπιστούν χειρουργικά είτε με αποσυμπίεση είτε με παροχέτευση του αιματώματος [9].

**Πίνακας 3: Αρχικά κλινικά σημεία που βοηθούν στη διαφορική διάγνωση μεταξύ αιμορραγικού και ισχαιμικού ΑΕΕ [9]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Τύπος ΑΕΕ** | **ημικρανία** | **ελαττωμένο επίπεδο συνείδησης** | **εστιακή σημειολογία** |
| Έμφρακτο | + + | + + | + + + |
| ICH | + + + | + + + | + + + |
| ΥΑ | + + + | + + + | + |

### 1.2.3 Mimics ΑΕΕ

Η διάγνωση ενός ΑΕΕ δεν είναι πάντα απλή καθώς υπάρχουν διάφορες διαταραχές που εμφανίζονται με οξεία νευρολογική έλλειψη και μιμούνται το ισχαιμικό ΑΕΕ [17]. Τα κύρια αίτια εμφάνισης των ασθενειών που μιμούνται ΑΕΕ (stroke mimics, SMs) συνοψίζονται στον *Πίνακα 4* και αφορούν κυρίως περιπτώσεις που ομοιάζουν ισχαιμικό ΑΕΕ. Οι λανθασμένες διαγνώσεις ενός mimic περιστατικού ως ΑΕΕ φτάνουν έως και το 30% ενώ δεν υπάρχουν εμφανή συμπτώματα που θα μπορούσαν να τα διαφοροποιήσουν από πραγματικά ΑΕΕ [17].

**Πίνακας 4: Κύρια Αίτια stroke mimics [17]**

| **Αίτια SMs** |
| --- |
| • **Ψυχογενή αίτια**  **• Επιληπτικές κρίσεις**  **• Ημικρανία**  • **Μεταβολικές διαταραχές:**   - υπογλυκαιμία/υπεργλυκαιμία   - ηπατική εγκεφαλοπάθεια και εγκεφαλοπάθεια του Wernicke  • **Λοιμώξεις:**   - εγκεφαλίτιδα   - απόστημα εγκεφάλου  • **Όγκοι**:   - όγκοι στο ΚΝΣ   - μεταστάσεις  **• Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια / Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης αγγειοσυστολής**  **• Τοξικότητα φαρμάκων ή ναρκωτικών ουσιών** |

## ***1.3 Σημασία έγκαιρης διάγνωσης point-of-care (PoC)***

Η έγκαιρη διάγνωση και ταξινόμηση του ΑΕΕ είναι ζωτικής σημασίας για την έκβαση της ασθένειας και για τη μείωση των μακροχρόνιων αναπηριών. Η ταξινόμηση ενός ΑΕΕ θα καθορίσει αντίστοιχα την κατάλληλη θεραπευτική στρατηγική. Σε περίπτωση Ισχαιμικού ΑΕΕ πρέπει να χορηγηθεί ενδοφλέβιος ορός για θρομβόλυση το συντομότερο (<4.5h) [18]. Σε θρόμβους μεγάλης αρτηρίας (LVO) πραγματοποιείται και αγγειακή θρομβεκτομή (<4.5h) ενώ αν έχει περάσει αρκετή ώρα η θεραπεία γίνεται βάσει απεικόνισης της αιμάτωσης εντός 6-24 ωρών για LVO και μέχρι 9 ώρες για τις υπόλοιπες περιπτώσεις [18]. Σε Αιμορραγικό ΑΕΕ χρειάζεται άμεση αντίστροφη αντιπηκτική παρέμβαση είτε με φάρμακα είτε χειρουργικά για την βελτίωση της αιμόστασης, ρύθμιση πιθανώς υψηλής πίεσης και ενδεχόμενη νευροχειρουργική επέμβαση αν κριθεί απαραίτητο [18]. Και οι δύο κατηγορίες ΑΕΕ έχουν μικρό παράθυρο για παροχή αποτελεσματικής θεραπείας ενώ οι περιπτώσεις Ισχαιμικών ΑΕΕ παρουσιάζουν καλύτερη πρόγνωση και έκβαση με μικρότερα ποσοστά θνησιμότητας και επιπλοκών [13].

Στο σύνολό τους τα αποτελέσματα της θεραπείας εξαρτώνται από τη φύση και τη σοβαρότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου, τη γρήγορη διάγνωση και την αποτελεσματική χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας. Η αποκατάσταση μετά από επιτυχημένη αντιμετώπιση μπορεί να διαρκέσει από εβδομάδες έως και χρόνια με βραχυχρόνια ή μακροχρόνια συμπτώματα όπως παράλυση, αδυναμία, μούδιασμα, διάφορους πόνους, δυσχέρεια σκέψης και ομιλίας, απουσία ελέγχου συναισθημάτων και εκφράσεων καθώς και κατάθλιψη [18]. Η αξιοποίηση νέων τεχνικών θεραπείας όπως η χρήση EVs (Extracellular Vesicles) για ανάπλαση νεύρων στον εγκέφαλο – λόγω της ιδιότητας του να μεταφέρουν πληροφορία με ευκολία μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (blood-brain-barrier, BBB) – θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά το χρόνο αποκατάστασης [4].

Η εξασφάλιση έγκαιρης και επιτυχημένης διάγνωσης αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της αποτελεσματικής ιατρικής παρέμβασης καθώς είναι κρίσιμη για τον καθορισμό της θεραπείας, την έκβαση της ασθένειας και την ανάρρωση του ασθενή. Δεδομένης της χρονικής εξάρτησης που έχει η έκβαση ενός ΑΕΕ κρίνεται απαραίτητη η άμεση και ακριβής κατάταξη αυτού. Επομένως κατά τις πρώτες ώρες της εκδήλωσης συμπτωμάτων χρειάζεται όχι μόνο άμεση ανταπόκριση των υπηρεσιών πρώτων βοηθειών (EMS) αλλά και άρτια εκπαιδευμένο προσωπικό συμπεριλαμβανομένων και των διασωστών (EMTs). Υπάρχει ανάγκη για συνεχή εκπαίδευση και ανάπτυξη δεξιοτήτων ώστε να μπορούν να προσφέρουν την καλύτερη δυνατή φροντίδα στους ασθενείς.

Στη διάθεση των επαγγελματιών της προνοσοκομειακής φροντίδας πρέπει να υπάρχουν νέες διαγνωστικές τεχνικές και εργαλεία, όπως οι κινητές μονάδες εγκεφαλικού επεισοδίου (Mobile Stroke Units, MSUs) και οι συσκευές PoC ώστε να ενισχυθεί η προνοσοκομειακή διάγνωση και να εξοικονομηθεί κρίσιμος χρόνος. Τα MSUs είναι ειδικά εξοπλισμένα ασθενοφόρα με προηγμένο απεικονιστικό εξοπλισμό όπως CT scanners και MRIs, ενώ διαθέτουν εξειδικευμένο προσωπικό για την αντιμετώπιση ΑΕΕ περιστατικών. Διαθέτουν επίσης PoC εργαστήριο και εξοπλισμό τηλεϊατρικής [19]. Επιτρέπουν γρήγορη διάγνωση υψηλής ακρίβειας στην τοποθεσία του ασθενή με ικανότητα άμεσης παροχής θεραπείας, όπως θρομβόλυση, σε περίπτωση ισχαιμικού ΑΕΕ. Η έγκαιρη επέμβαση είναι κρίσιμη για την βελτίωση της έκβασης των περιστατικών και τη μείωση της σοβαρότητας των εγκεφαλικών βλαβών [19]. Ωστόσο το κόστος απόκτησης και συντήρησης, καθώς και η ανάγκη ύπαρξης εξειδικευμένου προσωπικού, δυσχεραίνει την διαθεσιμότητα τους, ειδικά σε αραιοκατοικημένες περιοχές ή περιοχές χαμηλού εισοδήματος [19].

Από την άλλη πλευρά, οι συσκευές PoC παρουσιάζουν φορητότητα, αποδοτικές διαγνωστικές ικανότητες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν από διασώστες (EMTs) και το προσωπικό των υπηρεσιών πρώτων βοηθειών (EMS) κατά την μεταφορά του ασθενή. Επιτρέπουν τη γρήγορη μέτρηση ζωτικών βιοδεικτών και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εξετάσεις αίματος και υπερήχων παρέχοντας δεδομένα πραγματικού χρόνου για την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

Η συνεχής εκπαίδευση και η υιοθέτηση νέων τεχνολογιών – σε συνδυασμό με την ενσωμάτωση ταχύτερων τεχνικών διάγνωσης στην προνοσοκομειακή περίοδο –διασφαλίζουν ότι η διάγνωση και η θεραπεία του εγκεφαλικού επεισοδίου μπορούν να ξεκινήσουν όσο το δυνατόν νωρίτερα εξοικονομώντας κρίσιμο χρόνο για την έκβαση ενός ΑΕΕ.

## ***1.4 Τεχνικές διάγνωσης***

Οι παραδοσιακές απεικονιστικές εξετάσεις, όπως η αξονική τομογραφία (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI), εξακολουθούν να αποτελούν σημαντικά εργαλεία για τη διάγνωση και εκτίμηση ενός ΑΕΕ. Οι CT εξετάσεις είναι ευρέως διαθέσιμες σε ιατρικές δομές ενώ προσφέρουν ταχύτατη διάγνωση και διαφοροποίηση μεταξύ ισχαιμικού και αιμορραγικού ΑΕΕ. Η διάκριση μεταξύ των δύο καθορίζει τον τύπο των αντιδιαμετρικά αντίθετων μορφών θεραπείας που θα ακολουθηθεί. Ωστόσο η αξονική τομογραφία (CT) έχει περιορισμούς στην ανίχνευση ισχαιμικού ΑΕΕ σε πρώιμο στάδιο και μικρότερων θρόμβων λόγω της χαμηλότερης ευαισθησίας της ενώ ο ασθενής λαμβάνει μεγάλη δόση ραδιενέργειας [16]. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) και συγκεκριμένα η σταθμισμένη απεικόνιση διάχυσης (DWI), προσφέρει ανώτερη ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση οξέων ισχαιμικών AEE και παρέχει λεπτομερείς ανατομικές και λειτουργικές πληροφορίες [16]. Παρά τα πλεονεκτήματα αυτά, οι μεγαλύτεροι χρόνοι για την πραγματοποίηση των εξετάσεων MRI, το υψηλότερο κόστος και η περιορισμένη διαθεσιμότητα σε χώρους έκτακτης ανάγκης μπορούν να εμποδίσουν την άμεση χρησιμότητά τους στη διάγνωση [16].

Η ανάγκη για πιο αξιόπιστες διαγνωστικές προσεγγίσεις καθιστά κρίσιμη την αξιολόγηση κάθε μεθόδου και μοντέλου διάγνωσης μέσω ποσοτικών μέτρων, όπως η ευαισθησία (sensitivity), η ειδικότητα (specificity) και η ROC-AUC (Receiver Operating Characteristic - Area Under the Curve). Η ευαισθησία εκφράζει την ικανότητα ενός τεστ να ανιχνεύει πραγματικά θετικά αποτελέσματα, ενώ η ειδικότητα αντιπροσωπεύει την ικανότητα διάκρισης πραγματικά αρνητικών περιπτώσεων από ψευδώς θετικές:

*, .*

Η αποτελεσματικότητα ενός διαγνωστικού μοντέλου ποσοτικοποιείται μέσω της ROC-AUC, η οποία εκτιμά την ικανότητα διάκρισης μεταξύ παθολογικής και μη παθολογικής κατάστασης. Τιμές ROC-AUC κοντά στο 1 υποδηλώνουν υψηλή διαγνωστική ακρίβεια, καθιστώντας μια διαγνωστική μέθοδο αξιόπιστη για κλινική εφαρμογή.

Οι χαμηλές τιμές αυτών των παραμέτρων σε παραδοσιακά διαγνωστικά εργαλεία ενισχύουν την ανάγκη για καινοτόμες τεχνικές που συνδυάζουν μοριακές πληροφορίες με βελτιωμένη ακρίβεια. Οι κυκλοφορούντες βιοδείκτες αποτελούν μία από τις κύριες εναλλακτικές διαγνωστικές προσεγγίσεις, καθώς αντικατοπτρίζουν τις κυτταρικές και μοριακές αλλοιώσεις που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας. Η ανάλυσή τους μπορεί να προσφέρει πρώιμη διάγνωση και πολύτιμες πληροφορίες για την έκταση της εγκεφαλικής βλάβης. Βιοδείκτες όπως η ειδική νευρωνική ενολάση (NSE), η πρωτεΐνη δέσμευσης ασβεστίου (S100B) και η ινώδης όξινη πρωτεΐνη γλοίας (GFAP) μπορούν να αποκαλύψουν νευρωνική και νευρογλοιακή βλάβη [16]. Τα αυξημένα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών στο αίμα μπορούν να βοηθήσουν στην επιβεβαίωση της διάγνωσης του εγκεφαλικού επεισοδίου και να προσφέρουν προγνωστικές πληροφορίες σχετικά με την έκταση της εγκεφαλικής βλάβης. Ωστόσο, αρκετοί βιοδείκτες μπορούν να αυξηθούν σε μια ποικιλία άλλων νευρολογικών διαταραχών και παθήσεων που δεν συνδέονται με εγκεφαλικά επεισόδια. Το παραπάνω γεγονός σε συνδυασμό με τη χαμηλή ειδικότητα και ευαισθησία που παρουσιάζουν – όταν εξετάζεται κάθε βιοδείκτης αυτόνομα – δυσχεραίνει την ενσωμάτωση τους σε κλινικές εφαρμογές [16].

Πρόσφατες έρευνες αναδεικνύουν τα εξωκυτταρικά κυστίδια (EVs) ως πολλά υποσχόμενους διαγνωστικούς βιοδείκτες για το ΑΕΕ. Τα EVs είναι κυστίδια νανομεγέθους διπλής λιπιδικής στιβάδας που απελευθερώνονται από πληθώρα κυττάρων [20]. Eνθυλακώνουν μια ποικιλία βιοδραστικών μορίων – συμπεριλαμβανομένων πρωτεϊνών, λιπιδίων και νουκλεϊκών οξέων όπως miRNAs – που αντικατοπτρίζουν τη φυσιολογική ή παθολογική κατάσταση των κυττάρων προέλευσής τους [20]. Μετά από ένα εγκεφαλικό επεισόδιο υπάρχει αυξημένη απελευθέρωση EVs από κατεστραμμένους νευρώνες και νευρογλοιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα στην κυκλοφορία του αίματος [20]. Αυτά τα EVs που προέρχονται από τον εγκέφαλο φέρουν πληροφορία που σχετίζεται με ισχαιμική βλάβη και πιθανή νευροφλεγμονή, παρέχοντας ένα λεπτομερές μοριακό στιγμιότυπο του ΑΕΕ [11].

Τα EVs μπορούν να συνεισφέρουν στην ταχεία διάγνωση και θεραπεία καθώς παρουσιάζουν σταθερότητα στην κυκλοφορία του αίματος – διατηρώντας αναλλοίωτη πληροφορία – και δυνατότητες ταχείας ανίχνευσης [20]. Τα EVs μπορούν επίσης να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τον υπότυπο και τη σοβαρότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου, ενισχύοντας ενδεχομένως τις εξατομικευμένες στρατηγικές θεραπείας [4].

Καθώς οι εξελίξεις στον τομέα της έρευνας συνεχίζονται, ο συνδυασμός των διαγνωστικών δυνατοτήτων των βιοδεικτών και των EVs με τεχνολογίες τεχνητής νοημοσύνης (AI) και μηχανικής μάθησης (ML), μπορεί να φέρει περαιτέρω πρόοδο στη διαχείριση των εγκεφαλικών επεισοδίων. Οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης (ML) μπορούν να αναλύσουν σύνθετα δεδομένα από απεικονιστικές εξετάσεις, βιοδείκτες και EVs για να εντοπίσουν μοτίβα που υποδεικνύουν εγκεφαλικό επεισόδιο, παρέχοντας γρήγορα, αξιόπιστα και ακριβή διαγνωστικά αποτελέσματα [21], [22].

## ***1.5 Αξιοποίηση Τεχνικών Μηχανικής Μάθησης (ML)***

Η τεχνητή νοημοσύνη (AI) είναι ένας κλάδος της επιστήμης των υπολογιστών που στοχεύει στην εξομοίωση των ανθρώπινων γνωστικών διαδικασιών [23]. Ωστόσο, αποτελεί γενικό όρο που περιλαμβάνει μια σειρά τεχνικών ποικίλης πολυπλοκότητας που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επίλυση διαφορετικών προβλημάτων. Ένα αξιοσημείωτο υποπεδίο της τεχνητής νοημοσύνης, που έχει αποκτήσει σημαντικό ενδιαφέρον πρόσφατα, είναι η μηχανική μάθηση (ML), συμπεριλαμβανομένων προηγμένων μεθόδων βαθιάς μάθησης (Deep Learning, DL) [24]. Η μηχανική μάθηση στοχεύει στον αυτόματο εντοπισμό πολύπλοκων μοτίβων υψηλών διαστάσεων σε υπάρχοντα σύνολα δεδομένων, τα οποία μπορούν στη συνέχεια να χρησιμοποιηθούν για προβλέψεις ή ταξινομήσεις με βάση νέα «αόρατα» σύνολα δεδομένων που προκύπτουν.

### 1.5.1 Κατηγορίες Μηχανικής Μάθησης

Η μηχανική μάθηση μπορεί να υποδιαιρεθεί περαιτέρω σε επιβλεπόμενη, μη επιβλεπόμενη, ημι-επιβλεπόμενη καθώς και ενισχυτική μηχανική μάθηση.

#### Επιβλεπόμενη Μηχανική Μάθηση

Η επιβλεπόμενη μηχανική μάθηση χρησιμοποιεί μοτίβα τα οποία δημιουργεί αξιοποιώντας ένα σετ δεδομένων εκπαίδευσης. Έπειτα τα αποδίδει σε χαρακτηριστικά του στόχου που έχουμε θέσει ώστε ένας αλγόριθμος να μπορεί να κάνει προβλέψεις σε μελλοντικά σετ δεδομένων [25]. Ονομάζεται επιβλεπόμενη επειδή το μοντέλο συνάγει έναν αλγόριθμο από ζεύγη χαρακτηριστικών-στόχων και ενημερώνεται από τον στόχο, εάν έχει προβλέψει σωστά [25]. Η απόδοση του αλγορίθμου αξιολογείται στο σετ δεδομένων δοκιμής, δεδομένα που ο αλγόριθμος δεν έχει δει ποτέ πριν [25].

Τα βασικά βήματα σε εφαρμογές επιβλεπόμενης μηχανικής μάθησης είναι :

1. Εύρεση ενός συνόλου δεδομένων και διαίρεσή αυτού σε τρία σετ. Σετ δεδομένων εκπαίδευσης, επικύρωσης και δοκιμής.
2. Ενημέρωση και εκπαίδευση ενός μοντέλου ώστε να αναγνωρίζει τη σχέση μεταξύ χαρακτηριστικών και στόχου με τη χρήση των σετ δεδομένων εκπαίδευσης και επικύρωσης.
3. Αξιολόγηση του μοντέλου με χρήση του σετ δεδομένων δοκιμής ώστε να προσδιοριστεί η ικανότητα πρόβλεψης του αλγορίθμου [25].

Σε κάθε επανάληψη, η απόδοση του αλγορίθμου με το σετ δεδομένων εκπαίδευσης συγκρίνεται με την απόδοση στο σετ των δεδομένων επικύρωσης [25]. Με αυτόν τον τρόπο, ο αλγόριθμος συντονίζεται από το σετ δεδομένων επικύρωσης [25].

Ενώ και οι τέσσερις τύποι μηχανικής μάθησης μπορούν να είναι χρήσιμοι για συγκεκριμένες ιατρικές εφαρμογές, η επιβλεπόμενη μηχανική μάθηση είναι αναμφισβήτητα ο πιο σχετικός τύπος μηχανικής μάθησης στον τομέα της ιατρικής, ειδικά όσον αφορά εφαρμογές που απαιτούν υψηλή ακρίβεια [26]. Οι πιο συχνές τεχνικές επιβλεπόμενης μηχανικής μάθησης είναι η παλινδρόμηση (regression) και η ταξινόμηση (classification).

#### Μη επιβλεπόμενη Μηχανική Μάθηση

Η μη επιβλεπόμενη μάθηση εστιάζει στην ανίχνευση μοτίβων μέσα στα σετ δεδομένων, χωρίς να βασίζεται σε προκαθορισμένους στόχους για την εκπαίδευση του αλγορίθμου. Οι μέθοδοι αυτής της προσέγγισης επιτρέπουν την αυτόματη οργάνωση των δεδομένων σε ομάδες με βάση τα κοινά χαρακτηριστικά τους, τη διερεύνηση σχέσεων μεταξύ τους και την ανίχνευση ανωμαλιών [25].

#### Ημι-επιβλεπόμενη Μηχανική Μάθηση

Η ημι-επιβλεπόμενη μάθηση έχει εφαρμογές σε σύνολα δεδομένων που περιέχουν είτε επισημασμένα , είτε μη επισημασμένα δεδομένα [25]. Αυτό συμβαίνει συχνά σε εφαρμογές όπου η επισήμανση των δεδομένων είναι χρονοβόρα ή κοστοβόρα, όπως η ανάλυση ιατρικών εικόνων. Μια συνήθης προσέγγιση σε αυτούς τους τομείς είναι η μερική επισήμανση ενός μικρού υποσυνόλου δεδομένων από έναν ειδικό, που στη συνέχεια χρησιμοποιείται για την εκπαίδευση ενός αλγορίθμου. Ο αλγόριθμος εφαρμόζει τα μοτίβα που έχει μάθει ώστε να κατηγοριοποιήσει τα υπόλοιπα δεδομένα, δημιουργώντας ένα εκτεταμένο σύνολο επισημασμένων δεδομένων, το οποίο αξιοποιείται για την εκπαίδευση ενός πλήρους μοντέλου [25]. Θεωρητικά, αυτή η διαδικασία μπορεί να οδηγήσει σε βελτιωμένη απόδοση σε σύγκριση με τις καθαρά μη επιβλεπόμενες προσεγγίσεις.

#### Ενισχυτική Μηχανική Μάθηση

Η ενισχυτική μάθηση είναι η τεχνική εκπαίδευσης ενός αλγορίθμου για μια συγκεκριμένη εργασία όπου καμία μεμονωμένη απάντηση δεν είναι σωστή, αλλά ένα συνολικό αποτέλεσμα είναι επιθυμητό [25]. Είναι αναμφισβήτητα η πλησιέστερη προσπάθεια μοντελοποίησης της ανθρώπινης μαθησιακής εμπειρίας, επειδή μαθαίνει από δοκιμές και λάθη και όχι μόνο από δεδομένα [25]. Αν και η ενισχυτική μάθηση είναι μια ισχυρή τεχνική, έχει περιορισμένη εφαρμογή στην ιατρική.

### 1.5.2 Αλγόριθμοι Μηχανικής Μάθησης στην Ιατρική

Στον τομέα της ιατρικής διάγνωσης οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης χρησιμοποιούνται αρχικά για την ανάπτυξη μοντέλων αναγνώρισης δεικτών. Συχνά η αξιοποίησή τους γίνεται σε αιματολογικά δείγματα ή άλλα δείγματα υγρών από ασθενείς καθώς και σε απεικονιστικά αποτελέσματα. Ωστόσο πολλές από αυτές τις μεθόδους μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επίλυση προβλημάτων περαιτέρω ταξινόμησης (classification) καθώς και παλινδρόμησης (regression) για την ανάπτυξη διαγνωστικών μοντέλων. Στην περίπτωση των εγκεφαλικών επεισοδίων, τα μοντέλα αυτά περιλαμβάνουν και συνδυάζουν πλήθος βιοδεικτών και σχετικών στοιχείων προσφέροντας υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια.

Υπάρχουν πολλοί αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης που χρησιμοποιούνται στην ιατρική. Παραδείγματα αυτών – που θα συναντηθούν και στα επόμενα κεφάλαια **–** περιλαμβάνουν μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (SVMs), δέντρα αποφάσεων – όπως η μέθοδος XGBoost – τυχαία δάση (RFs), k-πλησιέστερους γείτονες, μέθοδο LASSO, Bayesian μεθόδους όπως η GNB και γενικευμένα γραμμικά μοντέλα (GLMs).

#### Γραμμική Παλινδρόμηση

Η γραμμική παλινδρόμηση είναι ένας από τους απλούστερους αλγόριθμους μηχανικής μάθησης, που χρησιμοποιείται για τη μοντελοποίηση της σχέσης μεταξύ αριθμητικών χαρακτηριστικών και ενός αριθμητικού στόχου. Προσαρμόζει μια ευθεία γραμμή στα δεδομένα χρησιμοποιώντας την εξίσωση y = ax + b, όπου a είναι η κλίση και b είναι η τεταγμένη της τομής. Στην πολυμεταβλητή περίπτωση, πολλαπλά βάρη καθορίζουν την επιρροή κάθε χαρακτηριστικού στον στόχο. Το μοντέλο βελτιστοποιεί αυτά τα βάρη μέσω μιας διαδικασίας ελαχιστοποίησης σφαλμάτων που ονομάζεται βαθμιαία κατάβαση.

* ***LASSO* :** είναι μια παραλλαγή της γραμμικής παλινδρόμησης που περιλαμβάνει κανονικοποίηση για τη μείωση της πολυπλοκότητας και την αποφυγή υπερπροσαρμογής.
* ***Γενικευμένα Γραμμικά Μοντέλα (GLM):*** επεκτείνουν τη γραμμική παλινδρόμηση ώστε να μπορούν να χειριστούν κατηγορικές και δυαδικές μεταβλητές.

#### Λογιστική Παλινδρόμηση

Η λογιστική παλινδρόμηση είναι ένας αλγόριθμος ταξινόμησης που στοχεύει στην εύρεση μιας σχέσης μεταξύ των χαρακτηριστικών και της πιθανότητας ενός συγκεκριμένου αποτελέσματος. Αντί να χρησιμοποιεί την «ευθεία γραμμή» της γραμμικής παλινδρόμησης, εφαρμόζει μια σιγμοειδή συνάρτηση που μετατρέπει αριθμητικές τιμές σε πιθανότητες μεταξύ 0 και 1.

* ***Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVMs):*** προσδιορίζουν ένα βέλτιστο όριο απόφασης (υπερεπίπεδο) μεταξύ διαφορετικών κατηγοριών.
* ***Γκαουσιανή Ναΐβ Μπέιζ (GNB):*** αξιοποιεί πιθανοτικές κατανομές για την ταξινόμηση δεδομένων βάσει της θεωρίας του Bayes.

#### Δέντρα Απόφασης και Τυχαία Δάση

Ένα δέντρο απόφασης ταξινομεί δεδομένα μέσω επαναλαμβανόμενης διαίρεσης χαρακτηριστικών σε διακριτές ομάδες με προκαθορισμένα κριτήρια. Κάθε διαίρεση οδηγεί είτε σε ένα νέο κόμβο απόφασης είτε σε ένα τελικό ταξινομημένο αποτέλεσμα [25].

* ***Αλγόριθμοι τυχαίων δασών (Random Forest - RF):*** επεκτείνουν αυτήν την προσέγγιση, δημιουργώντας πολλαπλά δέντρα απόφασης που χρησιμοποιούν διαφορετικά υποσύνολα χαρακτηριστικών και συνδυάζουν τις προβλέψεις τους για βελτιωμένη ακρίβεια.
* ***XGBoost:*** είναι μια ισχυρή μέθοδος ενίσχυσης βαθμίδων που βελτιώνει την ακρίβεια προβλέψεων μέσω επαναληπτικής βελτίωσης αδύναμων μοντέλων.

#### Νευρωνικά Δίκτυα και Βαθιά Μάθηση

Τον τελευταίο καιρό, οι μέθοδοι **βαθιάς μάθησης (DL)** έχουν αποκτήσει αυξανόμενο ενδιαφέρον λόγω της καλύτερης απόδοσης που επιτυγχάνεται σε πολλές εφαρμογές – συμπεριλαμβανομένης της ιατρικής – σε σύγκριση με άλλες πιο παραδοσιακές μεθόδους μηχανικής μάθησης [26]. Η βαθιά μάθηση χρησιμοποιεί έναν συγκεκριμένο τύπο αρχιτεκτονικής μηχανικής μάθησης, τα νευρωνικά δίκτυα (Artificial Neural Networks, **ANN**), τα οποία μιμούνται τον τρόπο λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου [26]. Προσομοιώνουν τη δομή των βιολογικών νευρικών συστημάτων, χρησιμοποιώντας διασυνδεδεμένους κόμβους που επεξεργάζονται πληροφορίες και προσαρμόζουν δυναμικά τα βάρη των συνδέσεων τους [25]. Η μάθηση πραγματοποιείται μέσω επαναλαμβανόμενης προσαρμογής, επιτρέποντας στο μοντέλο να αναγνωρίζει σύνθετα μοτίβα στα δεδομένα.

# **Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία Έρευνας**

## ***2.1 Στόχος της Βιβλιογραφικής Ανασκόπησης***

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση έχει ως ερευνητικό στόχο την διερεύνηση της συμβολής της μηχανικής μάθησης (ML) αλλά και των εφαρμογών point-of-care (PoC) στη διάγνωση του εγκεφαλικού επεισοδίου. Παράλληλα επιδιώκεται να καλυφθούν τόσο παραδοσιακές όσο και σύγχρονες προσεγγίσεις στον τομέα της διάγνωσης. Με την ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας ο στόχος είναι να αποτυπωθεί η τρέχουσα κατάσταση με σκοπό την κατανόηση της σε αυτό τον τομέα. Η ανασκόπηση επιδιώκει να επισημάνει την ανάγκη για πρώιμη και ακριβή διάγνωση του εγκεφαλικού επεισοδίου, δεδομένου ότι η έγκαιρη θεραπεία μειώνει τη νευρολογική βλάβη. Στοχεύει στην καταγραφή των καθιερωμένων μεθόδων διάγνωσης αλλά και στο να εντοπίσει και να επισημάνει καινοτομίες στις εφαρμογές point-of-care, συνοψίζοντας παράλληλα νέους τρόπους διάγνωσης μέσω βιοδεικτών και εξωκυτταρικών κυστιδίων (EVs). Αυτό περιλαμβάνει τη σύνοψη ευρημάτων από διάφορες μελέτες – συμπεριλαμβανομένων μελετών αξιοποίησης και ανάπτυξης διαγνωστικών μοντέλων βασισμένων σε αλγορίθμους μηχανικής μάθησης – μελέτες για την ανίχνευση νέων βιοδεικτών, μελέτες ανάπτυξης εφαρμογών point-of-care αλλά και μελέτες που αφορούν νέες τεχνολογίες που θα μπορούσαν να επισπεύσουν τις διαδικασίες που ενδέχεται να περιγράφουν οι αναφερόμενες μελέτες. Αυτές οι διαδικασίες μπορούν να αφορούν διαγνωστικά μοντέλα ή και μεθόδους απομόνωσης, εξαγωγής ή/και καταμέτρησης EVs. Θα αξιολογηθούν επίσης οι μεθοδολογίες που χρησιμοποιούνται σε μελέτες που διερευνούν τα παραπάνω. Αυτό περιλαμβάνει την αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων και των περιορισμών διαφορετικών μεθόδων, μεγεθών δειγμάτων και τεχνικών μέτρησης για να διαπιστωθεί η αξιοπιστία και η εγκυρότητα των στοιχείων που παρουσιάζονται στη βιβλιογραφία.

Επιπλέον, επιδιώκεται ο προσδιορισμός ερευνητικών κενών στους τομείς στους οποίους απαιτείται περαιτέρω έρευνα, εντοπίζοντας κενά ή περιορισμούς στο τρέχον σώμα της βιβλιογραφίας. Αυτό θα μπορούσε να περιλαμβάνει τη σύσταση πρόσθετων μεθοδολογιών και την πρόταση νέων οδών έρευνας. Η κατανόηση του θεωρητικού αλλά και του πρακτικού πλαισίου της τρέχουσας κατάστασης μπορεί να αναδείξει τις προοπτικές χρήσης μηχανικής μάθησης (ML) και point-of-care (PoC) εφαρμογών στην κλινική πράξη, αναδεικνύοντας τι απαιτείται για την επιτυχή μετάβαση από τη θεωρία στην πράξη.

Συνοπτικά, ο σκοπός της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση των διαγνωστικών μοντέλων μηχανικής μάθησης (ML) και των εφαρμογών point-of-care (PoC) στη διάγνωση εγκεφαλικού επεισοδίου, αξιολογώντας την ακρίβεια, τις κλινικές δυνατότητες και τους περιορισμούς τους σε σύγκριση με τις παραδοσιακές μεθόδους απεικόνισης και βιοδεικτών αναδεικνύοντας τις προοπτικές των εξωκυτταρικών κυστιδίων (EVs) στον τομέα της διάγνωσης. Μέσω της συστηματικής ανασκόπησης των διαθέσιμων ερευνών, η μελέτη στοχεύει στην ανάδειξη των προοπτικών και εμποδίων για την ενσωμάτωση αυτών των τεχνολογιών στην κλινική πράξη, συμβάλλοντας στη βελτίωση της πρώιμης και ακριβούς διάγνωσης του εγκεφαλικού επεισοδίου.

