



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

## Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Σύγκριση μεταξύ CT Perfusion και αυτοματοποιημένου ASPECTS σε CT χωρίς  
σκιαγραφικό ασθενών με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο: Συστηματική  
ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση»

“Comparison between CT Perfusion ASPECTS and Automated ASPECTS on  
Non-Contrast CT-Scan of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Systematic  
Review and Meta-Analysis”

υπό φοιτητή

**Αντώνη Αδάμου**

**Επιβλέπων:** Τσούγκος Ιωάννης, Καθηγητής Π.Θ.

**Συνεπιβλέποντες:** Περισυνάκης Κωνσταντίνος Καθηγητής Παν. Κρήτης

Βλυχού Μαριάννα, Καθηγήτρια Π.Θ.

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Φυσικές Αρχές Βιοϊατρικής Απεικόνισης και Ακτινοπροστασία»

Λάρισα, 2023



## Πίνακας Περιεχομένων

<i>Ευχαριστίες</i> .....	5
<i>Ελληνική και Αγγλική Περίληψη (abstract) – Λέξεις κλειδιά</i> .....	6
<i>Εισαγωγή</i> .....	9
<i>Μεθοδολογία</i> .....	13
<i>i. Ερώτημα της ανασκόπησης</i> .....	13
<i>ii. Βιβλιογραφική ανασκόπηση</i> .....	13
<i>iii. Εξαγωγή δεδομένων</i> .....	13
<i>iv. Κριτήρια συμπερίληψης και αποκλεισμού μελετών</i> .....	14
<i>v. Στατιστική ανάλυση</i> .....	14
<i>vi. Έλεγχος bias δημοσίευσης (Publication bias assessment)</i> .....	16
<i>vii. Ποιοτικός έλεγχος (Quality assessment)</i> .....	16
<i>Αποτελέσματα</i> .....	17
<i>i. Χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανομένων στην ανάλυση μελετών</i> .....	17
<i>ii. Συντελεστής συμφωνίας μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και προτύπου αναφοράς (reference standard)</i> .....	19
<i>iii. Συντελεστής συμφωνίας μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και αυτοματοποιημένου ASPECTS σε ATXΣ</i> .....	19
<i>iv. Συντελεστής συμφωνίας μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή σε ATXΣ</i> .....	20
<i>v. Συντελεστής συμφωνίας μεταξύ ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή σε ATXΣ και προτύπου αναφοράς (reference standard)</i> .....	20
<i>vi. Ανάλυση ευαισθησίας (Sensitivity Analysis)</i> .....	20
<i>vii. Έλεγχος bias δημοσίευσης (Publication bias assessment)</i> .....	22
<i>viii. Ποιοτικός έλεγχος (Quality assessment)</i> .....	23
<i>Συζήτηση</i> .....	24
<i>Συμπεράσματα</i> .....	30
<i>Βιβλιογραφικές αναφορές</i> .....	31
<i>Παράρτημα</i> .....	34
<i>Παράρτημα 1. Η λίστα σύμφωνα με τις οδηγίες PRISMA-DTA</i> .....	34
<i>Παράρτημα 2. Ερωτηματολόγιο του εργαλείου QUADAS-2 για τον ποιοτικό έλεγχο των συμπεριλαμβανομένων μελετών (μετάφραση στα ελληνικά)</i> .....	36
<i>Παράρτημα 3. Αποτελέσματα του ποιοτικού ελέγχου με τη χρήση του εργαλείου QUADAS-2. Α) Γράφημα με το ρίσκο για bias και της ανησυχίας εφαρμοσιμότητας (risk of bias and</i>	

**applicability concerns) Β) Περίληψη του ρίσκου για bias και της ανησυχίας εφαρμοσιμότητας  
(risk of bias and applicability concerns). ..... 38**

## Ευχαριστίες

Το τέλος της εργασίας με βρίσκει αντιμέτωπο με μία μόνο λευκή σελίδα, αυτή των ευχαριστιών. Μάλλον επειδή ως άνθρωποι είναι στη φύση μας να αποφεύγουμε ενέργειες που πυροδοτούν σωρεία συναισθημάτων. Με την παρούσα εργασία το πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών «Φυσικές Αρχές Βιοϊατρικής Απεικόνισης και Ακτινοπροστασία», έτος εισαγωγής 2021-2022, κλείνει τον κύκλο του. Είμαι ιδιαίτερα συγκινημένος και συνάμα υπερήφανος που συμμετείχα στην πρώτη χρονιά αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος. Ευχαριστώ τους ανθρώπους που στάθηκαν στο πλευρό μου σε μια ιδιαίτερα δύσκολη, γεμάτη προκλήσεις περίοδο της ζωής μου, την οικογένειά μου και τους φίλους, που δεν αποτελούν κάτι λιγότερο από οικογένεια. Στους γονείς μου Αδάμο και Μαρία, στις αδελφές μου Μάγδα και Άντρη, στον αγαπητό μου φίλο Λευτέρη, στις αγαπητές φίλες Ντέπη και Παναγιώτα, ευχαριστώ για την κατανόηση και την υποστήριξή σας σε αυτό μου το εγχείρημα. Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές και το διδακτικό προσωπικό, που με αγάπη για τη διδασκαλία και το αντικείμενο που ο καθένας ειδικεύεται μας μετέδωσαν τις απαραίτητες γνώσεις που πρέπει να διαθέτει ένας επαγγελματίας στο χώρο της απεικόνισης. Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω προσωπικά την κυρία Τσιβάκα Δήμητρα, για τον απίστευτο επαγγελματισμό και την ευγένειά της, για την επιστημονική αλλά και οργανωτική υποστήριξή της. Ευχαριστώ την κυρία Παπαδημητρίου Κλαίρη, για τη γραμματειακή υποστήριξη και την άμεση ανταπόκριση σε οποιοδήποτε αίτημά μου. Θέλω επίσης να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής της εργασίας μου, τον Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, κύριο Περισυνάκη Κωνσταντίνο και την Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κυρία Βλυχού Μαριάννα, για την επιστημονική τους συμβολή στην επίτευξη της παρούσας εργασίας. Τέλος, ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να αποστέλω στον Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και επιστημονικό υπεύθυνο του μεταπτυχιακού προγράμματος, κύριο Τσούγκο Ιωάννη. Είμαι ευγνώμων, όχι μόνο για τη ευκαιρία και την εμπιστοσύνη που μου δείξατε από την αρχή του μεταπτυχιακού προγράμματος, αλλά και για τη σημαντική σας συμβολή και υποστήριξη ως επιβλέπων της μεταπτυχιακής μου εργασίας. Τίποτα δεν θα ήταν εφικτό χωρίς το δικό σας παράγοντα.

## **Ελληνική και Αγγλική Περίληψη (abstract) – Λέξεις κλειδιά**

### **Εισαγωγή**

Στην οξεία φάση του οξέος ισχαιμικού εμφράκτου, σημαντικός είναι ο προσδιορισμός της έκτασης του εμφράκτου για τη σωστή επιλογή των ασθενών που θα αντιμετωπιστούν με μηχανική θρομβεκτομή. Σπουδαίο ρόλο σε αυτή τη διαδικασία παίζει η απεικόνιση, με την αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό (ATXΣ), την AT αγγειογραφία και την AT αιμάτωσης (CT Perfusion, CTP). Σκοπός της μετα-ανάλυσης ήταν η εκτίμηση του βαθμού συμφωνίας μεταξύ του αυτοματοποιημένου υπολογισμού του Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) σε ATXΣ, έναντι του υπολογισμού του πυρήνα του εμφράκτου σε CTP, σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.

### **Μεθοδολογία**

Οι ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων της PubMed και Scopus χρησιμοποιήθηκαν για τη δομημένη αναζήτηση της βιβλιογραφίας. Η τελευταία αναζήτηση πραγματοποιήθηκε την 7<sup>η</sup> Αυγούστου 2022. Συμπεριλήφθηκαν μελέτες οι οποίες συνέκριναν τον αυτοματοποιημένο ή χειροκίνητο υπολογισμό του ASPECTS σε ATXΣ και τον υπολογισμό του πυρήνα του εμφράκτου σε CTP σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, για τον προσδιορισμό της έκτασης της ισχαιμίας.

### **Αποτελέσματα**

Συνολικά δέκα μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση, με συνολικά 1274 συμβεβλημένα άτομα. Οι μετα-αναλύσεις έδειξαν καλή συμφωνία μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και προτύπου αναφοράς ( $r=0.60$ ), μέτρια συμφωνία μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και αυτοματοποιημένου ASPECTS σε ATXΣ ( $r=-0.49$ ), μέτρια συμφωνία μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή σε ATXΣ ( $r=-0.41$ ), καθώς και μέτρια συμφωνία μεταξύ του ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή σε ATXΣ και προτύπου αναφοράς ( $r=-0.42$ ).

### **Συμπεράσματα**

Ο υπολογισμός του πυρήνα του εμφράκτου στην CTP φάνηκε να έχει την καλύτερη συσχέτιση με τον τελικό όγκο του εμφράκτου (πρότυπο αναφοράς) μεταξύ των συγκρίσεων που πραγματοποιήθηκαν. Επιβεβαιώνεται περαιτέρω η θέση της CTP και του αυτοματοποιημένου υπολογισμού του πυρήνα του εμφράκτου στον αξιόπιστο υπολόγισμο της πραγματικής έκτασης της ισχαιμίας. Περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

**Λέξεις κλειδιά:** τεχνητή νοημοσύνη, μηχανική μάθηση, αυτοματοποιημένο ASPECTS, CT perfusion, πυρήνας του εμφράκτου, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική ανασκόπηση, μετα-ανάλυση

## **Abstract**

### **Introduction**

A precise calculation of the extend of ischemia in the acute phase of an ischemic stroke is important for patient selection with regards to mechanical thrombectomy. Imaging plays a significant role in this process, with non-contrast enhanced computed tomography (NCCT), CT angiography, and CT perfusion (CTP). The objective of the present meta-analysis was to evaluate the inter-observer reliability between the calculation of the automated Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) on NCCT and the CTP core volume, in patients with acute ischemic stroke.

### **Methods**

The PubMed and Scopus databases were used for the structured literature search. The last search was performed on August 7<sup>th</sup>, 2022. Studies with comparisons between automated or manual ASPECTS on NCCT and CTP core volume for the prediction of the extend of ischemia in patients with acute ischemic stroke were included in this meta-analysis.

### **Results**

Ten studies were included in the meta-analysis, involving 1274 individuals. Meta-analyses revealed good reliability between CTP core volume and reference standard ( $r=0.60$ ), moderate reliability between CTP core volume and automated ASPETS on NCCT ( $r=-0.49$ ), moderate reliability between CTP core volume and manual ASPECTS on NCCT ( $r=-0.41$ ), and moderate reliability between manual ASPECTS on NCCT and reference standard ( $r=-0.42$ ).

### **Conclusions**

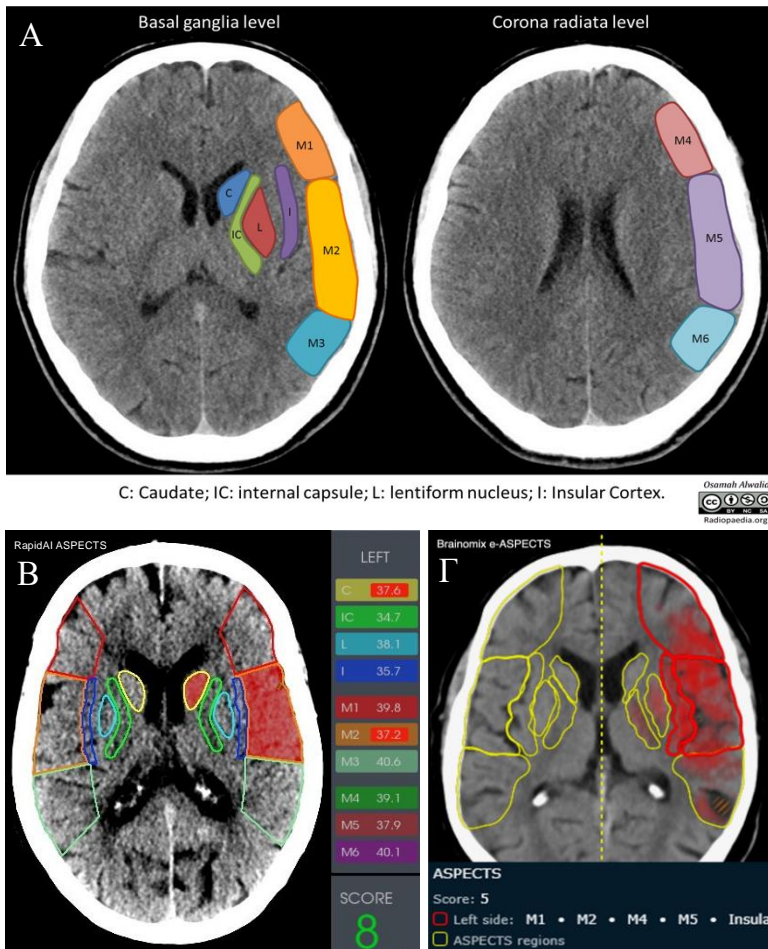
The calculation of the CTP core volume presented a good reliability compared to the reference standard, the higher reliability among the tested outcomes. We further validate the importance of CTP and automated core volume calculation, regarding the prediction of the real extend of ischemia. Further research is essential for solid validation.

