



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ

ΠΜΣ
ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΓΕΙΑ &
ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ



Διπλωματική Εργασία

Ανάλυση δεδομένων βρογχοκυψελιδικού
εκπλύματος για τη διάγνωση διαμέσων
νοσημάτων του πνεύμονα

του

Τρίγκα Γεωργίου

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Μάρκος Τσίπουρας

ΑΘΗΝΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2024



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ

ΠΜΣ
ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΓΕΙΑ &
ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ



Διπλωματική Εργασία

**Ανάλυση δεδομένων βρογχοκυψελιδικού
εκπλύματος για τη διάγνωση διαμέσων
νοσημάτων του πνεύμονα**

του

Τρίγκα Γεωργίου

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Μάρκος Τσίπουρας

ΑΘΗΝΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2024

Περίληψη

Εισαγωγή: Το υλικό BAL (Bronchoalveolar Lavage) είναι ένα υλικό που παραλαμβάνεται από ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι πάσχουν από κάποιο διάμεσο νόσημα του πνεύμονα και αποτελεί ένα αναπόσπαστο κομμάτι στη διαδικασία διάγνωσής τους αποτελώντας πολύτιμο εργαλείο στα χέρια των πνευμονολόγων. Τα τελευταία χρόνια ωστόσο πληθαίνουν οι εφαρμογές της τεχνητής νοημοσύνης σε διάφορους τομείς της ιατρικής με σκοπό να αναπτυχθεί ένα ακόμα σημαντικό μέσο διάγνωσης διαφόρων παθήσεων που θα βοηθήσει τους γιατρούς στον περιορισμό λανθασμένων διαγνώσεων και στην εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων από την κλινική εξέταση κάθε ασθενούς.

Σκοπός: Στη μελέτη αυτή θα εξεταστεί η ορθότητα ταξινόμησης δειγμάτων υλικού BAL τόσο με βάση τον τύπο κυψελιδίτιδας όσο και με βάση την τελική κλινική διάγνωση χρησιμοποιώντας αλγόριθμους μηχανικής μάθησης.

Μέθοδοι: Χρησιμοποιήθηκαν 722 δείγματα ασθενών που κατέφυγαν σε πνευμονολόγους στο χρονικό διάστημα 2020 – 2024. Από τους ασθενείς μέσω βρογχοσκόπησης απομονώθηκε υλικό BAL το οποίο υπέστη επεξεργασία στο εργαστήριο για μικροσκοπική ανάλυση και ανάλυση στην κυτταρομετρία ροής. Στη συνέχεια τα αποτελέσματα χρησιμοποιήθηκαν για να ταξινομηθούν σε τύπο κυψελιδίτιδας και σε νόσημα με τη χρήση των αλγορίθμων Random forest, Decision Trees, K nearest neighbour και Multi layer Perceptron και παράλληλα έγινε σύγκριση του ποσοστού ορθότητας ανά αλγόριθμο.

Αποτελέσματα: Ανάμεσα στις δύο ταξινομήσεις εμφανίστηκε διακύμανση στο ποσοστό ορθότητας των ίδιων αλγορίθμων. Συγκεκριμένα στην ταξινόμηση των δειγμάτων σε τύπο κυψελιδίτιδας οι αλγόριθμοι εκπαιδεύτηκαν καλύτερα με αποτέλεσμα να επιτευχθεί μεγαλύτερη ακρίβεια και ορθότητα σε σχέση με αυτό που συνέβη στην ταξινόμηση των δειγμάτων σε νοσήματα. Εκεί οι αλγόριθμοι μπορεί να έδειξαν μικρότερο ποσοστό ορθότητας ωστόσο για ένα τόσο μεγάλο αριθμό πολύπλοκων νοσημάτων η ταξινόμηση ήταν αρκετά ικανοποιητική.