## ***2.2 Ερευνητικά Ερωτήματα***

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση επιχειρεί να απαντήσει σε ερωτήματα που αφορούν τη χρησιμότητα και εφαρμοσιμότητα της μηχανικής μάθησης (ML) και των τεχνολογιών point-of-care (PoC) στη διάγνωση του εγκεφαλικού επεισοδίου. Κάποια βασικά ερευνητικά ερωτήματα περιλαμβάνουν:

* Πόσο ακριβής είναι η μηχανική μάθηση (ML) στη διάγνωση του εγκεφαλικού σε σύγκριση με τις παραδοσιακές απεικονιστικές τεχνικές (CT/MRI);
* Μπορούν οι PoC τεχνολογίες να μειώσουν τον χρόνο διάγνωσης και να βελτιώσουν τα αποτελέσματα της θεραπείας;
* Ποιοι βιοδείκτες είναι οι πιο αξιόπιστοι για την έγκαιρη διάγνωση μέσω μοντέλων μηχανικής μάθησης (ML);
* Πώς μπορούν τα εξωκυτταρικά κυστίδια (EVs) να συμβάλλουν στη διάγνωση, και ποια είναι τα εμπόδια στην κλινική τους εφαρμογή;
* Ποιοι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης (ML) αποδίδουν καλύτερα στη διάκριση μεταξύ των διαφορετικών τύπων εγκεφαλικού επεισοδίου;
* Υπάρχουν μεθοδολογικοί ή τεχνολογικοί περιορισμοί που δυσχεραίνουν την ευρεία εφαρμογή ML και PoC διαγνωστικών εργαλείων;

Αυτά τα ερωτήματα καθοδηγούν την ανάλυση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, προσφέροντας μια δομημένη σύγκριση των διαθέσιμων τεχνολογιών και αναδεικνύοντας τις μελλοντικές ερευνητικές ανάγκες.

## ***2.3 Πηγές και Ανάλυση Δεδομένων***

Τον Ιανουάριο του 2025 διεξήχθη ηλεκτρονική αναζήτηση στις παρακάτω ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων:

* PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
* Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/>)
* Google Scholar (<https://scholar.google.gr/>)
* IEEE Explore (<http://ieeexplore.ieee.org/>)
* MDPI (<https://www.mdpi.com/>)

Κατά τη διαδικασία **αναγνώρισης** εντοπίστηκαν **347 αρχεία** από τις παραπάνω βάσεις. Αυτές οι μελέτες αποτέλεσαν τη βάση για την ανάλυση που ακολούθησε και την ανάδειξη των πιο σημαντικών ευρημάτων και προσεγγίσεων. Χρησιμοποιήθηκαν συγκεκριμένοι όροι και προτάσεις στο πεδίο αναζήτησης της κάθε βάσης όπως:

|  |  |
| --- | --- |
| * *“Biomarkers”* | * *“Machine Learning”,”ML”* |
| * *“Extracellular Vesicles”, “EVs”* | * *“Exosomes”* |
| * *“Stroke”* | * *“Diagnosis”* |
| * *“Classification”* | * *“Point of Care”, “PoC”* |
| * *“Stroke Subtype”* | * *“Stroke Mimic”* |
| * *“Mobile Stroke Unit”, “MSU”* |  |

Αυτά τα keywords συνδυάστηκαν με συνδέσμους Boolean (AND, OR) για να διασφαλιστεί ότι η αναζήτηση θα συμπεριλάβει τις πιο σχετικές πηγές. Ως εύρος ετών ορίστηκε το 2018 μέχρι το 2025, ενώ δεν εφαρμόστηκαν επιπλέον περιορισμοί.

Έπειτα αφαιρέθηκαν οι ***διπλο-εγγραφές***: Συνολικά 31 αρχεία από 347 λόγω επαναλήψεων.  
 Κατά τον **έλεγχο (screening)** αποκλείστηκαν 224 αρχεία καθώς δεν είχαν σχέση με το αντικείμενο της αναζήτησης αλλά συμπεριλήφθηκαν από τις βάσεις δεδομένων λόγω του πλήθους των λέξεων-κλειδιών που χρειάστηκαν στο αντικείμενο της μελέτης και του τρόπου με τον οποίο χειρίζονται τις λέξεις-κλειδιά οι βάσεις. Επίσης λόγω περιορισμένης πρόσβασης απορρίφθηκαν άλλα 9 αρχεία.

Τελικά αξιολογήθηκαν **83 εγγραφές** εκ των οποίων αποκλείστηκαν 31 εγγραφές από τις εξής κατηγορίες :

* Σχετικές με Θεραπεία Εγκεφαλικού Επεισοδίου (9 εγγραφές): Μελέτες που δεν εστίαζαν στην διάγνωση του Εγκεφαλικού Επεισοδίου αλλά στην θεραπεία αυτού.
* Έλλειψη Δεδομένων από Ανάλυση (15 εγγραφές): Μελέτες που δεν παρουσίασαν δεδομένα μετρήσεων διαγνωστικών μοντέλων (AUC, ακρίβεια , ευαισθησία, ειδικότητα).
* Έλλειψη Υποστηρικτικών Δεδομένων (7 εγγραφές): Ελλιπής τεκμηρίωση ή απουσία επαρκών δεδομένων.

Από **συμπληρωματικές μελέτες** προέκυψαν επιπλέον 107 αρχεία. Απορρίφθηκαν 8 λόγω αδυναμίας πρόσβασης στο περιεχόμενό τους και έπειτα 30 από ελλιπή δεδομένα.

Κατά την τελική επιλογή μελετών εντάχθηκαν **121 μελέτες** στη συστηματική ανασκόπηση. Οι **69** προέκυψαν από «**citation tracking»** των ***52 μελετών*** που επιλέχθηκαν από τις ***βάσεις δεδομένων*** και οι υπόλοιπες 2 από αναζήτηση ιστού. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από αυτές τις μελέτες αποτέλεσαν τη βάση για την περαιτέρω ανάλυση και τα συμπεράσματα της εργασίας.

Η εφαρμογή του πρωτοκόλλου PRISMA με διάγραμμα ροής (*Εικόνα 1*) διασφαλίζει τη συστηματικότητα και τη διαφάνεια της μεθοδολογίας και παρέχει μια ολοκληρωμένη εικόνα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας.

Εικόνα που περιέχει κείμενο, στιγμιότυπο οθόνης, γραμματοσειρά, αριθμός

Το περιεχόμενο που δημιουργείται από τεχνολογία AI ενδέχεται να είναι εσφαλμένο.

**Εικόνα 1:** Διάγραμμα Ροής Συστηματικής Ανασκόπησης

# **Κεφάλαιο 3: Κλασσικές Μέθοδοι Διάγνωσης**

## ***3.1 Γενικά***

Η διάγνωση και ταξινόμηση του εγκεφαλικού επεισοδίου με ακρίβεια και ταχύτητα είναι θεμελιώδης για την έγκαιρη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας. Ωστόσο, κλινικές μελέτες δείχνουν ότι τα συμπτώματα εγκεφαλικού επεισοδίου δεν αναγνωρίζονται εγκαίρως σε σημαντικό ποσοστό περιπτώσεων, καθυστερώντας τη διαδικασία αντιμετώπισης [12]. Ακόμη και σήμερα, σε περιπτώσεις εγκεφαλικών επεισοδίων, ο ασθενής συχνά φτάνει στο νοσοκομείο χωρίς διαγνωστική επιβεβαίωση και η αξιολόγηση πραγματοποιείται στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ), όπου η κλινική εξέταση σε συνδυασμό με απεικονιστικές τεχνικές καθορίζουν τη διάγνωση.

Η αξονική τομογραφία (CT) παραμένει η πιο διαδεδομένη και γρήγορη τεχνική, προσφέροντας τη δυνατότητα άμεσης διαφοροποίησης μεταξύ ισχαιμικού και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Παρόλο που η CT είναι ταχεία και διαθέσιμη στα περισσότερα κέντρα επειγόντων περιστατικών, η ευαισθησία της στην πρώιμη ανίχνευση ισχαιμικών αλλοιώσεων είναι περιορισμένη. Η μαγνητική τομογραφία (MRI), ιδιαίτερα η ακολουθία διάχυσης (DWI), προσφέρει υψηλότερη ακρίβεια στον εντοπισμό ισχαιμικών βλαβών, αλλά συχνά απαιτεί περισσότερο χρόνο και δεν είναι άμεσα διαθέσιμη σε επείγοντα περιστατικά.

Εκτός από τις απεικονιστικές τεχνικές, η κλινική αξιολόγηση παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία διαλογής των ασθενών. Κλίμακες όπως το NIH Stroke Scale (NIHSS) χρησιμοποιούνται για την αρχική εκτίμηση της σοβαρότητας του επεισοδίου, διευκολύνοντας τις αποφάσεις θεραπείας. Παρόλο που αυτές οι μέθοδοι προσφέρουν έναν δομημένο τρόπο αξιολόγησης, η υποκειμενικότητα στην κλινική εκτίμηση μπορεί να επηρεάσει την ακρίβεια της διάγνωσης.

Η πρόοδος στην τεχνητή νοημοσύνη (AI) μπορεί να ενισχύσει τη διαδικασία διάγνωσης και διαλογής των παραδοσιακών μεθόδων διάγνωσης μέσω αυτοματοποιημένων αναλύσεων απεικονιστικών δεδομένων και βελτιστοποίησης των κλινικών αποφάσεων. Αλγόριθμοι AI μπορούν να συμβάλουν στον εντοπισμό ισχαιμικών αλλοιώσεων με μεγαλύτερη ακρίβεια και ταχύτητα, μειώνοντας το χρόνο λήψης κρίσιμων αποφάσεων. Παράλληλα, η ενσωμάτωση συστημάτων AI και μηχανικής μάθησης (ML) στην αξιολόγηση κλινικών δεδομένων μπορεί να συμβάλει στη βελτιστοποίηση των στρατηγικών ταξινόμησης των ασθενών, ενισχύοντας την αποτελεσματικότητα των κλασικών τεχνικών διάγνωσης.

## ***3.2 Διάγνωση με απεικονιστικές μεθόδους***

Η έγκαιρη παροχή απεικονιστικών εξετάσεων με τη μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια είναι απαραίτητη για τη διάγνωση του οξέος εγκεφαλικού επεισοδίου (AIS) και την καθοδήγηση των κατάλληλων θεραπευτικών αποφάσεων. Οι δύο κύριες μορφές εγκεφαλικού επεισοδίου, ισχαιμικό (AIS) και αιμορραγικό (HS), απαιτούν διαφορετικές διαγνωστικές προσεγγίσεις, καθώς η αιτιολογία και η αντιμετώπισή τους διαφέρουν σημαντικά.

Οι απεικονιστικές τεχνικές όπως η Αξονική Τομογραφία (CT) και η Μαγνητική Τομογραφία (MRI) παραμένουν οι θεμελιώδεις μέθοδοι για την εκτίμηση της εγκεφαλικής βλάβης, προσφέροντας διακριτά πλεονεκτήματα και περιορισμούς όπως φαίνεται στον *Πίνακα 5*.

**Πίνακας 5: Πλεονεκτήματα και Περιορισμοί των Απεικονιστικών Εξετάσεων [27]**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Χαρακτηριστικά των Απεικονιστικών Εξετάσεων για Διάγνωση ΑΕΕ** | **CT** | **MRI** |
| Διαθεσιμότητα στην οξεία κατάσταση (0–6 ώρες) | ++ | - |
| Ταχύτητα απεικόνισης | ++ | + |
| Διαφοροποίηση μεταξύ οξείας και χρόνιας Ισχαιμίας | - | ++ |
| Ανίχνευση χρόνιας αιμορραγίας και μικροαιμορραγιών |  |  |
| Ευαισθησία σε έμφρακτα κενού και οπίσθιου βόθρου | - | ++ |
| Αξιολόγηση των αιτιών της υπαραχνοειδούς και ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας | + | + |
| Ταχύτητα post-processing αγγειογραφίας και απεικόνισης αιμάτωσης | - | - |
| Προσβασιμότητα σε ασθενείς με αναπνευστήρες | ++ | - |
| Απουσία ευαισθησίας σε «artifacts» κατά την απεικόνιση | + | - |
| Ασφάλεια για ασθενείς με μεταλλικά εμφυτεύματα(βηματοδότες/απινιδωτές) | ++ | - |
| Απουσία ιοντίζουσας ακτινοβολίας | - | ++ |
| Νεφρική τοξικότητα σχετιζόμενη με τη χορήγηση σκιαγραφικού | + | + |
| Κόστος | + | ++ |
| κλίμακα: (−) καθόλου/χαμηλό, (+) μέτριο, (++) υψηλό | | |

### Αξονική Τομογραφία (CT)

Η αξονική τομογραφία (CT) είναι η πρώτη απεικονιστική εξέταση που πραγματοποιείται στους ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο λόγω της ταχύτητας και της προσβασιμότητάς της [16]. Πρόκειται για μια διαγνωστική μέθοδο που χρησιμοποιεί ακτίνες Χ για την απεικόνιση του εγκεφάλου. Όπως και στις συμβατικές ακτινογραφίες, οι ακτίνες Χ διεισδύουν στους ιστούς, αλλά η CT επιτρέπει τη δημιουργία λεπτομερέστερων εικόνων μέσω πολλαπλών προβολών. Επειδή χρησιμοποιεί υψηλή δόση ακτινοβολίας, η τεχνική αυτή έχει ορισμένους περιορισμούς.

Υπάρχουν διάφορες παραλλαγές αυτής της τεχνικής, όπως η μη σκιαγραφική CT (NCCT), η CT αγγειογραφία (CTA) και η CT αιμάτωσης (PCT), που προσφέρουν εξειδικευμένες πληροφορίες για τη ροή του αίματος και τη μορφολογία των αγγείων του εγκεφάλου[16].

#### Αξονική Τομογραφία χωρίς Σκιαγραφικό (NCCT)

Η NCCT είναι ιδιαίτερα χρήσιμη διαγνωστική μέθοδος για την διαφοροποίηση μεταξύ Ισχαιμικού (AIS) και Αιμορραγικού(HS) ΑΕΕ. Χρησιμοποιείται για τον αποκλεισμό HS και όγκων [16]. Η NCCT είναι άμεσα διαθέσιμη σε τμήματα επειγόντων περιστατικών 24 ώρες το 24ωρο και μια αποδεδειγμένα οικονομική και αποδοτική μέθοδος διάγνωσης [28]. Ωστόσο η NCCT δεν μπορεί να ανιχνεύσει χρόνια αιμορραγία και μικροαιμορραγίες ενώ δεν αποδίδει και σε αποφράξεις του οπίσθιου κρανιακού βόθρου [16]. Στο ισχαιμικό επεισόδιο, οι πρώιμες αλλοιώσεις εμφανίζονται ως υποπυκνωτικές περιοχές, αντιπροσωπεύοντας μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση[7], [16]. Σε μια πρόσφατη μελέτη, η ευαισθησία στην ανίχνευση AIS χρησιμοποιώντας NCCT κυμαινόταν από 57% έως 71% [29]. Σε μια μελέτη, για την ανίχνευση έμφρακτου στο πρώτο 6ωρο, στο οποίο είναι κρίσιμη η έγκαιρη παροχή θρομβολυτικής θεραπείας, η μέση ευαισθησία και ειδικότητα (sensitivity & specificity) ήταν 66% και 87% αντίστοιχα [30].

#### Αξονική Τομογραφία Αγγειογραφίας (CTA)

Η CTA χρησιμοποιεί ενδοφλέβιο σκιαγραφικό για να απεικονίσει τα εγκεφαλικά αγγεία, επιτρέποντας την αναγνώριση αγγειακών ανωμαλιών [7], [16]. Στο AIS, η CTA εντοπίζει αποφράξεις μεγάλων αγγείων που σχετίζονται με την παθογένεση της ισχαιμικής βλάβης [7]. Όταν το AIS δεν μπορεί να ανιχνευθεί από την NCCT, η απόφραξη μπορεί να είναι ορατή στην CTA [16]. Στο HS, η CTA μπορεί να βοηθήσει στην ταυτοποίηση των αιτίων αιμορραγίας, όπως η ρήξη ανευρύσματος ή η αρτηριοφλεβική δυσπλασία ως δευτερογενής παράγοντες [31].

#### Αξονική Τομογραφία Αιμάτωσης (CTP)

Η CTP αξιολογεί την εγκεφαλική αιμάτωση και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διάγνωση του AIS. Πραγματοποιείται με ταχεία ενδοφλέβια ένεση σκιαγραφικού και επανειλημμένη λήψη απεικονίσεων του εγκεφάλου [16]. Μπορεί να βοηθήσει στην αξιολόγηση των πιθανών περιοχών με ισχαιμικό εγκεφαλικό ιστό ο οποίος είναι ακόμα βιώσιμος. Μια τέτοια περιοχή ονομάζεται «ischemic penumbra» και παρουσιάζει μειωμένη ροή, αλλά αυξημένο όγκο αίματος [16]. Αν και μπορεί να προσφέρει καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια από εξετάσεις CT και CTA, χρειάζεται εξειδίκευση στην αξιολόγηση των απεικονίσεων αλλά και περισσότερους πόρους ενώ έχει περιορισμούς στην περιοχή ανίχνευσης που μπορεί να οδηγήσουν σε υποεκτίμηση της βλάβης [16].

#### Άλλες x-ray εξετάσεις

Η MDCT (Multidetector Computed Tomography) συμβάλει στη διάγνωση ισχαιμικού ΑΕΕ και τη χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας χρησιμοποιώντας μία δισδιάστατη διάταξη ανιχνευτών για ταυτόχρονη λήψη πολλαπλών τομών, επιταχύνοντας την απεικόνιση και παρέχοντας υψηλή ανάλυση [12].

Η SPECT-CT, χρησιμοποιώντας ραδιοϊσότοπα, απεικονίζει τη ροή αίματος προς συγκεκριμένα όργανα, αν και δεν επιτρέπει αξιόπιστη διάκριση μεταξύ αιμορραγίας και ισχαιμίας [12].

Η XENON-CT μετρά την εγκεφαλική αιματική ροή μετά από εισπνοή μίγματος xenon αερίου και οξυγόνου από τον ασθενή, επιτρέποντας την τοπική εκτίμηση της αιμάτωσης του εγκεφάλου [12].

Η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) καταγράφει βιοχημικές μεταβολές στους ιστούς, επιτρέποντας την πρώιμη ανίχνευση εγκεφαλικού πριν εμφανιστούν ανατομικές αλλοιώσεις, βοηθώντας στον χειρουργικό σχεδιασμό [12].

Τέλος, η Καρωτιδική Αγγειογραφία (CA) χρησιμοποιεί σκιαγραφικό υγρό για την απεικόνιση των καρωτιδικών αρτηριών, βοηθώντας στην αναγνώριση εξωκρανιακών αγγειακών παθήσεων [12].

### Μαγνητική Τομογραφία (MRI)

Η MRI επιτρέπει λεπτομερή απεικόνιση του εγκεφάλου, προσφέροντας υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση ισχαιμικών αλλοιώσεων και αιμορραγιών σε σχέση με τις CT αποφεύγοντας την έκθεση του ασθενή σε ακτινοβολία [7], [16]. Η μαγνητική τομογραφία είναι μια μη επεμβατική εξέταση που βασίζεται σε ένα μαγνητικό πεδίο.

#### Diffusion-Weighted Imaging (DWI)

Η DWI είναι μια μορφή μαγνητικής τομογραφίας που βασίζεται στη μέτρηση της τυχαίας κίνησης των μορίων νερού μέσα σε έναν ιστό [16]. Στο HS, αν και δεν αποτελεί πρωτογενή διαγνωστική μέθοδο, μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση των ισχαιμικών περιοχών που προκαλούνται δευτερογενώς από αιμορραγία [2]. Θεωρείται η πιο αξιόπιστη μέθοδος για την έγκαιρη ανίχνευση του AIS και για την ανίχνευση πολλών mimics (SMs) με ευαισθησία και ειδικότητα να κυμαίνονται ανάμεσα σε 81-100% και 86-100%, αντίστοιχα [32], [33]. Οι τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας σε σύγκριση με την αξονική τομογραφία παρέχουν καλύτερη ικανότητα αναγνώρισης και των δύο τύπων εγκεφαλικών επεισοδίων. Ωστόσο, το κύριο μειονέκτημα είναι ότι οι μαγνητικές τομογραφίες δεν είναι πάντα διαθέσιμες υπό συνθήκες έκτακτης ανάγκης [16].

#### Gradient Echo (GRE) και Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)

Η GRE είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην ανίχνευση αιμορραγιών, βοηθώντας στον εντοπισμό μικροαιμορραγιών που δεν είναι ορατές στην NCCT [16]. Η FLAIR χρησιμοποιείται για την αναγνώριση υπαραχνοειδών αιμορραγιών που μπορεί να μην εμφανιστούν σε CT, επιτρέποντας μια πιο ακριβή διάγνωση του HS σε ασθενείς με ασαφή κλινική εικόνα [16].

#### Μαγνητική Αγγειογραφία (MRA)

Η MRA χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση μεγάλων αρτηριών. Οι δείκτες ευαισθησίας και ειδικότητας στην MRA για ανίχνευση ενδοκρανιακής στένωσης αναφέρεται ότι κυμαίνονται μεταξύ 70-100% [16]. Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί για τη σύγκριση MRA και CTA για την απεικόνιση της απόφραξης και της στένωσης των μεγάλων εγκεφαλικών αγγείων. Μία μελέτη έδειξε ότι η CTA είχε υψηλότερη ευαισθησία τόσο για τη στένωση όσο και για την απόφραξη των μεγάλων αγγείων (98% και 100%, αντίστοιχα) από το MRA (70% και 87%, αντίστοιχα) [34].

#### Άλλες MRI Εξετάσεις

Η Perfusion-Weighted Imaging (PWI-MRI) αξιολογεί την εγκεφαλική αιματική ροή και τον όγκο αίματος μέσω έγχυσης σκιαγραφικού, επιτρέποντας την πρώιμη απεικόνιση της θέσης και της έκτασης της ισχαιμίας [12].

Η MRS καταγράφει μεταβολές στο ATP, το γαλακτικό οξύ και το pH, βοηθώντας στη διάκριση των μη βιώσιμων εγκεφαλικών περιοχών από εκείνες που μπορεί να σωθούν [12].

Η fMRI ανιχνεύει μεταβολές στην οξυγόνωση και τη ροή του αίματος, παρέχοντας πληροφορίες για τη νευρολογική αποκατάσταση των ασθενών [12].

Η MRI-DTI προσφέρει λεπτομερείς πληροφορίες για τις βλάβες στη λευκή ουσία, συσχετιζόμενη με τη γνωστική λειτουργία και επιτρέποντας την παρακολούθηση της εξέλιξης της νευρολογικής βλάβης [12].

### Εξετάσεις Υπερήχων

To υπερηχογράφημα καρωτίδας (CU) επιτρέπει την απεικόνιση του εσωτερικού των καρωτιδικών αρτηριών και την ανίχνευση αθηρωματικής πλάκας που μπορεί να προκαλέσει στένωση ή απόφραξη, ενώ μπορεί να ενσωματώνει υπέρηχους Doppler για την ανάλυση της ταχύτητας και της κατεύθυνσης της ροής του αίματος [12].

Το B-Mode Υπερηχογράφημα Καρωτίδας (B-CU) δημιουργεί τρισδιάστατη εικόνα του τοιχώματος της αρτηρίας και των γύρω δομών, παρέχοντας πληροφορίες για τη φύση και την έκταση της βλάβης, αν και δεν μπορεί πάντα να αναδείξει θρόμβους ή να διαχωρίσει μια στένωση από πλήρη απόφραξη [12].

Το Duplex Υπερηχογράφημα Καρωτίδας (D-CU) συνδυάζει B-mode απεικόνιση με παλμικό Doppler για πιο λεπτομερή αξιολόγηση της αρτηριακής κατάστασης [12].

Ο Διακρανιακός Doppler (TCD) χρησιμοποιεί ανιχνευτή που τοποθετείται σε συγκεκριμένες θέσεις στο κρανίο ώστε να μετρήσει την ταχύτητα και την πίεση του αίματος σε διάφορα βάθη του εγκεφάλου, βοηθώντας στην ανίχνευση αποφράξεων ή αθηρωματικών πλακών στις εξωκρανιακές και μεγάλες ενδοκρανιακές αρτηρίες [12].

## ***3.3 Αξιοποίηση AI και ML για ενίσχυση της διάγνωσης ΑΕΕ μέσω απεικονιστικών τεχνικών***

Η τεχνητή νοημοσύνη (ΑΙ) και η μηχανική μάθηση (ML) έχουν μεταμορφώσει τη διάγνωση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), αξιοποιώντας εξελιγμένες απεικονιστικές τεχνικές. Με τη χρήση επιβλεπόμενης μηχανικής μάθησης (ML) και βαθιάς μάθησης (DL), τα συστήματα AI μπορούν να αναγνωρίσουν μοτίβα σε σύνθετα δεδομένα απεικόνισης, βελτιώνοντας την ταχύτητα και την ακρίβεια της διάγνωσης. Αυτή η ενότητα επικεντρώνεται ειδικά στις εφαρμογές CT και MRI λόγω της συνήθους χρήσης αυτών των απεικονιστικών τεχνικών για τη διάγνωση και τη λήψη αποφάσεων θεραπείας, αν και μερικές επιβλεπόμενες τεχνικές ML και DL έχουν προταθεί για άλλες εξετάσεις όπως PET και υπερηχογράφημα [26].

### 3.3.1 Διαλογή και Διαχείριση Φόρτου Εργασίας

Για την αντιμετώπιση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) είναι σημαντικό να υπάρχει ιεράρχηση του φόρτου εργασίας αλλά και των γνωματεύσεων των νευροακτινολόγων που προκύπτουν από απεικονιστικές εξετάσεις. Μια τέτοια μέθοδος χρησιμοποιήθηκε από τους Prevedello et al. [35]. Οι ερευνητές εξέτασαν τεχνικές ΑΙ για την ιεράρχηση απεικονιστικών δεδομένων και τη συνολική διαχείριση ροής εργασίας χρησιμοποιώντας έναν παραδοσιακό αλγόριθμο ML για την ανίχνευση εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύνολα δεδομένων non-contrast CT. Ανέπτυξαν ένα «pipeline» επεξεργασίας AEE, στον οποίο τα δεδομένα CT υποβάλλονται αρχικά σε προεπεξεργασία και στη συνέχεια περνούν από ένα σύστημα DL για την ανίχνευση εγκεφαλικού επεισοδίου [35]. Παρότι δεν αναφέρονται χρονικές βελτιώσεις λόγω ιεράρχησης, η αναφερόμενη ευαισθησία είναι στο 62% και η ειδικότητα στο 96% σχετικά με την ανίχνευση ΑΕΕ μέσα από σετ CT δεδομένων. Οι συγκεκριμένες επιδόσεις συνάδουν με τα αποτελέσματα παρόμοιων μελετών [26]. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο αλγόριθμός τους μπορεί να λειτουργήσει ως εργαλείο ταχείας ανίχνευσης, επιτρέποντας την άμεση ειδοποίηση των γιατρών για ύποπτα ευρήματα [35].

### 3.3.2 Βελτιστοποίηση Εικόνας

Η τεχνητή νοημοσύνη έχει δείξει απίστευτη πρόοδο τον τελευταίο καιρό σε τεχνικές βελτιστοποίησης εικόνας και η βελτίωση της συνολικής ποιότητας [26]. Αυτές οι διαδικασίες περιλαμβάνουν ταχεία απόκτηση και ανακατασκευή εικόνας, υποβιβασμό θορύβου, μείωση των «artifacts» και βελτίωση ανάλυσης και παρότι σαν μέθοδοι έχουν επικαλύψεις, θα αναφερθούν ξεχωριστά.

#### Ανακατασκευή Εικόνας

Η δυνατότητα ανακατασκευής με τη χρήση ML και DL αλγορίθμων έχει αυξημένη κλινική προσφορά καθώς βελτιώνεται η εμπιστοσύνη στη διάγνωση και η διαχείριση χρόνου [26]. Η ενσωμάτωση της τεχνητής νοημοσύνης στη διάγνωση επιτυγχάνει τη μείωση του συνολικού χρόνου σάρωσης και τη βελτίωση της ποιότητας των εικόνων. Στον *Πίνακα 6* παρουσιάζονται πρόσφατες έρευνες και τα σχετικά αποτελέσματα αυτών ως προς την ανακατασκευή απεικονιστικών δεδομένων. Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν ενδοιασμοί και χρειάζεται περεταίρω έρευνα για το κατά πόσο τα AI μοντέλα μπορούν με ακρίβεια να ανασυνθέσουν δεδομένα παθολογιών που δεν περιέχονται στα σετ δεδομένων εκπαίδευσης τους [26].

**Πίνακας 6: Πρόοδος Ερευνών στην Ανακατασκευή Εικόνας [26]**

|  |  |
| --- | --- |
| **Αναφορά** | **Αποτελέσματα** |
| Jin et al. [36] | Ανάπτυξη CNN(Convolutional Neural Network) αλγορίθμου που ξεπέρασε τις παραδοσιακές μεθόδους ανακατασκευής, αποκαθιστώντας διαγνωστικές εικόνες CT σε λιγότερο από 1 δευτερόλεπτο. |
| Zhu et al. [37] | Εφαρμογή μεθόδου “AUTOMAP” σε απεικονίσεις MRI εγκεφάλου, πέτυχε μείωση του θορύβου και των artifacts σε σύγκριση με συμβατικές μεθόδους. |
| Han et al. [38] | Χρήση προσαρμοσμένου CNN αλγορίθμου και πλήθος από σετ δεδομένων εκπαίδευσης CT και MRI, για τη δημιουργία διαγνωστικών εικόνων από υποδειγματοληπτικά δεδομένα σε μόλις 0,05 δευτερόλεπτα. |
| Gong et al. [39] | Χρήση DL τεχνικών για την επιτυχημένη ανακατασκευή εικόνων από αρχικές με μόλις 10% χορήγηση γαδολίνιου χωρίς απώλεια ποιότητας και αντίθεσης σε σχέση με εικόνες που προκύπτουν από 100% χορήγηση γαδολινίου. |

#### Αποθορυβοποίηση

Η αποθορυβοποίηση και η μείωση θορύβου είναι μέθοδοι προεπεξεργασίας με την οποία ο θόρυβος αφαιρείται ή μειώνεται χωρίς να επηρεάζεται το αρχικό σήμα. Αυτή η διαδικασία έχει σημαντική κλινική αξία στην αξονική τομογραφία (CT), καθώς επιτρέπει τη μείωση της δόσης ακτινοβολίας [26]. Παράλληλα, προσφέρει οφέλη και στη μαγνητική τομογραφία (MRI), όπου η μείωση του χρόνου απόκτησης εικόνας οδηγεί συνήθως σε εικόνες με χαμηλότερο σηματοθορυβικό λόγο (SNR) σε σύγκριση με εικόνες που χρειάζονται μεγαλύτερους χρόνους σάρωσης [26]. Οι μελέτες του *Πίνακα 7* έχουν επιδείξει σημαντικά αποτελέσματα στη μείωση θορύβου σε εικόνες CT και MRI μέσω DL αλγορίθμων, βελτιώνοντας την ποιότητα και τη διαγνωστική ακρίβεια.

**Πίνακας 7: Μελέτες για τη Μείωση Απεικονιστικού Θορύβου [26]**

|  |  |
| --- | --- |
| **Αναφορά** | **Αποτελέσματα** |
| Chen et al. [40] | Χρήση CNN αλγορίθμων για τη μετατροπή συνόλων δεδομένων σε υψηλότερης ποιότητας εικόνες, μειώνοντας τον θόρυβο χωρίς απώλεια διαγνωστικής ακρίβειας. |
| Du et al. [41] | Βελτίωση εικόνων CT χαμηλής δόσης μέσω CNN αλγορίθμων, αυξάνοντας την οπτική ευκρίνεια χωρίς επιπλέον ακτινοβολία. |
| Jiang et al. [42] | Αποθορυβοποίηση 3D εγκεφαλικών εικόνων MRI των όποιων η λήψη έγινε σε πεδίο με δύναμη 1.5 - 3 Tesla μέσω CNNs, προσφέροντας μια δυνητικά γενικεύσιμη τεχνική. |

#### Μείωση των Απεικονιστικών «Artifacts»

Η μείωση των «artifacts» σε απεικονιστικά δεδομένα αποτελεί μια σημαντική εφαρμογή της βαθιάς μάθησης (DL) στην ιατρική απεικόνιση, καθώς τα «artifacts» συχνά μειώνουν την ποιότητα των εικόνων και μπορεί να τις καταστήσουν μη αξιοποιήσιμες, οδηγώντας σε επιπλέον κόστος και χρόνο για νέα σάρωση. Στην αξονική τομογραφία, μεταλλικά εμφυτεύματα, όπως «aneurysm coils» ή σφραγίσματα δοντιών, προκαλούν «artifacts» λόγω σκλήρυνσης της δέσμης ή απορρόφησης φωτονίων, με αποτέλεσμα υποβαθμισμένες ποιοτικά εικόνες [26]. Στη μαγνητική τομογραφία (MRI), η μείωση «artifacts» έχει γίνει αντικείμενο αυξημένου ενδιαφέροντος, ιδιαίτερα για την απεικόνιση εγκεφάλου. Στον *Πίνακα 8* παρουσιάζονται μελέτες που έχουν εστιάσει στη μείωση «artifacts» μέσω CNN αλγορίθμων.