**Keywords:** artificial intelligence, machine learning, automated ASPECTS, CT perfusion, core volume, systematic review, meta-analysis



## Εισαγωγή

Το οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί επείγουσα και απαιτητική κατάσταση, όπως επίσης και απαιτεί σωστή λήψη απόφασης για την ει δυνατόν καλύτερη διαχείριση των ασθενών μας. Ο ρόλος του Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) είναι σημαντικός στην κλινική πράξη ως προς τη λήψη απόφασης για αντιμετώπιση ενός οξέος εγκεφαλικού επεισοδίου με μηχανική θρομβεκτομή (Barber *et al.*, 2000; Hill *et al.*, 2003). Μάλιστα, στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες του American Heart Association, η βαθμονόμηση του ASPECTS  $\geq 6$  αποτελεί πλέον απόλυτη ένδειξη για ενδαγγειακή αντιμετώπιση σε ασθενείς που παρουσιάζονται σε ένα τμήμα επειγόντων περιστατικών στο πρώιμο θεραπευτικό παράθυρο (πριν τις 6 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων ή την τελευταία φορά που εθεάθη ο ασθενής να είναι σε καλή κατάσταση). Το score εκτείνεται σε μια κλίμακα από το 0 έως το 10, με κάθε ένα αριθμό να αντιστοιχεί σε μια περιοχή του εγκεφαλικού ημισφαιρίου. Αυτές οι περιοχές χωρίζονται σε δύο ομάδες: στις επιπολείς, με έξι (6) περιοχές κατανομής της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, και στις εν τω βάθει, με τέσσερις (4) περιοχές εγκεφαλικών πυρήνων, ονομαστικά ο κερκοφόρος πυρήνας, η έσω κάψα, ο φακοειδής πυρήνας και η περιοχή του φλοιού της νήσου. Το Γράφημα 1 παρουσιάζει ένα παράδειγμα χωρικής κατανομής των περιοχών του ASPECTS. Ο υπολογισμός του score δεν είναι πάντα εύκολος, ενώ ένας από τους περιορισμούς του είναι ότι στην κλινική πράξη παρατηρείται υψηλού βαθμού ασυμφωνία των score μεταξύ αναγνωστών, οδηγώντας έτσι σε προβλήματα όπως την έλλειψη επαναληψιμότητας και αξιοπιστίας. Αυτό το μειονέκτημα έρχεται να αντιμετωπίσει η μηχανική μάθηση. Με τον αυτοματοποιημένο υπολογισμό του ASPECTS, το score γίνεται επαναλήψιμο και πιο αξιόπιστο μεταξύ των αναγνωστών, οποιαδήποτε και να είναι η ειδικότητά τους ή το εκπαιδευτικό τους επίπεδο, είτε ειδικευόμενοι, νευρολόγοι εξειδικευμένοι στα εγκεφαλικά, είτε έμπειροι νευροακτινολόγοι. Στην αγορά υπάρχουν ήδη αρκετά διαθέσιμα πατενταρισμένα προϊόντα μηχανικής μάθησης, μεταξύ των οποίων το προϊόν της Brainomix, e-ASPECTS (<https://brainomix.com/e-aspects>) και της RAPID ASPECTS (<https://www.rapidai.com/rapid-aspects>), τα οποία έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία σε πολλά άρθρα με αρκετά υποσχόμενα αποτελέσματα ως προς την ικανότητά τους να αναδεικνύουν πρώιμες αλλοιώσεις στην απλή αξονική τομογραφία εγκεφάλου χωρίς σκιαγραφικό (ATXS), με συγκρίσιμα ή και καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με έναν ειδικό αναγνώστη. Αμφότερα τα λογισμικά έχουν λάβει σφραγίδα CE (Conformité Européenne, Ευρωπαϊκή Συμμόρφωση), ενώ το RAPID είναι το μοναδικό λογισμικό που έχει λάβει έγκριση για χρήση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Association, FDA).

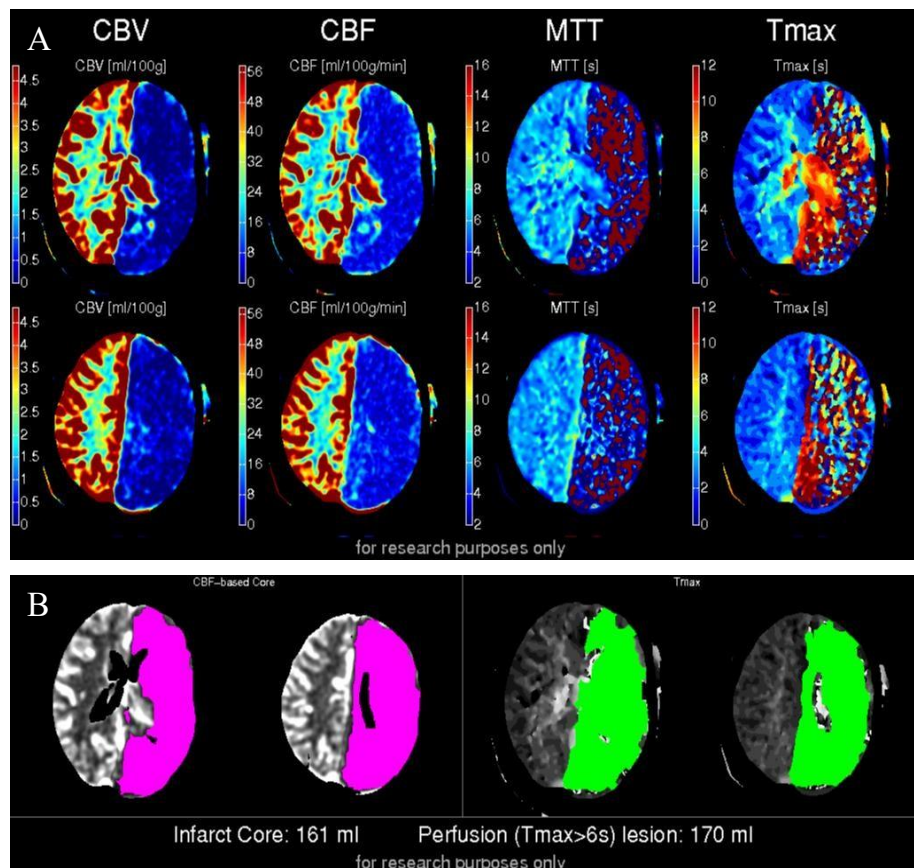


Γράφημα 1. Α) Παράδειγμα κατανομής των δέκα περιοχών του Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS). Β) Παράδειγμα περιβάλλοντος εργασίας του λογισμικού RAPID ASPECTS. Γ) Παράδειγμα του περιβάλλοντος εργασίας του λογισμικού e-ASPECTS.

Α) Περιστατικό ιδιοκτησία του Case courtesy of Osamah A. A. Alwalid, Radiopaedia.org, rID: 72706

Β, Γ) Πνευματική ιδιοκτησία: Adamou A, Beltsios ET, Bania A, et al Artificial intelligence-driven ASPECTS for the detection of early stroke changes in non-contrast CT: a systematic review and meta-analysis. J Neurointerv Surg. Published Online First: 15 December 2022. doi: 10.1136/jnis-2022-019447.

Γράφημα 2. Α) Χάρτες CTP εγκεφαλικού όγκου αίματος, εγκεφαλικής αιματικής ροής, μέσου χρόνου μετάβασης και Tmax, παραγόμενοι από το λογισμικό post-processing RAPID, σε ασθενή με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Β) Χάρτες πυρήνα του εμφράκτου και penumbra. Περιστατικό ιδιοκτησία του Case courtesy of RMH Core Conditions, Radiopaedia.org, rID: 28678.



Η χρήση των λογισμικών μηχανικής μάθησης για τον αυτοματοποιημένο υπολογισμό του ASPECTS στην κλινική πράξη έχει μελετηθεί αρκετά στο προηγούμενο διάστημα. Είναι σύνηθες τα λογισμικά αυτά να αποτελούν μέρος μιας ευρύτερης πλατφόρμας προϊόντων, που συμπεριλαμβάνουν την αυτοματοποιημένη εκτίμηση της αξονικής αγγειογραφίας και της αξονικής τομογραφίας αιμάτωσης (CT Perfusion, CTP), όπως στην περίπτωση των λογισμικά που προαναφέρθηκαν, όπου αποτελούν μέρος των προϊόντων RapidAI και e-Stroke, αντίστοιχα.

Η CTP αποτελεί ένα εργαλείο το οποίο προσφέρει σημαντικές πληροφορίες αναφορικά με την κατάσταση του εγκεφαλικού παρεγχύματος, ιδιαίτερα στην οξεία φάση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Στην οξεία φάση, είναι εξαιρετικά πιθανό να μην απεικονίζονται στην ΑΤΧΣ οι περιοχές υποαιμάτωσης στην περιοχή του εμφράκτου ή να μην υπάρχει κανένα σημείο που να θέτει την υπόνοια για αυτό, όπως το οίδημα του παρεγχύματος ή η ασαφopoίηση των εγκεφαλικών ελίκων και η εξάλειψη των υπαραχνοειδών χώρων. Δύο είναι οι σημαντικότερες πληροφορίες που προσφέρει η μέθοδος: 1) ο υπολογισμός του πυρήνα του εμφράκτου και 2) η χαρτογράφηση της penumbra. Οι τρεις παράμετροι που χρησιμοποιούνται για να καθοριστούν οι δύο προαναφερόμενες περιοχές είναι η εγκεφαλική ροή αίματος, ο εγκεφαλικός όγκος αίματος και ο μέσος χρόνος μετάβασης (mean transit time, T<sub>max</sub>) ή ο χρόνος μέχρι το peak στη λειτουργία υπολειμμάτων ιστού αποσύνδεσης (deconvolved tissue residue function) (Campbell *et al.*, 2012). Η CTP δίνει τη δυνατότητα εκτίμησης της εγκεφαλικής αιμάτωσης μέσω της παραγωγής χαρτών για την κάθε μία προαναφερόμενη παράμετρο. Στο Γράφημα 2 παρουσιάζεται ένα παράδειγμα των χαρτών από μια CTP και τα αποτελέσματα ενός αυτοματοποιημένου λογισμικού post-processing (RAPID). Το λογισμικό, όπως και αρκετά άλλα διαθέσιμα προϊόντα, μερικά από τα οποία μελετώνται και στην παρούσα μελέτη, έχει τη δυνατότητα παραγωγής χάρτη του πυρήνα του εμφράκτου και της penumbra. Η περιοχή με τον πυρήνα του εμφράκτου αναγνωρίζεται από τα λογισμικά post-processing ως μια περιοχή με παρατεταμένους χρόνους μέχρι το peak (T<sub>max</sub>) ή μέσο χρόνο μετάβασης (MTT), καθώς και σημαντικά χαμηλότερη εγκεφαλική ροή αίματος και εγκεφαλικό όγκο αίματος συγκριτικά με το αντίπλευρα απεικονιζόμενο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Η περιοχή της penumbra, αντιθέτως, έχει επίσης παρατεταμένους χρόνους T<sub>max</sub> ή MTT, μετρίως χαμηλότερη εγκεφαλική ροή αίματος και ίσο ή και υψηλότερο εγκεφαλικό όγκο αίματος συγκριτικά με το αντίπλευρα απεικονιζόμενο εγκεφαλικό παρέγχυμα (de Lucas *et al.*, 2008; Campbell *et al.*, 2012). Τα περισσότερα διαθέσιμα πατενταρισμένα λογισμικά στην έχουν στις προεπιλεγμένες ρυθμίσεις τους τις τιμές T<sub>max</sub> > 6 δευτερόλεπτα και τις τιμές σχετικής εγκεφαλικής ροής αίματος < 30% σε σχέση με το αντίπλευρο παρέγχυμα (ελάττωση της

εγκεφαλικής αιματικής ροής κατά > 70%). Με τις ρυθμίσεις αυτές, τα λογισμικά θέτουν τις προβλέψεις τους για τον πυρήνα του εμφράκτου και την έκταση του ιστού που απειλείται από την ισχαιμία, με τα λογισμικά post-processing να αναφέρονται στην βιβλιογραφία με αρκετά καλά αποτελέσματα (Demeestere *et al.*, 2017; Olive-Gadea *et al.*, 2019; Mallon *et al.*, 2022). Ο μόνος περιορισμός της μεθόδου είναι ότι δεν διατίθεται σε όλα τα νοσοκομεία και, ειδικότερα, στις περιφερικές δομές υγείας. Παρόλο που δεν αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την λήψη θεραπευτικής απόφασης, είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο επωφελούνται κατά πολύ από την CTP, ειδικά στα πολύ αρχικά στάδια της απόφραξης. Επίσης, παίζει σημαντικό ρόλο στη λήψη προγνωστικών πληροφοριών, βοηθώντας, έτσι, τον κλινικό στην επικοινωνία με τους συνοδούς ή συγγενείς (Christensen and Lansberg, 2019). Πέραν των ανωτέρω, η ανάγκη χορήγησης σκιαγραφικού μέσου για τη διενέργεια μιας CTP δεν είναι ευχάριστο γεγονός για τον κλινικό, καθώς πολλοί ασθενείς πιθανά να έχουν επιβαρυνμένη νεφρική λειτουργία ή αλλεργία στο σκιαγραφικό, θέτοντας έτσι τον κλινικό σε θεραπευτικό δίλημμα. Επομένως, είναι σημαντική η μελέτη και επιστράτευση μέσων που μπορούν εναλλακτικά και αξιόπιστα να δώσουν τις πληροφορίες που αντλούνται από την CTP, έχοντας υπόψη την ανάγκη αποτελεσματικότητας και σωστής διαχείρισης του χρόνου. Δεδομένου του ελάχιστου χρόνου απεικόνισης και συμπεριλαμβάνοντας στην εξίσωση τον αυτοματοποιημένο υπολογισμό του ASPECTS ως διαγνωστικό εργαλείο που κατευθύνει τον ακτινολόγο στη λήψη απόφασης, η ATXS αποτελεί πολύτιμο μέσο σε αυτή τη διαδικασία. Για το λόγο αυτό, οι δύο αυτές μέθοδοι, αυτοματοποιημένο ASPECTS σε ATXS και πυρήνας του εμφράκτου σε CTP, θα μελετηθούν παρακάτω στην παρούσα μετα-ανάλυση.