Συμπέρασμα: Η μηχανική μάθηση μπορεί να αποτελέσει αναπόσπαστο κομμάτι της διάγνωσης των διαμέσω νοσημάτων του πνεύμονα επιλέγοντας τους κατάλληλους αλγόριθμους και έχοντας αρκετά μεγάλο αριθμό δειγμάτων ώστε να γίνει σωστή εκπαίδευσή τους.

Λεξεις κλειδιά: BAL, μηχανική μάθηση, αλγόριθμοι, Random forest

Abstract

Introduction: Bronchoalveolar Lavage (BAL) is a biological material obtained from patients who undergo bronchoscopy in order to investigate the presence of an interstitial lung disease. BAL is a valuable tool of great diagnostic value which in the hands of pulmonologists can lead directly to a safe clinical diagnosis or indirectly towards a correct diagnostic path. In recent years, however, there has been an increase in AI applications in various medical specialties in order to develop novel methods of categorizing samples in diagnostic classes. This introduction of AI applications in the medical field will help doctors limit false diagnostic decisions and draw safer conclusions from the clinical examination of each patient.

Purpose: This study will examine the Accuracy in the classification of BAL samples in “type of alveolitis” classes and in “final clinical diagnosis” classes, using machine learning algorithms.

Material and Method: In the study participated 722 patients, ninety percent of them were adults, ten percent were children and teenagers and their samples were collected between 2020 and 2024 during and after the COVID-19 pandemic. In order to collect the BAL samples, a bronchoscopy was firstly conducted followed by a laboratory analysis using microscopy as well as flow cytometry. At first the cytologist categorised each sample to a specific type of Alveolitis according to the percentages of the observed cell populations and then, these results were used to train and test the Accuracy and the Precision each one of the four Machine Learning Algorithms used for classification. The same procedure was followed in order to classify the 722 samples in the final diagnosis classes. The algorithms of use were Random forest, Decision Trees, K Nearest Neighbour and Multi Layer Perceptron and their percentage of Precision and Accuracy were compared by testing them in two different parameter values for each algorithm.

Results: Between the two classification procedures there was variation in the Precision rate for each one of the four algorithms. More specifically, in the classification of the 722 samples into type of alveolitis, the algorithms were better trained, resulting to higher percentage of Accuracy and Precision compared to the classification of the 722 samples into final diagnosis classes. Although the Accuracy and Precision percentages of the algorithms in the second classification procedure were lower in comparison with the percentages in the samples classification in types of alveolitis, it

is still an acceptable result due to the large amount of final classes with great similarities in the parameters used for the classification of the samples.

Conclusion: Machine learning can become an integral part of the diagnosis of interstitial lung diseases with high Accuracy and Precision, provided that a proper algorithm is selected and classifiers are trained by a sufficient number of samples.

Keywords: Bronchoalveolar Lavage, BAL, Machine Learning, classifiers.

Δήλωση Πνευματικών Δικαιωμάτων

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα Διπλωματική Εργασία με τίτλο

«Ανάλυση δεδομένων βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος για τη διάγνωση διαμέσων νοσημάτων του πνεύμονα»

καθώς και τα ηλεκτρονικά αρχεία και πηγαίοι κώδικες που αναπτύχθηκαν ή τροποποιήθηκαν στα πλαίσια αυτής της εργασίας και αναφέρονται ρητώς μέσα στο κείμενο που συνοδεύουν, και η οποία έχει εκπονηθεί στο Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Ψηφιακή Υγεία και Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας» των Τμημάτων Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών και Μαιευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Μακεδονίας, υπό την επίβλεψη του/της κ.

Τσίπουρα Μάρκου

αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον. Τα σημεία όπου έχω χρησιμοποιήσει ιδέες, κείμενο, αρχεία ή / και πηγές άλλων συγγραφέων, αναφέρονται ευδιάκριτα στο κείμενο με την κατάλληλη παραπομπή και η σχετική αναφορά περιλαμβάνεται στο τμήμα των βιβλιογραφικών αναφορών με πλήρη περιγραφή.