**Πίνακας 8: Μελέτες χρήσης CNN αλγορίθμων για μείωση του «Artifacting» [26]**

| **Αναφορά** | **Αποτελέσματα** |
| --- | --- |
| Zhang et al. [43] | Δημιουργία διορθωμένων εικόνων CT μέσω CNNs, χρησιμοποιώντας βάση δεδομένων με εικόνες από ασθενείς χωρίς παρουσία μεταλλικών εμφυτευμάτων/συσκευών, με παρουσία αυτών και προδιορθωμένων εικόνων. |
| Pawar et al. [44] | Εκπαίδευση μοντέλου CNN κωδικοποίησης-αποκωδικοποίησης για την καταστολή artifacts κίνησης σε 3D εικόνες εγκεφάλου από MRI. |
| Duffy et al. [45] | Ανάπτυξη βάσης δεδομένων εικόνων εγκεφάλου από MRI με τεχνητά παραμορφωμένες λόγω κίνησης εικόνες και εκπαίδευση CNNs για την επεξεργασία τους χρησιμοποιώντας ως ground truth καθαρές από artifacts κίνησης εικόνες. Υπήρξε βελτίωση της αντίθεσης των εγκεφαλικών ιστών και δομική ομοιότητα μεταξύ των διορθωμένων και των εξαρχής καθαρών εικόνων. |

#### Βελτίωση Ανάλυσης Εικόνας

Εκτός από τη μείωση θορύβου και «artifacts», η αύξηση της ανάλυσης των ιατρικών εικόνων αποτελεί μια ακόμα ενεργή ερευνητική περιοχή για εφαρμογές AI, ιδιαίτερα στη διαγνωστική απεικόνιση εγκεφαλικών επεισοδίων. Στη βιβλιογραφία έχουν εξερευνηθεί αρκετές τεχνικές *(Πίνακας 9)* ωστόσο καμία μελέτη δεν αφορούσε αποκλειστικά εφαρμογές σε περιστατικά εγκεφαλικού επεισοδίου.

**Πίνακας 9: Μελέτες χρήσης CNN αλγορίθμων για Βελτίωση Ανάλυσης [26]**

| **Αναφορά** | **Αποτελέσματα** |
| --- | --- |
| Park et al. [46] | Σύνθεση εικόνων CT υψηλής ανάλυσης μέσω CNNs, χρησιμοποιώντας μέση τιμή 3mm για τις τομές ώστε να προκύψουν τομές στα 15mm, με αποτέλεσμα σχεδόν ισοδύναμη ποιότητα με εικόνες υψηλής ανάλυσης. |
| Liu et al. [47] | Ανάπτυξη multiscale CNN μοντέλου που χρησιμοποιεί multi-fusion units αντί συμβατικών συνελικτικών στρωμάτων, βελτιώνοντας την ικανότητα διατήρησης λεπτομερειών της εικόνας MRI σε σχέση με συμβατικές λύσεις. |
| Chen et al. [48] | Βελτίωση ανάλυσης εγκεφαλικών MRI εικόνων μέσω 3D CNNs. Αυξημένη ανάλυση έως και τέσσερις φορές σε σύγκριση με άλλες 2D και 3D τεχνικές. |
| Bahrami et al. [49] | Προσομοίωση εικόνων μαγνητικής τομογραφίας πεδίου 7T από δεδομένα πεδίου 3T μέσω CNNs. Βελτίωση απεικονιστικής ανάλυσης και λεπτομέρειας. |

### 3.3.3 Ανάλυση-Αξιολόγηση Απεικονίσεων

Η ανάλυση εικόνας μέσω τεχνικών τεχνητής νοημοσύνης έχει αναδειχθεί ως μία από τις πιο ελπιδοφόρες εφαρμογές για την απεικόνιση εγκεφαλικών επεισοδίων. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει ανίχνευση, τμηματοποίηση, ταξινόμηση, καθώς και πρόβλεψη της έκβασης του εγκεφαλικού, όλα μέσω προηγμένων αλγορίθμων βαθιάς μάθησης (DL) .

#### Ανίχνευση και Τμηματοποίηση

Η έγκαιρη ανίχνευση σημείων εγκεφαλικού σε απεικονιστικές εξετάσεις είναι ζωτικής σημασίας για την άμεση διαχείριση και θεραπεία. Επιπλέον, η τμηματοποίηση των αλλοιώσεων ιστού είναι τομέας που χρειάζεται αυτοματοποίηση καθώς είναι διαδικασία που σε άλλες περιπτώσεις απαιτεί χρόνο και ειδίκευση [26]. Πλήθος μελετών έχουν χρησιμοποιήσει AI αλγόριθμους για διαδικασίες ανίχνευσης και τμηματοποίησης δεδομένων από NCCT (non-contrast CT), CTA (CT αγγειογραφία), CTP (CT Perfusion) και MRI, MRA (Magnetic Resonance Angiography) και PWI (Perfusion-Weighted MRI) όπως φαίνεται στον *Πίνακα 10*.

**Πίνακας 10: Χρήση ΑΙ για Ανίχνευση και Τμηματοποίηση Απεικονιστικών Εξετάσεων [26]**

| **Αναφορά** | **Εξέταση** | **Μέθοδος ΑΙ** | **Αποτελέσματα** | **Ευαισθησία/**  **Ειδικότητα/**  **ROC-AUC** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Chung et al. [50] | NCCT | CNN | *Ανίχνευση σημείων αυξημένης αγγειακής πυκνότητας στην MCA, βελτιώνοντας τη διάγνωση AIS.  Χρόνος ανάλυσης: 1 λεπτό 30 δευτερόλεπτα.* | 70% / 96% /0.85 |
| Kuang et al. [51] | NCCT | ML | *Ποσοτικοποίηση βαθμολογίας ASPECT με διχοτόμηση μέσω ML, αξιοποιώντας diffusion-weighted MRI ως ground truth.* | 80% / 97.8% / 0.78 |
| Barreira et al. [52] | CTA | AI (Viz.ai) | *Ανίχνευση LVO με χρήση εμπορικού AI μοντέλου σε 875 ασθενείς.* | 92%/ 75%  accuracy = 88% |
| Sheth et al. [53] | CTA/CTP | CNN | *Ταξινόμηση έμφρακτου και LVO μέσω CNN, αξιοποιώντας CTA εικόνες και συμμετρία εγκεφάλου για εκτίμηση έκβασης και πιθανοτήτων σε 179 ασθενείς.* | - /- / 0.88 |
| Huang et al. [54] | MRI (PWI) | SVM | *Τμηματοποίηση διασωζόμενου ιστού μέσω ανάλυσης σετ δεδομένων CBF και ADC σε διάφορα στάδια απόφραξης της MCA.* | - / - / 88-97%  30min μέχρι πλήρη απόφραξη MCA |
| ISLES Challenge [55] | MRI (Multimodal) | RF-ML | *Σύγκριση AI τεχνικών για τμηματοποίηση βλαβών σε εγκεφαλικό, αξιολογώντας πολυκεντρικά δεδομένα.* | - /- /- Dice scores = 0.82 & 0.59 |

### 3.3.4 Πρόβλεψη και Πρόγνωση Εγκεφαλικού Επεισοδίου

Η πρόβλεψη της έκβασης και της πρόγνωσης του εγκεφαλικού επεισοδίου έχει μελετηθεί εκτενώς μέσω μοντέλων τεχνητής νοημοσύνης που βασίζονται σε MRI και CT. Αυτά τα μοντέλα επιτρέπουν την εκτίμηση της εξέλιξης της ισχαιμικής βλάβης, των πιθανών επιπλοκών, καθώς και της κλινικής αποκατάστασης. Στους *Πίνακες 11 έως 14* παρουσιάζονται οι πιο σημαντικές μελέτες, μαζί με τις αντίστοιχες μεθόδους και τους δείκτες αξιολόγησης, όπως ευαισθησία, ειδικότητα και AUC, όπου υπάρχουν.

**Πίνακας 11: Πρόβλεψη Εξέλιξης Ιστών (Μοντέλα MRI) [26]**

| **Αναφορά** | **Μέθοδος** | **Αποτελέσματα** | **Δείκτης Αξιολόγησης** |
| --- | --- | --- | --- |
| Wu et al. [56] | GLM | Πρόβλεψη περιοχών ισχαιμίας (κατεστραμμένος vs. μη κατεστραμμένος ιστός) DWI & PWI | Sensitivity= 66%  Specificty = 84% |
| Nielsen et al. [57] | CNN | Πρόβλεψη τελικού όγκου έμφρακτου με MRI & βιοδείκτες | AUC = 0.88 |

**Πίνακας 12: Πρόβλεψη Ιστικών Αποτελεσμάτων (Μοντέλα CT) [26]**

| **Αναφορά** | **Μέθοδος** | **Αποτελέσματα** | **Δείκτης Αξιολόγησης** |
| --- | --- | --- | --- |
| Kidwell et al. [58] | Voxel-based Regression | Πρόβλεψη ιστών που θα εξελιχθούν σε έμφρακτο | CT = 80% ακρίβεια |
| Kemmling et al. [59] | GLM | Πρόβλεψη τελικού όγκου εμφράγματος μετά από θρομβεκτομή | AUC = 0.85 |

**Πίνακας 13: Πρόβλεψη Επιπλοκών Εγκεφαλικού [26]**

| **Αναφορά** | **Εξέταση** | **Μέθοδος** | **Αποτελέσματα** | **Δείκτης Αξιολόγησης** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Dhar et al. [60] | CT | Random Forest | Πρόβλεψη εγκεφαλικού οιδήματος από τα επίπεδα όγκου του Εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF) | Ισχυρή συσχέτιση με μείωση CSF & μέγεθος εμφράγματος |
| Yu et al. [61] | PWI & GRE | Kernel Spectral Regression | Πρόβλεψη αιμορραγικής μετατροπής ενός AIS μετά από επαναιμάτωση. | Ακρίβεια = 84% |

**Πίνακας 14: Πρόβλεψη Κλινικής Έκβασης [26]**

| **Αναφορά** | **Μεθοδολογία** | **Αποτελέσματα** | **Δείκτης Αξιολόγησης** |
| --- | --- | --- | --- |
| Tang et al. [62] | Logistic Regression ML | Πρόβλεψη ανάρρωσης (modified Rankin scale - mRS ημέρα 7 & 90) | AUC = 0.863 |
| Rehme et al. [63] | SVM | DWI & fMRI για ταξινόμηση ασθενών ΑΕΕ με κινητικές δυσκολίες άκρων | Ακρίβεια = 88% |

## ***3.4 Κινητές Μονάδες Εγκεφαλικού Επεισοδίου (Mobile Stroke Units -MSUs) σε Point-of-Care (PoC) διάγνωση ΑΕΕ***

Οι κλασικές μέθοδοι απεικόνισης CT και MRI, είναι καθιερωμένα εργαλεία για τη διάγνωση του ΑΕΕ, όμως η αποκλειστική τους χρήση σε νοσοκομειακά περιβάλλοντα περιορίζει την αποτελεσματικότητά τους στην πρωτοβάθμια περίθαλψη. Οι Κινητές Μονάδες Εγκεφαλικού (MSUs) δημιουργήθηκαν για να καλύψουν αυτό το κενό. Διευκολύνουν τη διαλογή, παρέχοντας διαγνωστικές δυνατότητες, όπως οι απεικονιστικές εξετάσεις, και άμεση χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας πριν από τη μεταφορά του ασθενούς στο νοσοκομείο. Είναι εξοπλισμένες με αξονικό τομογράφο (CT), δυνατότητες τηλεϊατρικής και παρέχουν PoC εργαστηριακές εξετάσεις, μειώνοντας σημαντικά το χρόνο μεταξύ της έναρξης ενός ΑΕΕ και της θεραπείας αυτού [19]. Καθώς η τεχνητή νοημοσύνη (ΑΙ) και η μηχανική μάθηση (ML) εξελίσσονται, η ενσωμάτωσή τους στις MSUs βελτιώνει περαιτέρω τις δυνατότητές τους, βελτιστοποιώντας την κατανομή πόρων και επεκτείνοντας την πρόσβαση στη διάγνωση εγκεφαλικού σε απομακρυσμένες περιοχές [19].

### 3.4.1 Πλεονεκτήματα των MSUs στην απεικονιστική διάγνωση του ΑΕΕ

Η αξιοποίηση των MSUs έχει οδηγήσει σε κρίσιμες εξελίξεις στην προνοσοκομειακή απεικονιστική διάγνωση του ΑΕΕ, αντιμετωπίζοντας αρκετούς περιορισμούς της συμβατικής φροντίδας μέσω ασθενοφόρων.

#### CT Απεικόνιση για Άμεση Ταξινόμηση Εγκεφαλικού

Οι MSUs μειώνουν τους χρόνους διάγνωσης παρέχοντας CT εξετάσεις νωρίτερα στον ασθενή, επιτρέποντας τον άμεσο διαχωρισμό μεταξύ ισχαιμικού και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι παραδοσιακές διαγνώσεις εντός ασθενοφόρων κατά τη διακομιδή βασίζονται σε κλινικές κλίμακες συμπτωμάτων όπως η FAST και η RACE. Σε αντίθεση με αυτές οι MSUs προσφέρουν μεγαλύτερη ακρίβεια και ειδικότητα στην προνοσοκομειακή διάγνωση [19].

#### CT Αγγειογραφία (CTA) για Ανίχνευση Απόφραξης Μεγάλων Αγγείων (LVO)

Εκτός από την απλή αξονική τομογραφία, οι MSUs χρησιμοποιούν και CT αγγειογραφία (CTA), επιτρέποντας την απεικόνιση των εγκεφαλικών αγγείων σε πραγματικό χρόνο. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την αναγνώριση αποφράξεων μεγάλων αγγείων (LVOs) και κρίσιμης σημασίας για την έγκαιρη διαλογή ασθενών για θρομβεκτομή. Οι MSUs επιταχύνουν τον εντοπισμό LVOs, εξασφαλίζοντας έγκαιρη διακομιδή των ασθενών στα εξειδικευμένα κέντρα [19].

#### Τηλεϊατρική για Απομακρυσμένη Νευρολογική Αξιολόγηση

Οι MSUs αξιοποιούν την τηλεϊατρική ώστε να επιτρέψουν τη συνεργασία του MSU προσωπικού με εξειδικευμένους νευρολόγους εξ αποστάσεως επιτρέποντας άμεση συμβουλευτική παρέμβαση και ανάλυση των απεικονιστικών εξετάσεων από ειδικούς. Αυτή η τεχνολογία μειώνει τη διαγνωστική ασάφεια και βελτιώνει τις αποφάσεις θεραπείας, ιδιαίτερα σε απομακρυσμένες περιοχές. Επιπλέον ερευνάται και η χρήση ΑΙ εφαρμογών στην τηλεϊατρική που θα μπορούν να βελτιώσουν την αναγνώριση εγκεφαλικού μέσω ανάλυσης λόγου και κινήσεων του προσώπου [19].

#### Αξιοποίηση MSUs για Διάγνωση με Βιοδείκτες

Εκτός της απεικόνισης, οι MSUs αποτελούν βασικό εργαλείο στη διερεύνηση βιοδεικτών για την έγκαιρη διάγνωση εγκεφαλικού. Αρχικές μελέτες σε MSUs έχουν δείξει ότι πρωτεΐνες όπως η GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) είναι αξιόπιστοι δείκτες για την ανίχνευση εγκεφαλικής αιμορραγίας και για την διαφοροποίηση ανάμεσα σε Ισχαιμικό (AIS), Αιμορραγικό (HS) AEE και mimics (SMs) αυτών [19]. Μέσω των MSUs προσφέρεται η δυνατότητα συλλογής και ανάλυσης δεδομένων βιοδεικτών, μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη του εγκεφαλικού επεισοδίου, υποστηρίζοντας έτσι την ανάπτυξη μοντέλων διάγνωσης και πρόβλεψης με αξιοποίηση μεθόδων μηχανικής μάθησης (ML). Όπως θα δούμε στα επόμενα κεφάλαια, η αξιοποίηση βιοδεικτών και μεθόδων μηχανικής μάθησης (ML) μπορεί να προσφέρει συμπληρωματική διάγνωση μαζί με τις απεικονιστικές εξετάσεις [19].

### 3.4.2 Ενσωμάτωση της Μηχανικής Μάθησης (ML) στην Απεικόνιση των MSUs

Η μηχανική μάθηση (Machine Learning, ML) βελτιώνει τις διαγνωστικές δυνατότητες των MSUs με τις εξής εφαρμογές:

#### AI για Αυτόματη Ανάλυση Εγκεφαλικών Απεικονίσεων

Μοντέλα Deep Learning (DL) όπως τα Artificial Neural Networks (ANNs), εκπαιδευμένα σε μεγάλα σύνολα δεδομένων, επιτρέπουν την αυτόματη ανίχνευση ισχαιμίας και αιμορραγιών στις CT απεικονίσεις των MSUs[19]. Έχουν επιδείξει υψηλή ακρίβεια στην ανίχνευση ισχαιμικών έμφρακτων και ενδοκρανιακών αιμορραγιών. Με την ενσωμάτωση αυτών των μοντέλων στις MSUs, οι αξονικές τομογραφίες μπορούν να αναλυθούν πιο γρήγορα, επισημαίνοντας ανωμαλίες και παρέχοντας προκαταρκτικές διαγνωστικές πληροφορίες στο πλήρωμα της κινητής μονάδας σε πραγματικό χρόνο [19].

#### Χρήση ML για την βελτιστοποίηση της διαχείρισης των MSUs

Η αποτελεσματική διαχείριση και κατανομή των MSUs στα περιστατικά είναι κρίσιμη καθώς υπάρχει χαμηλή διαθεσιμότητας τέτοιων μονάδων. Το υψηλό κόστος απόκτησης και συντήρησης καθώς και η ανάγκη για ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό για την χρήση τους, καθιστά τις MSUs πολύτιμο διαγνωστικό εξοπλισμό και την αποδοτική τους διαχείριση απαραίτητη [19]. Η χρήση ΑΙ στην διαχείριση των MSUs βελτιώνει την κατανομή πόρων και την ανταπόκριση των MSUs ομάδων, προβλέποντας τη σοβαρότητα των περιστατικών εγκεφαλικών επεισοδίων και κατευθύνοντας τις MSUs όπου υπάρχει μεγαλύτερη ανάγκη [19].

#### Ανακατασκευή Εικόνας φορητού MRI υποβοηθούμενη από ΑΙ

Ενώ οι MSU χρησιμοποιούν κυρίως αξονική τομογραφία (CT), οι πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα των MRI έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη και χρήση χαμηλού πεδίου φορητών MRI μονάδων (Low-Field Mobile MRI) οι οποίες είναι ελαφρύτερες με μειωμένο ηλεκτρικό φορτίο [19]. Οι αλγόριθμοι ML βελτιώνουν την ανάλυση εικόνας και μειώνουν τον θόρυβο, καθιστώντας τις φορητές συσκευές MRI πιο βιώσιμες για προνοσοκομειακή διάγνωση εγκεφαλικού επεισοδίου. Αν και δεν χρησιμοποιείται ακόμη ευρέως στις MSUs, η μελλοντική ενσωμάτωση της ενισχυμένης με ML MRI θα μπορούσε να επεκτείνει τις δυνατότητες κινητής διάγνωσης πέρα από την CT [19].

#### Προγνωστική μοντελοποίηση για υποστήριξη αποφάσεων θεραπείας

Τα μοντέλα ML που εκπαιδεύονται με προνοσοκομειακά σετ δεδομένων εγκεφαλικού επεισοδίου μπορούν να βοηθήσουν τις ομάδες MSU στην έγκαιρη διάγνωση και στην παροχή κατάλληλης θεραπείας. Αυτά τα μοντέλα ενσωματώνουν ευρήματα απεικόνισης, κλινικές αξιολογήσεις και δεδομένα βιοδεικτών για τη βελτίωση της λήψης τελικών και ολοκληρωμένων αποφάσεων αλλά και την ανάπτυξη στρατηγικών διαλογής ώστε να επισπευσθεί η παροχή θεραπείας [19].

### 3.4.3 Διεύρυνση της Διάγνωσης πέρα από τα MSUs

Παρόλο που οι MSUs προσφέρουν προηγμένη διάγνωση, η γεωγραφική τους κάλυψη είναι περιορισμένη. Νέες τεχνολογίες ΑΙ και φορητές PoC συσκευές προσφέρουν λύσεις για επέκταση αυτών των διαγνωστικών δυνατοτήτων.

#### Φορητές Διαγνωστικές Συσκευές

Για την παροχή διαγνωστικών δυνατοτήτων αντίστοιχων των MSUs αλλά σε συμβατικά ασθενοφόρα έχουν αναπτυχθεί φορητές CT συσκευές και νευροδιαγνωστικά εργαλεία όπως ο διακρανιακός υπέρηχος Doppler (TCD) και η φασματομετρία εγγύς υπερύρθου (NIRS). H χρήση ΑΙ για την αξιολόγηση των απεικονιστικών εξετάσεων μπορεί να ενισχύσει τη χρήση φορητών συσκευών στο συμβατικό περιβάλλον των κλασσικών ασθενοφόρων [19].

#### Λύσεις σε άλλους διαγνωστικούς τομείς

Τα μοντέλα επεξεργασίας φυσικής γλώσσας (NLP) βελτιώνουν την αναγνώριση εγκεφαλικού επεισοδίου κατά τις κλήσεις έκτακτης ανάγκης αναλύοντας μοτίβα ομιλίας και από τις περιγραφές του καλούντος, βελτιώνοντας τις διαδικασίες διαλογής [19].

Φορετοί βιοαισθητήρες που ανιχνεύουν φυσιολογικές αλλαγές σε πραγματικό χρόνο θα μπορούσαν να εντοπίσουν αλλαγές που σχετίζονται με την έναρξη εγκεφαλικού επεισοδίου αποκτώντας συμπληρωματική διαγνωστική αξία. Οι αλγόριθμοι ML ερμηνεύουν τα δεδομένα αισθητήρων για να εντοπίσουν δείκτες εγκεφαλικού επεισοδίου με υψηλή ευαισθησία, επιτρέποντας ενδεχομένως την έγκαιρη ανίχνευση ακόμη και σε περιοχές χωρίς MSUs [19].

# **4. Διάγνωση Εγκεφαλικού Επεισοδίου με Βιοδείκτες**

## ***4.1 Γενικά***

Ο όρος «βιοδείκτης» προέρχεται από τη σύνθεση των λέξεων «βιολογικός» και «δείκτης» και αναφέρεται σε έναν αντικειμενικό δείκτη της βιολογικής κατάστασης ενός οργανισμού [64]. Οι βιοδείκτες μπορούν να σηματοδοτήσουν την εμφάνιση μιας ιατρικής πάθησης πριν από την εκδήλωση των συμπτωμάτων της.

Αποτελούν ένα ισχυρό εργαλείο στη διάγνωση του εγκεφαλικού επεισοδίου, προσφέροντας μοριακές και κυτταρικές πληροφορίες και διαγνωστικά μπορούν να αξιοποιηθούν συμπληρωματικά με τις απεικονιστικές τεχνικές. Αποτελούν μια ευρεία κατηγορία μοριακών και κυτταρικών δεικτών, οι οποίοι προσφέρουν αντικειμενικές ενδείξεις για τη φυσιολογική και παθολογική κατάσταση του ασθενούς και μπορούν να ανιχνευθούν στην περιφερική κυκλοφορία του αίματος μετά από ισχαιμικό ή αιμορραγικό επεισόδιο. Τέτοιοι βιοδείκτες μπορούν να προέρχονται από νευρογλοιακά κύτταρα, νευρωνικά κύτταρα, κύτταρα καρδιακού μυός (καρδιομυοκύτταρα), κύτταρα αιμοφόρων αγγείων (μυοκύτταρα), γενικές φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, πρωτεΐνες κυτταροσκελετού, αιμοστατικές πρωτεΐνες, λιπίδια, μεταβολικές πρωτεΐνες και άλλα κύτταρα [65]. Στους βιοδείκτες που έχουν εξεταστεί στη βιβλιογραφία συγκαταλέγονται γονίδια, αντισώματα, ένζυμα, πρωτεΐνες, μεταβολίτες, πεπτίδια, ορμόνες και miRNAs.

Η προσθήκη αυτών των πληροφοριών στην κλινική αξιολόγηση βελτιώνει τη διαγνωστική προσέγγιση, ιδίως στις προνοσοκομειακές συνθήκες, όπου οι απεικονιστικές μέθοδοι, όπως η αξονική τομογραφία, μπορεί να μην είναι άμεσα διαθέσιμες. Η πλειονότητα των υφιστάμενων εργαλείων διαλογής για το εγκεφαλικό επεισόδιο βασίζεται στην αξιολόγηση των κλινικών συμπτωμάτων των ασθενών και των δημογραφικών παραγόντων κινδύνου [66]. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση έχει περιορισμούς, καθώς ασθενείς που δεν εμφανίζουν τυπικά συμπτώματα ή θεωρούνται χαμηλού κινδύνου, όπως παιδιά και νεαροί ενήλικες, ενδέχεται να μην αναγνωρίζονται αξιόπιστα και εγκαίρως. Συνεπώς, απαιτούνται εναλλακτικές μέθοδοι για την ανίχνευση πιθανών περιστατικών εγκεφαλικού, οι οποίες δεν βασίζονται αποκλειστικά σε αυτά τα κριτήρια ταξινόμησης [66].

Ο εγκέφαλος είναι ένας πολύπλοκος ιστός που περιλαμβάνει διαφορετικά μοναδικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων διαφόρων νευρώνων και νευρογλοιακών κυττάρων, καθώς και εξωκυτταρικές μήτρες [66]. Επομένως σε περίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου όπου πολλοί νευρωνικοί ιστοί έχουν υποστεί βλάβη, αναμένεται άμεση απελευθέρωση βιοδεικτών από το του ΚΝΣ ή/και αγγειακών βιοδεικτών στο περιφερικό αίμα [66]. Εάν τέτοιοι βιοδείκτες μετρηθούν αξιόπιστα στα δείγματα περιφερικού αίματος, τότε θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για ταξινόμηση ενός ΑΕΕ αλλά και για διαλογή. Η χρήση υγρών βιοψιών (Liquid Biopsies, LB), μέσω της ανάλυσης βιολογικών υγρών όπως αίμα, πλάσμα, ορός, εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) και σάλιο, έχει κεντρίσει το επιστημονικό ενδιαφέρον λόγω της μη επεμβατικής προσέγγισης και της δυνατότητας ανίχνευσης βιοδεικτών σε πραγματικό χρόνο [16].

Οι βιοδείκτες του εγκεφαλικού επεισοδίου μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με τον μηχανισμό δράσης και τη διαγνωστική χρησιμότητά τους. Μεταξύ των σημαντικότερων υποψήφιων βιοδεικτών, οι νευρογλοιακοί βιοδείκτες, όπως το GFAP, συμβάλλουν στη διαφοροποίηση μεταξύ ισχαιμικού και αιμορραγικού εγκεφαλικού. Οι πρωτεϊνικοί βιοδείκτες, όπως S100B, συνδέονται με νευροφλεγμονώδεις μηχανισμούς, ενώ τα νευροïνίδια (NFL) αποτελούν δείκτες εκτεταμένης νευρωνικής βλάβης. Μοριακοί και γονιδιακοί δείκτες όπως τα miRNA, τα οποία ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων και επηρεάζουν μηχανισμούς ισχαιμίας, καθώς και οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs), που σχετίζονται με τη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB), είναι επίσης σημαντικοί μοριακοί δείκτες για τη διάγνωση και την πρόγνωση εγκεφαλικών επεισοδίων. Παράλληλα, φλεγμονώδεις δείκτες, όπως IL-6 και TNF-α, υποδεικνύουν νευροφλεγμονώδεις διεργασίες, ενώ οι CRP και άλλοι δείκτες φλεγμονής έχουν συνδεθεί με τον κίνδυνο δευτερογενών εγκεφαλικών επεισοδίων [16].

Παρόλο που η έρευνα έχει αναδείξει αξιόλογα αποτελέσματα από πληθώρα βιοδεικτών, κανένας μεμονωμένος βιοδείκτης δεν είναι ακόμη εγκεκριμένος από τον FDA για αποκλειστική χρήση στη διάγνωση εγκεφαλικού επεισοδίου [16]. Ωστόσο, οι νεότερες προσεγγίσεις επικεντρώνονται στη χρήση πολλαπλών βιοδεικτών (biomarker panels) για τη βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας, αξιοποίηση μηχανικής μάθησης για την προσπέλαση, μοντελοποίηση και αξιολόγηση ακόμη μεγαλύτερου πλήθους δεικτών καθώς και στη δημιουργία τεχνολογιών Point-of-Care (POCT), οι οποίες θα μπορούσαν να επιτρέψουν άμεση ανίχνευση σε επείγουσες συνθήκες στο προνοσοκομειακό περιβάλλον.

## ***4.2 Αξιολόγηση της Διαγνωστικής Επίδοσης Βιοδεικτών***

Η αξιοποίηση των βιοδεικτών στη διάγνωση του εγκεφαλικού επεισοδίου απαιτεί λεπτομερή αξιολόγηση της διαγνωστικής τους επίδοσης με βάση κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα. Για να είναι ένας βιοδείκτης κλινικά χρήσιμος, δεν αρκεί απλώς να ανιχνεύει μια παθολογική κατάσταση – πρέπει να παρουσιάζει διαχρονική αξιοπιστία, με συνεπή αποτελέσματα σε διαφορετικά χρονικά σημεία εντός της ίδιας πληθυσμιακής ομάδας. Η διαγνωστική και προγνωστική ισχύς του καθορίζει την αξία του στην έγκαιρη διάγνωση, καθώς η ικανότητά του να σηματοδοτεί την έναρξη της νόσου πριν την εκδήλωση συμπτωμάτων μπορεί να βελτιώσει τη λήψη κλινικών αποφάσεων και την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Εξίσου σημαντική είναι η δυνατότητα κλινικής εφαρμογής, δηλαδή η ευκολία ανίχνευσής του σε βιολογικά υγρά όπως το πλάσμα, ο ορός και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF), χωρίς να απαιτεί περίπλοκες ή δαπανηρές διαδικασίες για τη λήψη και επεξεργασία των μετρήσεων. Οι μετρήσεις ευαισθησίας, ειδικότητας και της περιοχής κάτω από την καμπύλη (ROC-AUC), καθορίζουν την ικανότητα κάθε βιοδείκτη στη διάκριση μεταξύ ισχαιμικών και αιμορραγικών ΑΕΕ, προσδιορίζοντας τη συνολική διαγνωστική του αξία.

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα (*Πίνακας 15*) και στην επόμενη ενότητα, προέρχονται από βιβλιογραφικές μελέτες και συγκεντρώνουν συγκριτικά στοιχεία για επιλεγμένους βιοδείκτες, με έμφαση στη διαγνωστική τους ακρίβεια, τις μεθόδους μέτρησης και τον τύπο βιολογικού υγρού που χρησιμοποιείται.

Συγκεκριμένα οι μελέτες που ακολουθούν εξετάζουν δείγματα ολικού αίματος, ορού και πλάσματος:

* Ο ορός αίματος λαμβάνεται μετά από πήξη αυτού, δεν περιέχει ινωδογόνο και άλλους παράγοντες πήξης, μειώνοντας την παρεμβολή από αντιπηκτικά και προσφέροντας σταθερές συνθήκες για ανάλυση πρωτεϊνικών βιοδεικτών. Ωστόσο, απαιτεί 30-60 λεπτά αναμονής πριν από τον διαχωρισμό.
* Το πλάσμα αίματος προκύπτει από προσθήκη αντιπηκτικών μετά τη συλλογή και διατηρεί τους παράγοντες πήξης, προσφέροντας υψηλότερη απόδοση δείγματος και άμεση ανάλυση, ενώ αντανακλά πιο άμεσα τις φυσιολογικές αλληλεπιδράσεις, καθιστώντας το προτιμότερο για τη μελέτη δυναμικών βιοδεικτών.
* Το ολικό αίμα περιέχει όλα τα συστατικά του αίματος, ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια, που μπορούν να επηρεάσουν την ευαισθησία των δοκιμών και να οδηγήσουν σε μεταβλητότητα στα αποτελέσματα, αλλά είναι ταχύτερο στην επεξεργασία, καθώς δεν απαιτεί φυγοκέντρηση, καθιστώντας το χρήσιμο για ταχεία διάγνωση σε επείγοντα περιστατικά.

Η επιλογή του υγρού λήψης δειγμάτων εξαρτάται από τις ιδιότητες του βιοδείκτη, τη μεθοδολογία της ανάλυσης και την κλινική εφαρμογή, καθώς οι διαφορές στη σύνθεση επηρεάζουν την ευαισθησία, την επαναληψιμότητα και τη διαγνωστική αξία στις προσεγγίσεις υγρής βιοψίας. Η συγκριτική αξιολόγηση των βιοδεικτών αποτελεί το θεμέλιο για περαιτέρω αναλύσεις σε προηγμένα διαγνωστικά εργαλεία, όπως αλγορίθμους μηχανικής μάθησης (ML) και τεχνολογίες Point-of-Care (PoC).