### **Σκοπός**

Η παρούσα μετα-ανάλυση είχε πρωτεύων στόχο την εκτίμηση του βαθμού συμφωνίας μεταξύ του υπολογισμού του ASPECTS σε ATXS εγκεφάλου από αυτοματοποιημένο λογισμικό και του υπολογισμού του πυρήνα του εμφράκτου σε CTP από λογισμικό post-processing, σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Για σκοπούς σύγκρισης, δευτερεύοντα στόχο αποτέλεσε ο υπολογισμός του βαθμού συμφωνίας μεταξύ του ASPECTS σε ATXS εγκεφάλου από ανθρώπινο αξιολογητή και του πυρήνα του εμφράκτου σε CTP.

## Μεθοδολογία

### *i. Ερώτημα της ανασκόπησης*

Η διαγνωστική συμφωνία μεταξύ του πυρήνα του εμφράκτου σε CTP υπολογιζόμενο από post-processing λογισμικό, του αυτοματοποιημένου ASPECTS σε ATXS και ASPECTS υπολογιζόμενο από ανθρώπινο αξιολογητή σε ATXS.

### *ii. Βιβλιογραφική ανασκόπηση*

Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μέσω δομημένης αναζήτησης στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων της PubMed (MEDLINE) και Scopus (EMBASE), καθώς και χειροκίνητη αναζήτηση στις βιβλιογραφικές αναφορές των ανακτημένων άρθρων, στο πεδίο «Αναφέρθηκε από» (Cited by) και στο πεδίο «Σχετικά άρθρα» (Related articles). Ο αλγόριθμος αναζήτησης περιείχε τους ακόλουθους όρους, κατανεμημένους συνδυαστικά με τους δυαδικούς τελεστές (Boolean operators) ‘AND’ και ‘OR’: ASPECTS, automated, machine learning, artificial intelligence, e-ASPECTS, RAPID, Frontiers, CT perfusion, comparison. Στα φίλτρα αναζήτησης προστέθηκε χρονικός περιορισμός από το 2012 μέχρι το 2022, ενώ η αναζήτηση περιορίστηκε επίσης σε άρθρα συντεταγμένα μόνο στην αγγλική γλώσσα. Η τελευταία αναζήτηση πραγματοποιήθηκε την 7<sup>η</sup> Αυγούστου 2022 και στις δύο βάσεις δεδομένων.

### *iii. Εξαγωγή δεδομένων*

Οι πληροφορίες των άρθρων που τελικά εξήγαγαν οι αλγόριθμοι αναζήτησης της μελέτης εξήχθησαν σε μορφή .csv από την κάθε βάση δεδομένων και επεξεργάστηκαν στο λογισμικό της Excel (Microsoft Corporation, Microsoft® Excel for Mac, Version 16.66.1). Οι τίτλοι, οι περιλήψεις και τα ολόκληρα κείμενα (όποτε αυτό χρειάστηκε) εκτιμήθηκαν για την επιλεξιμότητά τους και τελικώς τα μη σχετικά άρθρα αποκλείστηκαν από την μελέτη. Μετά την επιλογή των συμπεριλαμβανομένων μελετών, οι παρακάτω παράμετροι εξήχθησαν: όνομα πρώτου συγγραφέα, έτος δημοσίευσης, είδος λογισμικού για αυτοματοποιημένο υπολογισμό ASPECTS, είδος λογισμικού για post-processing σε CTP, συνολικός αριθμός συμμετεχόντων, διάμεση ηλικία, λόγος των φύλων (άρρεν/θήλυ), μέθοδος υπολογισμού του προτύπου αναφοράς, όριο σχετικής εγκεφαλικής αιματικής ροής (relative cerebral blood flow, rCBF threshold) για την πρόβλεψη του πυρήνα του εμφράκτου, συντελεστής συμφωνίας μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και προτύπου αναφοράς (reference standard), συντελεστής συμφωνίας μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και αυτοματοποιημένου ASPECTS σε ATXS,

συντελεστής συμφωνίας μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή (ακτινολόγο-νευρολόγο) σε ATXΣ, συντελεστής συμφωνίας μεταξύ ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή (ακτινολόγο-νευρολόγο) σε ATXΣ και προτύπου αναφοράς (reference standard).

iv. *Κριτήρια συμπερίληψης και αποκλεισμού μελετών*

Οι μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μετα-ανάλυση εφόσον πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια συμπερίληψης: α) ηλικία ασθενών  $\geq 18$  έτη, β) ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο λόγω απόφραξης στελέχους της πρόσθιας εγκεφαλικής κυκλοφορίας (μέσες εγκεφαλικές αρτηρίες, πρόσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες ή έσω καρωτίδες αρτηρίες), γ) διαθέσιμη αξονική εγκεφάλου χωρίς σκιαγραφικό εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων ή από την τελευταία φορά που ο ασθενής ήταν καλά (last-known-well) ή/και διαθέσιμη CTP που λήφθηκε στην οξεία φάση, δ) υπολογισμός του ASPECTS στην αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό από αυτοματοποιημένο λογισμικό ή από ανθρώπινο αξιολογητή ή/και υπολογισμός του πυρήνα του εμφράκτου στην CTP, ε) αυστηρά μόνο υπολογισμός του πυρήνα του εμφράκτου στην CTP και όχι υπολογισμός του ASPECTS στο χάρτη του εγκεφαλικού όγκου αίματος (cerebral blood volume map, CBV map). Επιλέξιμες μελέτες για τη μετα-ανάλυση ήταν τυχαιοποιημένες μελέτες, μη τυχαιοποιημένες μελέτες, προοπτικές μελέτες σειράς, αναδρομικές μελέτες σειράς, μελέτες σύγκρισης. Οι μελέτες που πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια αποκλείστηκαν από τη μετα-ανάλυση: α) συμπερίληψη ασθενών με ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία, β) η απεικόνιση ξεπερνούσε το όριο των 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων ή από την τελευταία φορά που ο ασθενής ήταν καλά, γ) μελέτες που μελετούσαν άλλες απεικονιστικές μεθόδους, δ) μελέτες με διαφορετικές συγκρίσεις και εκβάσεις. Μη επιλέξιμες μελέτες για τη μετα-ανάλυση ήταν τα περιστατικά, τα γράμματα στον εκδότη, οι περιλήψεις συνεδρίων, οι ανασκοπήσεις και τα άρθρα μεθοδολογίας.

v. *Στατιστική ανάλυση*

Για σκοπούς υπολογισμού του συγκεντρωτικού συντελεστή συμφωνίας ( $r$ ), πραγματοποιήθηκε υπολογισμός του μετασχηματισμού  $z$  ( $z$  transform) από το Fisher's  $r$ , με μεθόδους που έχουν προαναφερθεί στη βιβλιογραφία (Viechtbauer, 2010). Η μέση τιμή του συντελεστή  $z$  transform, ζυγισμένη με βάση το μέγεθος του δείγματος κάθε μελέτης, συγκεντρώθηκε και υπολογίστηκε για τις ακόλουθες τέσσερις συσχετίσεις:

συμφωνία μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και προτύπου αναφοράς (reference standard), συμφωνία μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή (ακτινολόγο-νευρολόγο) σε ATXΣ, συμφωνία μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και αυτοματοποιημένου ASPECTS σε ATXΣ, συμφωνία μεταξύ ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή σε ATXΣ και προτύπου αναφοράς (reference standard). Η στατιστική σημαντικότητα του αποτελέσματος καθορίστηκε με τη χρήση του τεστ Z, όπου η τιμή του  $p < 0.05$  ήταν αντιπροσωπευτική του ορίου σημαντικότητας (significance threshold).

Τα συγκεντρωτικά  $r$  υπολογίστηκαν με την εφαρμογή του κατάλληλου μοντέλου (τυχαίες και σταθερές επιδράσεις, random- and fixed-effects), με βάση την παρουσία υψηλής ή χαμηλής ετερογένειας μεταξύ των μελετών. Για να καταστεί δυνατή η ποσοτικοποίηση και η εκτίμηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών, υπολογίστηκαν οι συντελεστές  $Q$  κατά Cochran (Cochran's  $Q$ ) και οι δείκτες  $I^2$  ( $I^2$  indices). Αφού υπολογίστηκε το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI) για το Z score, επαναπροσδιορίστηκε ξανά πίσω στο 95% CI για το συγκεντρωτικό  $r$ . Το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων εφαρμόστηκε στην περίπτωση που η τιμή του  $p_Q < 0.10$  ή/και η τιμή του  $I^2 > 50\%$ . Σε αντίθετη περίπτωση, εφαρμόστηκε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Για τον καθορισμό του βαθμού συμφωνίας μεταξύ των μεθόδων, οι τιμές των συγκεντρωτικών  $r$  κατανομήθηκαν σε τέσσερις βαθμίδες συμφωνίας, με την τιμή του  $r$  να ερμηνεύεται ως ακολούθως: πτωχή  $< 0.40$ , μέτρια  $0.40 - 0.59$ , καλή  $0.60 - 0.74$ , και εξαιρετική  $0.75 - 1.00$  (Cicchetti and Sparrow, 1981). Ο ελάχιστος αριθμός μελετών που συμπεριλήφθηκαν για τη διεξαγωγή στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων (μετα-ανάλυση) ήταν τρεις (3).

Οι αναλύσεις ευαισθησίας (sensitivity analyses) πραγματοποιήθηκαν για τη διερεύνηση πιθανού επηρεασμού των αποτελεσμάτων ανάλογα με το μοντέλο που εφαρμόστηκε (τυχαίων ή σταθερών επιδράσεων). Ομοίως, όπου αυτό ήταν εφικτό αριθμητικά, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις ευαισθησίας μέσω της εξαιρέσεως μιας πιθανής παρεκκλίνουσας μελέτης. Η επιλογή της εξαιρουμένης μελέτης έγινε με βάση την ανάλυση επιρροής (influence analysis), η οποία ουσιαστικά επισημαίνει τις μελέτες που πιθανά επηρεάζουν το αποτέλεσμα της κάθε μετα-ανάλυσης με θετικό ή αρνητικό πρόσημο.

Το σύνολο της στατιστικής ανάλυσης πραγματοποιήθηκε μέσω των στατιστικών πακέτων metafor, readr, και robumeta στο λογισμικό στατιστικής ανάλυσης της R (RStudio Team (2022); RStudio: Integrated Development Environment for R; RStudio,



PBC, Boston, MA; <http://www.rstudio.com/>). Επιπρόσθετα, για σκοπούς διαφάνειας και απόδειξης της συμβατότητας της μεθοδολογίας της παρούσας μελέτης με τις ευρέως αποδεκτές κατευθυντήριες οδηγίες, εφαρμόστηκαν οι οδηγίες PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, Προτιμώμενα Αντικείμενα Αναφοράς στις Συστηματικές Ανασκοπήσεις και Μετα-Αναλύσεις) για την αναφορά ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων μελετών διαγνωστικής ακρίβειας. (Frank, Bossuyt and McInnes, 2018). Ο πίνακας με το ερωτηματολόγιο των οδηγιών κατά PRISMA παρουσιάζεται στο Παράρτημα 1.

vi. *Έλεγχος bias δημοσίευσης (Publication bias assessment)*

Η οπτικοποίηση των γραφημάτων χοάνης (funnel plots) και του τεστ παλινδρόμησης κατά Egger (Egger *et al.*, 1997) χρησιμοποιήθηκαν για σκοπούς εκτίμησης της παρουσίας πιθανού bias δημοσίευσης, με τις τιμές  $p < 0.05$  στο τεστ παλινδρόμησης να υποδηλώνουν παρουσία σημαντικού bias δημοσίευσης. Παρουσία ασυμμετρίας στο γράφημα χοάνης θεωρήθηκε ως υψηλή ετερογένεια, ενώ αντίθετα συμμετρική απεικόνιση των μελετών σε αυτό θεωρήθηκε ως χαμηλή ετερογένεια.