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 προς τον συγγραφέα. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και μόνο.

Copyright (C) Ονοματεπώνυμο Φοιτητή & Επιβλέποντα/ουσας, Έτος, Πόλη

Copyright (C) Γεώργιος Τρίγκας, Μάρκος Τσίπουρας, 2024, Αθήνα

Υπογραφή Φοιτητή

Θα ήθελα να ευχαριστήσω εκ βάθους καρδίας,

τον επιβλέποντα καθηγητή κύριο Μάρκο Τσίπουρα για την διαρκή καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές του καθώς και την κυρία Αικατερίνη Τζημούρτα και τον καθηγητή κύριο Παντελή Αγγελίδη ως μέλη της τριμελούς επιτροπής μου.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τη φίλη και συνεργάτιδα κυτταρολόγο, ειδική επί θεμάτων BAL, Κωνσταντίνα Τσακανίκα για την πολυετή στήριξη και την επιστημονική της καθοδήγηση.

*Με απεριόριστο σεβασμό και ευγνωμοσύνη
στους γονείς μου που έθεσαν τις εκπαιδευτικές μου βάσεις,
στην αδερφή μου που αποτέλεσε το εκπαιδευτικό μου πρότυπο,
στα ανήψια μου που αποτελούν το μέλλον και
στην ιατρό κυρία Έλενα Αναστασοπούλου αγαπημένη φίλη που αποτελεί διαρκή προτροπή.*

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
ABSTRACT	4
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12
1.1 Αντικείμενο της διπλωματικής	12
1.2 Οργάνωση του τόμου	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Η ΤΕΧΝΗΤΗ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ	14
2.1 Τεχνητή νοημοσύνη, Μηχανική Μάθηση (ML) και Βαθιά Μάθηση (DL)	14
2.1.1 Η Βαθιά Μάθηση στην ιατρική απεικονιστική	16
2.1.2 Αυτοεπιβλεπόμενη μάθηση σε ιστολογικούς φαινοτύπους καρκίνου	16
2.2 Εξόρυξη δεδομένων στα νοσήματα του πνεύμονα	17
2.2.1 Πρόγνωση πνευμονικών παθήσεων με τεχνικές εξόρυξης δεδομένων	18
2.2.2 Κατηγοριοποίηση των ήχων του πνεύμονα μέσω νευρωνικών δικτύων.	21
2.2.3 Πρόγνωση καρκίνου του πνεύμονα με τεχνικές εξόρυξης δεδομένων	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΔΙΑΜΕΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ	27
3.1 Γενικά	27
3.2 Κατηγοριοποίηση διάμεσων νοσημάτων του πνεύμονα	27
3.2.1 Ιδιοπαθής μη ειδική πνευμονία	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΒΡΟΓΧΟΚΥΨΕΛΙΔΙΚΟ ΕΚΠΛΥΜΑ LAVAGE (BAL)	35
4.1 Γενικά	35
4.2 Ιστορική αναδρομή	35
4.3 Βοηθητική συνεισφορά του BAL στη διάγνωση διάμεσων νοσημάτων του πνεύμονα	36