**Πίνακας 15: Διαγνωστική Επίδοση Βιοδεικτών**

| ***Biomarker*** | ***Biomarker function/source*** | ***Ts & source*** | ***Stroke & sample types*** | ***AUC*** | ***Sensitivity*** | ***Specificity*** | ***Ref.*** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| GFAP | GFAP: Αυξημένη συγκέντρωση σε ICH NT-BNP: Μειωμένη σε ICH Μετρήσεις : ELISA-SiMoA  *Derivation cohort: 73 ασθενείς Validation cohort:154 ασθενείς* | <6h  Πλάσμα | IS-ICH | 0.803  (Val.) | 0.594 | 0.902 | [67] |
| NT-BNP | » | 0.679 (Val.) | 0.774 | 0.467 |
| GFAP &  NT-BNP | » | 0.781(Der.) | 0.387 | 1.000 |
| GFAP | GFAP: » UCH-L1: Αυξημένη συγκέντρωση σε IS χωρίς όμως ιδιαίτερη κλινική αξία Μετρήσεις μέσω: ELISA  *Δείγμα: 251 ασθενείς* | <4h,<6h  Ορός | ICH-IS&SMs | 0.866 | 0.750 | 0.840 | [68] |
| UCH-L1 | » | 0.590 | 0.730 | 0.450 |
| GFAP &  UCH-L1 | » | 0.873 | 0.860 | 0.730 |
| NfL | Επίπεδα πλάσματος των NfL & Tau, πρωτεϊνών νευροϊνιδίων, μετρημένα μέσω Digital ELISA.  *IS:14 ασθενείς, NC:33 υγιείς* | <12h Πλάσμα | IS-NC | 0.880 | 0.929 | 0.849 | [69] |
| Tau | » | 0.690 | 0.857 | 0.546 |
| NfL & Tau | » | 0.810 | 0.714 | 0.879 |
| ADMA, SDMA, pregnenolone sulfate & adenosine | Κυκλοφορούντες Μεταβολίτες.  *Replication sample(N=500): IS=289, SM=211* | <24h Ορός | IS-SMs | 0.90 | 0.886 | 0.727 | [70] |
| PLXDC2, STK3, ANTXR2, KIF1B, CD163, CTSZ, PDK4, GRAP, MAL, ID3 | Επίπεδα έκφρασης 10 γονιδίων σε ολικό αίμα ασθενών IS: 7 αυξημένα, 3 μειωμένα.    *IS=36, SM=14* | <24h Ολικό αίμα | IS-SMs | 0.980 | - | - | [71] |

*Glial fibrillary acidic protein (GFAP), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-BNP), ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1), neurofilament light chain (NfL), Tau protein (Tau), asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA), pregnenolone sulfate, adenosine, plexin domain-containing protein 2 (PLXDC2), serine/threonine kinase 3 (STK3), anthrax toxin receptor 2 (ANTXR2), kinesin family member 1B (KIF1B), CD163 molecule (CD163), cathepsin Z (CTSZ), pyruvate dehydrogenase kinase 4 (PDK4), Ischemic Stroke (IS), Normal Control group (NC), Intracerebral Hemorrhage (ICH) , Area Under Curve (AUC) , enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).*

#### GFAP και NT-proBNP

Η πρωτεΐνη GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) και το πεπτίδιο NT-proBNP (N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide) είναι βιοδείκτες αίματος που ξεχώρισαν για την κλινική αξία τους ανάμεσα από τους δείκτες που διερευνήθηκαν στην μελέτη των Han et al. [67].

Η GFAP είναι μια ενδιάμεση νηματοειδής πρωτεΐνη που βρίσκεται στα αστροκύτταρα. Απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος μετά από βλάβη αστροκυττάρων, η οποία συμβαίνει γρήγορα σε αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (HS) λόγω νέκρωσης, αλλά για το ισχαιμικό (IS) απελευθερώνεται 48-98 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων [67]. Αυτό εξηγεί γιατί τα επίπεδα της GFAP είναι σημαντικά υψηλότερα στο HS σε σχέση με το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (IS).

Το NT-proBNP πεπτίδιο είναι ένας καρδιακός βιοδείκτης που σχετίζεται με καρδιαγγειακό στρες και την καρδιακή ανεπάρκεια [67]. Τα επίπεδά του αυξάνονται στο ισχαιμικό εγκεφαλικό, ιδιαίτερα στον καρδιοεμβολικό τύπο [72]. Αντίθετα, οι ασθενείς με HS εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα NT-proBNP, γεγονός που το καθιστά χρήσιμο για τη διαφοροποίηση μεταξύ των δύο υποτύπων [73].

Η μελέτη ανέλυσε δείγματα αίματος από ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο εντός έξι ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν ότι:

* Τα επίπεδα GFAP (>703 pg/mL) ήταν σημαντικά υψηλότερα στο HS από το IS (διάμεση τιμή 2171 έναντι 213,8 pg/mL, p < 0,001), υποδεικνύοντας ταχεία αστροκυτταρική βλάβη σε HS.
* Οι συγκεντρώσεις NT-proBNP ήταν χαμηλότερες στο HS σε σύγκριση με το IS (διάμεση τιμή 44,2 έναντι 312 pg/ml, p < 0,001).
* Ο συνδυασμός GFAP και NT-proBNP βελτίωσε την ειδικότητα στην ανίχνευση HS (έως και 100% PPV στο σετ επικύρωσης), μειώνοντας τον κίνδυνο εσφαλμένης ταξινόμησης.

Η μελέτη ενισχύει τη διαγνωστική αξία των GFAP και NT-proBNP στη διάκριση των υποτύπων εγκεφαλικού επεισοδίου κοντά στην έναρξη των συμπτωμάτων, όπου η άμεση παρέμβαση είναι κρίσιμη. Επιπλέον, δείχνει ότι αστροκυτταρικοί και καρδιακοί βιοδείκτες έχουν μεγαλύτερη προγνωστική αξία στην πρώιμη ταξινόμηση εγκεφαλικών επεισοδίων από ό,τι γενικοί φλεγμονώδεις δείκτες(NF-L, copeptin, και NLR) [67].

#### GFAP και UCH-L1

Η μελέτη του Luger et al. [68] αξιολόγησε την GFAP πρωτεΐνη και την UCH-L1 για τη διάκριση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (ICH) από το ισχαιμικό εγκεφαλικό (IS) σε συνολικά 251 ασθενείς (ICH = 64, IS = 171, SMs = 16). Για τη μέτρηση των επιπέδων των βιοδεικτών έγινε δειγματοληψία τόσο προνοσοκομειακά όσο και εντός νοσοκομείου.

* Η ROC ανάλυση επιβεβαίωσε την υψηλή διαγνωστική ακρίβεια του GFAP βιοδείκτη (AUC = 0.866, p < 0.001), επιβεβαιώνοντας την αξία του για την ανίχνευση ICH.
* Η UCH-L1 παρουσίασε χαμηλή διαγνωστική ακρίβεια (AUC = 0.590, p = 0.033), γεγονός που την καθιστά λιγότερο αξιόπιστη για τη διάκριση υποτύπων εγκεφαλικού.
* Ο συνδυασμός GFAP και UCH-L1 βελτίωσε οριακά τη διαφοροποίηση (AUC = 0.873) αλλά δεν υπερείχε σημαντικά σε σχέση με το GFAP μόνο, επιβεβαιώνοντας την περιορισμένη κλινική χρησιμότητα της UCH-L1.

#### NfL και Digital ELISA

Η υψηλής ευαισθησίας ψηφιακή τεχνική ELISA επιτρέπει την ανίχνευση εξαιρετικά χαμηλών συγκεντρώσεων (σε επίπεδα pico-γραμμαρίων) εγκεφαλικών πρωτεϊνών, ξεπερνώντας τους περιορισμούς των συμβατικών ανοσοπροσδιορισμών (immunoassays) στη διάγνωση πρώιμου εγκεφαλικού επεισοδίου. Η μελέτη των O’Connell et al. [69] αξιολόγησε τις πρωτεΐνες NfL (neurofilament light chain) και Tau σε δείγματα πλάσματος ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό (IS), όπου η NfL παρουσίασε ανώτερη διαγνωστική απόδοση (92.9% ευαισθησία, 84.9% ειδικότητα) συγκριτικά με την Tau (85.7% ευαισθησία, 54.6% ειδικότητα). Επιπλέον, η NfL και η Tau συσχετίστηκαν με τον όγκο του εγκεφαλικού έμφρακτου, υποδηλώνοντας τη χρησιμότητά τους ως βιοδείκτης στην αξιολόγηση της σοβαρότητας νευρωνικών βλαβών, αλλά η Tau είχε πιο περιορισμένη διαγνωστική απόδοση.

Επιπλέον, η ψηφιακή ELISA ξεπέρασε κατά πολύ τη συμβατική ELISA, η οποία απέτυχε να ανιχνεύσει NfL και Tau στα περισσότερα δείγματα λόγω υψηλότερων ορίων ανίχνευσης. Αυτό υποδηλώνει ότι προηγούμενες μελέτες με συμβατική ELISA ενδέχεται να έχουν υποτιμήσει τη διαγνωστική αξία των κυκλοφορούντων εγκεφαλικών πρωτεϊνών. Για παράδειγμα, η μελέτη των Han et al. [67] που χρησιμοποίησε συμβατική ELISA κατέληξε ότι η NfL, μαζί με άλλους βιοδείκτες, δεν είχαν κλινική αξία.

Σε σύγκριση με τον πρωτεϊνικό βιοδείκτη GFAP, ο οποίος διαχωρίζει αποτελεσματικά το ισχαιμικό από το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ο βιοδείκτης της NfL επικεντρώνεται στη σοβαρότητα νευρωνικής βλάβης, προσφέροντας συμπληρωματικές διαγνωστικές πληροφορίες.

#### Μεταβολίτες

Η μελέτη των Tiedt et al. [70] αξιολόγησε τη χρήση κυκλοφορούντων μεταβολιτών για τη διάκριση ισχαιμικού εγκεφαλικού (IS) από mimics (SMs) εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Εντοπίστηκαν και αξιολογήθηκαν συνολικά τέσσερις μεταβολίτες: ADMA, SDMA, θειική πρεγνενολόνη και αδενοσίνη με AUC = 0.90 (σε επαναληπτικό σετ 500 ασθενών), ξεπερνώντας τη multimodal CT (AUC = 0.80) στην ταξινόμηση εγκεφαλικών επεισοδίων.

Η θειική πρεγνενολόνη συσχετίστηκε με τον όγκο του έμφρακτου, ενώ οι ADMA και SDMA μπορεί να επηρεάσουν την αγγειακή λειτουργία μέσω αναστολής της συνθάσης νιτρικού οξειδίου (NOS). Η χαμηλότερη τιμή αδενοσίνης σε ασθενείς με IS υποδηλώνει εξασθενημένους νευροπροστατευτικούς μηχανισμούς [70].

Σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες που αξιολόγησαν πρωτεϊνικούς βιοδείκτες όπως GFAP και NT-proBNP, αυτή η προσέγγιση επικεντρώνεται στη μεταβολική διαφοροποίηση IS από SMs.

#### Διαφορική Έκφραση Γονιδίων

Οι μεταβολές στην έκφραση γονιδίων για τη διάκριση οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού (AIS) από mimics (SMs) μέσω ανάλυσης RNA σε ολικό αίμα ήταν το αντικείμενο της μελέτης των O’Connell et al. [71].

Δέκα γονίδια εμφάνισαν αυξημένη έκφραση σε ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα, ενώ είχαν μειωμένη έκφραση σε λεμφοκύτταρα, αντανακλώντας ανοσολογικές μεταβολές που προκαλεί το εγκεφαλικό. Ανάλυση παραγόντων έδειξε ότι πάνω από 50% της συνολικής μεταβολής στην έκφραση των γονιδίων οφείλεται στη διαφοροποίηση των λευκοκυττάρων, υποδηλώνοντας ότι αυτά λειτουργούν κυρίως ως δείκτες ανοσολογικών αλλαγών παρά ως άμεσοι παθολογικοί παράγοντες [71].

Σε σύγκριση με GFAP, NT-proBNP και NfL, που επικεντρώνονται σε αστροκυτταρική ή νευρωνική βλάβη, αυτή η προσέγγιση εστιάζει στις ανοσολογικές αποκρίσεις που επάγει το εγκεφαλικό, διευρύνοντας τις εφαρμογές βιοδεικτών στην πρώιμη ταξινόμηση εγκεφαλικών επεισοδίων.

## ***4.3 Αξιοποίηση Μηχανικής Μάθησης (ML) με Βιοδείκτες***

Η μηχανική μάθηση (ML) έχει αρχίσει να χρησιμοποιείται επιτυχώς στην εύρεση βιοδεικτών που σχετίζονται με το εγκεφαλικό επεισόδιο, επιτρέποντας ανάλυση μεγάλου όγκου δεδομένων και βελτιώνοντας την ακρίβεια ταξινόμησης των εγκεφαλικών επεισοδίων. Οι παραδοσιακές προσεγγίσεις βασίζονται σε προκαθορισμένα στατιστικά μοντέλα, τα οποία συχνά δυσκολεύονται να χειριστούν την πολυπλοκότητα και την ετερογένεια των βιολογικών δεικτών που σχετίζονται με το εγκεφαλικό επεισόδιο. Με την μηχανική μάθηση μπορούμε να αναπτύξουμε υπολογιστικούς αλγορίθμους για την αναγνώριση προβλέψιμων χαρακτηριστικών, τη βελτιστοποίηση της ταξινόμησης και τη βελτίωση των διαγνωστικών μοντέλων [21], [74].

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η αξιοποίηση μηχανικής μάθησης (ML) μπορεί να ενισχύσει τη διάγνωση εγκεφαλικών επεισοδίων μέσω ανάλυσης έκφρασης γονιδίων και κυκλοφορούντων microRNA καθώς και της επιλογής ανοσολογικών βιοδεικτών βοηθώντας στην επιλογή χαρακτηριστικών [21], [75], [76]. Τα μοντέλα ML, όπως οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (SVM), τα τυχαία δάση (RF) και τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (ANN), αυξάνουν την ευαισθησία και την εξειδίκευση, υπερβαίνοντας τις παραδοσιακές μεθόδους απεικόνισης [77], [78], [79].

Η επικύρωση των σετ δεδομένων είναι κρίσιμο βήμα για τη διασφάλιση της αξιοπιστίας και γενικευσιμότητας των ML μοντέλων για το εγκεφαλικό επεισόδιο [75], [76], [77]. Στις μελέτες που επιλέχθηκαν, χρησιμοποιούνται μέθοδοι διασταυρούμενης επικύρωσης (cross-validation), εξωτερικής επικύρωσης (external validation) και ανεξάρτητων δοκιμαστικών συνόλων δεδομένων για τη βελτίωση της επιλογής βιοδεικτών και της ακρίβειας στην ταξινόμηση [21], [74], [79]. Μερικές μελέτες αξιοποίησαν δεκαπλώς διασταυρούμενη επικύρωση (ten-fold-cross-validation) για την αξιολόγηση της σταθερότητας μοντέλων που βασίζονται σε microRNA, εξασφαλίζοντας ότι η προβλεπτική τους απόδοση παρέμενε σταθερή σε διάφορα υποσύνολα ασθενών [21], [77]. Παράλληλα, ενσωματώθηκαν σετ εξωτερικής επικύρωσης σε μελέτες RNA-βιοδεικτών και ανοσολογικών δεικτών, επιβεβαιώνοντας την επαναληψιμότητα και ακρίβεια πέρα από τα αρχικά σετ δεδομένων [75], [76]. Η αποφυγή χρήσης του ίδιου σετ δεδομένων – όπου αυτό είναι δυνατό – για εκπαίδευση και επικύρωση, μειώνει τους κίνδυνους υπερπροσαρμογής (overfitting) [74], [80].

Μέσω της ενσωμάτωσης επικύρωσης πολλαπλών ομάδων (multi-cohort validation), οι ερευνητές βελτιώνουν την κλινική εφαρμοσιμότητα των ML-βιοδεικτών, μειώνοντας την προκατάληψη του μοντέλου και βελτιώνοντας την διαγνωστική αξιοπιστία [79], [81]. Τα δεδομένα που συνοψίζονται στον *Πίνακα 16* υπογραμμίζουν την ανάγκη αυστηρών δοκιμών στην έρευνα βιοδεικτών εγκεφαλικού, ώστε τα μοντέλα ML να μπορούν να εφαρμοστούν αποτελεσματικά σε πραγματικές κλινικές συνθήκες [75], [76], [78].

**Πίνακας 16: Διαγνωστική Επίδοση Βιοδεικτών με χρήση ML**

| ***Biomarker*** | ***Biomarker function/source*** | ***Ts & source -***  ***methods*** | ***ML*** | ***Stroke types*** | ***AUC*** | ***Sensitivity*** | ***Specificity*** | ***Ref.*** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| RNA panel  [CKAP4,BCL6,TLR8] | Blood derived Immuno-cell markers.(RNA isolated from peripheral blood).  *ICH=64, IS=59, HTN=60, NC=50.*  *Με τιμές πίνακα από:* Training/Validation/Test sets **avg** | <48h  whole blood  WGCNA/  RT-PCR/ Immune-  CellAI/  Western Blot | GNB | ICH-HTN | 0.930 | 0.813 | 1.000 | [75] |
| ICH-NC | 0.950 | 0.844 | 0.960 |
| ICH-IS | 0.820 | 0.750 | 0.797 |
| 17 probes from peptide micro-arrays  [*(Παράρτημα:Εικόνα 1)*](#_Παράρτημα) | Circulating antibodies in peptide microarrays  [limited same-set cross-validation]  *SM=20, IS=19, HS=17* | <12h whole blood  peptide array/R | RF | Stroke-SMs | 0.940 | 0.917 | 0.900 | [74] |
| ICH | 0.940 | 0.882 | 0.871 |
| ICH-IS | 0.950 | 0.933 | 0.900 |
| hsa-miR\*-148a + has-miR-342-3p | Grouped Circulating microRNAs  [10-fold cross-validation at training set]  *IS=50, NC=50* | <72h  whole blood  TRI-zol regeant/ Mir-x/ QRT-PCR | ANN | IS-NC | 0.871 | 0.786 | 0.750 | [21] |
| RF | » | 0.768 | 0.823 | 0.706 |
| XGBoost | » | 0.865 | 0.706 | 0.882 |
| SVM | » | 0.910 | 0.789 | 0.867 |
| hsa-miR-148a + has-miR-342-3p + has-miR-19a | ANN | » | 0.948 | 0.833 | 0.938 |
| RF | » | 0.854 | 0.882 | 0.823 |
| XGBoost | » | 0.877 | 0.823 | 0.882 |
| SVM | » | 0.958 | 0.937 | 0.889 |
| hsa-miR-148a + has-miR-342-3p + has-miR-19a + has-miR-320d | ANN | » | 0.882 | 0.800 | 0.789 |
| RF | » | 0.888 | 0.941 | 0.823 |
| XGBoost | » | 0.874 | 0.706 | 0.882 |
| SVM | » | 0.941 | 0.929 | 0.800 |
| Cell Counts: Red blood cells,  Platelets,  neutrophils,  lymphocytes,  monocytes, eosinophils, basophils | Circulating cell counts -CBC + diff  -NLR Models with 7 cell populations  *Test set= 69 :*  *SM=29, Stroke=40* | <24h whole blood  R s/w | ANN | Stroke-SMs | 0.780 | 0.575 | 0.897 | [81] |
| FCER1G | Blood derived biomarker associated with CE recurrence.  ([**GSE58294**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE58294)) & *validation cohort [qRT-PCR σε 98 δείγματα]* | <3h,<5h, <24h whole blood  WGCNA/  Limma/  qRT-PCR/  CIBER-SORT/  R | LASSO,  RF (identification only) | CE (IS)-NC | 0.943 | - | - | [82] |
| CE(IS)-LAA | 0.844 | - | - |
| CE(IS)- non-CE(IS) | 0.859 | - | - |
| F5 | Coagulation Genes: F5 has been correlated with thrombosis and IS.  WAS encodes WASP family proteins and participates in acting network assembly.  *qPCR-(*[***GSE58294***](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE58294)*) [NC=23,CE=69]* | <3h,<5h, <24h whole blood  limma/ WCGNA/ miRWalk/  Cytospace/qPCR | RF | IS-NC | 0.955 | - | - | [79] |
| WAS | IS-NC | 0.909 | - | - |
| hsa mir 122,  hsa mir 99b,  hsa mir 339,  hsa mir 145,  hsa mir 3130 1 | Differentially expressed miRNAs (DEMs). Blood derived. 5 DEMs grouped  ([**GSE55937**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE55937))  [five-fold cross validation]  *IS=24, NC=24* | - whole blood  RMA/  TargetScan | Logistic Regression | IS-NC | 0.859 | - | - | [77] |
| TNFSF10, ID1, PAQR8, OSR2, PDK4, PEX11B, TNIP1, FFAR2,  and JUN | Differentially expressed genes:  9 blood derived inflammation-related DEGs  [validation cohort]  *NC=15, IS=34,CH=16* | -  whole blood  limma in R/  WCGNA/ qRT-PCR | LASSO | IS-ALL | 0.933 | - | - | [76] |
| CH-ALL | 0.733 | - | - |
| SESN3,HBQ1 PROS1,RFX2,  CD248,ARL4, SERF2,TMEM25,RASGRP1,ALG5,  SEP15, DNMT1,  PSMA4, ZNF146,  OGT, ANKRD10, SNRPA1,MTSS1,CSMD1 | 19 NAD+ metabolism-related markers.   Blood derived. ([**GSE22255**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE22255)) *[validation cohort]*  *IS-20, NC=20* | - whole blood  limma, WCGNA | LASSO | IS-NC | 0.733 | - | - | [78] |
| APP, THBS1, F13A1, SRC, PPBP, VCL | six IS platelet-related biomarkers[PADGs]  *training set:* ([GSE16561](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE16561) , [GSE22255](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE22255))  *external validation :* ([GSE202709](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE202709)) | <12h on admission  whole blood | LASSO  WCGNA/ limma &R | IS-NC | 0.92 | - | - | [83] |
| ID3, MBTPS1, NOG, SFXN2, BMX,SLC22A1 | 6 network central DEGs  Blood derived biomarkers  *[limited same-set cross-validation] 3 study-data*  *Stroke=82, NC=66* | <3h  whole blood  WCGNA/ KNN/  RMA/ PBMC/  limma | SVM (identification only) | IS-NC | Non-comparable predictive model with accuracy of **0.8207** | | | [80] |

*Area under the curve (AUC) , Intracerebral hemorrhage (ICH), Cerebral Hemorrhage (CH), Hypertension group(HTN), Normal Control group (NC), Ischemic stroke group (IS), cardioembolic stroke (CE), least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) ,random forest (RF) ,Coagulative Genes(CGs), Support Vector Machine Learning algorithm (SVM) , nicotinamide adenine dinucleotide (NAD+), Stroke mimics (SMs), artificial neural networks (ANN), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), blood count with differential (CBC + diff ), [Limma, WGCNA, miRWalk, Cytospace]: Gene expression analysis and network-based biomarker selection, [qPCR, TRI-zol reagent, Mir-x, QRT-PCR]: RNA extraction and validation, [TruSeq, NEBNext, RNA library preparation]: High-throughput sequencing for transcriptomic profiling, [DeSeq2-R, ImmuneCellAI, Western Blot]: Differential gene expression analysis and immune profiling,[KNN, RMA, PBMC]: Machine learning models and peripheral blood mononuclear cell (PBMC) analysis**.*

#### RNA Panel για Διάγνωση CH

Στη μελέτη των Bai et al. [75] βρέθηκαν βιοδείκτες RNA που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα για την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (ICH), χρησιμοποιώντας αλληλούχιση (sequencing) RNA και μηχανική μάθηση. Αναλύοντας 233 δείγματα αίματος, εντόπισαν 519 miRNAs και 131 lncRNAs με σημαντικές μεταβολές στην ICH, όπου οι οδοί ανοσοαπόκρισης διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο. Ένα RNA πάνελ τριών γονιδίων (**CKAP4, BCL6, TLR8**) έδειξε ισχυρή διαγνωστική απόδοση, επιτυγχάνοντας AUCs 0.93, 0.95 και 0.82 για τη διάκριση της ICH από υπέρταση (HTN), από υγιή άτομα (NCs) και από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (IS). Η ανάλυση έδειξε ότι το πάνελ σχετίζεται με την παθογένεση της ICH.

Για τη βελτιστοποίηση της επιλογής βιοδεικτών και για την ανάπτυξη του διαγνωστικού αλγορίθμου, εφαρμόστηκαν διάφορα μοντέλα ML, όπως LASSO, SVM-RFE, XGBoost και Boruta, με τη Gaussian Naïve Bayes (GNB) να αποδίδει την υψηλότερη ακρίβεια ταξινόμησης στην διαγνωστική μέθοδο.

#### Κυκλοφορούντα miRNAs

Οι Zhao et al. [21] αξιολόγησαν τα **microRNAs** ως ελάχιστα επεμβατικούς βιοδείκτες για τη διάγνωση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (IS), συνδυάζοντας ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο (qRT-PCR) με μεθόδους μηχανικής μάθησης. Η μελέτη ανέλυσε δείγματα αίματος από 50 ασθενείς με IS και 50 υγιή άτομα, εντοπίζοντας αυξημένη έκφραση των miR-19a, miR-148a, miR-320d και miR-342-3p σε περιπτώσεις εγκεφαλικού επεισοδίου. Μεταξύ αυτών, τα miR-148a και miR-342-3p εμφάνισαν την υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια, με AUCs 0.872 και 0.844 αντίστοιχα [21].

Για τη βελτιστοποίηση της επιλογής βιοδεικτών και την ανάπτυξη διαγνωστικής μεθόδου, εφαρμόστηκαν αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης, όπως τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (ANN), τυχαία δάση (RF), extreme gradient boosting (XGBoost) και διανύσματα μηχανών (SVM). Έγινε 10-fold cross-validation στο σετ εκπαίδευσης και μετά αξιολόγηση στο validation set. Ο συνδυασμός των miR-148a, miR-342-3p και miR-19a παρουσίασε την καλύτερη απόδοση υπό SVM, επιτυγχάνοντας **AUC = 0.958**, sensitivity = 0.937 και specificity = 0.889, αποδεικνύοντας την αποτελεσματικότητά του για την ανίχνευση ισχαιμικού εγκεφαλικού (IS).

#### Βιοδείκτης FCER1G για διάγνωση Καρδιοεμβολικού Εγκεφαλικού(CE)

Οι Hu et al. [82] εντόπισαν το FCER1G ως νέο αιματολογικό βιοδείκτη που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα για το καρδιοεμβολικό εγκεφαλικό (CE), αξιοποιώντας ανάλυση γονιδιακής έκφρασης και τεχνικές μηχανικής μάθησης (ML). Η μελέτη ανέλυσε δημόσια διαθέσιμα σύνολα δεδομένων από τη βιβλιοθήκη Gene Expression Omnibus (GEO), εφαρμόζοντας ανάλυση δικτύου συνεκφραζόμενων γονιδίων (WGCNA) και αλγόριθμους ML για την ανάδειξη πιθανών διαγνωστικών βιοδεικτών.

Μέσω των τυχαίων δασών (RF) και της LASSO παλινδρόμησης, το FCER1G αναδείχθηκε ως βασικός υποψήφιος βιοδείκτης, παρουσιάζοντας υψηλή διαγνωστική ακρίβεια. Η επικύρωση σε ανεξάρτητα σύνολα δεδομένων επιβεβαίωσε τη σημαντική διαφορική έκφρασή του σε ασθενείς καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού (CE), με AUCs 0.9722 και 0.9689 στα σύνολα εκπαίδευσης και επικύρωσης, αντίστοιχα. Επιπλέον, η επικύρωση πραγματοποιήθηκε μέσω qRT-PCR σε αποκλειστικά κλινικά δείγματα 98 ασθενών, όπου το FCER1G παρουσίασε **AUC 0.9431** κατά τη σύγκριση ασθενών CE με υγιή άτομα. Η μελέτη δεν χρησιμοποίησε ML για κάποιον διαγνωστικό αλγόριθμο. Περαιτέρω ανάλυση ανέδειξε τον ρόλο του FCER1G στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού, ιδιαίτερα στη δραστηριότητα των μονοκυττάρων/μακροφάγων και τις φλεγμονώδεις οδούς.

#### Κυκλοφορούντα κύτταρα

Οι O’Connell et al. [81] διερεύνησαν τη χρήση μηχανικής μάθησης (ML) για την ανίχνευση εγκεφαλικού κατά τη διαλογή σε τμήμα επειγόντων περιστατικών, αναλύοντας διακριτικές αλλαγές στις μετρήσεις κυκλοφορούντων αιμοσφαιρίων. Η μελέτη εξέτασε ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια, ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα σε δείγματα εισαγωγής από 160 ασθενείς με εγκεφαλικό και 116 ασθενείς με συμπτώματα παρόμοια με εγκεφαλικό (SMs), αναπτύσσοντας ένα συνδυαστικό μοντέλο τεχνητού νευρωνικού δικτύου για ταξινόμηση.

Παρόλο που οι μεμονωμένες μετρήσεις κυττάρων παρουσίασαν μέτριες διαφορές μεταξύ ασθενών με εγκεφαλικό και των SMs, η ML ανάλυση βελτίωσε σημαντικά την διαγνωστική ακρίβεια. Το συνδυαστικό νευρωνικό δίκτυο πέτυχε AUC = 0.78 στο σύνολο ελέγχου, ξεπερνώντας παραδοσιακές κλίμακες εγκεφαλικού, όπως την Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS) και τη National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Η ανάλυση της καμπύλης ROC-AUC (AUC=0.78) επιβεβαίωσε την ικανότητα του ως εργαλείο διαλογής. Η μελέτη κατέδειξε τη μελλοντική δυνατότητα ενσωμάτωσης αιματολογικών δεδομένων από αναλύσεις μηχανικής μάθησης, σε αυτοματοποιημένα συστήματα ειδοποίησης εγκεφαλικού που βασίζονται σε ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία [81].

#### Κυκλοφορούντα αντισώματα σε μικροσυστοιχίες πεπτιδίων

Η μελέτη O’Connell et al. [74] παρουσιάζει υψηλά επίπεδα διαγνωστικής ακρίβειας, όσον αφορά τη διάκριση μεταξύ ασθενών με εγκεφαλικό επεισόδιο και απομιμήσεων αυτού(SMs). Σε δείγμα με 19 ασθενείς ισχαιμικού εγκεφαλικού, 17 με αιμορραγικό και 20 mimics, το πάνελ 17 πεπτιδικών δεικτών – που επιλέχθηκαν και αξιολογήθηκαν με random forest αλγόριθμο – πέτυχε AUC = 0.940, ευαισθησία 91.7% και ειδικότητα 90.0% στη διάκριση εγκεφαλικού (IS) από mimics (SMs), ενώ για ανίχνευση αιμορραγικού (HS) είχε AUC = 0.940, ευαισθησία 88.2% και ειδικότητα 87.1%. Στην διάκριση δειγμάτων ICH με IS απέδωσε AUC = 0.950, ευαισθησία 93.3%, ειδικότητα 90.0%, καταδεικνύοντας υψηλή ακρίβεια. Οι αλλαγές στα κυκλοφορούντα αντισώματα μπορούν να αξιοποιηθούν διαγνωστικά, ενώ η χρονική επιλογή για λήψη δειγμάτων (<12h) καθιστά τα δεδομένα της μελέτης χρήσιμα για εφαρμογές στη διαλογή ασθενών.

#### DEGs σχετιζόμενα με Φλεγμονή

Οι Ren et al. [76] ανέπτυξαν ένα διαγνωστικό μοντέλο για το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (IS), βασισμένο σε εννέα γονίδια που σχετίζονται με φλεγμονή, ενσωματώνοντας ανάλυση γονιδιακής έκφρασης και τεχνικές μηχανικής μάθησης (ML). Η μελέτη ανέλυσε δημόσια διαθέσιμα σύνολα δεδομένων από τη βιβλιοθήκη Gene Expression Omnibus (GEO) και εντόπισε 831 διαφορικά εκφραζόμενα γονίδια (DEGs) μεταξύ ασθενών με IS και υγιών ατόμων. Από αυτά, 54 DEGs είχαν σημαντική συσχέτιση με φλεγμονώδεις δείκτες, ενώ επιλέχθηκαν εννέα βασικά γονίδια: TNFSF10, ID1, PAQR8, OSR2, PDK4, PEX11B, TNIP1, FFAR2 και JUN για διαγνωστική μοντελοποίηση μέσω LASSO παλινδρόμησης.