vii. *Ποιοτικός έλεγχος (Quality assessment)*

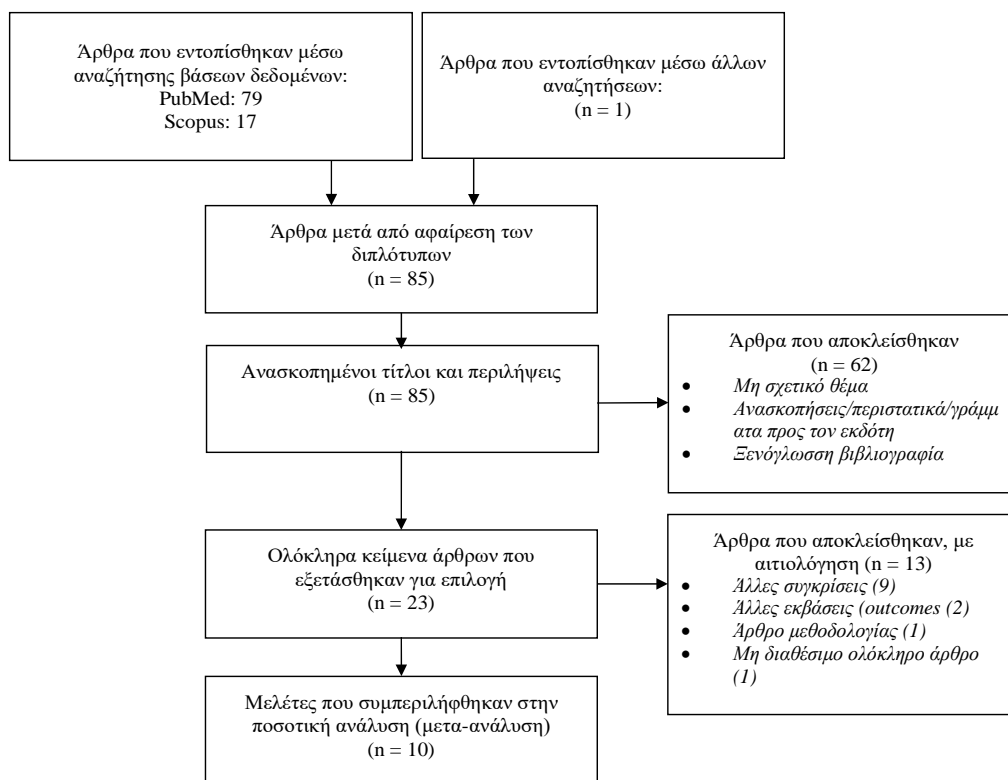
Η ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μετα-ανάλυση εκτιμήθηκε μέσω του εργαλείου Εκτίμησης της Ποιότητας Μελετών Διαγνωστικής Ακρίβειας 2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 tool, QUADAS-2) (Pf *et al.*, 2011), στο λογισμικό Review Manager (RevMan; έκδοση 5.3; The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark; <http://tech.cochrane.org/revman>). Ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε μέσω βαθμονόμησης τεσσάρων παραγόντων για κάθε μελέτη, με βάση το ερωτηματολόγιο της QUADAS-2, αναρτάται στο Παράρτημα 2. Οι τέσσερις παράγοντες αποτελούν τους παρακάτω: την επιλογή των ασθενών, το υπό μελέτη τεστ (ASPECTS, CTP πυρήνας του εμφράκτου), το πρότυπο αναφοράς και τη ροή και χρόνο. Ανάλογα με τις απαντήσεις του ερωτηματολογίου, ο κάθε παράγοντας βαθμονομήθηκε στις δύο παρακάτω υποκατηγορίες: στο ρίσκο για bias ως υψηλού ρίσκου, ακαθόριστου ρίσκου ή χαμηλού ρίσκου και στην ανησυχία εφαρμοσιμότητας ως υψηλής ανησυχίας, ακαθόριστης ανησυχίας και χαμηλής ανησυχίας (ο παράγοντας ροή και χρόνος βαθμονομήθηκε μόνο με το ρίσκο για bias, σύμφωνα με τις οδηγίες του εργαλείου QUADAS-2).



## Αποτελέσματα

### i. Χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανομένων στην ανάλυση μελετών

Πραγματοποιήθηκε δομημένη αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων της Pubmed και Scopus, σε συνδυασμό με παράλληλο έλεγχο των ανακτημένων άρθρων, η οποία εξήγαγε 97 μελέτες δημοσιευμένες μεταξύ 2012 και 2022. Μη συμβατά άρθρα αποκλείστηκαν μετά από εκτίμηση των τίτλων και των περιλήψεων του συνόλου των άρθρων, καταλήγοντας σε 22 μελέτες στις οποίες διεξάχθηκε περαιτέρω έλεγχος συμβατότητας. Μετά τον έλεγχο των ολόκληρων κειμένων των άρθρων, δέκα (10) μελέτες (Haussen, Dehkharghani, Grigoryan, *et al.*, 2016; Haussen, Dehkharghani, Rangaraju, *et al.*, 2016; Demeestere *et al.*, 2017, 2018; Olive-Gadea *et al.*, 2019; Sundaram *et al.*, 2019; Xiong *et al.*, 2019; Voleti *et al.*, 2021; Cao *et al.*, 2022; Mallon *et al.*, 2022) δημοσιευμένες μεταξύ 2016 και 2021 συμπεριλήφθηκαν εντός της μετα-ανάλυσης, οι οποίες συμπεριέλαβαν συνολικά 1274 άτομα με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, που εκτιμήθηκαν είτε από ειδικούς σε ΑΤΧΣ, είτε από λογισμικό αυτοματοποιημένου υπολογισμού του ASPECTS σε ΑΤΧΣ, είτε από post-processing υπολογισμό του όγκου του πυρήνα του εμφράκτου σε CTP. Ο λεπτομερής αλγόριθμος επιλογής των μελετών, σύμφωνα με τις οδηγίες του PRISMA, παρουσιάζεται στο Γράφημα 3.



Γράφημα 3. Αλγόριθμος επιλογής μελετών με βάση τις οδηγίες PRISMA.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανομένων μελετών.

Συγγραφείς, Έτος	Λογισμικό ASPECTS	Λογισμικό CTP	Όριο rCBF	N	Μέση ηλικία (IQR/SD)	Λόγος A/Θ	Μέθοδος εκτίμησης προτύπου αναφοράς
Mallon DH et al., 2022 (Mallon <i>et al.</i> , 2022)	e-ASPECTS RAPID	e--CTP	<30%	62	70.5 (58 - 80)	30 / 32	FIV σε MR-DWI εντός 48 ωρών ή ΑΤΧΣ μεταξύ 48 ωρών και 7 ημερών
		RAPID	<30%				
Cao Z et al., 2022 (Cao <i>et al.</i> , 2022)	VB-Net	MISar	<30%	207	72 (63 – 81)	126 / 81	ΔΑ
Sundaram VK et al., 2019 (Sundaram <i>et al.</i> , 2019)	e-ASPECTS	Olea	ΔΑ	50	70 (+- 13)	23 / 27	Όγκος του εμφράκτου σε MR-DWI ή FIV σε επανέλεγχο με ΑΤΧΣ 24-48ώρου
Olive-Gadea M et al., 2019 (Olive-Gadea <i>et al.</i> , 2019)	e-ASPECTS	RAPID	<30%	184	73.4 (+- 12.11)	113 / 71	FIV σε επανέλεγχο με ΑΤΧΣ 24ώρου
Demeestere J et al., 2018 (Demeestere <i>et al.</i> , 2018)	e-ASPECTS	RAPID	<30%	156	68 (57 - 77)	87 / 69	ΔΑ
Voleti S et al., 2021 (Voleti <i>et al.</i> , 2021)	Manual	RAPID	<30%	52	63 (53.3 - 75)	32 / 20	ΔΑ
Demeestere J et al., 2017 (Demeestere <i>et al.</i> , 2017)	Manual	MISar	<30%	59	76 (68 - 84)	29 / 30	Όγκος του εμφράκτου σε MR-DWI
Haussen DC et al., 2016 (Haussen, Dehkharghani, Rangaraju, <i>et al.</i> , 2016)	Manual	RAPID	<30%	332	66 (55 - 75)	165 / 167	FIV σε επανέλεγχο με MR-DWI εάν < 72 ώρες, > 72 ώρες T2-FLAIR ή ΑΤΧΣ πριν το εξιτήριο (μέχρι 5 ημέρες μετά)
Xiong Y et al., 2019 (Xiong <i>et al.</i> , 2019)	ΔΑ	RAPID	<30%	79	ΔΑ	ΔΑ	FIV σε MR-DWI (λογισμικό ANALYZE)
		Olea	<30%				
			<40%				
Haussen DC et al., 2016 (Haussen, Dehkharghani, Grigoryan, <i>et al.</i> , 2016)	ΔΑ	RAPID	<30%	93	4.2 (+- 15.6)	46 / 47	FIV σε επανέλεγχο με MR-DWI εάν < 72 ώρες, > 72 ώρες T2-FLAIR ή επανέλεγχος με ΑΤΧΣ

ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score, CTP: αξονική τομογραφία αιμάτωσης, rCBF: relative cerebral blood flow/σχετική εγκεφαλική ροή αίματος, IQR: interquartile range, SD: standard deviation, A/Θ: άρρεν/θήλυ, FIV: final infarct volume/τελικός όγκος του εμφράκτου, MR-DWI: magnetic resonance diffusion-weighted imaging, ΑΤΧΣ: αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό, ΔΑ: δεν αντιστοιχεί, T2-FLAIR: T2-weighted-Fluid-attenuated inversion recovery.

Τα λογισμικά που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μετα-ανάλυση για τον υπολογισμό του αυτοματοποιημένου ASPECTS ήταν το e-ASPECTS (Brainomix, Oxford, UK), το RAPID ASPECTS (iSchemaView, Menlo Park, CA) και το V-Net (voxel-based broad learning network), ενώ για τον post-processing υπολογισμό του όγκου του πυρήνα του εμφράκτου στην CTP χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό RAPID (iSchemaView, Menlo Park, CA), το Olea Sphere (Olea Medical, La Ciotat, France) και το MIStar (Apollo Medical Imaging Technology, Melbourne, Australia). Τα χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανομένων μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

ii. *Συντελεστής συμφωνίας μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και προτύπου αναφοράς (reference standard)*

Έξι μελέτες (Haussen, Dehkharghani, Grigoryan, *et al.*, 2016; Haussen, Dehkharghani, Rangaraju, *et al.*, 2016; Demeestere *et al.*, 2017; Olive-Gadea *et al.*, 2019; Xiong *et al.*, 2019; Mallon *et al.*, 2022) συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μετα-ανάλυση. Τα χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Ως αποτέλεσμα της υψηλής ετερογένειας μεταξύ των μελετών, εφαρμόστηκε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων ( $I^2 = 84.6\%$ ;  $p < 0.01$ ). Οι συντελεστές συμφωνίας των συμπεριλαμβανομένων μελετών συγκεντρώθηκαν και ο συνολικός συντελεστής συσχέτισης μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και προτύπου αναφοράς έδειξε ότι υπάρχει καλή συμφωνία μεταξύ των μεθόδων [ $r$  (95%CI) = 0.60 (0.48, 0.69);  $p < 0.01$ ]. Τα αποτελέσματα της παρούσας μετα-ανάλυσης παρουσιάζονται αναλυτικά στο Γράφημα 4A.

iii. *Συντελεστής συμφωνίας μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και αυτοματοποιημένου ASPECTS σε ATXΣ*

Τρεις μελέτες (Demeestere *et al.*, 2018; Olive-Gadea *et al.*, 2019; Cao *et al.*, 2022) συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μετα-ανάλυση. Τα χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Ως αποτέλεσμα της υψηλής ετερογένειας μεταξύ των μελετών, εφαρμόστηκε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων ( $I^2 = 84\%$ ;  $p < 0.01$ ). Οι συντελεστές συμφωνίας των συμπεριλαμβανομένων μελετών αναλύθηκαν και ο συνολικός συντελεστής συσχέτισης μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και αυτοματοποιημένου ASPECTS σε ATXΣ έδειξε ότι υπάρχει μέτρια συμφωνία μεταξύ των μεθόδων [ $r$  (95%CI) = -0.49 (-0.62, -0.34);  $p < 0.01$ ]. Τα

αποτελέσματα της παρούσας μετα-ανάλυσης παρουσιάζονται αναλυτικά στο Γράφημα 4B.

iv. *Συντελεστής συμφωνίας μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή σε ATXΣ*