4.3.1	Σαρκοείδωση	37
4.3.2	Εξωγενής Αλλεργική Κυψελιδίτιδα (ΕΑΚ)	38
4.3.3	Πνευμονίτιδα οφειλόμενη σε φάρμακα	40
4.3.4	Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση	41
4.3.5	Πνευμονική Ίνωση σε συστηματικές παθήσεις του συνδετικού ιστού	42
4.3.6	Αποφρακτική βρογχολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία (BOOP)	43
4.3.7	Ιστιοκύτωση Χ	43
4.4	Κύρια συνεισφορά του BAL στη διάγνωση διάμεσων νοσημάτων του πνεύμονα	44
4.4.1	Κυψελιδική πρωτεΐνωση	44
4.4.2	Κυψελιδικό αιμορραγικό σύνδρομο	45
4.4.3	Ηωσινοφιλικά διηθήματα	45
4.4.4	Κακοήθη διηθήματα	46
4.4.5	Επαγγελματικά νοσήματα	46
4.4.6	Πνευμονικές λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ		48
5.1	Συλλογή δειγμάτων και στατιστική ανάλυση	48
5.2	Μέθοδος και υλικά	51
5.2.1	Τεχνική λήψης	52
5.2.2	Εργαστηριακή επεξεργασία - ανάλυση	53
5.2.3	Κυτταρομετρία ροής	55
5.3	Περιγραφή αλγορίθμων	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ		60
6.1	Σχεδιασμός πειραμάτων	60
6.1.1	Αποτελέσματα ταξινόμησης με βάση τον τύπο κυψελιδίτιδας	60
6.1.2	Αποτελέσματα ταξινόμησης με βάση την τελική διάγνωση	64
6.1.3	Αποτελέσματα ταξινόμησης με βάση την τελική διάγνωση με εφαρμογή επαναδειγματοληψίας (Resampling)	73
6.2	Σχολιασμός Αποτελεσμάτων	81
6.2.1	Σχολιασμός αποτελεσμάτων ταξινόμησης με βάση τον τύπο κυψελιδίτιδας	82
6.2.2	Σχολιασμός αποτελεσμάτων ταξινόμησης με βάση την τελική διάγνωση	83
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ		87

7.1 Συμπεράσματα της Μελέτης	87
7.2 Μελλοντική Εργασία	88
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	89

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1 Αντικείμενο της διπλωματικής

Η ανίχνευση ασθενειών με τη βοήθεια υπολογιστή χρησιμοποιώντας βαθιά μάθηση (DL) και μηχανική μάθηση (ML) παρουσιάζει τεράστια ανάπτυξη στον ιατρικό τομέα. Οι ιατρικές απεικονίσεις θεωρούνται ως οι πραγματική πηγή των κατάλληλων πληροφοριών που απαιτούνται για τη διάγνωση μιας νόσου. Η έγκαιρη ανίχνευση μιας νόσου σε αρχικό στάδιο, χρησιμοποιώντας διάφορες μεθόδους, είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες για τη μείωση της θνησιμότητας λόγω καρκίνου και όγκων. Οι μέθοδοι αυτοί βοηθούν τους ακτινολόγους και τους γιατρούς να μελετήσουν την εσωτερική δομή της νόσου που ανιχνεύτηκε για την ανάκτηση των απαιτούμενων χαρακτηριστικών. Η ML έχει περιορισμούς με τις παρούσες λειτουργίες λόγω του μεγάλου όγκου δεδομένων, ενώ η DL λειτουργεί αποτελεσματικά με οποιαδήποτε ποσότητα δεδομένων. Ως εκ τούτου, η DL θεωρείται ως η ενισχυμένη τεχνική της ML, όπου η ML χρησιμοποιεί τις τεχνικές μάθησης και το DL αποκτά λεπτομερή δεδομένα για το πως οι μηχανές αντιδρούν με βάση τον άνθρωπο. Το DL χρησιμοποιεί ένα πολυεπίπεδο νευρωνικό δίκτυο για να εξασφαλίσει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα χρησιμοποιούμενα σύνολα δεδομένων. Η παρούσα μελέτη ασχολείται με την εξόρυξη δεδομένων στον τομέα της πνευμονολογίας και συγκεκριμένα στα διάμεσα νοσήματα του πνεύμονα. Το υλικό που χρησιμοποιείται πρωτογενώς είναι το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα Lavage (BAL) το οποίο υφίσταται επεξεργασία στο εργαστήριο και κατόπιν αναλύεται τόσο σε μικροσκοπικό επίπεδο όσο και με κυτταρομετρία ροής προκειμένου να συλλεγούν πληροφορίες για τους κυτταρικούς πληθυσμούς και υποπληθυσμούς που εντοπίζονται στο βιολογικό υλικό αυτό.