Το τελικό μοντέλο – χωρίς να αξιοποιεί ML μετά τη διαδικασία εύρεσης των **DEGs** – έδειξε υψηλή διαγνωστική ακρίβεια για το IS (**AUC = 0.933**), ξεπερνώντας μεμονωμένους γονιδιακούς δείκτες. Η επικύρωση του συνδυαστικού μοντέλου σε ανεξάρτητα σύνολα δεδομένων επιβεβαίωσε την ειδικότητα του για το IS, αν και η διάκριση του από την εγκεφαλική αιμορραγία (CH) είχε χαμηλότερη διαγνωστική ακρίβεια (AUC = 0.733), η οποία δεν ήταν ανώτερη από οποιοδήποτε μεμονωμένο γονίδιο. Επιπλέον, η διαγνωστική βαθμολογία συσχετίστηκε με τα επίπεδα ανοσοκυττάρων, παρουσιάζοντας μείωση λεμφοκυττάρων και αύξηση σε μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα σε ασθενείς ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, επιβεβαιώνοντας τη σχέση του μοντέλου με τις ανοσολογικές αποκρίσεις [76].

#### PADGS (Γονίδια σχετιζόμενα με Αιμοπετάλια)

Η μελέτη Geng et al. [83] επικεντρώνεται στην αναγνώριση και επικύρωση αιμοπεταλιακών διαγνωστικών δεικτών για το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (IS), αξιοποιώντας μηχανική μάθηση (ML). Οι βασικοί βιοδείκτες που εντοπίστηκαν περιλαμβάνουν γονίδια σχετικά με αιμοπετάλια (**PADGS**) : APP, THBS1, F13A1, SRC, PPBP και VCL, τα οποίοι χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία ενός μοντέλου πρόγνωσης κινδύνου. Το μοντέλο διάγνωσης πέτυχε AUC = 0.841 στην ομάδα GSE16561 και AUC = 0.791 στην ομάδα GSE22255, επιδεικνύοντας υψηλή διαγνωστική ακρίβεια. Η **εξωτερική επικύρωση** με δεδομένα από την ομάδα GSE202709 έδειξε **AUC = 0.917**, επιβεβαιώνοντας την αξιοπιστία του μοντέλου. Σε σύγκριση με μεμονωμένους δείκτες, οι τιμές AUC αυτών ήταν χαμηλότερες: SRC (AUC = 0.828), VCL (AUC = 0.809), THBS1 (AUC = 0.713), F13A1 (AUC = 0.704), PPBP (AUC = 0.578) (*Πίνακας 16*) [83].

#### Υπόλοιποι Βιοδείκτες

Παρόλο που κάποια από τα υπόλοιπα μοντέλα δεν πέτυχαν τη μέγιστη προβλεπτική ακρίβεια, εξακολουθούν να προσφέρουν πολύτιμες γνώσεις σχετικά με την παθοφυσιολογία και ταξινόμηση των εγκεφαλικών επεισοδίων.

Το γονίδιο F5 που σχετίζεται με την πήξη του αίματος έδειξε ισχυρή συσχέτιση με την ανίχνευση του ισχαιμικού εγκεφαλικού (IS), επιτυγχάνοντας AUC = 0.955 [79]. Αντίστοιχα, το γονίδιο WAS, που εμπλέκεται στη ρύθμιση του κυτταροσκελετού, σημείωσε AUC = 0.909, ενισχύοντας τον πιθανό του ρόλο στους μηχανισμούς εγκεφαλικού που σχετίζονται με θρόμβωση [79]. Και τα δύο είχαν ανιχνευτεί με χρήση μηχανικής μάθησης και αξιολογήθηκαν με qPCR σε δείγμα της βιβλιοθήκης GEO ([**GSE58294**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE58294), CE=69, NC=23).

Ένα πάνελ διαφοροποιημένα εκφραζόμενων microRNAs (hsa-miR-122, hsa-miR-99b, hsa-miR-339, hsa-miR-145, hsa-miR-3130-1) παρουσίασε AUC = 0.859 μέσω λογιστικής παλινδρόμησης, υποδεικνύοντας τη χρησιμότητά τους στην ταξινόμηση του IS [77]. Παρότι η μελέτη των Wei et al. [77] χρησιμοποιεί βιοπληροφορική και στατιστική ανάλυση, η ενσωμάτωση της λογιστικής παλινδρόμησης, της διασταυρούμενης επικύρωσης και της προβλεπτικής μοντελοποίησης την καθιστά μέρος της μεθοδολογίας μηχανικής μάθησης.

Επιπλέον, οι δείκτες μεταβολισμού NAD+ (SESN3, HBQ1, PROS1, RFX2, κ.λπ.) πέτυχαν AUC = 0.733, υποδηλώνοντας έναν μεταβολικό παράγοντα στην παθολογία του εγκεφαλικού, αλλά το μικρό σύνολο δοκιμής επιβάλει περαιτέρω επικύρωση [78]. Η μελέτη χρησιμοποιεί τεχνικές μηχανικής μάθησης (ML), όπως WGCNA και LASSO παλινδρόμησης, για την επιλογή χαρακτηριστικών και ταξινόμηση. Επιπλέον, ενσωματώνει ssGSEA(Single-sample Gene Set Enrichment Analysis) και διασταυρούμενη επικύρωση για τη βελτιστοποίηση προβλεπτικών μοντέλων, ενώ το διαγνωστικό μοντέλο των 19 γονιδίων μεταβολισμού NAD+ ενισχύει περαιτέρω την ML προσέγγιση της μελέτης.

Τέλος, ένα δικτυακό πάνελ έξι DEGs (ID3, MBTPS1, NOG, SFXN2, BMX, SLC22A1) αναλύθηκε μέσω υποστηρικτικών μηχανών (SVM), επιτυγχάνοντας προβλεπτική ακρίβεια 0.8207, αν και η συγκρισιμότητά του με άλλα μοντέλα παραμένει περιορισμένη ενώ τα αποτελέσματα προέκυψαν από cross-validation μέσα στο ίδιο σετ [80]. Η μελέτη ενσωματώνει αλγόριθμους μηχανικής μάθησης (SVM, γενετική βελτιστοποίηση), διασταυρούμενη επικύρωση, ανάλυση δικτύου και επιλογή χαρακτηριστικών για τη βελτίωση της ανακάλυψης βιοδεικτών εγκεφαλικού επεισοδίου και της ταξινόμησής τους.

## ***4.4 Βιοδείκτες σε εφαρμογές Point-of-Care(PoC)***

Οι τεχνολογίες Point-of-Care (PoC) έχουν αναδειχθεί ως μια καινοτόμος λύση στη διάγνωση εγκεφαλικού επεισοδίου, παρέχοντας άμεση ανίχνευση βιοδεικτών που συμπληρώνει τις παραδοσιακές μεθόδους νευροαπεικόνισης [12]. Δεδομένου ότι η έγκαιρη διάγνωση είναι κρίσιμη στη θεραπεία του εγκεφαλικού, οι PoC συσκευές προσφέρουν έναν αποτελεσματικό τρόπο πρώιμης ταξινόμησης εγκεφαλικών επεισοδίων [12].

Οι κλινικές μελέτες δείχνουν ότι οι PoC τεχνολογίες έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην προνοσοκομειακή διαλογή εγκεφαλικών επεισοδίων, ιδιαίτερα μέσω της ενσωμάτωσής τους σε MSUs και ασθενοφόρα [12], [19]. Η δυνατότητα μέτρησης βιοδεικτών σε πραγματικό χρόνο έχει βελτιώσει περαιτέρω την ταξινόμηση εγκεφαλικών επεισοδίων, διευκολύνοντας τη διάκριση μεταξύ διαφορετικών υποτύπων και μειώνοντας τον κίνδυνο λανθασμένης διάγνωσης [12], [19].

Στις περιπτώσεις ισχαιμικού επεισοδίου όπου χρειάζεται χορήγηση IV-tPA, απαιτούνται βασικές εργαστηριακές εξετάσεις όπως INR (international normalized ratio) και APTT (activated partial thromboplastin time), γενική αίματος (αριθμός αιμοπεταλίων, λευκών και ερυθρών αιμοσφαιρίων) και βιοχημικές αναλύσεις (αιμοσφαιρίνη, γλυκόζη, γ-γλουταμυλτρανσφεράση και παγκρεατική αμυλάση). Συχνά στο νοσοκομειακό περιβάλλον δεν γίνονται όλες και ενδέχεται να χορηγηθεί θρομβολυτική θεραπεία βασισμένη σε διάγνωση με απλές κλίμακες, όπως η NIHSS, πριν ολοκληρωθούν οι εξετάσεις [12]. Σε κάποιες περιπτώσεις αυτή η πρακτική οδηγεί σε λάθος διάγνωση [12]. Επομένως είναι κρίσιμο οι εξετάσεις αυτές ή η διάγνωση με βιοδείκτες να γίνει πριν από την άφιξη στο νοσοκομείο σε MSUs ή με χρήση PoCT συσκευών σε ασθενοφόρα ή και «bedside» στην μονάδα επειγόντων περιστατικών, δηλαδή δίπλα στον ασθενή. Σε μια μελέτη, οι ερευνητές πραγματοποίησαν σύγκριση των αποτελεσμάτων PoCT συσκευών με εκείνα του κεντρικού νοσοκομειακού εργαστηρίου και διαπίστωσαν ότι η χρήση PoCT αντί του κεντρικού εργαστηρίου μείωσε τον χρόνο έναρξης θεραπείας από 84 ± 26 σε 40 ± 24 λεπτά (p < 0.001), ενώ τα αποτελέσματα των περισσότερων εργαστηριακών εξετάσεων (εκτός από APTT και INR) ήταν σχεδόν ταυτόσημα με εκείνα του κλασσικού κλινικού εργαστηρίου [84].

Το εγκεφαλικό επεισόδιο περιλαμβάνει πολύπλοκες βιοχημικές διεργασίες, οδηγώντας σε ένα ευρύ φάσμα πιθανών βιοδεικτών (*Πίνακες 15 & 16*), των οποίων η κλινική αξία εξακολουθεί να διερευνάται. Οι νεότερες εξελίξεις δείχνουν ότι η ενσωμάτωση καινοτόμων βιοδεικτών σε PoCT συσκευές αποτελεί έναν αναδυόμενο ερευνητικό τομέα. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες [12], [64], [85], η χρήση «πολυ-βιοδεικτικών» πάνελ σε PoC συσκευές έχει αρχίσει να δοκιμάζεται, με στόχο τη βελτίωση της ταξινόμησης του εγκεφαλικού και την ακριβέστερη πρόβλεψη της πορείας της νόσου.

Ωστόσο, η πλήρης κλινική εφαρμογή αυτών των τεχνολογιών παραμένει περιορισμένη, καθώς οι περισσότερες εμπορικά διαθέσιμες PoCT συσκευές, που χρησιμοποιούνται αυτή τη στιγμή, επικεντρώνονται σε βασικές βιοχημικές εξετάσεις και στην πήξη του αίματος [12]. Η ενσωμάτωση εξειδικευμένων βιοδεικτών θα μπορούσε να βελτιώσει σημαντικά την ακρίβεια της διάγνωσης, επιτρέποντας εξατομικευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις και ταχύτερη παρέμβαση σε επείγοντα περιστατικά.

### 4.4.1 Καθιερωμένες PoCT συσκευές

Σήμερα κάποιες συσκευές Point-of-Care-Testing χρησιμοποιούνται εκτενώς για την παρακολούθηση πήξης του αίματος, την αξιολόγηση αιμοπεταλίων, τη διάγνωση εγκεφαλικών επεισοδίων και άλλων κρίσιμων καταστάσεων, προσφέροντας άμεσα αποτελέσματα χωρίς την ανάγκη για χρονοβόρες ενδονοσοκομειακές εργαστηριακές αναλύσεις. Η φορητότητα, η ευκολία χρήσης και η δυνατότητα «bedside» εφαρμογών καθιστούν αυτές τις συσκευές ιδιαίτερα χρήσιμες στη βελτίωση της κλινικής λήψης αποφάσεων και στη μείωση του χρόνου θεραπείας.

Μερικές από τις καθιερωμένες και εμπορικά διαθέσιμες συσκευές παρουσιάζονται στον *Πίνακα 17* και αναλύονται παρακάτω.

**Πίνακας 17: Καθιερωμένες PoCT συσκευές [12]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***PoCT*** | ***Περιγραφή*** | ***Εφαρμογή*** | ***Χρήση*** |
| CoaguChek® (Roche) | *Δοκιμαστικές ταινίες με ηλεκτροχημική ανί-χνευση. Βασισμένες σε αμπερομετρικό (ηλε-κτροχημικό) προσδιορισμό του χρόνου PT μετά την ενεργοποίηση της πήξης με ανα-συνδυασμένη θρομβοπλαστίνη. Παρέχει αποτελέσματα εντός 1 λεπτού.* | *Πρόκειται για μια βολική, φορητή και εύχρηστη συσκευή για την παρακολούθηση της από του στόματος αντιπηκτικής θεραπείας. Μπορεί να προσδιορίσει την τιμή INR από μια σταγόνα αίματος.* | Pre/In-hospital |
| i-STAT (Abbott) | *Microfluidics (μικρορευστομηχανική). Παρέχει γρήγορα, αξιόπιστα αποτελέσματα εργαστηριακής ακρίβειας μέσα σε 2 λεπτά.* | *Bedside tests σε αέρια αίματος, ηλεκτρολύτες,* ***μεταβολίτες*** *και πήξη. Προσφέρουν άμεση διάγνωση και βελτιωμένη κλινική ανταπόκριση.* | Pre/In-hospital |
| Mobile Stroke Unit (MSU) | *Απεικόνιση και ποικιλία εξετάσεων αίματος. Η ενσωμάτωση CT και PoCT συσκευών στα ασθενοφόρα επιτρέπει την άμεση έναρξη της θεραπείας IV-tPA επιτόπου.* | *Ομάδα MSU: νοσηλεύτρια, διασώ-στης, τεχνικός επείγουσας ιατρικής και τεχνολόγο CT.*  *PoCT τεστ, που περιλαμβάνουν προφίλ πήξης, γενική αίματος και βιοχημικές αναλύσεις.* | Pre/In-hospital |
| Hemochron® Junior (ITC) | *Οπτική ανίχνευση. Σύστημα μικρο-πήξης με αποτελέσματα μέσα σε λίγα λεπτά.* | *Παρακολούθηση με POCTs των: (1) ACT-LR, (2) ACT, (3) PT,*  *(4) Citrate PT, (5) APTT και*  *(6) Citrate APTT* | Pre/In-hospital |
| PFA-100® (Dade Behring) | *POCT δυναμικής ροής υψηλής διατμητικής δύναμης που αξιολογεί τη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων υπό υψηλή διατμητική τάση, προσομοιώνοντας τον σχηματισμό θρόμβου πλούσιου σε αιμοπετάλια μετά από βλάβη στο τοίχωμα μικρού αγγείου υπό συνθήκες ροής.* | *Ταχεία και αξιόπιστη ταυτοποίηση ασθενών που δεν ανταποκρίνονται στην ασπιρίνη, χωρίς την ανάγκη εξειδικευμένου εργαστηρίου.* | Post-hospital |

*Pre/In-hospital (προ/ενδο-νοσοκομειακά): Βελτιώνει τη διάγνωση του εγκεφαλικού και μειώνει τον χρόνο έως την έναρξη της θεραπείας με IV-tPA.*

*Post-hospital (μετά-νοσοκομειακά): Συμβάλλει στην πρόληψη της υποτροπής δευτερογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου.*

#### CoaguChek® (Roche)

Μια μελέτη του 2023 συνέκρινε το CoaguChek XS με εργαστηριακές μετρήσεις πλάσματος INR, διαπιστώνοντας ότι το 81.3% των τιμών διέφεραν λιγότερο από 0.2 INR μονάδες από τις τιμές αναφοράς, επιβεβαιώνοντας την υψηλή ακρίβεια στην παρακολούθηση της θεραπείας με βαρφαρίνη [86]. Η συγκριτική αξιολόγηση του CoaguChek XS έναντι πρότυπων εργαστηριακών μεθόδων έδειξε εξαιρετική συσχέτιση (R² = 0.93), επιβεβαιώνοντας την αξιοπιστία του στην παρακολούθηση INR [86].

#### i-STAT (Abbott)

Το i-STAT TBI test έλαβε πρόσφατα έγκριση FDA για ταχεία «bedside» αξιολόγηση τραυματικής εγκεφαλικής κάκωσης (TBI), παρέχοντας αποτελέσματα ποιότητας εργαστηρίου σε μόλις 15 λεπτά. Μελέτη στο i-STAT Alinity system έδειξε ότι τα αποτελέσματά του είχαν ισχυρή συσχέτιση (R² > 95%) με εργαστηριακά όργανα, επιβεβαιώνοντας την αξιοπιστία του στις «bedside» διαγνώσεις [87].

#### Mobile Stroke Unit (MSU)

Μια συστηματική ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι MSUs μειώνουν τον χρόνο έναρξης θεραπείας κατά 32.64 λεπτά, βελτιώνοντας σημαντικά τα αποτελέσματα των ασθενών με εγκεφαλικό [88]. Μια άλλη μελέτη που συνέκρινε MSU με συμβατική περίθαλψη έδειξε ότι οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν μέσω MSU είχαν υψηλότερα ποσοστά εξαιρετικής ανάρρωσης (modified Ranking Scale, mRS με score 0 σε 1, σε βάθος 90 ημερών) [89].

#### Hemochron® Junior (ITC)

Μια μελέτη επικύρωσης διαπίστωσε ότι το Hemochron Jr. Signature+ παρέχει ακριβείς μετρήσεις του χρόνου προθρομβίνης (PT) και του ενεργοποιημένου χρόνου πήξης (ACT), με συντελεστές συσχέτισης 0.912 και 0.972, αντίστοιχα [90]. Άλλη μελέτη συνέκρινε το Hemochron Jr. με το ACT Plus, δείχνοντας σταθερότητα στην παρακολούθηση της αντιπηκτικής αγωγής σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις [91].

#### PFA-100® (Dade Behring)

Μελέτη του 2023 αξιολόγησε το PFA-100 σε ασθενείς με διαταραχές πήξης αγνώστου αιτίας, επιβεβαιώνοντας τη χρησιμότητά του στην ανίχνευση τής νόσου von Willebrand (VWD) που συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου [92]. Άλλη έρευνα καθόρισε τιμές αναφοράς για τους χρόνους κλεισίματος PFA-100, επικυρώνοντας την αξιοπιστία του στην αξιολόγηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων που μπορεί να είναι χρήσιμο σε ισχαιμικό εγκεφαλικό για την παρακολούθηση της αντιπηκτικής θεραπείας [93].

### 4.4.2 Νέοι βιοδείκτες σε εφαρμογές PoC

Η έρευνα γύρω από τους βιοδείκτες εγκεφαλικού έχει εξελιχθεί σημαντικά, οδηγώντας στην αξιοποίηση νέων, αλλά λιγότερο διαδεδομένων βιοδεικτών για ακριβέστερη διάγνωση, καλύτερη ταξινόμηση και βελτιωμένη πρόγνωση των εγκεφαλικών επεισοδίων (*Πίνακες 15 και 16*). Σε αντίθεση με τους καθιερωμένους βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται σε τρέχουσες PoCT συσκευές (*Πίνακας 17*), οι νέοι αυτοί δείκτες βασίζονται σε εξελιγμένες τεχνολογίες ανίχνευσης, όπως νανοσωματιδιακά συστήματα, μαγνητοαντιστατικούς και πλασμονικούς βιοαισθητήρες, για την ανίχνευση κρίσιμων βιομοριακών μεταβολών σε εγκεφαλικούς και καρδιοεμβολικούς μηχανισμούς.

Ο *Πίνακας 18* παρουσιάζει καινοτόμους βιοδείκτες, την λειτουργία και την πηγή τους, καθώς και τις μεθόδους ανίχνευσής τους μέσω PoC τεχνολογιών.

**Πίνακας 18: Βιοδείκτες σε εφαρμογές PoC**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Biomarker*** | ***Biomarker function/source*** | ***Ts & source*** | ***PoC*** | ***Ref.*** |
| P-Selectin | *Αυξημένη έκφραση της P-Selectin στο IS.  Μέτρηση επιπέδων στο πλάσμα με quantum dot επισημασμένο αντίσωμα anti P-Selectin.* | <48h  Πλάσμα-Ορός,  NC=12, Stroke=15 | *Ανίχνευση με φθορισμό (20-30 λεπτά για αποτελέσματα). Συγκέντρωση βιοδείκτη σε NC(n=12): 20.17±14.47 pg/ul*  *» IS(n=15): 58.65±10.64 pg/ul* | [94] |
| GFAP | *GFAP: νηματοειδής πρωτεΐνη εντός αστροκυττάρων.*  *Αυξημένη συγκέντρωση σε ICH measured with ELISA* | <6h Πλάσμα,  52 ασθενείς | *Αξιοποίηση ενός microfluidic chip για την εξαγωγή της GFAP από δείγμα αίματος και έναν μαγνητοαντιστατικό (MI) βιοαισθητήρα που χρησιμοποιεί Dynabeads ως μαγνητική ετικέτα για τη σύλληψη των GFAP μορίων. Όριο ανίχνευσης στο αίμα και στο πλάσμα: 1.0 ng/mL (εντός του εύρους των επιπέδων αποκοπής που απαιτούνται για τη διαφορική διάγνωση των υποτύπων εγκεφαλικού).* | [95] |
| MMP-9, NSE, NT-pro BNP | *Επίπεδα έκφρασης 3 βιοδεικτών, αξιολογημένα με SERS based LFIA και επαληθευμένα με ELISA.* | -  Ορός,  12 ασθενείς | *Bimetallic core-shell immunoassay strip.*  *LODs:0.00020 ng mL 1, 0.00016 ng mL 1, and 0.00012 ng mL 1, αντίστοιχα.* | [85] |
| NT-proBNP, S100β | *NT-proBNP: Αύξηση δείχνει σε καρδιοεμβολικό ΑΕΕ. S100β: Πρωτεΐνη εγκεφαλικού ιστού, αυ-ξημένη σε ισχαιμικό ΑΕΕ.* | - Πλάσμα χοίρου ως μέσο βιοδείκτη | *Ανίχνευση μέσω δέσμευσης ενός αντισώματος αναγνώρισης βιομορίων σε Au SPR-chip.*  *Όριο ανίχνευσης:  (LOD) 0.136 ng/mL για S100β,  LOD 0.12 ng/mL για NT-proBNP.* | [64] |

#### PoC εφαρμογή με ανίχνευση P-Selectin

Οι Y. M. Lee *et al.* [94] ανέπτυξαν ένα σύστημα Point-of-Care (PoC) που χρησιμοποιεί αντισώματα επισημασμένα με κβαντικές κουκκίδες(quantum dot) για την ανίχνευση της διαλυτής P-selectin, ενός βιοδείκτη που σχετίζεται με τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και τη θρομβωτική δραστηριότητα σε ΑΕΕ. Σε σύγκριση με τις καθιερωμένες PoC μεθόδους, το σύστημα αυτό προσφέρει υψηλή ευαισθησία, με κατώτερο όριο ανίχνευσης 10 pg/µL, γεγονός που το καθιστά πολλά υποσχόμενο για έγκαιρη διάγνωση εγκεφαλικού επεισοδίου. Ωστόσο, σε αντίθεση με τις ηλεκτροχημικές ή point-of-care συσκευές μικρορευστομηχανικής (microfluidic), η μέθοδος ανίχνευσης της P-selectin στηρίζεται σε φωταύγεια, απαιτώντας κάμερα smartphone υποβοηθούμενη από LED απεικόνιση, κάτι που μπορεί να περιορίσει τη χρήση της σε προνοσοκομειακό περιβάλλον. Η μελέτη έγινε σε ελεγχόμενες εργαστηριακές συνθήκες και δεν είναι ακόμη πλήρως φορητή, όπως οι καθιερωμένες συσκευές βιοχημικών αναλύσεων.

#### PoC εφαρμογή με ανίχνευση GFAP

Στη μελέτη των A. Sayad *et al.* [95] παρουσιάζεται ένας μαγνητοαντιστατικός βιοαισθητήρας μικρορευστομηχανικής (microfluidics) για την ανίχνευση της GFAP στο αίμα, προσφέροντας μια λύση για τη διαφοροποίηση μεταξύ ισχαιμικού και αιμορραγικού εγκεφαλικού. Συγκριτικά με καθιερωμένες PoC συσκευές, το σύστημα προσφέρει υψηλή ευαισθησία με κατώτερο όριο ανίχνευσης 1.0 ng/mL, εντός του κλινικού εύρους διαφοροποίησης εγκεφαλικών επεισοδίων. Η μέθοδος ανίχνευσης της GFAP χρησιμοποιεί μαγνητικά «Dynabeads», απαιτώντας ειδικό βιοαισθητήρα, καθιστώντας τη λιγότερο φορητή από άλλες PoC εφαρμογές. Μελλοντική ενσωμάτωση σε αυτόματα PoC συστήματα και πλατφόρμες με πολυβιοδείκτες θα μπορούσε να ενισχύσει την κλινική της εφαρμοσιμότητα.

#### PoC εφαρμογή με παράλληλη ανίχνευση τριών βιοδεικτών (SERS-LFIA)

Η μελέτη Y. Wang *et al.* [85] παρουσιάζει ένα χρωματομετρικό SERS-based LFIA για την ταυτόχρονη ανίχνευση τριών βιοδεικτών εγκεφαλικού επεισοδίου: MMP-9, NSE και NT-proBNP. Το σύστημα χρησιμοποιεί Raman σκέδαση και βιοαισθητήρα, επιτυγχάνοντας εξαιρετικά χαμηλά όρια ανίχνευσης (0.00020 ng/mL για MMP-9, 0.00016 ng/mL για NSE και 0.00012 ng/mL για NT-proBNP).

Σε σύγκριση με καθιερωμένες PoC τεχνολογίες, προσφέρει υψηλότερη ευαισθησία και ταυτόχρονη ανίχνευση πολλαπλών βιοδεικτών. Ωστόσο, η μέθοδος βασίζεται σε πολύπλοκη νανοσωματιδιακή σύνθεση (Au-Ag πυρήνες) και ανίχνευση με Raman σκέδαση, καθιστώντας τη λιγότερο πρακτική για άμεση κλινική εφαρμογή σε προνοσοκομειακό περιβάλλον.

#### PoC εφαρμογή με ανίχνευση τριών βιοδεικτών (SRP)

Η μελέτη των Harpaz *et al.* [64] παρουσιάζει έναν Surface-plasmon-resonance (SPR) βιοαισθητήρα για την ανίχνευση των βιοδεικτών NT-proBNP και S100β. Χρησιμοποιεί εξειδικευμένο χρυσό chip με δεσμευτικά αντισώματα. Σε αντίθεση με καθιερωμένες PoC τεχνολογίες, το σύστημα SPR προσφέρει υψηλότερη ευαισθησία, επιτυγχάνοντας όρια ανίχνευσης κάτω από 1 ng/mL. Η αναγνώριση βιοδεικτών γίνεται μέσω αλλαγής του διαθλαστικού δείκτη (RI), επιτρέποντας ταχεία διάγνωση του καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού.

# **5. Διάγνωση Εγκεφαλικού Επεισοδίου με EVs**

## ***5.1 Γενικά***

Τα εξωκυτταρικά κυστίδια (EVs) είναι μικρά σωματίδια που απελευθερώνονται από τα κύτταρα και μπορούν να μεταφέρουν διάφορους τύπους μορίων, όπως πρωτεΐνες, λιπίδια και νουκλεϊκά οξέα. Μερικοί τύπου βιοδεικτών που εξετάστηκαν σε προηγούμενα κεφάλαια, όπως miRNAs, πρωτεΐνες, λιπίδια και μεταβολίτες, μπορούν να διατηρηθούν ως φορτίο μέσα στα EVs και να αναλυθούν μετά την εξαγωγή και απομόνωση τους. Τα EVs μπορούν να βρεθούν σε σωματικά υγρά και να αλληλοεπιδράσουν με άλλα κύτταρα, είτε προσκολλώντας στην επιφάνειά τους είτε εισχωρώντας μέσα σε αυτά. Στη συνέχεια, μπορούν να μεταφέρουν τα μόρια τους στα κύτταρα-δέκτες, επηρεάζοντας τις λειτουργίες και τη συμπεριφορά τους [96]. Αποτελούν ενδιαφέροντες υποψήφιους φορείς κυκλοφορούντων βιοδεικτών λόγω της υψηλής σταθερότητάς τους στο αίμα, της ικανότητάς τους να διαπερνούν πληροφορία από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Blood-Brain-Barrier, BBB), της μοναδικότητάς τους ως προς τις επιφανειακές πρωτεΐνες αλλά και το φορτίο τους, καθιστώντας τα ιδιαίτερα σημαντικά για τη διάγνωση και τη θεραπεία του εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός (BBB) αποτελεί μια εξαιρετικά επιλεκτική ημιπερατή δομή που διαχωρίζει το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) από την κυκλοφορία του αίματος, αποτρέποντας την είσοδο ανεπιθύμητων παραγόντων ενώ επιτρέπει τη μεταφορά απαραίτητων θρεπτικών συστατικών. Τα μικροαγγεία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB) αποτελούνται από ενδοθηλιακά κύτταρα (ECs) συνδεδεμένα με σφιχτούς συνδέσμους (Tight Junction, TJ), ενώ τα γειτονικά γλοιακά κύτταρα όπως τα αστροκύτταρα και τα μικρογλοία κύτταρα, συμβάλλουν στη λειτουργία του φραγμού. Όλα αυτά τα στοιχεία, μαζί με τα ολιγοδενδροκύτταρα, τα περικύτταρα (PCs), τα λεία μυϊκά κύτταρα αγγείων, τη βασική μεμβράνη και την εξωκυττάρια μήτρα, συγκροτούν τη νευροαγγειακή μονάδα (Neuro-Vascular Unit, NVU) που παρουσιάζεται στην *Εικόνα 1* [16], [20]. Η επιλεκτική φύση του φραγμού BBB, αν και προστατεύει τον εγκέφαλο από παθογόνα και τοξικούς παράγοντες, περιορίζει την απελευθέρωση βιοδεικτών, με προέλευση το ΚΝΣ, στην κυκλοφορία του αίματος, καθιστώντας δύσκολη την ανίχνευσή τους [11].

**Εικόνα που περιέχει παιδική τέχνη, ζωγραφιά, σκίτσο/σχέδιο

Το περιεχόμενο που δημιουργείται από τεχνολογία AI ενδέχεται να είναι εσφαλμένο.**

**Εικόνα 2:** Η δομή της νευροαγγειακής μονάδας (NVU). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα (ECs) σχηματίζουν τη σωληνοειδή δομή των τριχοειδών αγγείων στον εγκέφαλο και συνδέονται μεταξύ τους μέσω σφιχτών συνδέσμων(Tight Junctions). Τα περικύτταρα (PCs) και οι καταλήξεις των αστροκυττάρων περιβάλλουν την περίμετρο της σωληνοειδούς δομής. Η βασική μεμβράνη, η οποία σχηματίζεται από την εξωκυτταρική μήτρα, περιβάλλει το εξωτερικό τμήμα της σωληνοειδούς δομής. Αυτές οι δομές, μαζί με τους νευρώνες, τα ολιγοδενδροκύτταρα και τη μικρογλοία, συγκροτούν τη νευροαγγειακή μονάδα (NVU) [20].

Τα εξωκυτταρικά κυστίδια (EVs) αποτελούν μια ετερογενή ομάδα σωματιδίων κυτταρικής προέλευσης, περιβάλλονται από μεμβράνη και δεν μπορούν να αναπαραχθούν ανεξάρτητα [97]. Χαρακτηρίζονται βάσει των φυσικών τους ιδιοτήτων, της βιοχημικής τους σύνθεσης και της προέλευσής τους. Διακρίνονται σε διάφορες υποκατηγορίες, δυο εκ των οποίων είναι τα εξωσώματα και τα εκτοσώματα (γνωστά και ως μικροκυστίδια/μικροσωματίδια, MPs) [11]. Τα εξωσώματα αποτελούν τη μικρότερη κατηγορία EVs, διαμέτρου 30-100 nm, και προέρχονται από πολυκυστικά σωμaτίδια (MVB) όταν αυτά ενώνονται με την πλασματική μεμβράνη του αρχικού κυττάρου [97], [98]. Τα εκτοσώματα, τα οποία είναι μεγαλύτερα και ακανόνιστου σχήματος, έχουν μέγεθος 50-1000 nm και σχηματίζονται μέσω εξωτερίκευσης τμήματος της πλασματικής μεμβράνης, είτε κατά την ενεργοποίηση είτε μετά από κυτταρική βλάβη [99]. Επιπλέον, η μεμβράνη των εκτοσωμάτων φέρει ειδικούς δείκτες, όπως φωσφατιδυλοσερίνη (PS), σελεκτίνες, τον παράγοντα ADP-ριβοσυλίωσης 6 (ARF6), CD40, και μέλη της οικογένειας Rho [99]. Οι βιοδραστικές ουσίες που μεταφέρονται από τα EVs, όπως πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα, αντανακλούν τη φυσιολογική κατάσταση των μητρικών κυττάρων [20], ενώ συγκεκριμένα φορτία όπως τα miRNAs, μπορούν να λειτουργήσουν ως ακριβείς διαγνωστικοί βιοδείκτες για το εγκεφαλικό επεισόδιο [100], [101]. Επιπλέον, τα EVs μπορούν να βρεθούν σε αφθονία μέσα σε διάφορα σωματικά υγρά, όπως το αίμα, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF), τα ούρα, το σάλιο, το μητρικό γάλα και το σπέρμα [20].