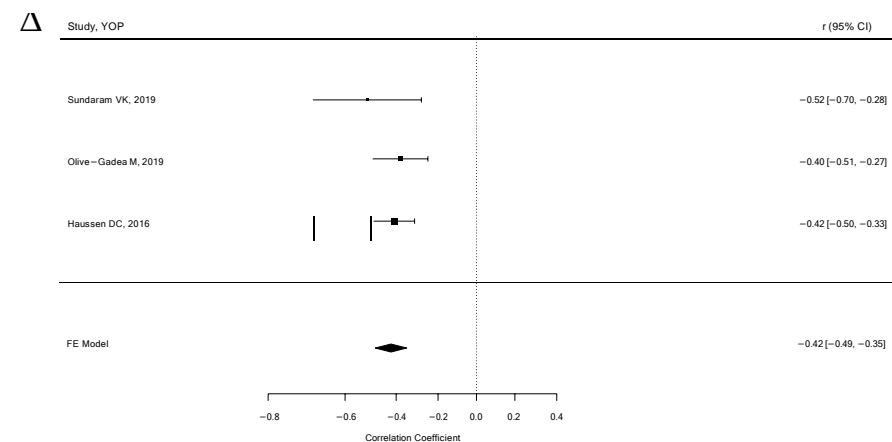
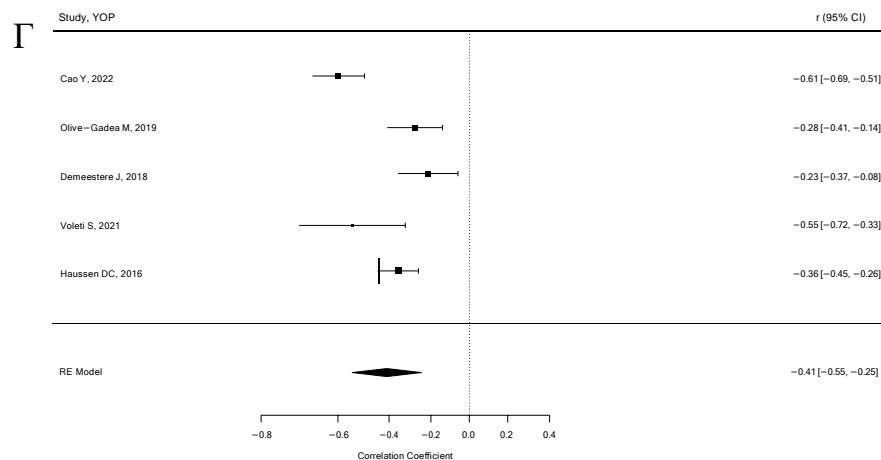
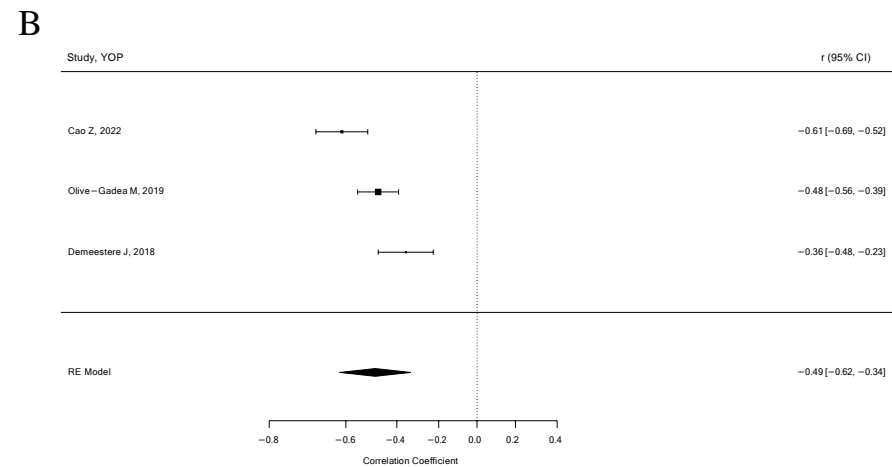
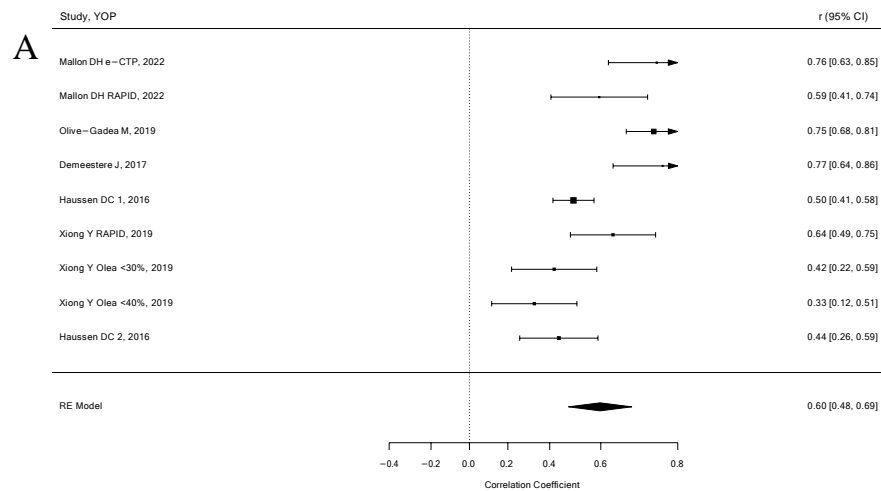
Πέντε μελέτες (Hausssen, Dehkharghani, Rangaraju, *et al.*, 2016; Demeestere *et al.*, 2018; Olive-Gadea *et al.*, 2019; Voleti *et al.*, 2021; Cao *et al.*, 2022) συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μετα-ανάλυση. Τα χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Ως αποτέλεσμα της υψηλής ετερογένειας μεταξύ των μελετών, εφαρμόστηκε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων ( $I^2 = 86.1\%$ ;  $p < 0.01$ ). Οι συντελεστές συμφωνίας των συμπεριλαμβανομένων μελετών αναλύθηκαν και ο συνολικός συντελεστής συσχέτισης μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή σε ATXΣ έδειξε ότι υπάρχει μέτρια συμφωνία μεταξύ των μεθόδων [ $r$  (95%CI) = -0.41 (-0.55, -0.25);  $p < 0.01$ ]. Τα αποτελέσματα της παρούσας μετα-ανάλυσης παρουσιάζονται αναλυτικά στο Γράφημα 4Γ.

v. *Συντελεστής συμφωνίας μεταξύ ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή σε ATXΣ και προτύπου αναφοράς (reference standard)*

Τρεις μελέτες (Hausssen, Dehkharghani, Rangaraju, *et al.*, 2016; Olive-Gadea *et al.*, 2019; Sundaram *et al.*, 2019) συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μετα-ανάλυση. Τα χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Ως αποτέλεσμα της χαμηλής ετερογένειας μεταξύ των μελετών, εφαρμόστηκε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων ( $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0.65$ ). Οι συντελεστές συμφωνίας των συμπεριλαμβανομένων μελετών αναλύθηκαν και ο συνολικός συντελεστής συσχέτισης μεταξύ ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή σε ATXΣ και προτύπου αναφοράς έδειξε ότι υπάρχει μέτρια συμφωνία μεταξύ των μεθόδων [ $r$  (95%CI) = -0.42 (-0.49, -0.35);  $p < 0.01$ ]. Τα αποτελέσματα της παρούσας μετα-ανάλυσης παρουσιάζονται αναλυτικά στο Γράφημα 4Δ.

vi. *Ανάλυση ευαισθησίας (Sensitivity Analysis)*

Η ανάλυση ευαισθησίας βασισμένη στα στατιστικά μοντέλα και στον αποκλεισμό μελετών που πιθανά παρεκκλίνουν επιβεβαίωσε την ευρωστία των αποτελεσμάτων μας. Στην περίπτωση της πρώτης έκβασης (συμφωνία μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και προτύπου αναφοράς), η ανάλυση επιρροής δεν κατέληξε σε επισήμανση μελέτης ως



Γράφημα 4. Αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων (forest plots): Α) μετα-ανάλυση της συμφωνίας μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και προτύπου αναφοράς, Β) μετα-ανάλυση της συμφωνίας μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και αυτοματοποιημένου ASPECTS σε ATXΣ, Γ) μετα-ανάλυση της συμφωνίας μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή σε ATXΣ, Δ) μετα-ανάλυση της συμφωνίας μεταξύ ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή σε ATXΣ και προτύπου αναφοράς.

CTP: αξονική τομογραφία αιμάτωσης, ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score, ATXΣ: αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό, YOP: year of publication/έτος δημοσίευσης, r: correlation coefficient/συντελεστής συσχέτισης, CI: confidence interval/διάστημα εμπιστοσύνης, RE: random-effects/μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, FE: fixed-effects/μοντέλο σταθερών επιδράσεων.

πιθανά παρεκκλίνουσα, για το λόγο αυτό αφαιρέθηκε η σύγκριση του λογισμικού Olea με όριο rCBF < 40% για την πρόβλεψη του πυρήνα του εμφράκτου (όλες οι υπόλοιπες μελέτες είχαν όριο rCBF < 30%). Τα αποτελέσματα τις αναλύσεις ευαισθησίας επιδεικνύονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Αποτελέσματα της ανάλυσης ευαισθησίας.

Έκβαση (Outcome)	Ανάλυση ευαισθησίας Λόγος	r (95% CI) τιμή p
Συμφωνία μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και προτύπου αναφοράς (reference standard)	Αλλαγή από μοντέλο τυχαίων σε μοντέλο σταθερών επιδράσεων	0.59 (0.54, 0.63)
	Για τον έλεγχο του κατά πόσον η αλλαγή μοντέλου επηρέασε τα αποτελέσματα της ανάλυσης	p < 0.001
Συμφωνία μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και αυτοματοποιημένου ASPECTS σε ATXS	Ανάλυση μεθ' αποκλεισμού μιας μελέτης (Xiong et al., 2019, Olea rCBF < 40%)	0.62 (0.51, 0.71)
	Για την εκτίμηση πιθανής παρεκκλίνουσας μελέτης	p < 0.001
Συμφωνία μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και ανθρώπινο αξιολογητή (ακτινολόγο-νευρολόγο) σε ATXS	Αλλαγή από μοντέλο τυχαίων σε μοντέλο σταθερών επιδράσεων	-0.49 (-0.55, -0.44)
	Για τον έλεγχο του κατά πόσον η αλλαγή μοντέλου επηρέασε τα αποτελέσματα της ανάλυσης	p < 0.001
Συμφωνία μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή (ακτινολόγο-νευρολόγο) σε ATXS	Αλλαγή από μοντέλο τυχαίων σε μοντέλο σταθερών επιδράσεων	-0.40 (-0.45, -0.34)
	Για τον έλεγχο του κατά πόσον η αλλαγή μοντέλου επηρέασε τα αποτελέσματα της ανάλυσης	p < 0.001
Συμφωνία μεταξύ ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή και προτύπου αναφοράς	Ανάλυση μεθ' αποκλεισμού μιας μελέτης (Cao et al., 2022)	-0.33 (-0.39, -0.26)
	Για την εκτίμηση πιθανής παρεκκλίνουσας μελέτης	p < 0.001
Συμφωνία μεταξύ ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή και προτύπου αναφοράς	Αλλαγή από μοντέλο σταθερών σε μοντέλο τυχαίων επιδράσεων	-0.42 (-0.49, -0.35)
	Για τον έλεγχο του κατά πόσον η αλλαγή μοντέλου επηρέασε τα αποτελέσματα της ανάλυσης	p < 0.001

r: συντελεστής συσχέτισης, CI: confidence interval/διάστημα εμπιστοσύνης, CTP: αξονική τομογραφία αιμάτωσης, rCBF: relative cerebral blood flow/σχετική εγκεφαλική ροή αίματος, ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score, ATXS: αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό.

vii. *Έλεγχος bias δημοσίευσης (Publication bias assessment)*

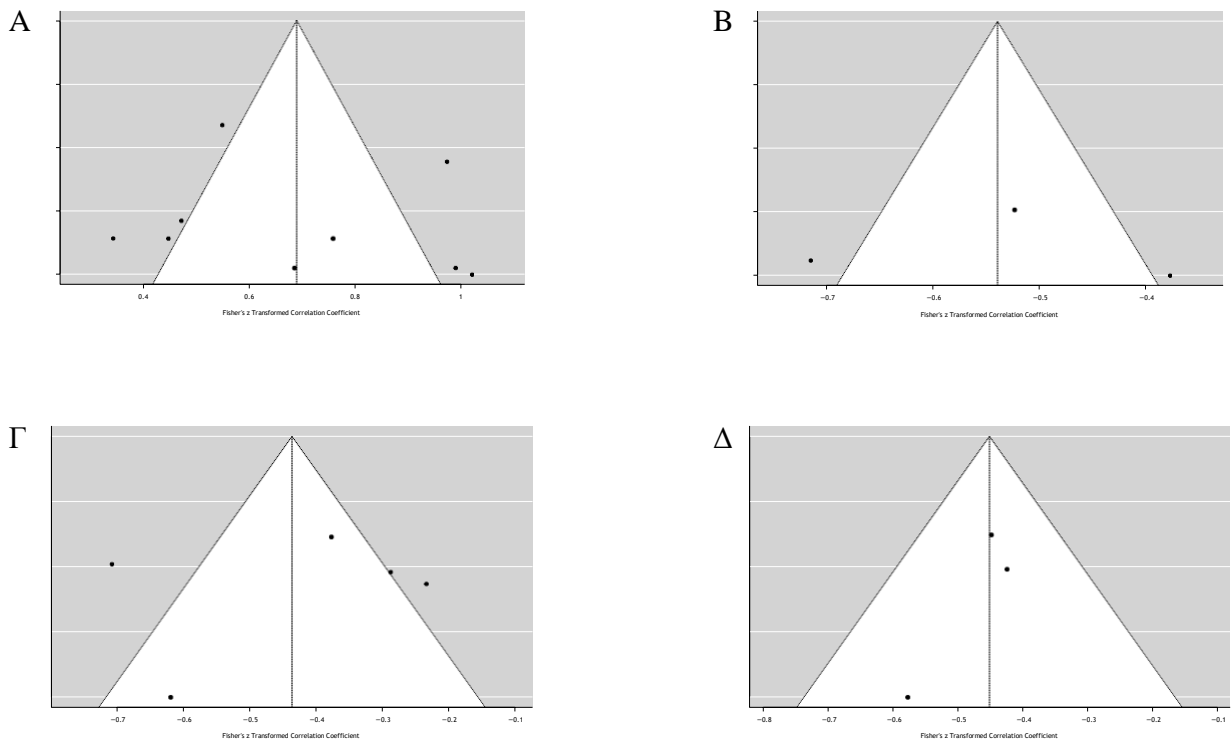
Η εκτίμηση της ασυμμετρίας των γραφημάτων χοάνης (funnel plot asymmetry) και του τεστ παλινδρόμησης κατά Egger (Egger's regression test) επιβεβαίωσαν την απουσία bias δημοσίευσης μεταξύ των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μετα-ανάλυση. Τα γραφήματα χοάνης για όλες τις αναλύσεις και τα αποτελέσματα του τεστ

παλινδρόμησης κατά Egger παρουσιάζονται στο Γράφημα 3 και στον Πίνακα 3, αντίστοιχα.

Πίνακας 3. Τεστ παλινδρόμησης κατά Egger για τον έλεγχο παρουσίας bias δημοσίευσης.