1.2 Οργάνωση του τόμου

Αρχικά στη μελέτη γίνεται μια γενική παρουσίαση της τεχνητής νοημοσύνης, της Μηχανικής Μάθησης και της Βαθιάς Μάθησης. Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στις εφαρμογές της τεχνητής νοημοσύνης στην Ιατρική όπως είναι η εφαρμογή της αυτοεπιβλεπόμενης μάθησης στον καρκίνο, η εξόρυξη δεδομένων σε πνευμονικές παθήσεις και στον καρκίνο του πνεύμονα και η κατηγοριοποίηση ήχων του πνεύμονα μέσω νευρωνικών δικτύων με σκοπό τη διάγνωση διάφορων ασθενειών. Στο επόμενο κεφάλαιο γίνεται γνωριμία και γενική περιγραφή των διάμεσων νοσημάτων του πνεύμονα και κατηγοριοποίησή τους. Στο τέταρτο κεφάλαιο παρουσιάζεται το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα Lavage (BAL), κατηγοριοποιούνται οι τύποι κυψελιδίτιδας στις οποίες κατατάσσονται τα διάμεσα νοσήματα του πνεύμονα και περιγράφεται η άμεση και η έμμεση συνεισφορά του BAL στη διάγνωση αυτών των νοσημάτων. Στο πέμπτο κεφάλαιο γίνεται αναφορά και στατιστική περιγραφή των δειγμάτων που συλλέχθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη

ανά φύλο, ανά ηλικία και κατατάσσονται οι διάφοροι τύποι κυψελιδίτιδας με βάση το φύλο και την ηλικία. Εδώ περιγράφονται και οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιήθηκαν στα πειράματα καθώς και η μέθοδος και τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν. Συγκεκριμένα περιγράφεται όλη η διαδικασία από τη λήψη του υλικού, την εργαστηριακή προετοιμασία του μέχρι και την μικροσκοπική παρατήρηση και την ανάλυση στον κυτταρομετρητή ροής. Στο τέλος του κεφαλαίου αυτού περιγράφεται χονδρικά και η βασική αρχή λειτουργίας της κυτταρομετρίας ροής. Στο έκτο κεφάλαιο καταγράφονται ο σχεδιασμός των πειραμάτων, τα αποτελέσματα και ο σχολιασμός τους ενώ στο τελευταίο κεφάλαιο καταγράφονται συμπεράσματα της μελέτης και γίνονται προτάσεις για μελλοντικές εργασίες πάνω στο αντικείμενο.

Κεφάλαιο 2: Η Τεχνητή νοημοσύνη στην Ιατρική

2.1 Τεχνητή νοημοσύνη, Μηχανική Μάθηση (ML) και Βαθιά Μάθηση (DL)