Κατά τη διάρκεια ενός ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου(IS), η διακοπή της ροής αίματος στο NVU, οδηγεί σε ανεπάρκεια οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών, στερώντας ενέργεια από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και προκαλώντας τη διόγκωση τους. Τελικά διακόπτεται η επικοινωνία μεταξύ τους και με τις απολήξεις των αστροκυττάρων [11]. Σε συνδυασμό με την αποδόμηση της εξωκυτταρικής μήτρας, αυτή η διαδικασία οδηγεί σε απόπτωση κυττάρων της νευροαγγειακής μονάδας (NVU) και σε αποσύνθεση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB) και, τελικά, στη εξέλιξη του ισχαιμίας σε έμφρακτο [102]. Η καταστροφική αλυσιδωτή αντίδραση που ακολουθεί τη διαταραχή του BBB αποτελεί μία σταδιακή διαδικασία αποδόμησης, γεγονός που σημαίνει ότι το πλήθος και το είδος των βιοδεικτών που απελευθερώνονται αλλάζει με την πάροδο του χρόνου [4]. Στην περίπτωση του αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου(HS), ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός ξεκινάει να καταστρέφεται αμέσως μόλις σχηματιστεί το αιμάτωμα. Μετά την διαταραχή του φραγμού, τοξικές ελεύθερες ρίζες, πρωτεΐνες, λιπίδια και microRNA απελευθερώνονται στο αίμα [102]. Οι βιοδραστικές ουσίες που μεταφέρονται μέσω των εξωκυτταρικών κυστιδίων (EVs) μπορούν να φτάσουν στο εσωτερικό των κυττάρων-στόχων και να επηρεάσουν τις βιολογικές τους διεργασίες [11]. **Τα EVs**, τα οποία έχουν χαμηλή ανοσογονικότητα, **μπορούν να διαπεράσουν τον φραγμό BBB** ακόμη και πριν την αποδόμηση του όταν είναι ακόμη ακέραιος [20]. Στην περίπτωση του ισχαιμικού εγκεφαλικού, αυτή η ιδιότητα είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς η αποδόμηση του BBB συμβαίνει πιο αργά σε σχέση με την άμεση ρήξη στο αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Επομένως τα EVs μπορούν να μεταφέρουν πληροφορία για την κατάσταση του NVU πολύ νωρίτερα από άλλους, σχετικούς με το εγκεφαλικό επεισόδιο, βιοδείκτες και τελικά να οδηγήσουν σε συντομότερη διάγνωση.

Για την πλήρη αξιοποίηση των EVs, η σωστή απομόνωση και εξαγωγή τους, είναι απαραίτητη. Οι κλασικές μέθοδοι απομόνωσης EVs από πλάσμα περιλαμβάνουν διαφορική φυγοκέντρηση (υπερφυγοκέντρηση και φυγοκέντρηση με βαθμίδωση πυκνότητας), υπερδιήθηση, χρωματογραφία αποκλεισμού μεγέθους, ανοσοσύνδεση (immunocapture) και καθίζηση πολυμερούς [103]. Μετά την απομόνωση, η συγκέντρωση των EVs, η κατανομή του μεγέθους και το επιφανειακό τους φορτίο μετρούνται συνήθως μέσω ανάλυσης παρακολούθησης νανοσωματιδίων (nanoparticle tracking analysis, NTA), δυναμικής σκέδασης φωτός (dynamic light scattering, DLS) ή αισθητήρων παλμικής αντίστασης (tunable resistive pulse sensing, TRPS), με περαιτέρω επιβεβαίωση μέσω ηλεκτρονικής ή ατομικής μικροσκοπίας. Η ταυτοποίηση των EVs πραγματοποιείται συνήθως με την ανίχνευση δεικτών τετρασπανίνης, όπως CD9, CD63 και CD81, παρά την εγγενή ετερογένεια των εκκρινόμενων EVs [103], [104] . Οι πρόσφατες εξελίξεις στην κυτταρομετρία ροής επιτρέπουν πλέον την ανίχνευση κυστιδίων μεγέθους έως 100 nm με τη χρήση φθορίζουσας επισήμανσης, ενώ οι τεχνικές πρωτεομικής (LC/MS/MS) έχουν εφαρμοστεί για την καταγραφή πρωτεϊνικών προφίλ σε EVs που σχετίζονται με το εγκεφαλικό επεισόδιο [11].

Για την εξαγωγή εξωκυτταρικών κυστιδίων (EVs) από ορό αίματος και εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF), χρησιμοποιούνται συνήθως τεχνικές όπως η υπερφυγοκέντρηση (UC), εμπορικά kit όπως ExoQuick ή Total EV Isolation Reagent (TEI), καθώς και χρωματογραφία μοριακού αποκλεισμού (Size Exclusion Chromatography, SEC) [4]. Η υπερφυγοκέντρηση προσφέρει υψηλή καθαρότητα πρωτεϊνών, αν και έχει χαμηλότερη απόδοση ανάκτησης σωματιδίων, ενώ οι μέθοδοι που βασίζονται σε κιτ εξασφαλίζουν μεγαλύτερη αποδοτικότητα στην εξαγωγή. Στον ορό αίματος, η απομάκρυνση των πρωτεϊνών του πλάσματος (όπως της αλβουμίνης) είναι κρίσιμη για τη διατήρηση της ακεραιότητας των EVs, ενώ στο CSF χρειάζεται απομάκρυνση των κυτταρικών υπολειμμάτων [4].

Οι αναδυόμενες τεχνολογίες μικρορευστομηχανικής (microfluidics), που συνδυάζουν διαδοχικό διαχωρισμό, ταξινόμηση και ανίχνευση μέσω μικρο-τσιπ, αναδεικνύονται ως υποσχόμενες λύσεις για ταχεία Point-of-Care διάγνωση, αξιοποιώντας μικρούς όγκους ολικού αίματος [11]. Παράλληλα, οι πρόσφατες εξελίξεις σε ψηφιακούς προσδιορισμούς (digital assays) και στις τεχνικές απομόνωσης εξωκυτταρικών κυστιδίων (EVs) επιτρέπουν τη γρήγορη και αποδοτική επεξεργασία με ελάχιστο όγκο δείγματος, διευκολύνοντας την ενσωμάτωση των EV βιοδεικτών σε φιλικές προς τον χρήστη διαγνωστικές πλατφόρμες Point-of-Care [4], [105].

Πρόσφατα, η ενσωμάτωση της μηχανικής μάθησης (ML) στη διάγνωση ασθενειών έχει αποτελέσει σημαντικό ορόσημο στην εξέλιξη της υγειονομικής περίθαλψης και εφαρμόζεται όλο και περισσότερο σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο [100]. Οι ML τεχνικές διευκολύνουν την αναγνώριση σημαντικών προτύπων μέσα σε πολύπλοκα βιολογικά δεδομένα, όπως έχει ήδη παρατηρηθεί σε προηγούμενα κεφάλαια. Στην περίπτωση των εξωκυτταρικών κυστιδίων (EVs), επιτρέπουν την ανάλυση μεγάλων συνόλων δεδομένων που σχετίζονται με το φορτίο συγκεκριμένων EVs, όπως γονίδια και επίπεδα έκφρασης miRNA. Συνθέτουν διαγνωστικά μοντέλα με υψηλή ακρίβεια, συμβάλλοντας στην αναγνώριση πολύπλοκων μοτίβων και λεπτών συσχετίσεων που ενδέχεται να μην είναι άμεσα εμφανείς στους ερευνητές.

## ***5.2 Αξιοποίηση των EVs στη Διάγνωση του Εγκεφαλικού Επεισοδίου***

Τα εξωκυτταρικά κυστίδια (EVs) φέρουν ένα μοναδικό μοριακό προφίλ που αντανακλά τα χαρακτηριστικά των κυττάρων από τα οποία προέρχονται. Διάφοροι τύποι κυττάρων του εγκεφάλου και του κυκλοφορικού συστήματος παράγουν EVs που απελευθερώνονται στο αίμα κατά τη διάρκεια του εγκεφαλικού επεισοδίου, συμπεριλαμβανομένων νευρικών κυττάρων, αιμοκυττάρων και αγγειακών κυττάρων, όπως ενδοθηλιακά κύτταρα, αιμοπετάλια, ερυθροκύτταρα, κοκκιοκύτταρα και λευκοκύτταρα. Αν και η απελευθέρωση EVs συμβαίνει καθ’ όλη τη διάρκεια του εγκεφαλικού επεισοδίου, εκείνα που εκκρίνονται στην οξεία φάση είναι ιδιαιτέρως χρήσιμα για διαγνωστικές εφαρμογές point-of-care (PoC) [11].

Οι πρόσφατες έρευνες στη διάγνωση με χρήση EVs επικεντρώνονται κυρίως στο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (IS), ενώ το αιμορραγικό (HS) έχει μελετηθεί λιγότερο στον συγκεκριμένο τομέα, κυρίως λόγω της φύσης του HS και της ταχύτητας που διασπά τον φραγμό BBB, σε αντίθεση με το IS, όπου αυτό γίνεται σταδιακά. Επομένως στο HS εκτός από EVs, απελευθερώνονται ενδεχομένως νωρίτερα και άλλοι βιοδείκτες από το NVU, οι οποίοι ανιχνεύονται με μεγαλύτερη ευκολία και ταχύτητα.

Ένας τρόπος αξιοποίησης των εξωκυτταρικών κυστιδίων (EVs) είναι η μέτρηση της ποσότητας αυτών σε ορό, πλάσμα ή ολικό αίμα, κατά τη οξεία φάση των συμπτωμάτων, και η περαιτέρω σύγκριση των τιμών με υγιή δείγματα ή και δείγματα από άλλους τύπους εγκεφαλικού αλλά και mimics (SMs) . Για παράδειγμα η αύξηση των επιπέδων ενθοθηλιακών EVs έχει συνδεθεί με το ισχαιμικό εγκεφαλικό (IS) σε συγκρίσεις με υγιή δείγματα, και βάσει των επίπεδων τους γίνεται δυνατή η διάκριση μεταξύ της σοβαρότητας των περιστατικών [106]. Παρόμοιες έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί και για EVs διάφορων προελεύσεων, όπως αιμοπετάλια [11].

Εκτός από την ταυτοποίησή τους βάσει των επιφανειακών δεικτών τους και πληθυσμιακές μετρήσεις, τα εξωκυτταρικά κυστίδια (EVs) περιέχουν βιοδραστικά μόρια που μπορούν να αξιοποιηθούν ως βιοδείκτες (*Πίνακας 19*):

**Πίνακας 19: EVs στη Διάγνωση Εγκεφαλικού Επεισοδίου**

| ***EVs*** | ***EVs function/source*** | ***Ts & Source*** | ***Methods*** | ***Stroke types*** | ***AUC*** | ***Sensitivity*** | ***Specificity*** | ***Ref.*** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| miR-223 | *Increased concentration of a specific circulating miRNA exosome in IS.*  *IS=50, NC=33* | 24-72h serum | Exoquick/  RT-PCR/  TEM/  miRNeasy  & Western blot/logistic regression | IS-NC | 0.859 | 0.840 | 0.788 | [107] |
| SIRT2 | *Elevation of SIRT2 (protein inhibition) in serum exosomes during and after IS.*  *IS=75, NC=75* | <24h serum | TEI/ELISA/ & Western blot/Logistic regression | IS-NC | 0.838 | 0.813 | 0.753 | [108] |
| miR-134 | *Highly expressed exosomal miRNA in IS*  *IS=50, NC= 50* | <24h serum | TEM/  ExoQuick/  RT-qCPR & Western blot | IS-NC | 0.834 | 0.753 | 0.728 | [109] |
| miR-30a-5p | *Increased circulation of a specific miRNA exosome in the HIS phase.*  *143 ασθενείς* | <6h plasma | exoRNeasy/  TEM/NTA/  flow cytometry/  qRT-PCR/  Nano-ZS | HIS-NC | 0.826 | - | - | [110] |
| miR-21-5p | SIS-NC | 0.714 | - | - |
| RIS-NC | 0.734 | - | - |
| circ\_0043837 | *Decrease in exosomal circRNAs in LAA IS.*  *LAA=150, NC=103* | <24h plasma | Invitrogen exosome Extraction kit/TEM/ Western Blot/HiSeq  RT-PCR validation &  logistic regression models | LAA-NC | 0.732 | - | - | [111] |
| circ\_0001801 | LAA-NC | 0.794 | - | - |
| circ\_0043837 & circ\_0001801 | » | 0.825 | - | - |

*SIRT2(Silent Information Regulator 2), Normal Control group (NC), Nanoparticle Tracking Analysis (NTA),* *quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR),* *RT-qPCR (Reverse Transcription Quantitative PCR), hyperacute phase IS (HIS),* *subacute phase IS (SIS), recovery phase IS (RIS), transmission electron microscopy (TEM), Illumina HiSeq 4000 platform library sequencing (HiSeq), Large artery atherosclerotic stroke (LAA), Small Artery Occlusion (SAO), Total Exosome Isolation reagent (TEI)*.

### 5.2.1 Φορτίο EVs: Πρωτεΐνες

Ένας τέτοιος τύπος φορτίου είναι οι πρωτεΐνες. Για παράδειγμα η πρωτεΐνη SIRT2 σε πρόσφατη μελέτη εμφάνισε σημαντικά αυξημένα επίπεδα στους ασθενείς με AIS σε σύγκριση με τους μη ασθενείς [108]. Στη μελέτη που αφορά την πρωτεΐνη SIRT2, τα EVs απομονώθηκαν από δείγματα ορού χρησιμοποιώντας το Total Exosome Isolation Kit (ThermoFisher Scientific), χαρακτηρίστηκαν μέσω Western blot για την ανίχνευση των εξωσωματικών δεικτών CD63 και CD81 και έγινε χρήση ELISA assay για την ποσοτικοποίηση των επιπέδων της SIRT2 σε ορό-παράγωγα EVs. Η ανάλυση παρουσίασε AUC = 0.838, ευαισθησία 81.3%, και ειδικότητα 75.3% στην ανίχνευση οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ [108]. Έγινε σύνδεση με την κλίμακα NIHSS όπου παρατηρήθηκε ότι υψηλές συγκεντρώσεις SIRT2 σχετίζονται με υψηλότερές τιμές στην κλίμακα [108]. Παρά τους υψηλούς δείκτες που έδειξε η ανάλυση, δεν προσέφερε δείγματα εντός του πρώτου κρίσιμου 6ωρου για τη PoC διάγνωση αλλά αφορούσε σύνολο δειγμάτων των πρώτων 24 ωρών σε 75 ασθενείς ισχαιμικού επεισοδίου – από την εμφάνιση των συμπτωμάτων – σε σύγκριση με 75 υγιή άτομα.

### 5.2.2 Φορτίο EVs: miRNAs

Iδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα microRNAs (miRNAs) στο εσωτερικό των EVs, τα οποία δρουν ως μετα-μεταγραφικοί ρυθμιστές της γονιδιακής έκφρασης και μπορούν να παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες για βιολογικές διεργασίες [11]. Η ανάλυση των miRNAs που περιέχονται στα EVs έχει συνδεθεί με τη δυνατότητα διάγνωσης εγκεφαλικών επεισοδίων, καθώς αυτά μπορούν να ανιχνευθούν εύκολα μέσω σύγχρονων τεχνικών όπως αλληλούχιση (sequencing) και RT-PCR. Ιδιαίτερη σημασία αποκτά η μελέτη των miRNAs στα EVs από δείγματα αίματος που συλλέγεται στην οξεία φάση, καθώς μπορεί να προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες για διαγνωστικές εφαρμογές PoC (*Πίνακας 19*).

Για την εξαγωγή και απομόνωση των miRNA από EVs, χρησιμοποιούνται τεχνικές όπως υπερφυγοκέντρηση, καθίζηση με πολυμερή (π.χ. ExoQuick) ή χρωματογραφία αποκλεισμού μεγέθους, και χαρακτηρίζονται μέσω ηλεκτρονικής μικροσκοπίας (TEM) και western blot για την ανίχνευση των πρωτεϊνικών δεικτών CD9, CD63 και Tsg101 [107], [109]. Έπειτα η πιο κοινή μέθοδος για την ανίχνευση των επιπέδων των ζητούμενων miRNA εντός των EVs, είναι μέσω RT-qPC assay. Ανάμεσα στα εξωσωματικά miRNAs, τα ορό-παράγωγα miR-134 και miR-223, έχουν δείξει καλή διαγνωστική αξία για οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (AIS) [107], [109]. Το miR-134 παραμένει σταθερό σε όλες τις χρονικές στιγμές (24h, 48h και 72h), παρουσιάζοντας AUC = 0.834, sensitivity = 75.3% και specificity = 72.8%, ενώ συσχετίζεται με τη σοβαρότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου [109]. Αντίθετα, το miR-223 είναι χαμηλό στην έναρξη των συμπτωμάτων αλλά αυξάνεται αργότερα, κορυφώνοντας στις 72 ώρες μετά την έναρξη του εγκεφαλικού με AUC = 0.859, sensitivity = 84% και specificity = 78.8% [107].

Σε άλλη έρευνα αξιολογήθηκαν τα miR-21-5p και miR-30a-5p, με προέλευση το πλάσμα αίματος από 143 δείγματα [NC=24, HIS=15, AIS(1-3ημ)=33, AIS(3-7ημ)=32, SIS=31, RIS=32], ως βιοδείκτες για τη διάγνωση του υπεροξέος (HIS) και οξέος (AIS) ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου [110]. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το miR-30a-5p ήταν σημαντικά αυξημένο στη φάση HIS (εντός 6 ωρών) αλλά μειωμένο στη φάση AIS (ημέρες 1-3). Αντίθετα, το miR-21-5p αυξήθηκε στις φάσεις SIS (φάση υπο-οξέους IS: 8-14 ημέρες) και RIS ( φάση ανάρρωσης >14 ημέρες), αντανακλώντας πιθανή συσχέτιση με τη νευροπροστασία [110]. Οι αναλύσεις ROC αποκάλυψαν ότι το miR-30a-5p είχε AUC = 0.826 για HIS τονίζοντας τη χρησιμότητά του ως μη επεμβατικός διαγνωστικός δείκτης για την πρώιμη ανίχνευση του εγκεφαλικού σε PoC εφαρμογές [110].

### 5.2.3 Φορτίο EVs: circRNAs

Σε αντίθεση με τα miRNAs, τα circRNAs μέσα στα EVs αποτελούν μια ξεχωριστή κατηγορία RNA που παρουσιάζουν ιδιαίτερη σταθερότητα λόγω της κυκλικής δομής τους [112]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των circRNAs ως βιοδεικτών για τον υπότυπο εγκεφαλικού επεισοδίου LAA (Large Artery Atherosclerosis) [111]. Το LAA εγκεφαλικό είναι ένας υπότυπος ισχαιμικού εγκεφαλικού που προκαλείται από αθηροσκληρωτική στένωση ή απόφραξη μεγάλων αρτηριών, όπως η καρωτίδα ή η μέση εγκεφαλική αρτηρία, και σχετίζεται στενά με το LVO, το οποίο περιλαμβάνει ευρύτερα εμβολικά ή θρομβωτικά αίτια [111]. Στη συγκεκριμένη μελέτη, τα circ\_0043837 και circ\_0001801 εμφάνισαν τη μεγαλύτερη διαγνωστική αξία, με το circ\_0043837 να έχει AUC = 0.732, το circ\_0001801 AUC = 0.771, ενώ ο συνδυασμός των δύο είχε AUC = 0.825 [111].

## ***5.3 Αξιοποίηση Μηχανικής Μάθησης στη Διάγνωση του Εγκεφαλικού Επεισοδίου με EVs***

Η αξιοποίηση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης (ML) στην ανάλυση εξωκυτταρικών κυστιδίων (EVs) ενισχύει τη διάγνωση εγκεφαλικών επεισοδίων, παρέχοντας ακριβή ταξινόμηση, βελτιωμένη πρόγνωση και προηγμένη υποστήριξη κλινικών αποφάσεων [113]. Ολοένα και περισσότερες έρευνες αξιοποιούν μηχανική μάθηση για την ανάλυση των δεδομένων από EVs, καθώς η τεράστια πολυπλοκότητα και ετερογένεια τους, καθιστά δύσκολη την αναγνώριση μοτίβων και υποτύπων εγκεφαλικού με παραδοσιακές μεθόδους [99].

Οι αλγόριθμοι ML, όπως random forests (RF), support vector machines (SVM), neural networks (NN) και μοντέλα βαθιάς μάθησης (DL), ξεπερνούν αυτούς τους περιορισμούς, αναγνωρίζοντας χαρακτηριστικά μέσα από μεγάλο όγκο πολύπλοκων δεδομένων, αποκαλύπτοντας κρυφές συσχετίσεις σε μοριακές υπογραφές, και βελτιώνοντας τη διαγνωστική ακρίβεια [100]. Συγκριτικά με τις παραδοσιακές μεθόδους στατιστικής ανάλυσης, που βασίζονται σε προκαθορισμένα μοντέλα και υποθέσεις αλλά και σε σχέση με τη λογιστική παλινδρόμηση (logistic regression), που είναι μια μορφή επιβλεπόμενης ML, οι επικρατέστερες μέθοδοι μηχανικής μάθησης επιτρέπουν την αυτόματη εξαγωγή μοτίβων από πολυδιάστατα δεδομένα χωρίς την ανάγκη αρχικών υποθέσεων [100], [114]. Η ML επιτρέπει επίσης συνεχή μάθηση και προσαρμογή σε νέα δεδομένα, καθιστώντας την ιδανική για εφαρμογές point-of-care (PoC), όπου η ταχύτητα και η ακρίβεια είναι κρίσιμες [101]. Οι πιο πρόσφατες μελέτες στην εφαρμογή ML αλγορίθμων για διάγνωση με χρήση πολλαπλών EVs και σετ χαρακτηριστικών (feature-sets), φαίνονται στον *Πίνακα 20* και θα μπορούσαν να διακριθούν σε δυο κατηγορίες βιοδεικτών: εξωσωματικά miRNAs-ncRNAs και επιφανειακούς δείκτες των EVs, ενώ στον *Πίνακα 21* φαίνονται οι έρευνες με miRNA διπλής προέλευσης (αίμα-EVs).

**Πίνακας 20: EVs στη Διάγνωση Εγκεφαλικού Επεισοδίου με αξιοποίηση ML**

| ***EVs*** | ***Function*** | ***Source, Method & Ts*** | ***ML*** | ***Stroke type*** | ***AUC*** | ***Sensitivity*** | ***Specificity*** | ***Ref.*** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1251 miRNAs  [(Παράρτημα: Πίνακας 1)](#_Παράρτημα_Πινάκων_και) | *EV-miRNAs from peripheral blood.  [3-fold cross-validation]*  *LAA=24,SAO=24,CES=22* | *<7days Serum*  *& plasma.*  *PBS/*  *miRNeasy/ NGS/*  *feature selection* | *Logistic*  *Regression ML models* | LAA | 0.98 | - | - | Bang  et al.  [100] |
| SAO | 0.93 | - | - |
| CES | 0.93 | - | - |
| Ex-miRNAs  [(Παράρτημα: Πίνακας 2)](#_Παράρτημα) | *ex-miRNAs: derived from extracellular vesicles associated with major stroke subtypes.  [Same data-set/  no validation]*  *IPH=19, SAH=17, IS=21* | *<24h*  *Serum*  *& plasma*  *.*  *exoRNeasy/ TruSeq kit/ R11490;*  *ThermoFisher/*  *DeSeq2-R* | *LASSO* | IPH-IS | 0.82 | - | - | Kalani et al.  [10] |
| SAH-Storke | 0.93 | - | - |
| IS-HS | 0.75 | - | - |
| 12miRNA | *L1EV RNA : RNA από L1CAM positive extracellular vesicles(L1EV)  [qRT-PCR & 10-fold nested cross-validation]*  *NC=12, IS=16* | *<24h*  *Plasma*  *ExoQuick/ R/WCGNA/*  *qRT-PCR* | *RF*  *(filtering of WCGNA derived data)* | IS-NC | 0.93 | 0.87 | 1.00 | Man-wani et al.  [101] |
| 6 ncRNA | » | 0.83 | 0.94 | 0.92 |
| 12miRNA & 6 ncRNA  [(Παράρτημα: Πίνακας 3)](#_Παράρτημα) | » | 0.84 | 0.87 | 0.83 |
| 10 differentially expressed EVs  [(Παράρτημα: Πίνακας 4)](#_Παράρτημα) | *Serum-derived EVs (surface antigens profile): increased concentration is a sign of an ischemic lesion and TIA.*  *[validation: leave-one out algorithm & external validation cohort] suspected-TIA=40, NC=20* | *<48h Serum*  *. Surface antigen profile/*  *NTA/ flow cytometry* | *RF* | NonTIA-TIA (likely) | Acc.  0.75 | 1.00 | 0.43 | Burr-ello  et al.  [115] |
| NonTIA-TIA (very likely) | Acc.  0.79 | 0.92 | 0.57 |

*Normal Control group (NC), large artery atherosclerosis (LAA), cardioembolic stroke (CES), and small artery occlusion (SAO),* *next-generation sequencing (NGS),* *differentially expressed miRNAs (DEMs) ,* *spontaneous intraparenchymal hemorrhage (IPH), aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) , filtered phosphate buffered saline (PBS),* *Nanoparticle Tracking Analysis(NTA), quantitative real-time polymerase chain reaction(qRT-PCR),Acc.: accuracy (when AUC metric is absent).*

**Πίνακας 21: Έρευνες με miRNA διπλής προέλευσης (αίμα και EVs)**

| ***Biomarkers***  ***& EVs*** | ***Biomarker & EV function*** | ***Ts, Source*** | ***Method & ML*** | ***Stroke type*** | ***AUC*** | ***Sensitivity*** | ***Specificity*** | ***Ref.*** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| miR-125a-5p, miR-125b-5p, and miR-143-3p | *DE miRNAs (higher concentration in EVs than plasma) and 2 biomarkers. Upregulated during AIS.*  *. IS=200, NC=100* | <24h  plasma, serum | RF  qR-PCR validation | IS-NC | 0.90 | 0.85 | 0.76 | [116] |
| miR-125a-5p, miR-125b-5p, miR-143-3p, and NSE, IL-6 | » | 0.92 | 0.88 | 0.75 |
| miR-124-3p | *Downregulated serum and EV cargo miRNA during IS. (*[*GSE95204*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)*)*  *AIS=10, NC=10* | <2h,<4h,<6h  serum | Όχι ML  total exosome isolation kit/  R&Limma/  Western blot/  qRT-PCR | AIS-2H-Serum | 0.49 | - | - | [117] |
| AIS-2H-EVs | 0.80 | - | - |
| AIS-4H-Serum | 0.59 | - | - |
| AIS-4H-EVs | 0.90 | - | - |
| AIS-6H-Serum | 0.71 | - | - |
| AIS-6H-EVs | 0.94 | - | - |

*Ischemic Stroke (IS), Acute IS (AIS), interleukin 6 (IL-6), neuron-specific enolase (NSE), Extracellular Vesicle(EV), normal/healthy control group (NC), quantitative real-time polymerase chain reaction(qRT-PCR), transmission electron microscopy (TEM).*

### 5.3.1 Εξωσωματικά microRNA και ncRNA

Η μελέτη Bang et al. [100] επικεντρώνεται στην ταξινόμηση υποτύπων ισχαιμικού εγκεφαλικού (AIS) μέσω ML μοντέλων. Τα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν εντός επτά ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων, γεγονός που – αν και χρήσιμο για την έρευνα – παραμένει περιοριστικό για εφαρμογές point-of-care (PoC). Τα EVs απομονώθηκαν μέσω υπερφυγοκέντρησης και χαρακτηρίστηκαν με Cryo-TEM και NanoSight tracking ανάλυση. Με ανάλυση και των 1251 χαρακτηριστικών σετ η ακρίβεια έφτασε το 92%. Για την ταξινόμηση υποτύπων, εφαρμόστηκε λογιστική παλινδρόμηση (Logistic Regression), που απέδωσε AUC ~ 0.93 και ακρίβεια 92.27% (AUC = 0.9274 για **CES**, 0.9870 για **LAA**, και 0.9298 για **SAO**) με ανάλυση και των 1251 miRNA χαρακτηριστικών σετ (feature sets). Σε σύγκριση με άλλα μοντέλα , όπως νευρωνικά δίκτυα, Random Forest, SVM, XGBoost, AdaBoost και δέντρα αποφάσεων, η λογιστική παλινδρόμηση φάνηκε να είναι καλύτερη.

Η μελέτη Kalani et al. [10] διερευνά τη διάκριση μεταξύ ισχαιμικού και αιμορραγικού εγκεφαλικού (IS vs HS) μέσω διαφορικής έκφρασης miRNA. Η συλλογή δειγμάτων αίματος πραγματοποιήθηκε εντός 24 ωρών από την τελευταία φυσιολογική κατάσταση των ασθενών, περιλαμβάνοντας ισχαιμικό εγκεφαλικό (n=21), υπαραχνοειδή αιμορραγία (SAH, n=17) και ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία (IPH, n=19). Τα EVs εξήχθησαν μέσω exoRNeasy kit και χαρακτηρίστηκαν με NanoSight ανάλυση και Quant-iT Ribogreen RNA Assay. Η ταξινόμηση πραγματοποιήθηκε μέσω LASSO παλινδρόμησης, επιτυγχάνοντας AUC = 0.927 και ακρίβεια 97.2% για SAH vs. άλλους υποτύπους, AUC = 0.752 και ακρίβεια 81.3% για ισχαιμικό vs. αιμορραγικό, και AUC = 0.824 και ακρίβεια 81.1% για IPH vs. Ισχαιμικό [10].

Η μελέτη Manwani et al. [101] επικεντρώνεται στη χρήση L1CAM-θετικών EVs (L1EVs) ως βιοδείκτες για οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό (AIS). Η συλλογή δειγμάτων έγινε εντός 24 ωρών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο σε ασθενείς με AIS (IS=16, NC=12). Τα EVs απομονώθηκαν μέσω ExoQuick καθίζηση (precipitation) ακολουθούμενη από L1CAM καθίζηση αντισωμάτων (immunoprecipitation). Η ανάλυση αποκάλυψε ένα μίγμα miRNA (7%), lncRNA (76%) και ncRNA. Η ταξινόμηση βασίστηκε σε Random Forest (RF) classifiers, με το 12-miRNA-RF μοντέλο να επιτυγχάνει AUC = 0.932 και ακρίβεια 92.7%, ενώ το 6-ncRNA-RF μοντέλο πέτυχε AUC = 0.833 και ακρίβεια 85.7%. Ο συνδυασμός 8-RNA-signatures εμφάνισε AUC = 0.839 και ακρίβεια 85.7% (*Πίνακας 20*) [101].

Παρόλο που τα ML μοντέλα ταξινομούν γρήγορα τον τύπο εγκεφαλικού εντός λεπτών ([10], [100], [101]), οι αλληλουχήσεις RNA μέσω Next Generation Sequencing (NGS) απαιτούν προετοιμασία βιβλιοθήκης, αλληλούχιση και βιοπληροφορική ανάλυση, διαδικασίες που διαρκούν αρκετές ώρες έως ημέρες, καθιστώντας δύσκολη τη χρήση τους σε κλινικά επείγοντα περιστατικά. Η περιορισμένη ταχύτητα αυτών των διαδικασιών αποτελεί σημαντικό εμπόδιο για εφαρμογές point-of-care (PoC), όπου απαιτείται άμεση διάγνωση και κλινική απόφαση. Η λήψη δειγμάτων στην υπεροξεία φάση, η ταχύτερη απομόνωση EVs και η βελτίωση των τεχνολογιών αλληλούχισης (sequencing) είναι απαραίτητες ώστε να επιτευχθεί ανάλυση σε πραγματικό χρόνο, αντί για πολύωρη επεξεργασία στο εργαστήριο.

#### Σύγκριση με Κυκλοφορούντα miRNA

Η μελέτη Tiedt et al. [116] διερευνά τη χρήση microRNAs (miRNAs) για διάγνωση IS και TIA. Μέσω RNA αλληλούχισης και ποσοτικής PCR, εντοπίστηκαν τρία miRNAs (miR-125a-5p, miR-125b-5p, και miR-143-3p) που ήταν αυξημένα σε ασθενείς με IS σε σύγκριση με υγιή πληθυσμό και ασθενείς με παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA). Η συλλογή των δειγμάτων έγινε άμεσα κατά την άφιξη των ασθενών στο νοσοκομείο, με μέσο χρόνο 3.9 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων στο σετ δειγμάτων ανίχνευσης, 6.1 ώρες στο σετ δειγμάτων επικύρωσης και 5.0 ώρες στο επαναληπτικό σετ δειγμάτων. Η μελέτη διέκρινε μεταξύ εξωσωματικών (EV) microRNAs και κυκλοφορούντων microRNAs στο αίμα, εξετάζοντας τον τρόπο μεταφοράς τους στην κυκλοφορία του αίματος. Συγκεκριμένα, τα EVs απομονώθηκαν ξεχωριστά από το πλάσμα και αναλύθηκαν για την περιεκτικότητά τους σε miRNAs, επιτρέποντας τη σύγκριση με τα ελεύθερα κυκλοφορούντα RNA. Η μελέτη βρήκε ότι το miR-143-3p είχε αυξημένη παρουσία εντός EVs ασθενών με IS ενώ τα miR-125a-5p και miR-125b-5p δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα EVs, πράγμα που υποδηλώνει ότι κυκλοφορούν κυρίως ως ελεύθερα RNA ή δεσμευμένα σε πρωτεϊνικά σύμπλοκα. Όσον αφορά την ταξινόμηση μέσω μηχανικής μάθησης (ML), εφαρμόστηκε Random Forest classification (RF), όπου το σύνολο των τριών miRNAs πέτυχε AUC = 0.90, ευαισθησία 85.6% και ειδικότητα 76.3%,ενώ για διαχωρισμό IS με TIA η απόδοση ήταν χαμηλή με AUC = 0.66, ευαισθησία 89.2% και ειδικότητα 72.5%. Η ίδια τριάδα miRNAs σε συνδυασμό με τους βιοδείκτες NSE, IL-6 αύξησε το AUC στο 0.92, με ευαισθησία 88.1% και ειδικότητα 75.5% (*Πίνακας 21*) στην περίπτωση ανίχνευσης ισχαιμικού επεισοδίου [116].