Έκβαση (outcome)	Παράγοντας Egger (τιμή p)
Συμφωνία μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και προτύπου αναφοράς	0.6665
Συμφωνία μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και αυτοματοποιημένου ASPECTS σε ATXΣ	0.8951
Συμφωνία μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή σε ATXΣ	0.5448
Συμφωνία μεταξύ ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή και προτύπου αναφοράς	0.4530

CTP: αξονική τομογραφία αιμάτωσης, ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score, ATXΣ, αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό.



Γράφημα 5. Γραφήματα χοάνης (funnel plots) για την εκτίμηση πιθανής παρουσίας bias δημοσίευσης.

viii. Ποιοτικός έλεγχος (Quality assessment)

Περισσότερες από τις μισές μελέτες που συμπεριλήφθηκαν ικανοποίησαν τα κριτήρια του ερωτηματολογίου κατά το εργαλείο QUADAS-2. Τα αποτελέσματα του ελέγχου του ρίσκου για bias (risk of bias) και της ανησυχίας εφαρμοσιμότητας (applicability concerns) παρουσιάζονται στο Παράρτημα 3.

## Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη συνοψίζει ότι όλες οι προς μελέτη συσχετίσεις έδειξαν μέτρια έως καλή συμφωνία. Τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων έδειξαν καλή συμφωνία μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και προτύπου αναφοράς ( $r = 0.60$ ;  $p < 0.01$ ), μέτρια συμφωνία μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και αυτοματοποιημένου ASPECTS σε ATXΣ ( $r = -0.49$ ;  $p < 0.01$ ), μέτρια συμφωνία μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή σε ATXΣ ( $r = -0.41$ ;  $p < 0.01$ ) και, τέλος, μέτρια συμφωνία μεταξύ ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή και προτύπου αναφοράς ( $r = -0.42$ ;  $p < 0.01$ ).

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ο υπολογισμός του πυρήνα του εμφράκτου στην CTP έχει αποδεδειγμένα την καλύτερη συμφωνία με το πρότυπο αναφοράς (τελικός όγκος του εμφράκτου). Αξιοσημείωτο παραμένει το γεγονός ότι η συσχέτιση μεταξύ του πυρήνα του εμφράκτου στην CTP και του αυτοματοποιημένου υπολογισμού του ASPECTS στην ATXΣ παρουσίασαν αρκετά καλή (μέτρια) συμφωνία, η οποία ήταν υψηλότερη από τη συμφωνία του πυρήνα του εμφράκτου και του ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή. Η σημαντικότητα του αυτοματοποιημένου υπολογισμού του ASPECTS έναντι του χειροκίνητου υπολογισμού από ανθρώπινο αξιολογητή έχει αναφερθεί αρκετές φορές από άρθρα δημοσιευμένα σε περιοδικά εγνωσμένου κύρους με σύστημα peer-reviewing, με την παρούσα μελέτη να επικυρώνει τα συμπεράσματα των εν λόγω αναφορών, συμπεριλαμβανομένης μίας πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης (Adamou *et al.*, 2022). Επιβεβαιώνεται, λοιπόν, περαιτέρω η θέση του αυτοματοποιημένου ASPECTS στην καθημέρα κλινική πράξη, στον υπολογισμό ενός score το οποίο, πέραν της σημαντικότητας του στη λήψη αποφάσεων, παρουσιάζει πολλούς περιορισμούς, με το σημαντικότερο να είναι ο υψηλός βαθμός ασυμφωνίας μεταξύ παρατηρητών (inter-rater reliability). Περαιτέρω, η CTP έχει το μειονέκτημα ότι μπορεί να υπερεκτιμήσει τον πυρήνα του εμφράκτου στην οξεία φάση, γεγονός που πολλές φορές δεν αντικατοπτρίζει τον τελικό όγκο του εμφράκτου στον επαναληπτικό έλεγχο 24ώρου. Το φαινόμενο αυτό καλείται στην αγγλική βιβλιογραφία ως «ghost infarct core» (Boned *et al.*, 2017). Δεδομένης της πιθανής υποεκτίμησης της έκτασης της ισχαιμίας στην ATXΣ οξείας φάσης, που σημαίνει πρακτικά υπερεκτίμηση του ASPECTS, δικαιολογείται και η χαμηλότερη συμφωνία μεταξύ CTP και ASPECTS συγκριτικά με τη συμφωνία μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και προτύπου αναφοράς.

Φυσικά, οι περιορισμοί του ίδιου του λογισμικού και η ετερογένεια μεταξύ των ρυθμίσεων και του τρόπου λειτουργίας του κάθε λογισμικού δεν πρέπει να παραβλέπονται, και παρόλο τον ενθουσιασμό που προκαλούν οι αναφερόμενες βιβλιογραφικές πληροφορίες, πρέπει κανείς πάντα να είναι σκεπτικός και επιφυλακτικός με το συγκεκριμένο σύστημα. Η ένταξη του σε



μια μονάδα υγείας έχει σίγουρα πολλά να προσφέρει, κατευθύνοντας αποτελεσματικά τον ιατρό στην λήψη ιατρικής απόφασης, αλλά δεν πρέπει να αποτελεί το μοναδικό διαγνωστικό εργαλείο. Αντ' αυτού, θα μπορούσε κανείς να πει ότι το λογισμικό αυτό έχει τη προοπτική να αποτελεί το «δεξί χέρι» ενός ιατρού ακτινολόγου, χωρίς όμως να τον αντικαθιστά. Σε αυτή την περίπτωση, πολύτιμες πληροφορίες θα μπορούσε να προσφέρει μια μελέτη σχεδιασμένη ώστε να υπολογίζει το βαθμό συμφωνίας μεταξύ ASPECTS υπολογιζόμενο από ανθρώπινο αξιολογητή, ASPECTS υπολογιζόμενο από αυτοματοποιημένο λογισμικό και ASPECTS υπολογιζόμενο από ανθρώπινο αξιολογητή με υποβοήθηση από το αυτοματοποιημένο λογισμικό. Αναφορές στη βιβλιογραφία επιβεβαιώνουν ότι η συμφωνία μεταξύ ASPECTS από ανθρώπινο αναγνώστη έναντι του προτύπου αναφοράς ή του αυτοματοποιημένου ASPECTS, από μέτρια έως καλή έγινε εξαιρετική όταν η μέτρηση των αναγνωστών έγινε με υποβοήθηση από αυτοματοποιημένο λογισμικό (Li *et al.*, 2020; Delio *et al.*, 2021). Ωστόσο οι αναφορές αυτές αφορούν μελέτες με διαφορετικό σχεδιασμό από αυτό των συμπεριλαμβανόμενων μελετών στην παρούσα μετα-ανάλυση. Περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη για να ενισχυθεί η εν λόγω θέση, μέσω σύγκρισης των παραπάνω μετρήσεων έναντι του υπολογισμού του πυρήνα του εμφράκτου σε CTP από λογισμικό post-processing.

Μεγάλο μέρος των αποτελεσμάτων της συμπεριλαμβανόμενης βιβλιογραφίας διαφέρουν από τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα της παρούσας μετα-ανάλυσης. Πιο συγκεκριμένα, επί παραδείγματι, στη σύγκριση μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και ASPECTS από ανθρώπινο παρατηρητή σε ATXΣ, ο συγκεντρωτικός συντελεστής συσχέτισης ανέδειξε μέτρια συμφωνία μεταξύ τους, παρόλο που δύο από τους πέντε συμπεριλαμβανόμενους συντελεστές συσχέτισης ανέφερε πτωχή συμφωνία και ένας καλή συμφωνία. Ομοίως και στις υπόλοιπες συσχέτισεις. Επομένως, ενισχύεται η αναγκαιότητα διενέργειας δευτερογενούς έρευνας για την περαιτέρω επικύρωση των επί μέρους δημοσιευμένων δεδομένων. Η μελέτη των Hauszen *et al.* ήταν η πρώτη που ανέφερε το βαθμό συμφωνίας μεταξύ του υπολογισμού του πυρήνα του εμφράκτου από το λογισμικό RAPID με τον τελικό όγκο του εμφράκτου (πρότυπο αναφοράς) (Hauszen, Dehkharghani, Grigoryan, *et al.*, 2016). Παρόλο που η μελέτη συμπεριέλαβε δύο πληθυσμούς, αυτόν με αμφοτερόπλευρη ισχαιμία και αυτόν με ετερόπλευρη, στη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκε μόνο ο δεύτερος πληθυσμός. Η μελέτη αναφέρει ότι συμφωνία μεταξύ CTP πυρήνα του εμφράκτου και τελικού όγκου του εμφράκτου ήταν μέτρια, αναφορά ασύμφωνη με τα συμπεράσματα της μετα-ανάλυσης αυτής, καθώς η εν λόγω συμφωνία υπολογίστηκε ως καλή. Το ίδιο έτος, η ίδια ομάδα δημοσίευσε τα αποτελέσματά της με μια μεγαλύτερη ομάδα ασθενών (Hauszen, Dehkharghani, Rangaraju, *et al.*, 2016), αναφέροντας αποτελέσματα που συμφωνούν με τα αποτελέσματα αυτής της μετα-

ανάλυσης, εκτός της συσχέτισης που ήταν ασύμφωνη και στην προηγούμενή τους δημοσίευση. Η μελέτη συμπεραίνει ότι υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία στους υπολογιζόμενους πυρήνες των εμφράκτων στην CTP για κάθε βαθμονόμηση του ASPECTS, συνιστώντας την συνδυαστική χρήση CTP και ATXΣ για την επιλογή ασθενών που θα επωφεληθούν από την ενδαγγειακή αντιμετώπιση και την αποφυγή αποκλεισμού ασθενών που θα επωφελούνταν από αυτή. Επιπρόσθετα, η ομάδα των Demeestere et al. διερεύνησαν την συμφωνία του πυρήνα του εμφράκτου στην CTP και του ASPECTS σε ATXΣ, συμπεραίνοντας ότι δεν υπάρχει μεγάλη διαφορά μεταξύ της σύγκρισης των δύο και του προτύπου αναφοράς (Demeestere *et al.*, 2017). Ωστόσο, τα χαμηλότερα ψευδώς θετικά και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα της CTP πιθανά την καθιστούν καταλληλότερη μέθοδο για επιλογή ασθενών προς ενδαγγειακή αντιμετώπιση. Κατά τους Demeestere et al., άρθρο δημοσιευμένο το 2018, παρατηρείται πτωχή συμφωνία μεταξύ αμφοτέρων των ASPECTS από αυτοματοποιημένο λογισμικό και ανθρώπινο αξιολογητή, συγκριτικά με τον πυρήνα του εμφράκτου σε CTP (Demeestere *et al.*, 2018). Οι αναφορές τους έρχονται σε αντιπαράθεση με τα αποτελέσματα της παρούσας μετα-ανάλυσης, καθώς ανευρέθηκε μέτρια συμφωνία και στις δύο συγκρίσεις. Ενδιαφέρον αποτελεί το συμπέρασμα της μελέτης ότι ο υπολογισμός του πυρήνα του εμφράκτου στην CTP είχε υψηλότερη συσχέτιση με την κλινική έκβαση, όταν αυτή διχοτομήθηκε σε καλή (modified Rankin Scale, mRS score 0-2) και κακή (mRS score 4-6) έκβαση, σε ασθενείς με επαναιμάτωση εντός 18 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ το αυτοματοποιημένο και χειροκίνητο ASPECTS δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση.

Παράλληλα, τα αποτελέσματα των Olive-Gadea et al. φάνηκαν σε όλες τις υπό μελέτη συγκρίσεις σε συμφωνία με τα δικά μας αποτελέσματα, με εξαίρεση τη σύγκριση μεταξύ χειροκίνητου ASPECTS από ανθρώπινο αναγνώστη και του πυρήνα του εμφράκτου σε CTP, την οποία ανέφεραν ως πτωχή (Olive-Gadea *et al.*, 2019). Κατά τα συμπεράσματά τους, η συσχέτιση μεταξύ των ASPECTS από αυτοματοποιημένο λογισμικό ή ανθρώπινο αναγνώστη και του πυρήνα του εμφράκτου σε CTP είχαν σημαντικά υψηλότερη συμφωνία στην υποομάδα των ασθενών που η απεικόνιση διενεργήθηκε >180 λεπτά από την έναρξη των συμπτωμάτων. Στη μελέτη τους οι Xiong et al. αναφέρουν ότι τα λογισμικά post-processing RAPID και Olea, όταν στο δεύτερο τέθηκε ρύθμιση rCBF < 30% για σήμανση του πυρήνα του εμφράκτου, είχαν συγκρίσιμη συμφωνία με το πρότυπο αναφοράς, ενώ χαμηλότερη συσχέτιση έδειξε το λογισμικό Olea με rCBF < 40% (Xiong *et al.*, 2019). Αναφέρουν επίσης ότι το λογισμικό RAPID υπερτερεί του συγκρινόμενου του και πιθανά αποτελεί καταλληλότερο εργαλείο για την υποβοήθηση της λήψης απόφασης για ενδαγγειακή αντιμετώπιση, ειδικότερα σε ασθενείς με μεγάλα έμφρακτα.