Tα αποτελέσματα της μελέτης Qi et al. [117] έδειξαν ότι το miR-124-3p είχε σημαντικά υψηλότερη διαγνωστική απόδοση όταν η προέλευση ήταν EVs σε σύγκριση με miRNA από κυκλοφορία αίματος, με AUC = 0.940 στα δείγματα AIS-6H-EVs, ενώ το αντίστοιχο AIS-6H-Serum είχε AUC = 0.710. Η διαφορά αυτή υποδηλώνει ότι τα EVs προσφέρουν πιο αξιόπιστη και πρώιμη ανίχνευση του εγκεφαλικού επεισοδίου, καθώς το miR-124-3p με EV-προέλευση παρουσίασε διαγνωστική ευαισθησία ήδη από τις 2 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (AUC = 0.805), ενώ το κυκλοφορούν στο αίμα miR-124-3p είχε AUC = 0.490 στην ίδια χρονική στιγμή [117]. Αυτή η διαφορά πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι τα EVs προστατεύουν τα microRNAs από αποικοδόμηση, επιτρέποντας πιο σταθερή και αξιόπιστη μέτρηση σε πρώιμα στάδια του εγκεφαλικού επεισοδίου ενισχύοντας τις προοπτικές για point-of-care (PoC) υλοποιήσεις.

### 5.3.2 Επιφανειακοί δείκτες EVs (Πρωτεϊνική ανάλυση των EVs)

Η μελέτη Burrello et al. [115] εξετάζει τη χρήση επιφανειακών δεικτών εξωκυτταρικών κυστιδίων (EVs) ως διαγνωστικού εργαλείου για παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (TIA). Η συλλογή δειγμάτων αίματος πραγματοποιήθηκε κατά την εισαγωγή των ασθενών που παρουσίαζαν ύποπτα συμπτώματα TIA, επιτρέποντας την περαιτέρω ταξινόμησή τους με βάση το Precise Diagnostic Score (PREDISC) [115]. Η απομόνωση των EVs πραγματοποιήθηκε από ορό αίματος, με ποσοτικοποίηση μέσω NTA. Ο χαρακτηρισμός των επιφανειακών αντιγόνων των EVs έγινε με πολλαπλή κυτταρομετρία ροής (MACS-Plex Human Exosome Kit), όπου αναγνωρίστηκαν συγκεκριμένοι δείκτες EVs όπως CD8, CD2, CD62P, CD42a, CD44, CD142, CD31 και CD14. Η συγκέντρωση των EVs παρουσίασε ισχυρή συσχέτιση (R=0.712, P<0.001) με το Precise Diagnostic Score, υποδεικνύοντας υψηλή διαγνωστική σημασία [115]. Για την επιλογή των χαρακτηριστικών, εφαρμόστηκε ανάλυση LDA, ενώ το μοντέλο Random Forest (RF) εκπαιδεύτηκε με δεδομένα αντιγόνων EVs. Τα αποτελέσματα έδειξαν 96% ακρίβεια στην ταξινόμηση των ασθενών με υψηλή πιθανότητα TIA, ενώ η εξωτερική επικύρωση του μοντέλου διατήρησε 78.9% ακρίβεια στην αναγνώριση TIA περιπτώσεων. Η διαγνωστική απόδοση των μεμονωμένων δεικτών EVs αξιολογήθηκε μέσω καμπύλης ROC, όπου οι δείκτες CD42a, CD31 και CD14 εμφάνισαν AUC = 0.851, επιβεβαιώνοντας την υψηλή τους κλινική αξία (*Πίνακας 20*) [115].

Παρόλο που η ανάλυση των EVs με κυτταρομετρία ροής (flow cytometry) είναι σχετικά γρήγορη μέθοδος (εντός λίγων ωρών), εξακολουθεί να απαιτεί εργαστηριακή υποδομή, περιορίζοντας την άμεση point-of-care (PoC) εφαρμογή. Ωστόσο μόλις τα δεδομένα αντιγόνων EVs είναι διαθέσιμα, η ταξινόμηση μέσω ML πραγματοποιείται ταχύτατα, εντός λεπτών.

# **6. Συμπεράσματα & Προτάσεις**

Η ενσωμάτωση της μηχανικής μάθησης (ML) και των τεχνολογιών point-of-care (PoC) αλλάζει τα δεδομένα στη διάγνωση του εγκεφαλικού επεισοδίου, προσφέροντας ταχύτερη και πιο ακριβή εκτίμηση σε σύγκριση με τις παραδοσιακές μεθόδους. Μέχρι και σήμερα, η διάγνωση βασίζεται κυρίως σε απεικονιστικές τεχνικές όπως CT και MRI αλλά μπορεί να ενισχυθεί σημαντικά αν συνδυαστεί με την ανάλυση βιοδεικτών, οι οποίοι παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τη νευρολογική και αγγειακή κατάσταση του ασθενούς. Παράλληλα, η μελέτη των εξωκυτταρικών κυστιδίων (EVs) έχει ανοίξει νέους δρόμους για την ταξινόμηση και διάκριση του εγκεφαλικού. Συνολικά η αξιοποίηση της μηχανικής μάθησης για ανάλυση δεδομένων και η ενσωμάτωση PoC τεχνολογιών μπορούν να βελτιώσουν την ακρίβεια στη διάγνωση του εγκεφαλικού σε προνοσοκομειακό περιβάλλον. Αν και κάθε μία από αυτές τις τρεις διαγνωστικές προσεγγίσεις – απεικόνιση, βιοδείκτες και EVs – έχει διακριτά πλεονεκτήματα, υπάρχουν προκλήσεις που πρέπει να αντιμετωπιστούν για την ευρεία κλινική εφαρμογή τους.

Η μηχανική μάθηση (ML) και οι κινητές μονάδες εγκεφαλικού (MSUs) έχουν συμβάλει σημαντικά στη βελτίωση της διάγνωσης εγκεφαλικού επεισοδίου μέσω απεικονιστικών τεχνικών, παρέχοντας ταχύτερη και ακριβέστερη αξιολόγηση σε σύγκριση με τις παραδοσιακές μεθόδους. Οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης (ML) στην **απεικόνιση** ενισχύουν την έγκαιρη ανίχνευση του εγκεφαλικού, βελτιώνουν την ταξινόμηση μεταξύ ισχαιμικού και αιμορραγικού επεισοδίου και τελειοποιούν την προγνωστική ανάλυση [22], [26]. Οι **MSUs**, εξοπλισμένες με τεχνολογίες **point-of-care** (PoC), όπως φορητούς αξονικούς τομογράφους (CT), επιτρέπουν τη διάγνωση επί τόπου και συμβάλλουν στην έγκαιρη διαλογή, επιταχύνοντας τις αποφάσεις για χορήγηση θρομβόλυσης στα περιστατικά ισχαιμικού επεισοδίου και μειώνοντας τον χρόνο μέχρι την έναρξη θεραπείας [19].

Ωστόσο, τα συμβατικά ασθενοφόρα εξακολουθούν να αποτελούν τον κυρίαρχο τρόπο προνοσοκομειακής φροντίδας του εγκεφαλικού επεισοδίου παγκοσμίως. Αυτό οφείλεται εν μέρει στους περιορισμένους πόρους σε χώρες και κοινότητες με χαμηλότερο εισόδημα, αλλά επίσης σε γεωγραφικά εμπόδια, τα οποία καθιστούν τις κινητές μονάδες εγκεφαλικού (MSUs) – τουλάχιστον προς το παρόν – μη πρακτικές σε περιοχές με χαμηλή πληθυσμιακή πυκνότητα [19].

Από την άλλη πλευρά, οι **βιοδείκτες** έχουν αποδειχθεί πολύτιμα εργαλεία για τη διάγνωση του εγκεφαλικού επεισοδίου, συμβάλλοντας στην έγκαιρη διάγνωση με την ενσωμάτωση **μηχανικής μάθησης** (ML) για προγνωστική μοντελοποίηση και τεχνολογίες point-of-care (PoC) για ταχεία «bedside» διάγνωση. Στη βιβλιογραφία έχουν αναπτυχθεί και μελετηθεί διάφορες PoC συσκευές με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, οι οποίες θα μπορούσαν να αποτελέσουν χρήσιμα διαγνωστικά εργαλεία στην προνοσοκομειακή φροντίδα [64], [85], [94], [95].

Ωστόσο, σε σύγκριση με τα **εξωκυτταρικά κυστίδια (EVs)**, οι παραδοσιακοί βιοδείκτες παρουσιάζουν ορισμένα μειονεκτήματα: συχνά εμφανίζουν χαμηλότερη ειδικότητα, είναι πιο ευάλωτοι σε συστηματικές μεταβολές και μπορεί να έχουν συντομότερη ημιζωή μειώνοντας έτσι την αξιοπιστία τους στην έγκαιρη ανίχνευση [100].

#### Περιορισμοί της Μηχανικής Μάθησης (ML)

Παρά τα πλεονεκτήματα της μηχανικής μάθησης (ML) στη διάγνωση του εγκεφαλικού επεισοδίου, εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικές προκλήσεις που επηρεάζουν την κλινική εφαρμογή ML αλγορίθμων.

* **Περιορισμοί Δεδομένων:** Τα ML μοντέλα, οι βιοδείκτες και τα EVs βασίζονται σε υψηλής ποιότητας επισημασμένα δεδομένα, απαιτώντας εκτενή επικύρωση πριν την κλινική τους υιοθέτηση. Χρειάζονται μεγάλοι, συστηματικοί και ακριβείς **όγκοι δεδομένων**, γεγονός που συνεπάγεται υψηλό κόστος και χρόνο σε σύγκριση με ταχύτερες, πιο προσιτές διαγνωστικές μεθόδους [22]. Τα υπάρχοντα δεδομένα δειγμάτων είναι αποκεντρωμένα και μικρά σε μέγεθος, με κάθε ερευνητικό κέντρο να διαθέτει μόνο μερικές δεκάδες ασθενών.
* **Bias:** Οι εκπαιδευμένοι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης (ML) μπορεί να αντανακλούν υποκείμενες προκαταλήψεις (bias), όπως τοπικές-εθνικές διαφοροποιήσεις στη λήψη ιατρικών αποφάσεων, ένα φαινόμενο που παρατηρείται ευρέως στην κλινική πράξη [22].
* **Ηθικά Ζητήματα:** Η προστασία δεδομένων παραμένει βασική πρόκληση, καθώς τα σύνολα δεδομένων περιέχουν ευαίσθητες πληροφορίες ασθενών, εγείροντας ζητήματα ιδιωτικότητας. Η χρήση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης (ML) στις διαγνωστικές αποφάσεις πρέπει να συνοδεύεται από διαφάνεια ώστε να αποφεύγονται αναξιόπιστες ή μη ελεγχόμενες κλινικές εκτιμήσεις [22].

Παρόλο που η τεχνητή νοημοσύνη, έχει επιδείξει υποσχόμενα αποτελέσματα στην έρευνα, η αντιμετώπιση αυτών των περιορισμών είναι καθοριστική για την κλινική υιοθέτησή τους.

#### Πλεονεκτήματα και Περιορισμοί Βιοδεικτών & EVs σε point-of-care εφαρμογές

Στην περίπτωση των εφαρμογών Point-of-Care (PoC) οι μεγαλύτερες προκλήσεις εμφανίζονται από τους βιοδείκτες και τα EVs προς μέτρηση. Για να γίνουν εμφανείς οι διαγνωστικές προκλήσεις που προκύπτουν, θα πρέπει πρώτα να γίνει περιγραφή μιας ιδανικής εφαρμογής PoC η οποία έχει τα εξής χαρακτηριστικά [12], [118]:

* **Ταχεία Ανίχνευση**: Παροχή αποτελεσμάτων σε λίγα λεπτά.
* **Υψηλή Ευαισθησία & Ειδικότητα**: Ακριβής διαφοροποίηση μεταξύ των υποτύπων εγκεφαλικού επεισοδίου (IS vs HS vs SMs) .
* **Φορητότητα & Ευχρηστία**: Μικρές, εύχρηστες συσκευές, κατάλληλες για προνοσοκομειακές συνθήκες (ασθενοφόρα και Κινητές Μονάδες Εγκεφαλικού Επεισοδίου, MSUs).
* **Ελάχιστη Επεξεργασία Δείγματος**: Χρήση μικρών βιολογικών δειγμάτων (αίμα, σάλιο ή ούρα) με απλοποιημένες διαδικασίες που δεν απαιτούν σύνθετα εργαστηριακά πρωτόκολλα.
* **Αυτοματοποιημένη Ενσωμάτωση ML**: Αξιοποίηση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης για ανάλυση σε πραγματικό χρόνο, αναγνώριση μοτίβων και προγνωστική μοντελοποίηση.
* **Τυποποιημένη Έξοδος Δεδομένων**: Παροχή σαφών, κατανοητών αποτελεσμάτων, διευκολύνοντας την απρόσκοπτη ενσωμάτωση σε κλινικές διαδικασίες.
* **Οικονομική Υλοποίηση**: Προσιτές λύσεις που μειώνουν την εξάρτηση από δαπανηρές απεικονιστικές διαδικασίες ή κεντρικές εργαστηριακές δομές.
* **Συμβατότητα με Βιοδείκτες & EVs**: Δυνατότητα ανίχνευσης πολλαπλών βιολογικών δεικτών, συμπεριλαμβανομένων των παραδοσιακών βιοδεικτών και των εξωκυτταρικών κυστιδίων (EVs), για μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια.
* **Διαλειτουργικότητα με Ιατρικά Αρχεία**: Ομαλή ενσωμάτωση με ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία (EHRs) για συνεχή πρόσβαση στα δεδομένα και υποστήριξη κλινικών αποφάσεων.

Για τους **βιοδείκτες** σε PoC εφαρμογές, είναι δυνατή η **ταχεία ανίχνευση** με ενζυματικούς προσδιορισμούς (enzyme assays) ή ανοσοπροσδιορισμούς (immunoassays) και παρέχονται αποτελέσματα σε λίγα λεπτά. Για παράδειγμα η ανίχνευση της πρωτεΐνης GFAP σε δείγματα πλάσματος μπορεί να γίνει σε λιγότερο από 15 λεπτά με χρήση **Simoa** (Single Molecule Array) ή **ΤRF-LFIA** καθιστώντας την GFAP ιδανική για PoC εφαρμογές [67], [119].Χρειάζεται **ελάχιστη επεξεργασία δείγματος** για βιοδείκτες αίματος, όπου με μικρή ποσότητα δειγμάτων μπορούν συχνά να αναλυθούν χωρίς εκτεταμένες εργαστηριακές διαδικασίες. Η διαδικασία των αναλύσεων από την άλλη μπορεί να κρατήσει χαμηλό το **κόστος**, ωστόσο αν χρειάζονται εξειδικευμένα αντιδραστήρια το κόστος αυξάνεται. Το μεγαλύτερο ζήτημα ωστόσο προκύπτει από τις **τιμές ευαισθησίας** και **ειδικότητας**. Ειδικά στις έρευνες με **έναν μόνο βιοδείκτη** – παρά το γεγονός ότι μπορεί να μετρηθεί πιο γρήγορα – παρουσιάζουν χαμηλότερες διαγνωστικές τιμές σε σχέση με ομαδοποίηση δεικτών και ενδεχομένη χρήση μηχανικής μάθησης ML.

Αντίθετα τα εξωκυτταρικά κυστίδια (EVs) παρουσιάζουν **υψηλή ευαισθησία** και **ειδικότητα** μεταφέροντας αναλλοίωτο **μοριακό φορτίο** (πχ. miRNAs, πρωτεΐνες), που έχει άμεση σχέση με το νευραγγειακό σύστημα (NVU), προσφέροντας τελικά **υψηλή ακρίβεια** στην ταξινόμηση εγκεφαλικών επεισοδίων.Ενσωματώνονται εύκολα σε διαγνωστικά πρωτόκολλα που βασίζονται σε βιοδείκτες ενώ έχουν καλύτερες προοπτικές για ομαδοποίηση και **ανάλυση με αλγόριθμους ML**. Ωστόσο, τα αξιόπιστα ML μοντέλα χρειάζονται μεγάλες, τυποποιημένες βάσεις δεδομένων EVs ή miRNAs όπως η exRNA-atlas, οι οποίες παραμένουν περιορισμένες [10]. Παρά την ταχύτητα επεξεργασίας των ML μοντέλων, σε μια PoC υλοποίηση θα προέκυπταν σημαντικές **καθυστερήσεις** λόγω των χρονοβόρων διαδικασιών που χρειάζονται για την **προετοιμασία** των δειγμάτων από εξωκυτταρικά κυστίδια (EVs).

#### Προτάσεις

Οι νεότερες εξελίξεις στη διάγνωση εγκεφαλικού με βιοδείκτες, επικεντρώνονται στη βελτίωση της ευαισθησίας και της ειδικότητας με την ανάπτυξη **πολυ-βιοδεικτικών πάνελ**, τα οποία επιτρέπουν **ακριβέστερη διαφοροποίηση** μεταξύ ισχαιμικών και αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων [75]. Παράλληλα, η ενσωμάτωση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης (**ML**) βελτιώνει την αναγνώριση μοριακών **μοτίβων**, ενισχύοντας την **αξιοπιστία** της διάγνωσης. Για την πρακτική εφαρμογή τους στην κλινική πράξη, οι βιοδείκτες πρέπει να ενσωματωθούν σε φορητούς βιοαισθητήρες ή συσκευές **lab-on-a-chip**, προσφέροντας ταχεία «bedside» εξέταση όπως το SRP-chip στη μελέτη Harpaz *et al.* [64].

Αντίστοιχα, η **βελτιστοποίηση** της **επεξεργασίας** εξωκυτταρικών κυστιδίων (**EVs**) αποτελεί κρίσιμο στόχο για τη βελτίωση των PoC εφαρμογών, ώστε να επιταχυνθεί η ανάλυση δειγμάτων σε διαγνωστικές εφαρμογές. Μέχρι σήμερα το μεγαλύτερο εμπόδιο στην αξιοποίηση των EVs σε PoC εφαρμογές είναι οι χρονικοί περιορισμοί γύρω από την επεξεργασία αυτών. Οι πρόσφατες εξελίξεις σε μελέτες μικρορευστομηχανικής (**microfluidics**), έχουν αναδείξει μεθόδους που θα μπορούσαν να **αυτοματοποιήσουν** την **απομόνωση** των EVs και να μειώσουν τον χρόνο που απαιτεί η διαδικασία [120], [121]. Τέτοιες εφαρμογές προσφέρουν ταχύτητα στηναπομόνωση και στον χαρακτηρισμό των EVs, μειώνοντας τον χρόνο επεξεργασίας συγκριτικά με παραδοσιακές τεχνικές [10], [101], [120]. Αυτές οι τεχνολογικές βελτιώσεις θα συμβάλουν καθοριστικά στην ευρεία υιοθέτηση EVs στην point-of-care διάγνωση εγκεφαλικών επεισοδίων, ενισχύοντας τη διαγνωστική ακρίβεια και την πρόσβαση σε γρήγορες, ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους.

Συνοψίζοντας, οι πρόσφατες εξελίξεις στη χρήση βιοδεικτών και εξωκυτταρικών κυστιδίων (EVs) για τη διάγνωση εγκεφαλικού επεισοδίου έχουν ανοίξει νέους δρόμους για ταχύτερη και ακριβέστερη αξιολόγηση των ασθενών, ειδικά σε προνοσοκομειακές συνθήκες. Παρόλο που υπάρχουν τεχνικές και κλινικές προκλήσεις που πρέπει να αντιμετωπιστούν – όπως η βελτίωση της ευαισθησίας των βιοδεικτών και η επιτάχυνση της απομόνωσης των EVs – οι αναδυόμενες τεχνολογίες της βιβλιογραφίας προσφέρουν σημαντική προοπτική για βελτίωση του τομέα της διάγνωσης εγκεφαλικών επεισοδίων. Με την ενσωμάτωση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης (ML), την ανάπτυξη νέων PoC εφαρμογών και την εξασφάλιση τυποποιημένων βάσεων δεδομένων, η ικανότητα για **έγκαιρη διάγνωση** και παροχή εξατομικευμένης θεραπείας – μετά από επιτυχή κατάταξη εγκεφαλικού επεισοδίου – θα μπορούσε να εξελιχθεί σημαντικά τα επόμενα χρόνια, οδηγώντας σε βελτιωμένα θεραπευτικά αποτελέσματα και προηγμένες διαγνωστικές λύσεις.

# **Παράρτημα Πινάκων και Εικόνων**

**Εικόνα που περιέχει κείμενο, στιγμιότυπο οθόνης, γραμμή

Το περιεχόμενο που δημιουργείται από τεχνολογία AI ενδέχεται να είναι εσφαλμένο.**

***Εικόνα 1 :*** *Differential antibody binding across the top 17 probes. Antibody binding intensities of the top 17 probes associated with samples from ischemic stroke patients, hemorrhagic stroke patients, and stroke mimics. Binding intensities were statistically compared using oneway ANOVA and P values were corrected for multiple comparisons using the Benjamini-Hochberg method. Probes were hierarchically clustered by similarity in binding intensities as assessed by Spearman’s rho* [74]*.*

***Πίνακας 1: Top 10 DEMs*** [100]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| LAA | SAO | CES |
| 'hsa-miR-16-5p',  'hsa-miR-223-3p',  'hsa-miR-30d-5p',  'hsa-miR-22-3p',  'hsa-miR-486-5p',  'hsa-miR-30c-5p',  'hsa-miR-126-3p',  'hsa-miR-146a-5p',  'hsa-miR-451a',  'hsa-miR-122-5p', | 'hsa-miR-100-5p',  'hsa-miR-24-3p',  'hsa-miR-103a-3p',  'hsa-miR-23a-3p',  'hsa-let-7b-5p',  'hsa-miR-146a-5p',  'hsa-miR-126-3p',  'hsa-miR-181a-5p',  'hsa-miR-425-5p',  'hsa-let-7f-5p', | ''hsa-miR-320a-3p',  'hsa-let-7i-5p',  'hsa-miR-26b-5p',  'hsa-miR-3613-5p',  'hsa-miR-21-5p',  'hsa-miR-92a-3p',  'hsa-miR-143-3p',  'hsa-miR-223-3p',  'hsa-miR-150-5p',  'hsa-miR-25-3p', |

*Top 10 contribution features: The algorithm identifies the most important miRNA features for each class when using 1,251 selected features through logistic regression.*

***Πίνακας 2: Differentially expressed exmiRNAs between each of the stroke types*** [10]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***IPH-SAH*** | ***Stroke-SAH*** | ***Stroke-IPH*** | ***SAH-Stroke&IPH*** | ***Stroke-SAH&IPH*** |
| hsa-miR-30a-3p  hsa-miR-224-5p  hsa-miR-629-5p  hsa-miR-98-3p  hsa-miR-598-3p  hsa-miR-30e-3p  hsa-miR-215-5p  hsa-miR-625-3p  hsa-miR-148b-5p  hsa-let-7c-5p  hsa-miR-378c  hsa-miR-625-5p  hsa-miR-99a-5p  hsa-miR-210-3p  hsa-miR-378a-3p  hsa-miR-133a-3p  hsa-miR-486-5p  hsa-miR-652-3p  hsa-miR-140-3p  hsa-miR-320b  hsa-miR-23b-3p  hsa-miR-130b-5p  hsa-miR-424-3p  hsa-miR-25-5p  hsa-miR-340-3p  hsa-miR-33b-5p  hsa-miR-127-3p  hsa-miR-320a  hsa-miR-7849-3p  hsa-miR-185-5p  hsa-miR-500a-3p  hsa-miR-1285-3p  hsa-miR-363-3p  hsa-miR-192-5p  hsa-miR-107  hsa-miR-181a-5p  hsa-miR-423-3p  hsa-miR-589-5p  hsa-miR-99b-5p  hsa-miR-425-3p  hsa-miR-501-3p  hsa-miR-28-5p  hsa-miR-25-3p  hsa-miR-324-3p  hsa-miR-103a-3p  hsa-miR-497-5p  hsa-miR-532-5p  hsa-miR-486-3p  hsa-miR-889-3p  hsa-miR-324-5p  hsa-miR-106b-3p  hsa-miR-146b-5p  hsa-miR-3158-3p  hsa-miR-22-3p  hsa-miR-199a-3p  hsa-miR-199b-3p  hsa-miR-4433b-5p  hsa-miR-17-3p  hsa-miR-1277-5p  hsa-miR-345-5p  hsa-miR-423-5p  hsa-miR-484  hsa-miR-146a-5p  hsa-miR-151a-5p  hsa-miR-191-5p  hsa-miR-7706  hsa-miR-5189-5p  hsa-miR-139-5p | hsa-miR-30e-3p  hsa-miR-30a-3p  hsa-miR-146b-5p  hsa-miR-132-3p  hsa-miR-98-3p  hsa-miR-27b-3p  hsa-miR-4435  hsa-miR-589-5p  hsa-miR-629-5p  hsa-miR-889-3p  hsa-miR-215-5p  hsa-miR-21-3p  hsa-miR-484  hsa-miR-23b-3p  hsa-miR-146a-5p  hsa-miR-423-3p  hsa-miR-191-5p  hsa-miR-99a-5p  hsa-miR-598-3p  hsa-miR-20a-5p  hsa-miR-486-5p  hsa-miR-7849-3p  hsa-miR-224-5p  hsa-miR-142-5p  hsa-miR-27a-3p  hsa-miR-26b-5p  hsa-miR-24-3p  hsa-miR-454-3p  hsa-miR-335-5p  hsa-miR-185-5p  hsa-miR-19b-3p  hsa-miR-5010-5p  hsa-miR-19a-3p  hsa-miR-151a-3p  hsa-miR-301a-3p  hsa-miR-766-3p  hsa-miR-500a-3p  hsa-miR-150-3p  hsa-miR-4286  hsa-miR-133a-3p  hsa-miR-148b-5p  hsa-miR-6852-5p  hsa-miR-5189-5p  hsa-miR-181a-2-3p  hsa-miR-10b-5p  hsa-miR-339-5p  hsa-miR-181a-5p  hsa-miR-186-5p  hsa-miR-100-5p  hsa-let-7a-3p  hsa-miR-664a-3p  hsa-miR-181b-5p | hsa-miR-19b-3p  hsa-miR-320a  hsa-miR-625-3p  hsa-let-7c-5p  hsa-miR-210-3p  hsa-miR-33b-5p  hsa-miR-17-3p  hsa-miR-19a-3p  hsa-miR-378a-3p  hsa-miR-15a-5p  hsa-miR-27b-3p  hsa-miR-625-5p  hsa-miR-4286  hsa-miR-106b-5p  hsa-miR-4435  hsa-miR-342-3p  hsa-miR-378c  hsa-miR-16-2-3p  hsa-miR-652-3p  hsa-miR-93-5p  hsa-miR-485-5p  hsa-miR-425-3p  hsa-miR-101-3p  hsa-miR-103a-3p  hsa-miR-345-5p  hsa-miR-132-3p  hsa-miR-324-3p  hsa-miR-18a-3p  hsa-miR-107  hsa-miR-21-3p  hsa-miR-425-5p  hsa-miR-1285-3p  hsa-miR-151a-5p  hsa-miR-451a  hsa-miR-363-3p  hsa-miR-32-5p  hsa-miR-532-5p  hsa-miR-130b-3p  hsa-miR-106b-3p  hsa-miR-134-5p  hsa-miR-424-3p  hsa-miR-15b-3p  hsa-miR-224-5p  hsa-miR-5010-5p  hsa-miR-186-5p  hsa-miR-320b | hsa-miR-30a-3p  hsa-miR-30e-3p  hsa-miR-629-5p  hsa-miR-98-3p  hsa-miR-224-5p  hsa-miR-598-3p  hsa-miR-215-5p  hsa-miR-99a-5p  hsa-miR-146b-5p  hsa-miR-23b-3p  hsa-miR-486-5p  hsa-miR-589-5p  hsa-miR-148b-5p  hsa-miR-423-3p  hsa-miR-889-3p  hsa-miR-133a-3p  hsa-miR-7849-3p  hsa-miR-500a-3p  hsa-miR-185-5p  hsa-miR-484  hsa-miR-146a-5p  hsa-miR-378c  hsa-miR-191-5p  hsa-miR-21-3p  hsa-miR-181a-5p  hsa-miR-99b-5p  hsa-miR-127-3p  hsa-let-7c-5p  hsa-miR-140-3p  hsa-miR-20a-5p  hsa-miR-320b  hsa-miR-301a-3p  hsa-miR-652-3p  hsa-miR-5189-5p  hsa-miR-132-3p  hsa-miR-210-3p  hsa-miR-27b-3p  hsa-miR-501-3p  hsa-miR-130b-5p  hsa-miR-424-3p  hsa-miR-378a-3p  hsa-miR-151a-3p  hsa-miR-25-5p  hsa-miR-100-5p  hsa-miR-6852-5p  hsa-miR-192-5p  hsa-miR-10b-5p  hsa-miR-1277-5p  hsa-miR-486-3p  hsa-miR-25-3p  hsa-miR-26b-5p  hsa-miR-7706  hsa-miR-335-5p  hsa-miR-28-5p  hsa-miR-4435 | hsa-miR-27b-3p  hsa-miR-4435  hsa-miR-19b-3p  hsa-miR-30e-3p  hsa-miR-132-3p  hsa-miR-21-3p  hsa-miR-19a-3p  hsa-miR-4286  hsa-miR-146b-5p  hsa-miR-24-3p  hsa-miR-320a  hsa-miR-5010-5p  hsa-miR-150-3p  hsa-miR-16-2-3p  hsa-miR-186-5p  hsa-miR-15a-5p  hsa-miR-425-5p  hsa-miR-17-3p  hsa-miR-30a-3p  hsa-miR-106b-5p  hsa-miR-134-5p  hsa-miR-664a-3p  hsa-miR-342-3p  hsa-miR-485-5p  hsa-miR-33b-5p  hsa-miR-32-5p  hsa-miR-18a-3p  hsa-miR-101-3p  hsa-miR-338-3p  hsa-let-7c-5p  hsa-miR-339-5p  hsa-miR-93-5p  hsa-miR-766-3p  hsa-miR-4446-3p |

*The Table shows the top miRNAs by smallest adjusted p-value that differ between the three stroke groups.*

***Πίνακας 3: Random forest variable importance analysis*** [101]

|  |  |
| --- | --- |
| ***miRNAs*** | ***ncRNAs*** |
| hsa-miR-181a-5p  hsa-mir-4448  hsa-mir-1470  hsa-miR-125b-5p  hsa-mir-3180  hsa-miR-4732-3p  \*hsa-miR-154-3p  \*hsa-miR-27b-3p  \*hsa-miR-221-3p  \*hsa-miR-376a-3p | \*LINC02116  \*LINC02256  Lnc-ZNF100-10  \*LINC01359  LINC02147 LINC02240 |

***Πίνακας 4: Diagnostic performances of extracellular vesicle (EV) -surface antigens*** [115]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **10 Differentialy expressed EVs** | **TIA vs Others** | **AUC** | **Sensitivity** | **Specificity** |
| CD8 | 0.742 | 0.80 | 0.60 |
| CD2 | 0.680 | 0.60 | 0.80 |
| CD62P | 0.759 | 0.87 | 0.51 |
| MCSP | 0.707 | 0.80 | 0.58 |
| CD42a | 0.730 | 0.87 | 0.53 |
| CD44 | 0.741 | 0.67 | 0.87 |
| CD326 | 0.730 | 0.60 | 0.82 |
| CD142 | 0.670 | 0.67 | 0.67 |
| CD31 | 0.641 | 0.87 | 0.53 |
| CD14 | 0.730 | 0.80 | 0.73 |
| Compound EV marker (CD42a-CD31-CD14) | 0.851 | 0.93 | 0.64 |

*Diagnostic performances of extracellular vesicle (EV) -surface antigens in patients with symptoms suspicious for TIA and subsequently stratified with the PREDISC score (categories: TIA unlikely, n=10; TIA possible-probable, n=15; TIA very likely, n=15) compared to controls (Ctrl, n=20). Ten EV-surface markers were differentially expressed in the entire cohort and were included in the analysis.*

**Βιβλιογραφία**

[1] V. L. Feigin *et al.*, “Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019,” *Lancet Neurol.*, vol. 20, no. 10, pp. 795–820, Oct. 2021, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.