Πιο πρόσφατα, η ομάδα των Cao et al. (Cao *et al.*, 2022), χρησιμοποίησαν ένα αυτοσχέδιο προϊόν μηχανικής μάθησης για τον αυτοματοποιημένο υπολογισμό του ASPECTS σε ΑΤΧΣ, το οποίο βασιζόταν στο ευρύ δίκτυο μάθησης βασιζόμενο σε voxel (voxel-based broad learning network) (Liu *et al.*, 2020). Μετά από εκπαίδευση και επικύρωση του λογισμικού, αναφέρουν ότι η συμφωνία μεταξύ αυτοματοποιημένου ASPECTS και πυρήνα του εμφράκτου σε CTP ήταν καλή και το ASPECTS συσχετίστηκε με την κλινική έκβαση στις 90 μέρες (mRS score), συμπεραίνοντας τελικά ότι θα μπορούσε να είναι χρήσιμο για την πρόγνωση και την υποβοήθηση της θεραπείας. Οι πλέον πρόσφατες αναφορές προέρχονται από τους Mallon et al. (Mallon *et al.*, 2022), οι οποίοι ήταν οι μόνοι που χρησιμοποίησαν το προϊόν της e-Stroke για τον αυτοματοποιημένο υπολογισμό του πυρήνα του εμφράκτου (e-CTP), ενώ παράλληλα το συνέκριναν με το λογισμικό της RAPID. Η μελέτη επιβεβαιώνει τον υψηλό βαθμό συμφωνίας των λογισμικών με το πρότυπο αναφοράς, στην υποομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε μηχανική θρομβεκτομή, με ολική ή σχεδόν ολική επαναιμάτωση μετά την επέμβαση (modified treatment in cerebral ischaemia [mTICI] score 2C ή 3, αντίστοιχα). Το λογισμικό e-CTP παρουσίασε εξαιρετική συμφωνία με το πρότυπο αναφοράς, ενώ το RAPID παρουσίασε, σε συμφωνία με τα δικά μας αποτελέσματα, καλή συμφωνία.

Αμφιλεγόμενο και πολυσυζητημένο παραμένει στη βιβλιογραφία το θέμα του προτύπου αναφοράς. Το πρότυπο αναφοράς μπορεί να υπολογίζεται από τον επανέλεγχο με ΑΤΧΣ ή από ακολουθία διάχυσης σε μαγνητική τομογραφία, ιδανικά τη στιγμή της εισαγωγής. Από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση, αυτές από την ομάδα των Haussen et al. αναφέρουν ότι αν η μαγνητική τομογραφία λαμβανόταν μετά τις 72 ώρες από τη στιγμή εμφάνισης των συμπτωμάτων ή από την τελευταία φορά που ο ασθενής εθεάθη χωρίς συμπτώματα, τότε ο υπολογισμός του τελικού όγκου του εμφράκτου γινόταν στην T2-FLAIR ακολουθία και όχι στην ακολουθία διάχυσης (Haussen, Dehkharghani, Grigoryan, *et al.*, 2016; Haussen, Dehkharghani, Rangaraju, *et al.*, 2016). Παρόλα αυτά, ένα πρότυπο αναφοράς καθορισμένο από τις εικόνες μαγνητικής τομογραφίας, μπορεί να προκαλέσει πιθανά biases στις μελέτες σύγκρισης, καθώς η μαγνητική τομογραφία είναι πιο ευαίσθητη στην ανίχνευση της έκτασης του πυρήνα του εμφράκτου, συγκριτικά με την ΑΤΧΣ. Είναι επίσης πιο χρονοβόρα σαν διαδικασία, γεγονός που μπορεί να καταλήξει σε υποεκτίμηση του ASPECTS ή, κατά συνέπεια, υπερεκτίμηση του όγκου του εμφράκτου (Hui *et al.*, 2017). Παράλληλα, ο υπολογισμός του προτύπου αναφοράς στην επαναληπτική ΑΤΧΣ μπορεί να έχει τους ίδιους περιορισμούς που έχει και ο υπολογισμός του ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή στην ΑΤΧΣ εισαγωγής (χαμηλή συμφωνία μεταξύ παρατηρητών, εξαρτώμενη από το επίπεδο ειδίκευσης, κλπ.). Επομένως, δεν υπάρχει ο ιδανικός τρόπος υπολογισμού του προτύπου

αναφοράς. Ίσως η διερεύνηση των δύο μεθόδων μεταξύ τους, μαγνητική τομογραφία και ΑΤΧΣ, ως πρότυπα αναφοράς να είχε νόημα σε μελλοντικά ερευνητικά projects, ώστε να καθοριστεί η ακρίβεια της κάθε μεθόδου και οι διαφορές που πιθανά να έχουν μεταξύ τους.

### **Περιορισμοί**

Η παρούσα μετα-ανάλυση παρουσιάζει περιορισμούς, οι οποίοι οφείλουν να αναφερθούν. Αρχικά, υπάρχει ανησυχία για bias επιλογής προερχόμενο από την καθεμία μελέτη, καθώς οι συμπεριλαμβανόμενες μελέτες επέλεξαν ασθενείς με γνωστό ισχαιμικό έμφρακτο, γεγονός το οποίο μπορεί να επηρεάσει θετικά τη βαθμονόμηση του ASPECTS από ανθρώπινο αξιολογητή. Αυτό, εν συνεχεία, θα μπορούσε να επηρεάσει το αποτέλεσμα της σύγκρισης με το πρότυπο αναφοράς, με ασυμφωνία των δύο λόγω πιθανού υψηλότερου υπολογισμού του ASPECTS από τους αναγνώστες. Σε αυτή την περίπτωση θα είχε νόημα η κατεύθυνση του ερευνητικού ενδιαφέροντος προς τη διενέργεια μελετών με τέτοιο σχεδιασμό, ώστε να συμπεριλαμβάνονται ασθενείς με και χωρίς ισχαιμικό έμφρακτο, ώστε να υπολογισθεί τελικώς τόσο η διαγνωστική ακρίβεια, όσο και η θετική και αρνητική προγνωστική αξία του αυτοματοποιημένου ASPECTS και του πυρήνα του εμφράκτου σε CTP, στη σωστή ανεύρεση της ισχαιμίας και το σωστό υπολογισμό της έκτασης αυτής. Κατά δεύτερον, η ετερογένεια μεταξύ των ρυθμίσεων των λογισμικών στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες, τόσο των λογισμικών του αυτοματοποιημένου ASPECTS, όσο και των post-processing λογισμικών, είναι πιθανό να επηρέασε τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της μετα-ανάλυσης, καθώς αυτά χρησιμοποιούν διαφορετικό τρόπο λειτουργίας. Παρόλα αυτά, η συγκεντρωτική συμφωνία μεταξύ του υπολογισμού του πυρήνα του εμφράκτου και του προτύπου αναφοράς ήταν καλή, γεγονός που επισημαίνει ότι ίσως να ήταν ακόμα καλύτερη αν ο παράγοντας της ετερογένειας μεταξύ των λογισμικών αφαιρούνταν από τους περιορισμούς. Τρίτον, όλες οι συμπεριλαμβανόμενες μελέτες είχαν αναδρομικό σχεδιασμό και μικρό αριθμό συμπεριλαμβανόμενων ατόμων, γεγονός που περιορίζει τη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων και, κατ' επέκταση, των συμπερασμάτων της μετα-ανάλυσης αυτής. Υπάρχει, επίσης, ανησυχία όσον αφορά την παρουσία bias δημοσίευσης, λόγω του αποκλεισμού της «γκρι» βιβλιογραφίας» (gray literature) από τη στρατηγική βιβλιογραφικής ανασκόπησής της παρούσας μετα-ανάλυσης (Paez, 2017), παρόλο που ο έλεγχος για bias δημοσίευσης μέσω του τεστ παλινδρόμησης κατά Egger και της οπτικής επισκόπησης των γραφημάτων χοάνης ήταν ενδεικτικά απουσίας αυτού. Η ανησυχία bias δημοσίευσης ενισχύεται από το γεγονός ότι δύο μελέτες φέρουν τον ίδιο πρώτο συγγραφέα και αρκετά ίδια ονόματα των υπόλοιπων συγγραφέων, με επίσης ίδιο συνεργαζόμενο ίδρυμα (Hauszen, Dehkharghani, Grigoryan, *et al.*, 2016; Hauszen, Dehkharghani, Rangaraju, *et al.*, 2016). Αυτό θέτει την υπόνοια πιθανής

αλληλοεπικάλυψης των πληθυσμών, το οποίο πιθανά θα επηρέαζε τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων. Για τους λόγους αυτούς, τα αποτελέσματα της μελέτης θα πρέπει να εκλαμβάνονται με πάσα επιφύλαξη, καθώς είναι πιθανόν οι αριθμοί να υπερεκτιμώνται σε μετα-αναλύσεις που περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ατόμων και αποκλειστικά δημοσιευμένα δεδομένα. Περαιτέρω έρευνα με καλά σχεδιασμένες μελέτες είναι απαραίτητη για την εγκατάσταση καλά τεκμηριωμένων συμπερασμάτων. Τέλος, συμπεριλήφθηκαν μελέτες συντεταγμένες μόνο στην αγγλική γλώσσα, εγείροντας την ανησυχία για παρουσία πιθανού γλωσσικού bias.

## Συμπεράσματα

Η παρούσα μετα-ανάλυση καταλήγει στο συμπέρασμα ότι ο υπολογισμός του πυρήνα του εμφράκτου στη CTP παρουσίασε την καλύτερη συμφωνία ανάμεσα στις μελετημένες συσχετίσεις. Τα λογισμικά post-processing φαίνεται ότι έχουν καλή αποτελεσματικότητα στον υπολογισμό του πυρήνα του εμφράκτου και συσχετίζονται καλά με τον τελικό όγκο του εμφράκτου. Επίσης, το αυτοματοποιημένο ASPECTS παρουσίασε ελαφρά καλύτερη συμφωνία έναντι του χειροκίνητου υπολογισμού από ανθρώπινο αξιολογητή. Η μελέτη επικυρώνει τη σημαντικότητα της CTP στην οξεία φάση του οξέος εγκεφαλικού επεισοδίου και του αυτοματοποιημένου ASPECTS σε ATXΣ έναντι του ASPECTS αποκλειστικά από ανθρώπινο αξιολογητή. Επομένως, ο υπολογισμός του πυρήνα του εμφράκτου στη CTP και το αυτοματοποιημένο ASPECTS σε ATXΣ θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στα πρωτόκολλα απεικόνισης ασθενών με υποψία ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε όλα τα σύγχρονα νοσοκομεία τριτοβάθμιας φροντίδας. Ειδικότερα, η CTP προσφέρει σημαντικές και αξιόπιστες πληροφορίες εκεί που η ATXΣ υστερεί, ειδικότερα όσον αφορά την έκταση της ισχαιμίας μέσω δημιουργίας των χαρτών εγκεφαλικού όγκου αίματος (CBV) και της απεικόνισης της penumbra. Παρόλη την προοπτική των αυτοματοποιημένων λογισμικών μηχανικής μάθησης να βελτιώσουν την ακρίβεια του υπολογισμού του ASPECTS στην ATXΣ στην κλινική πράξη, πρέπει να έχει κανείς εις γνώση του τους περιορισμούς που προκύπτουν από τα λογισμικά αυτά καθ' αυτά και από το σχεδιασμό των συμπεριλαμβανόμενων μελετών, καθώς επίσης να ερμηνεύει με σαφήνεια τα αποτελέσματά τους. Περαιτέρω έρευνα κρίνεται αναγκαία για την ενίσχυση και εγκαθίδρυση των συμπερασμάτων της παρούσας μετα-ανάλυσης, μέσω της διενέργειας μεγάλων προοπτικών μελετών ή καλά σχεδιασμένων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών.

## Βιβλιογραφικές αναφορές

- Adamou, A. *et al.* (2022) ‘Artificial intelligence-driven ASPECTS for the detection of early stroke changes in non-contrast CT: a systematic review and meta-analysis’, *Journal of NeuroInterventional Surgery* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnis-2022-019447>.
- Barber, P.A. *et al.* (2000) ‘Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score’, *Lancet (London, England)*, 355(9216), pp. 1670–1674. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02237-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02237-6).
- Boned, S. *et al.* (2017) ‘Admission CT perfusion may overestimate initial infarct core: the ghost infarct core concept’, *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 9(1), pp. 66–69. Available at: <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012494>.
- Campbell, B.C.V. *et al.* (2012) ‘Comparison of Computed Tomography Perfusion and Magnetic Resonance Imaging Perfusion-Diffusion Mismatch in Ischemic Stroke’, *Stroke*, 43(10), pp. 2648–2653. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.660548>.
- Cao, Z. *et al.* (2022) ‘Deep learning derived automated ASPECTS on non-contrast CT scans of acute ischemic stroke patients’, *Human Brain Mapping*, 43(10), pp. 3023–3036. Available at: <https://doi.org/10.1002/hbm.25845>.
- Christensen, S. and Lansberg, M.G. (2019) ‘CT perfusion in acute stroke: Practical guidance for implementation in clinical practice’, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 39(9), pp. 1664–1668. Available at: <https://doi.org/10.1177/0271678X18805590>.
- Cicchetti, D.V. and Sparrow, S.A. (1981) ‘Developing criteria for establishing interrater reliability of specific items: applications to assessment of adaptive behavior’, *American Journal of Mental Deficiency*, 86(2), pp. 127–137.
- Delio, P.R. *et al.* (2021) ‘Assistance from Automated ASPECTS Software Improves Reader Performance’, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 30(7). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105829>.
- Demeestere, J. *et al.* (2017) ‘Evaluation of hyperacute infarct volume using ASPECTS and brain CT perfusion core volume’, *Neurology*, 88(24), pp. 2248–2253. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004028>.
- Demeestere, J. *et al.* (2018) ‘Alberta Stroke Program Early CT Score Versus Computed Tomographic Perfusion to Predict Functional Outcome After Successful Reperfusion in Acute Ischemic Stroke’, *Stroke*, 49(10), pp. 2361–2367. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021961>.
- Egger, M. *et al.* (1997) ‘Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test’, *BMJ (Clinical research ed.)*, 315(7109), pp. 629–634. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>.
- Frank, R.A., Bossuyt, P.M. and McInnes, M.D.F. (2018) ‘Systematic Reviews and Meta-Analyses of Diagnostic Test Accuracy: The PRISMA-DTA Statement’, *Radiology*, 289(2), pp. 313–314. Available at: <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180850>.

Haussen, D.C., Dehkharghani, S., Grigoryan, M., *et al.* (2016) 'Automated CT Perfusion for Ischemic Core Volume Prediction in Tandem Anterior Circulation Occlusions', *Interventional Neurology*, 5(1–2), pp. 81–88. Available at: <https://doi.org/10.1159/000445763>.

Haussen, D.C., Dehkharghani, S., Rangaraju, S., *et al.* (2016) 'Automated CT Perfusion Ischemic Core Volume and Noncontrast CT ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score): Correlation and Clinical Outcome Prediction in Large Vessel Stroke', *Stroke*, 47(9), pp. 2318–2322. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014117>.

Hill, M.D. *et al.* (2003) 'Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS', *Stroke*, 34(8), pp. 1925–1931. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000082483.37127.D0>.

Hui, F.K. *et al.* (2017) 'ASPECTS discrepancies between CT and MR imaging: analysis and implications for triage protocols in acute ischemic stroke', *Journal of Neurointerventional Surgery*, 9(3), pp. 240–243. Available at: <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-012188>.

Li, L. *et al.* (2020) 'Comparison of the performance between Frontier ASPECTS software and different levels of radiologists on assessing CT examinations of acute ischaemic stroke patients', *Clinical Radiology*, 75(5), pp. 358–365. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.12.010>.

Liu, Z. *et al.* (2020) 'VB-Net: Voxel-Based Broad Learning Network for 3D Object Classification', *Applied Sciences*, 10(19), p. 6735. Available at: <https://doi.org/10.3390/app10196735>.

de Lucas, E.M. *et al.* (2008) 'CT protocol for acute stroke: tips and tricks for general radiologists', *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 28(6), pp. 1673–1687. Available at: <https://doi.org/10.1148/rg.286085502>.

Mallon, D.H. *et al.* (2022) 'Comparison of automated ASPECTS, large vessel occlusion detection and CTP analysis provided by Brainomix and RapidAI in patients with suspected ischaemic stroke', *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 31(10). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106702>.

Olive-Gadea, M. *et al.* (2019) 'Baseline ASPECTS and e-ASPECTS Correlation with Infarct Volume and Functional Outcome in Patients Undergoing Mechanical Thrombectomy', *Journal of Neuroimaging*, 29(2), pp. 198–202. Available at: <https://doi.org/10.1111/jon.12564>.

Paez, A. (2017) 'Grey literature: An important resource in systematic reviews', *Journal of Evidence-Based Medicine* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1111/jebm.12265>.

Pf, W. *et al.* (2011) 'QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies', *Annals of internal medicine*, 155(8). Available at: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>.

Sundaram, V.K. *et al.* (2019) 'Automated ASPECTS in Acute Ischemic Stroke: A Comparative Analysis with CT Perfusion', *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, 40(12), pp. 2033–2038. Available at: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6303>.



Viechtbauer, W. (2010) 'Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package', *Journal of Statistical Software*, 36, pp. 1–48. Available at: <https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>.

Voleti, S. *et al.* (2021) 'Correlation of Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score With Computed Tomography Perfusion Core in Large Vessel Occlusion in Delayed Time Windows', *Stroke*, 52(2), pp. 498–504. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030353>.

Xiong, Y. *et al.* (2019) 'Comparison of Automated CT Perfusion Softwares in Evaluation of Acute Ischemic Stroke', *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 28(12), p. 104392. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104392>.

## Παράρτημα

Παράρτημα 1. Η λίστα σύμφωνα με τις οδηγίες PRISMA-DTA.

Section/topic	#	PRISMA-DTA Checklist Item	Reported on page #
<b>TITLE / ABSTRACT</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review (+/- meta-analysis) of diagnostic test accuracy (DTA) studies.	Σελίδα τίτλου
Abstract	2	Abstract: See PRISMA-DTA for abstracts.	7-8
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	9-12
Clinical role of index test	D1	State the scientific and clinical background, including the intended use and clinical role of the index test, and if applicable, the rationale for minimally acceptable test accuracy (or minimum difference in accuracy for comparative design).	9-12
Objectives	4	Provide an explicit statement of question(s) being addressed in terms of participants, index test(s), and target condition(s).	12
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	-
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (participants, setting, index test(s), reference standard(s), target condition(s), and study design) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	14
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	13
Search	8	Present full search strategies for all electronic databases and other sources searched, including any limits used, such that they could be repeated.	13
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	13
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	13-14
Definitions for data extraction	11	Provide definitions used in data extraction and classifications of target condition(s), index test(s), reference standard(s) and other characteristics (e.g. study design, clinical setting).	13
Risk of bias and applicability	12	Describe methods used for assessing risk of bias in individual studies and concerns regarding the applicability to the review question.	16
Diagnostic accuracy measures	13	State the principal diagnostic accuracy measure(s) reported (e.g. sensitivity, specificity) and state the unit of assessment (e.g. per-patient, per-lesion).	-
Synthesis of results	14	Describe methods of handling data, combining results of studies and describing variability between studies. This could include, but is not limited to: a) handling of multiple definitions of target condition. b) handling of multiple thresholds of test positivity, c) handling multiple index test readers, d) handling of indeterminate test results, e) grouping and comparing tests, f) handling of different reference standards	14-16

Section/topic	#	PRISMA-DTA Checklist Item	Reported on page #
Meta-analysis	D2	Report the statistical methods used for meta-analyses, if performed.	14-16
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	15-16
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Provide numbers of studies screened, assessed for eligibility, included in the review (and included in meta-analysis, if applicable) with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	17 (Γράφημα 3)
Study characteristics	18	For each included study provide citations and present key characteristics including: a) participant characteristics (presentation, prior testing), b) clinical setting, c) study design, d) target condition definition, e) index test, f) reference standard, g) sample size, h) funding sources	17-19 (Πίνακας 1)
Risk of bias and applicability	19	Present evaluation of risk of bias and concerns regarding applicability for each study.	23 (Παράρτημα 3)
Results of individual studies	20	For each analysis in each study (e.g. unique combination of index test, reference standard, and positivity threshold) report 2x2 data (TP, FP, FN, TN) with estimates of diagnostic accuracy and confidence intervals, ideally with a forest or receiver operator characteristic (ROC) plot.	21 (Γράφημα 4)
Synthesis of results	21	Describe test accuracy, including variability; if meta-analysis was done, include results and confidence intervals.	19-20
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression; analysis of index test: failure rates, proportion of inconclusive results, adverse events).	20, 22-23 (Πίνακες 2-3, Γράφημα 5)
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence.	24
Limitations	25	Discuss limitations from included studies (e.g. risk of bias and concerns regarding applicability) and from the review process (e.g. incomplete retrieval of identified research).	27-29
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence. Discuss implications for future research and clinical practice (e.g. the intended use and clinical role of the index test).	30
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	For the systematic review, describe the sources of funding and other support and the role of the funders.	-

Adapted From: McInnes MDF, Moher D, Thoms BD, McGrath TA, Bossuyt PM, The PRISMA-DTA Group (2018). Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement. JAMA. 2018 Jan 23;319(4):388-396. doi: 10.1001/jama.2017.19163.

For more information, visit: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

Παράρτημα 2. Ερωτηματολόγιο του εργαλείου QUADAS-2 για τον ποιοτικό έλεγχο των συμπεριλαμβανομένων μελετών (μετάφραση στα ελληνικά).

### Παράγοντας 1: Επιλογή ασθενών

#### A. Ρίσκο για bias

Περιγράψτε τη μεθοδολογία της επιλογής ασθενών:

• Ήταν ένα συνεχιζόμενο ή ένα τυχαίο δείγμα ασθενών που ενεπλάκησαν;	Ναι/Όχι/Αδιευκρίνιστο
• Αποφευχθηκε ο σχεδιασμός πασχόντων/μαρτύρων;	Ναι/Όχι/Αδιευκρίνιστο
• Αποφεύχθηκαν άσκοποι αποκλεισμοί;	Ναι/Όχι/Αδιευκρίνιστο
Θα μπορούσε η επιλογή των ασθενών να προκαλέσει bias;	Ρίσκο: Χαμηλό/Υψηλό/Αδιευκρίνιστο

#### B. Ανησυχίες αναφορικά με την εφαρμοσιμότητα

Περιγράψτε τους συμπεριλαμβανόμενους ασθενείς (προηγούμενο τεστ, παρούσα κατάσταση, προβλεπόμενη χρήση του τεστ και εγκατάσταση):

Υπάρχει ανησυχία ότι οι ασθενείς δεν αντιστοιχούν στο ερώτημα της μελέτης;	Ανησυχία: Χαμηλή/Υψηλή/Αδιευκρίνιστη
--	---

### Παράγοντας 2: Τεστ(ς) (εάν αφορά πάνω από 1 τεστ, παρακλώ συμπληρώστε για το καθένα)

#### A. Ρίσκο για bias

Περιγράψτε το τεστ και πως αυτό διενεργήθηκε και ερμηνεύθηκε:

• Ερμηνεύθηκαν τα αποτελέσματα του τεστ χωρίς γνώση του αποτελέσματος του προτύπου αναφοράς;	Ναι/Όχι/Αδιευκρίνιστο
• Εάν χρησιμοποιήθηκε ουδός, ήταν προκαθορισμένη;	Ναι/Όχι/Αδιευκρίνιστο
Θα μπορούσε η διενέργεια ή η ερμηνεία του μελετώμενου τεστ να προκαλέσει bias;	Ρίσκο: Χαμηλό/Υψηλό/Αδιευκρίνιστο

#### B. Ανησυχίες αναφορικά με την εφαρμοσιμότητα

Υπάρχει ανησυχία ότι το μελετώμενο τεστ, η διενέργειά του ή η ερμηνεία του διαφέρουν από το ερώτημα της μελέτης;	Ανησυχία: Χαμηλή/Υψηλή/Αδιευκρίνιστη
--	---

### Παράγοντας 3: Πρότυπο αναφοράς

#### A. Ρίσκο για bias

Περιγράψτε το πρότυπο αναφοράς και πως αυτό διενεργήθηκε και ερμηνεύθηκε:

<ul style="list-style-type: none"> <li>Είναι πιθανό το πρότυπο αναφοράς να ταξινομήσει την υπο μελέτη κατάσταση;</li> </ul>	Ναι/Όχι/Αδιευκρίνιστο
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ερμηνεύθηκαν τα αποτελέσματα του προτύπου αναφοράς χωρίς τη γνώση των αποτελεσμάτων του τεστ;</li> </ul>	Ναι/Όχι/Αδιευκρίνιστο
Θα μπορούσε το πρότυπο αναφοράς, η διενέργειά του ή η ερμηνεία του να προκαλέσουν bias;	Ρίσκο: Χαμηλό/Υψηλό/Αδιευκρίνιστο

#### B. Ανησυχίες αναφορικά με την εφαρμοσιμότητα

Υπάρχει ανησυχία ότι η στοχευμένη κατάσταση, όπως ορίζεται από το πρότυπο αναφοράς, δεν αντιστοιχεί στο ερώτημα της μελέτης;	Ανησυχία: Χαμηλή/Υψηλή/Αδιευκρίνιστη
--	---

### Παράγοντας 4: Ροή και χρόνος

#### A. Ρίσκο για bias

Περιγράψτε οποιοδήποτε ασθενή που δεν έλαβε το μελετώμενο τεστ και/ή πρότυπο αναφοράς ή που αποκλείστηκαν από τους 2x2 πίνακες (βλ. γράφημα ροής):

Περιγράψτε το χρονικό διάστημα και οποιαδήποτε επέμβαση μεταξύ του τεστ και του προτύπου αναφοράς:

<ul style="list-style-type: none"> <li>Υπήρξε ένα κατάλληλο χρονικό διάστημα μεταξύ τεστ και προτύπου αναφοράς;</li> </ul>	Ναι/Όχι/Αδιευκρίνιστο
<ul style="list-style-type: none"> <li>Έλαβαν όλοι οι ασθενείς ένα πρότυπο αναφοράς;</li> </ul>	Ναι/Όχι/Αδιευκρίνιστο
<ul style="list-style-type: none"> <li>Όλοι οι ασθενείς έλαβαν το ίδιο πρότυπο αναφοράς;</li> </ul>	Ναι/Όχι/Αδιευκρίνιστο
<ul style="list-style-type: none"> <li>Συμπεριλήφθησαν όλοι οι ασθενείς στην ανάλυση;</li> </ul>	Ναι/Όχι/Αδιευκρίνιστο
Θα μπορούσε η ροή των ασθενών να προκαλέσει bias;	Ρίσκο: Χαμηλό/Υψηλό/Αδιευκρίνιστο

Παράρτημα 3. Αποτελέσματα του ποιοτικού ελέγχου με τη χρήση του εργαλείου QUADAS-2. A) Γράφημα με το ρίσκο για bias και της ανησυχίας εφαρμοσιμότητας (risk of bias and applicability concerns) B) Περίληψη του ρίσκου για bias και της ανησυχίας εφαρμοσιμότητας (risk of bias and applicability concerns).