[2] K. Hochrainer and W. Yang, “Stroke Proteomics: From Discovery to Diagnostic and Therapeutic Applications,” *Circ. Res.*, vol. 130, no. 8, p. 1145, Apr. 2022, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320110.

[3] L. B. Goldstein *et al.*, “Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline,” *Stroke*, vol. 37, no. 6, pp. 1583–1633, Jun. 2006, doi: 10.1161/01.STR.0000223048.70103.F1.

[4] E. C. Lee *et al.*, “Utility of Exosomes in Ischemic and Hemorrhagic Stroke Diagnosis and Treatment,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 15, p. 8367, Jul. 2022, doi: 10.3390/ijms23158367.

[5] T. G. Jovin *et al.*, “Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 24, pp. 2296–2306, Jun. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1503780.

[6] S. Paolucci *et al.*, “Functional Outcome of Ischemic and Hemorrhagic Stroke Patients After Inpatient Rehabilitation,” *Stroke*, vol. 34, no. 12, pp. 2861–2865, Dec. 2003, doi: 10.1161/01.STR.0000102902.39759.D3.

[7] B. Sun and Z. Wang, “A Short Review on Advances in Early Diagnosis and Treatment of Ischemic Stroke,” *Galen Med. J.*, vol. 12, p. 1, Aug. 2023, doi: 10.31661/gmj.v12i0.2993.

[8] H. Jalo *et al.*, “Early identification and characterisation of stroke to support prehospital decision-making using artificial intelligence: a scoping review protocol,” *BMJ Open*, vol. 13, no. 5, p. e069660, May 2023, doi: 10.1136/bmjopen-2022-069660.

[9] Μαρία Γιαννάκου, “ Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο: Οι πρώτες ώρες, ” EAEIBE, Τεύχος 11.23 Δεκέμβριος 2001 [Online]. Available: https://anesthesia.gr/download/TOMOS\_11/tefhos\_23/11.pdf

[10] M. Y. S. Kalani *et al.*, “Extracellular microRNAs in blood differentiate between ischaemic and haemorrhagic stroke subtypes,” *J. Extracell. Vesicles*, vol. 9, no. 1, Art. no. 1, Jan. 2020, doi: 10.1080/20013078.2020.1713540.

[11] K. T. Stenz, J. Just, R. A. Blauenfeldt, and K. R. Drasbek, “Extracellular Vesicles in Acute Stroke Diagnostics,” *Biomedicines*, vol. 8, no. 8, p. 248, Jul. 2020, doi: 10.3390/biomedicines8080248.

[12] D. Harpaz, E. Eltzov, R. C. S. Seet, R. S. Marks, and A. I. Y. Tok, “Point-of-Care-Testing in Acute Stroke Management: An Unmet Need Ripe for Technological Harvest,” *Biosensors*, vol. 7, no. 3, p. 30, Aug. 2017, doi: 10.3390/bios7030030.

[13] E. S. Donkor, “Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life,” *Stroke Res. Treat.*, vol. 2018, p. 3238165, 2018, doi: 10.1155/2018/3238165.

[14] P. L. Kolominsky-Rabas, M. Weber, O. Gefeller, B. Neundoerfer, and P. U. Heuschmann, “Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria,” *Stroke*, vol. 32, no. 12, pp. 2735–2740, Dec. 2001, doi: 10.1161/hs1201.100209.

[15] P. Sedova *et al.*, “Incidence of Stroke and Ischemic Stroke Subtypes: A Community-Based Study in Brno, Czech Republic,” *Cerebrovasc. Dis.*, vol. 50, no. 1, pp. 54–61, Dec. 2020, doi: 10.1159/000512180.

[16] H. Wijerathne, M. A. Witek, A. E. Baird, and S. A. Soper, “Liquid biopsy markers for stroke diagnosis,” *Expert Rev. Mol. Diagn.*, vol. 20, no. 8, p. 771, Jul. 2020, doi: 10.1080/14737159.2020.1777859.

[17] P. Vilela, “Acute stroke differential diagnosis: Stroke mimics,” *Eur. J. Radiol.*, vol. 96, pp. 133–144, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.ejrad.2017.05.008.

[18] N. A. Hilkens, B. Casolla, T. W. Leung, and F.-E. de Leeuw, “Stroke,” *The Lancet*, vol. 403, no. 10446, pp. 2820–2836, Jun. 2024, doi: 10.1016/S0140-6736(24)00642-1.

[19] K. j Röhrs and H. Audebert, “Pre-Hospital Stroke Care beyond the MSU,” *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 24, no. 8, p. 315, Jun. 2024, doi: 10.1007/s11910-024-01351-0.

[20] X. Gao, D. Liu, K. Yue, Z. Zhang, X. Jiang, and P. Luo, “Revolutionizing Ischemic Stroke Diagnosis and Treatment: The Promising Role of Neurovascular Unit-Derived Extracellular Vesicles,” *Biomolecules*, vol. 14, no. 3, p. 378, Mar. 2024, doi: 10.3390/biom14030378.

[21] X. Zhao *et al.*, “Machine Learning Analysis of MicroRNA Expression Data Reveals Novel Diagnostic Biomarker for Ischemic Stroke,” *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.*, vol. 30, no. 8, p. 105825, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105825.

[22] G. A. U. R. I. Parvathy *et al.*, “Emerging artificial intelligence-aided diagnosis and management methods for ischemic strokes and vascular occlusions: A comprehensive review,” *World Neurosurg. X*, vol. 22, p. 100303, Apr. 2024, doi: 10.1016/j.wnsx.2024.100303.

[23] G. Zhu, B. Jiang, L. Tong, Y. Xie, G. Zaharchuk, and M. Wintermark, “Applications of Deep Learning to Neuro-Imaging Techniques,” *Front. Neurol.*, vol. 10, Aug. 2019, doi: 10.3389/fneur.2019.00869.

[24] “Deep Learning in Neuroradiology | American Journal of Neuroradiology.” Accessed: Feb. 05, 2025. [Online]. Available: https://www.ajnr.org/content/39/10/1776

[25] R. Y. Choi, A. S. Coyner, J. Kalpathy-Cramer, M. F. Chiang, and J. P. Campbell, “Introduction to Machine Learning, Neural Networks, and Deep Learning,” *Transl. Vis. Sci. Technol.*, vol. 9, no. 2, p. 14, doi: 10.1167/tvst.9.2.14.

[26] V. S. Yedavalli, E. Tong, D. Martin, K. W. Yeom, and N. D. Forkert, “Artificial intelligence in stroke imaging: Current and future perspectives,” *Clin. Imaging*, vol. 69, pp. 246–254, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.clinimag.2020.09.005.

[27] M. Wintermark *et al.*, “Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: A joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology, and the Society of NeuroInterventional Surgery,” *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 34, no. 11, pp. E117-127, 2013, doi: 10.3174/ajnr.A3690.

[28] J. M. Wardlaw, J. Seymour, J. Cairns, S. Keir, S. Lewis, and P. Sandercock, “Immediate Computed Tomography Scanning of Acute Stroke Is Cost-Effective and Improves Quality of Life,” *Stroke*, vol. 35, no. 11, pp. 2477–2483, Nov. 2004, doi: 10.1161/01.STR.0000143453.78005.44.

[29] M. H. Lev *et al.*, “Acute Stroke: Improved Nonenhanced CT Detection—Benefits of Soft-Copy Interpretation by Using Variable Window Width and Center Level Settings,” *Radiology*, vol. 213, no. 1, pp. 150–155, Oct. 1999, doi: 10.1148/radiology.213.1.r99oc10150.

[30] J. M. Wardlaw and O. Mielke, “Early Signs of Brain Infarction at CT: Observer Reliability and Outcome after Thrombolytic Treatment—Systematic Review,” *Radiology*, vol. 235, no. 2, pp. 444–453, May 2005, doi: 10.1148/radiol.2352040262.

[31] A. Morotti and J. N. Goldstein, “Diagnosis and Management of Acute Intracerebral Hemorrhage,” *Emerg. Med. Clin. North Am.*, vol. 34, no. 4, pp. 883–899, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.emc.2016.06.010.

[32] J. A. Chalela *et al.*, “Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison,” *Lancet*, vol. 369, no. 9558, pp. 293–298, Jan. 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)60151-2.

[33] S. H. Fung, L. Roccatagliata, R. G. Gonzalez, and P. W. Schaefer, “MR diffusion imaging in ischemic stroke,” *Neuroimaging Clin. N. Am.*, vol. 21, no. 2, pp. 345–377, xi, May 2011, doi: 10.1016/j.nic.2011.03.001.

[34] “Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography - PubMed.” Accessed: May 12, 2025. [Online]. Available: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15891154/

[35] L. M. Prevedello *et al.*, “Automated Critical Test Findings Identification and Online Notification System Using Artificial Intelligence in Imaging,” *Radiology*, Jul. 2017, doi: 10.1148/radiol.2017162664.

[36] K. H. Jin, M. T. McCann, E. Froustey, and M. Unser, “Deep Convolutional Neural Network for Inverse Problems in Imaging,” *IEEE Trans. Image Process.*, vol. 26, no. 9, pp. 4509–4522, Sep. 2017, doi: 10.1109/TIP.2017.2713099.

[37] B. Zhu, J. Z. Liu, S. F. Cauley, B. R. Rosen, and M. S. Rosen, “Image reconstruction by domain-transform manifold learning,” *Nature*, vol. 555, no. 7697, pp. 487–492, Mar. 2018, doi: 10.1038/nature25988.

[38] Y. Han, J. Yoo, H. H. Kim, H. J. Shin, K. Sung, and J. C. Ye, “Deep learning with domain adaptation for accelerated projection-reconstruction MR,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 80, no. 3, pp. 1189–1205, 2018, doi: 10.1002/mrm.27106.

[39] E. Gong, J. M. Pauly, M. Wintermark, and G. Zaharchuk, “Deep learning enables reduced gadolinium dose for contrast-enhanced brain MRI,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 48, no. 2, pp. 330–340, 2018, doi: 10.1002/jmri.25970.

[40] H. Chen *et al.*, “Low-dose CT via convolutional neural network,” *Biomed. Opt. Express*, vol. 8, no. 2, pp. 679–694, Feb. 2017, doi: 10.1364/BOE.8.000679.

[41] W. Du, H. Chen, Z. Wu, H. Sun, P. Liao, and Y. Zhang, “Stacked competitive networks for noise reduction in low-dose CT,” *PLOS ONE*, vol. 12, no. 12, p. e0190069, Dec. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0190069.

[42] D. Jiang, W. Dou, L. Vosters, X. Xu, Y. Sun, and T. Tan, “Denoising of 3D magnetic resonance images with multi-channel residual learning of convolutional neural network,” *Jpn. J. Radiol.*, vol. 36, no. 9, pp. 566–574, Sep. 2018, doi: 10.1007/s11604-018-0758-8.

[43] Y. Zhang and H. Yu, “Convolutional Neural Network Based Metal Artifact Reduction in X-Ray Computed Tomography,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 37, no. 6, pp. 1370–1381, Jun. 2018, doi: 10.1109/TMI.2018.2823083.

[44] K. Pawar, Z. Chen, N. J. Shah, and G. F. Egan, “MoCoNet: Motion Correction in 3D MPRAGE images using a Convolutional Neural Network approach,” *NMR Biomed.*, vol. 35, no. 4, p. e4225, Apr. 2022, doi: 10.1002/nbm.4225.

[45] B. A. Duffy *et al.*, “Retrospective correction of motion artifact affected structural MRI images using deep learning of simulated motion,” presented at the Medical Imaging with Deep Learning, Jul. 2022. Accessed: May 14, 2025. [Online]. Available: https://openreview.net/forum?id=H1hWfZnjM

[46] J. Park, D. Hwang, K. Y. Kim, S. K. Kang, Y. K. Kim, and J. S. Lee, “Computed tomography super-resolution using deep convolutional neural network,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, no. 14, p. 145011, Jul. 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aacdd4.

[47] C. Liu, X. Wu, X. Yu, Y. Tang, J. Zhang, and J. Zhou, “Fusing multi-scale information in convolution network for MR image super-resolution reconstruction,” *Biomed. Eng. OnLine*, vol. 17, no. 1, p. 114, Aug. 2018, doi: 10.1186/s12938-018-0546-9.

[48] Y. Chen, Y. Xie, Z. Zhou, F. Shi, A. G. Christodoulou, and D. Li, “Brain MRI super resolution using 3D deep densely connected neural networks,” in *2018 IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018)*, Apr. 2018, pp. 739–742. doi: 10.1109/ISBI.2018.8363679.

[49] K. Bahrami, F. Shi, X. Zong, H. W. Shin, H. An, and D. Shen, “Reconstruction of 7T-Like Images From 3T MRI,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 35, no. 9, pp. 2085–2097, Sep. 2016, doi: 10.1109/TMI.2016.2549918.

[50] C. Y. Chung *et al.*, “Abstract WP76: Automated Detection of Hyperdense MCA Sign and Automated Notification of Large Vessel Occlusion Using Artificial Intelligence,” *Stroke*, vol. 50, no. Suppl\_1, pp. AWP76–AWP76, Feb. 2019, doi: 10.1161/str.50.suppl\_1.WP76.

[51] H. Kuang *et al.*, “Automated ASPECTS on Noncontrast CT Scans in Patients with Acute Ischemic Stroke Using Machine Learning,” *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 40, no. 1, pp. 33–38, Jan. 2019, doi: 10.3174/ajnr.A5889.

[52] “Abstract WP61: Automated Large Artery Occlusion Detection IN Stroke Imaging - ALADIN Study | Stroke.” Accessed: May 14, 2025. [Online]. Available: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/str.49.suppl\_1.WP61

[53] S. A. Sheth *et al.*, “Machine Learning–Enabled Automated Determination of Acute Ischemic Core From Computed Tomography Angiography,” *Stroke*, vol. 50, no. 11, pp. 3093–3100, Nov. 2019, doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026189.

[54] S. Huang, Q. Shen, and T. Q. Duong, “Quantitative prediction of acute ischemic tissue fate using support vector machine,” *Brain Res.*, vol. 1405, pp. 77–84, Aug. 2011, doi: 10.1016/j.brainres.2011.05.066.

[55] O. Maier *et al.*, “ISLES 2015 - A public evaluation benchmark for ischemic stroke lesion segmentation from multispectral MRI,” *Med. Image Anal.*, vol. 35, pp. 250–269, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.media.2016.07.009.

[56] O. Wu *et al.*, “Predicting Tissue Outcome in Acute Human Cerebral Ischemia Using Combined Diffusion- and Perfusion-Weighted MR Imaging,” *Stroke*, vol. 32, no. 4, pp. 933–942, Apr. 2001, doi: 10.1161/01.STR.32.4.933.

[57] “Prediction of Tissue Outcome and Assessment of Treatment Effect in Acute Ischemic Stroke Using Deep Learning | Stroke.” Accessed: May 14, 2025. [Online]. Available: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.117.019740

[58] “Multiparametric MRI and CT Models of Infarct Core and Favorable Penumbral Imaging Patterns in Acute Ischemic Stroke | Stroke.” Accessed: May 14, 2025. [Online]. Available: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.112.670034

[59] “Multivariate Dynamic Prediction of Ischemic Infarction and Tissue Salvage as a Function of Time and Degree of Recanalization - André Kemmling, Fabian Flottmann, Nils Daniel Forkert, Jens Minnerup, Walter Heindel, Goetz Thomalla, Bernd Eckert, Michael Knauth, Marios Psychogios, Soenke Langner, Jens Fiehler, 2015.” Accessed: May 14, 2025. [Online]. Available: https://journals.sagepub.com/doi/10.1038/jcbfm.2015.144

[60] R. Dhar, Y. Chen, H. An, and J.-M. Lee, “Application of Machine Learning to Automated Analysis of Cerebral Edema in Large Cohorts of Ischemic Stroke Patients,” *Front. Neurol.*, vol. 9, Aug. 2018, doi: 10.3389/fneur.2018.00687.

[61] Y. Yu, D. Guo, M. Lou, D. Liebeskind, and F. Scalzo, “Prediction of Hemorrhagic Transformation Severity in Acute Stroke From Source Perfusion MRI,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 65, no. 9, pp. 2058–2065, Sep. 2018, doi: 10.1109/TBME.2017.2783241.

[62] T.-Y. Tang *et al.*, “Development and validation of a penumbra-based predictive model for thrombolysis outcome in acute ischemic stroke patients,” *eBioMedicine*, vol. 35, pp. 251–259, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.ebiom.2018.07.028.

[63] A. K. Rehme *et al.*, “Identifying Neuroimaging Markers of Motor Disability in Acute Stroke by Machine Learning Techniques,” *Cereb. Cortex*, vol. 25, no. 9, pp. 3046–3056, Sep. 2015, doi: 10.1093/cercor/bhu100.

[64] D. Harpaz, B. Koh, R. S. Marks, R. C. Seet, I. Abdulhalim, and A. I. Tok, “Point-of-Care Surface Plasmon Resonance Biosensor for Stroke Biomarkers NT-proBNP and S100β Using a Functionalized Gold Chip with Specific Antibody,” *Sensors*, vol. 19, no. 11, p. 2533, Jun. 2019, doi: 10.3390/s19112533.

[65] D. Harpaz, R. C. S. Seet, R. S. Marks, and A. I. Y. Tok, “Blood-Based Biomarkers Are Associated with Different Ischemic Stroke Mechanisms and Enable Rapid Classification between Cardioembolic and Atherosclerosis Etiologies,” *Diagnostics*, vol. 10, no. 10, Art. no. 10, Oct. 2020, doi: 10.3390/diagnostics10100804.

[66] R. K. Jadav, R. Mortazavi, and K. C. Yee, “Blood Biomarkers for Triaging Patients for Suspected Stroke: Every Minute Counts,” *J. Clin. Med.*, vol. 11, no. 14, p. 4243, Jul. 2022, doi: 10.3390/jcm11144243.

[67] E. Han *et al.*, “Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein and N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide: Potential Biomarkers to Differentiate Ischemic and Hemorrhagic Stroke,” *Diagnostics*, vol. 13, no. 17, p. 2757, Aug. 2023, doi: 10.3390/diagnostics13172757.

[68] S. Luger *et al.*, “Diagnostic Accuracy of Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin Carboxy-Terminal Hydrolase-L1 Serum Concentrations for Differentiating Acute Intracerebral Hemorrhage from Ischemic Stroke,” *Neurocrit. Care*, vol. 33, no. 1, pp. 39–48, Aug. 2020, doi: 10.1007/s12028-020-00931-5.

[69] G. C. O’Connell, M. L. Alder, C. G. Smothers, C. H. Still, A. R. Webel, and S. M. Moore, “Diagnosis of ischemic stroke using circulating levels of brain-specific proteins measured via high-sensitivity digital ELISA,” *Brain Res.*, vol. 1739, p. 146861, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.brainres.2020.146861.

[70] S. Tiedt *et al.*, “Circulating Metabolites Differentiate Acute Ischemic Stroke from Stroke Mimics,” *Ann. Neurol.*, vol. 88, no. 4, pp. 736–746, 2020, doi: 10.1002/ana.25859.

[71] G. C. O’Connell, M. B. Treadway, C. S. Tennant, N. Lucke-Wold, P. D. Chantler, and T. L. Barr, “Shifts in leukocyte counts drive the differential expression of transcriptional stroke biomarkers in whole blood,” *Transl. Stroke Res.*, vol. 10, no. 1, pp. 26–35, Feb. 2019, doi: 10.1007/s12975-018-0623-1.

[72] C. Marini *et al.*, “Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study,” *Stroke*, vol. 36, no. 6, pp. 1115–1119, Jun. 2005, doi: 10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a.

[73] Z. Zhu *et al.*, “Elevated NT-proBNP predicts unfavorable outcomes in patients with acute ischemic stroke after thrombolytic therapy,” *BMC Neurol.*, vol. 23, no. 1, p. 203, May 2023, doi: 10.1186/s12883-023-03222-6.

[74] G. C. O’Connell, P. Stafford, K. B. Walsh, O. Adeoye, and T. L. Barr, “High-Throughput Profiling of Circulating Antibody Signatures for Stroke Diagnosis Using Small Volumes of Whole Blood,” *Neurotherapeutics*, vol. 16, no. 3, p. 868, Feb. 2019, doi: 10.1007/s13311-019-00720-9.

[75] C. Bai *et al.*, “Identification of immune-related biomarkers for intracerebral hemorrhage diagnosis based on RNA sequencing and machine learning,” *Front. Immunol.*, vol. 15, p. 1421942, Aug. 2024, doi: 10.3389/fimmu.2024.1421942.

[76] P. Ren *et al.*, “Diagnostic model constructed by nine inflammation-related genes for diagnosing ischemic stroke and reflecting the condition of immune-related cells,” *Front. Immunol.*, vol. 13, p. 1046966, Dec. 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.1046966.

[77] Z. Wei *et al.*, “Bioinformatics method combined with logistic regression analysis reveal potentially important miRNAs in ischemic stroke,” *Biosci. Rep.*, vol. 40, no. 8, p. BSR20201154, Aug. 2020, doi: 10.1042/BSR20201154.

[78] Y. Sun, S. Ding, F. Shen, X. Yang, W. Sun, and J. Wan, “Employ machine learning to identify NAD+ metabolism-related diagnostic markers for ischemic stroke and develop a diagnostic model,” *Exp. Gerontol.*, vol. 196, p. 112584, Oct. 2024, doi: 10.1016/j.exger.2024.112584.

[79] J. Liu *et al.*, “Machine learning identifies novel coagulation genes as diagnostic and immunological biomarkers in ischemic stroke,” *Aging*, vol. 16, no. 7, p. 6314, Apr. 2024, doi: 10.18632/aging.205706.

[80] K. Theofilatos, A. Korfiati, S. Mavroudi, M. C. Cowperthwaite, and M. Shpak, “Discovery of stroke-related blood biomarkers from gene expression network models,” *BMC Med. Genomics*, vol. 12, p. 118, Aug. 2019, doi: 10.1186/s12920-019-0566-8.

[81] G. C. O’Connell *et al.*, “Use of deep artificial neural networks to identify stroke during triage via subtle changes in circulating cell counts,” *BMC Neurol.*, vol. 22, p. 206, Jun. 2022, doi: 10.1186/s12883-022-02726-x.

[82] Y. Hu *et al.*, “FCER1G as a novel immune-associated blood biomarker in cardiogenic stroke,” *Heliyon*, vol. 10, no. 13, p. e33846, Jul. 2024, doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e33846.

[83] Y. Geng *et al.*, “Identification and validation of platelet-related diagnostic markers and potential drug screening in ischemic stroke by integrating comprehensive bioinformatics analysis and machine learning,” *Front. Immunol.*, vol. 14, p. 1320475, Jan. 2024, doi: 10.3389/fimmu.2023.1320475.

[84] H. P. Adams *et al.*, “Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists,” *Circulation*, vol. 115, no. 20, pp. e478-534, May 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181486.

[85] Y. Wang *et al.*, “A colorimetric and SERS-based LFIA for sensitive and simultaneous detection of three stroke biomarkers: An ultra-fast and sensitive point-of-care testing platform,” *Talanta*, vol. 283, p. 127166, Feb. 2025, doi: 10.1016/j.talanta.2024.127166.

[86] T. Schumann *et al.*, “A-373 Comparison of the CoaguChek ® and Coag-Sense ® PT2 Meter Point of Care INR Devices,” *Clin. Chem.*, vol. 69, no. Supplement\_1, p. hvad097.329, Oct. 2023, doi: 10.1093/clinchem/hvad097.329.

[87] R. Larcher, M. Lottelier, S. Badiou, A.-M. Dupuy, A.-S. Bargnoux, and J.-P. Cristol, “Analytical Performances of the Novel i-STAT Alinity Point-of-Care Analyzer,” *Diagnostics*, vol. 13, no. 2, Art. no. 2, Jan. 2023, doi: 10.3390/diagnostics13020297.

[88] J. Chen, X. Lin, Y. Cai, R. Huang, S. Yang, and G. Zhang, “A Systematic Review of Mobile Stroke Unit Among Acute Stroke Patients: Time Metrics, Adverse Events, Functional Result and Cost-Effectiveness,” *Front. Neurol.*, vol. 13, Mar. 2022, doi: 10.3389/fneur.2022.803162.

[89] G. Turc *et al.*, “Comparison of Mobile Stroke Unit With Usual Care for Acute Ischemic Stroke Management: A Systematic Review and Meta-analysis,” *JAMA Neurol.*, vol. 79, no. 3, pp. 281–290, Mar. 2022, doi: 10.1001/jamaneurol.2021.5321.

[90] S. A. Jaryno *et al.*, “Validation of the Hemochron Jr. Signature + Microcoagulation System and the Hemochron Configuration Manager,” *Point Care J. -Patient Test. Amp Technol.*, vol. 2, no. 2, p. 129, 2003, doi: 10.1097/00134384-200306000-00010.

[91] “Hemochron and ACT Plus in Cardiac Disease - Clinical Trials Registry - ICH GCP.” Accessed: Jun. 02, 2025. [Online]. Available: https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT02484157

[92] D. Mehic *et al.*, “Utility of the Platelet Function Analyzer (PFA-100) in Patients with Bleeding Disorder of Unknown Cause,” *Blood*, vol. 142, no. Supplement 1, p. 3965, Nov. 2023, doi: 10.1182/blood-2023-185756.

[93] J. M. Cesar, D. de Miguel, A. G. Avello, and C. Burgaleta, “Platelet Dysfunction in Primary Thrombocythemia Using the Platelet Function Analyzer, PFA-100,” *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 123, no. 5, pp. 772–777, May 2005, doi: 10.1309/K58EWK4HPD51U3BE.

[94] Y. M. Lee *et al.*, “Point of Care Test Technology Suitable for Early Detection and Monitoring of Ischemic Stroke,” *Curr. Neurovasc. Res.*, vol. 18, no. 4, p. 409, Dec. 2021, doi: 10.2174/1567202618666211109103720.

[95] A. Sayad *et al.*, “A magnetoimpedance biosensor microfluidic platform for detection of glial fibrillary acidic protein in blood for acute stroke classification,” *Biosens. Bioelectron.*, vol. 211, p. 114410, Sep. 2022, doi: 10.1016/j.bios.2022.114410.

[96] P. Andjus *et al.*, “Extracellular Vesicles as Innovative Tool for Diagnosis, Regeneration and Protection against Neurological Damage,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 18, Art. no. 18, Jan. 2020, doi: 10.3390/ijms21186859.

[97] C. Théry *et al.*, “Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines,” *J. Extracell. Vesicles*, vol. 7, no. 1, p. 1535750, 2018, doi: 10.1080/20013078.2018.1535750.

[98] M. Colombo, G. Raposo, and C. Théry, “Biogenesis, Secretion, and Intercellular Interactions of Exosomes and Other Extracellular Vesicles,” *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, vol. 30, no. Volume 30, 2014, pp. 255–289, Oct. 2014, doi: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122326.

[99] G. van Niel, G. D’Angelo, and G. Raposo, “Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles,” *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 19, no. 4, pp. 213–228, Apr. 2018, doi: 10.1038/nrm.2017.125.

[100] J. H. Bang *et al.*, “Machine Learning-Based Etiologic Subtyping of Ischemic Stroke Using Circulating Exosomal microRNAs,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 25, no. 12, Art. no. 12, Jun. 2024, doi: 10.3390/ijms25126761.

[101] B. Manwani *et al.*, “Small RNA signatures of acute ischemic stroke in L1CAM positive extracellular vesicles,” *Sci. Rep.*, vol. 14, p. 13560, Jun. 2024, doi: 10.1038/s41598-024-63633-4.

[102] J. L. Saver, “Time Is Brain—Quantified,” *Stroke*, vol. 37, no. 1, pp. 263–266, Jan. 2006, doi: 10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab.

[103] “Review of the Isolation, Characterization, Biological Function, and Multifarious Therapeutic Approaches of Exosomes.” Accessed: May 23, 2025. [Online]. Available: https://www.mdpi.com/2073-4409/8/4/307

[104] “Reassessment of Exosome Composition: Cell.” Accessed: May 23, 2025. [Online]. Available: https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(19)30212-0?\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867419302120%3Fshowall%3Dtrue

[105] R.-T. T. Morales and J. Ko, “Future of Digital Assays to Resolve Clinical Heterogeneity of Single Extracellular Vesicles,” *ACS Nano*, vol. 16, no. 8, pp. 11619–11645, Aug. 2022, doi: 10.1021/acsnano.2c04337.

[106] J. Simak, M. P. Gelderman, H. Yu, V. Wright, and A. E. Baird, “Circulating endothelial microparticles in acute ischemic stroke: a link to severity, lesion volume and outcome,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 4, no. 6, pp. 1296–1302, Jun. 2006, doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01911.x.

[107] Y. Chen *et al.*, “Increased Circulating Exosomal miRNA-223 Is Associated with Acute Ischemic Stroke,” *Front. Neurol.*, vol. 8, p. 57, Feb. 2017, doi: 10.3389/fneur.2017.00057.

[108] W. Lu, D. Hou, X. Chen, P. Zhong, X. Liu, and D. Wu, “Elevated SIRT2 of serum exosomes is positively correlated with diagnosis of acute ischemic stroke patients,” *BMC Neurol.*, vol. 23, p. 321, Sep. 2023, doi: 10.1186/s12883-023-03348-7.

[109] J. Zhou *et al.*, “Increased serum exosomal miR-134 expression in the acute ischemic stroke patients,” *BMC Neurol.*, vol. 18, p. 198, Dec. 2018, doi: 10.1186/s12883-018-1196-z.

[110] W. Wang *et al.*, “Diagnosis of Hyperacute and Acute Ischaemic Stroke: The Potential Utility of Exosomal MicroRNA-21-5p and MicroRNA-30a-5p,” *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.*, vol. 45, no. 5–6, pp. 204–212, 2018, doi: 10.1159/000488365.

[111] Q. Xiao *et al.*, “Circulating Exosomal circRNAs Contribute to Potential Diagnostic Value of Large Artery Atherosclerotic Stroke,” *Front. Immunol.*, vol. 12, p. 830018, Jan. 2022, doi: 10.3389/fimmu.2021.830018.

[112] J. Zhao *et al.*, “Circular RNA landscape in extracellular vesicles from human biofluids,” *Genome Med.*, vol. 16, no. 1, p. 126, Oct. 2024, doi: 10.1186/s13073-024-01400-w.

[113] Y. Hirsch *et al.*, “Unpacking the Role of Extracellular Vesicles in Ischemic and Hemorrhagic Stroke: Pathophysiology and Therapeutic Implications,” *Transl. Stroke Res.*, vol. 14, no. 2, pp. 146–159, Apr. 2023, doi: 10.1007/s12975-022-01027-2.

[114] T. A. Hartjes, S. Mytnyk, G. W. Jenster, V. van Steijn, and M. E. van Royen, “Extracellular Vesicle Quantification and Characterization: Common Methods and Emerging Approaches,” *Bioengineering*, vol. 6, no. 1, Art. no. 1, Mar. 2019, doi: 10.3390/bioengineering6010007.

[115] J. Burrello *et al.*, “Extracellular Vesicle Surface Markers as a Diagnostic Tool in Transient Ischemic Attacks,” *Stroke*, vol. 52, no. 10, pp. 3335–3347, Oct. 2021, doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033170.

[116] “RNA-Seq Identifies Circulating miR-125a-5p, miR-125b-5p, and miR-143-3p as Potential Biomarkers for Acute Ischemic Stroke | Circulation Research.” Accessed: Nov. 20, 2024. [Online]. Available: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCRESAHA.117.311572

[117] Z. Qi, Y. Zhao, Y. Su, B. Cao, J.-J. Yang, and Q. Xing, “Serum Extracellular Vesicle–Derived miR-124-3p as a Diagnostic and Predictive Marker for Early-Stage Acute Ischemic Stroke,” *Front. Mol. Biosci.*, vol. 8, Jul. 2021, doi: 10.3389/fmolb.2021.685088.

[118] A. Dias, I. Silva, I. M. Pinto, and L. F. Maia, “Timely and Blood-Based Multiplex Molecular Profiling of Acute Stroke,” *Life*, vol. 11, no. 8, Art. no. 8, Aug. 2021, doi: 10.3390/life11080816.

[119] M. Lee *et al.*, “A comprehensive Exdia TRF-LFIA for simultaneous quantification of GFAP and NT-proBNP in distinguishing ischemic and hemorrhagic stroke,” *Clin. Chim. Acta*, vol. 557, p. 117872, Apr. 2024, doi: 10.1016/j.cca.2024.117872.

[120] M. Wu *et al.*, “Isolation of exosomes from whole blood by integrating acoustics and microfluidics,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 114, no. 40, pp. 10584–10589, Oct. 2017, doi: 10.1073/pnas.1709210114.

[121] M. Havers, A. Broman, A. Lenshof, and T. Laurell, “Advancement and obstacles in microfluidics-based isolation of extracellular vesicles,” *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 415, no. 7, pp. 1265–1285, Mar. 2023, doi: 10.1007/s00216-022-04362-3.