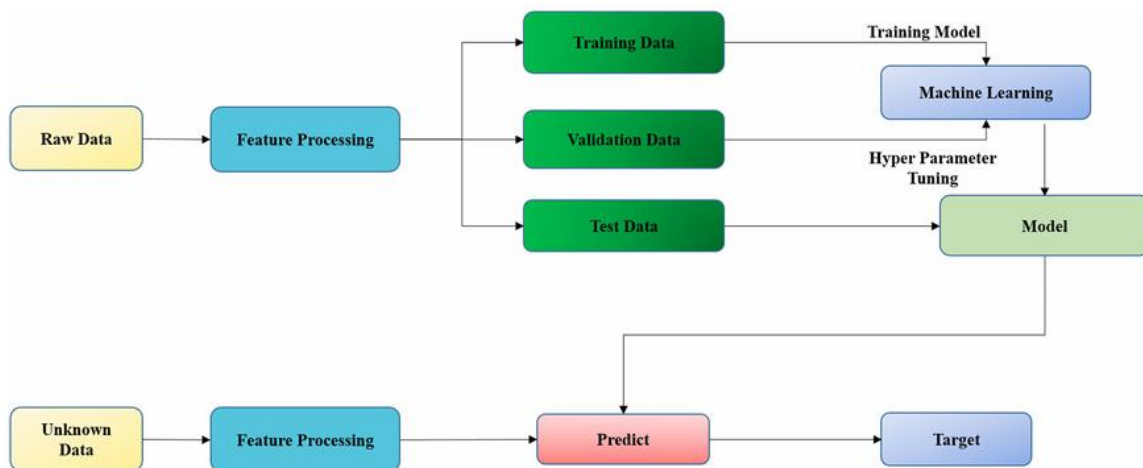
Η Τεχνητή Νοημοσύνη (AI) είναι ένας τομέας της επιστήμης των ηλεκτρονικών υπολογιστών που στοχεύει στη μίμηση της ικανότητας του ανθρώπου να σκέφτεται, να μαθαίνει, να σχεδιάζει και να συλλογίζεται προκειμένου να επιλύσει σύνθετα προβλήματα. Το 1956, οι επιστήμονες άρχισαν να θεωρητικοποιούν την ικανότητα του υπολογιστή να μαθαίνει νέες πληροφορίες αναλύοντας δεδομένα, γεγονός που οδήγησε στην ανάπτυξη της AI. Ενώ οι όροι AI, μηχανική μάθηση και βαθιά μάθηση χρησιμοποιούνται συχνά με παρόμοιο τρόπο, η σχέση μεταξύ τους πρέπει να αποσαφηνιστεί για να αποφευχθεί η σύγχυση. Η τεχνητή νοημοσύνη είναι η συνολική έννοια της προσομοίωσης της ανθρώπινης νοημοσύνης με τη χρήση υπολογιστικών συστημάτων. Εν τω μεταξύ, η μηχανική μάθηση (ML) είναι ένας τομέας της AI ο οποίος παρέχει γνώση ή πληροφορίες χρησιμοποιώντας την ικανότητά του υπολογιστή να μαθαίνει και να αναλύει μαζικά δεδομένα από μεγαλύτερα σύνολα δεδομένων που περιλαμβάνουν περισσότερες μεταβλητές από ό,τι κάνουν οι συμβατικές στατιστικές μέθοδοι. Η μηχανική μάθηση χρησιμοποιεί διάφορους αλγορίθμους για την επεξεργασία δεδομένων, όπως η μάθηση με επίβλεψη, η μάθηση χωρίς επίβλεψη και η ενισχυμένη μάθηση [02].

Οι τεχνικές ML μπορούν να διευκολύνουν τη ροή της κλινικής εργασίας κάνοντας προβλέψεις σε ατομικό επίπεδο για κάθε ασθενή κάνοντας προβλέψεις προσαρμοσμένες στα χαρακτηριστικά, τις ιδιαιτερότητες και το ιατρικό ιστορικό της κάθε περίπτωσης. Τα τελευταία χρόνια παρουσιάστηκε έξαρση στη χρήση της ML για τη διαχείριση χρόνιων ασθενειών. Η τεχνολογία αυτή έχει επιδείξει μεγάλη ικανότητα εξαγωγής χρήσιμων πληροφοριών από μεγάλα δείγματα δεδομένων σε διάφορους τομείς εφαρμογών. Τα μοντέλα ML μπορούν να αντιμετωπίσουν την ετερογένεια των ασθενών μαθαίνοντας τα υποκείμενα σύνθετα πρότυπα που διέπουν τον τρόπο με τον οποίο τα ατομικά χαρακτηριστικά και γνωρίσματα των ασθενών αντιστοιχούν σε διαφορετικές προβλέψεις [12].

Τα μοντέλα που βασίζονται στην ML μπορούν να καθοδηγήσουν στη λήψη εξατομικευμένων αποφάσεων μέσω προβλέψεων σε ατομικό επίπεδο σχετικά με: 1) εάν ο ασθενής είναι πιθανό να έχει παρόξυνση, 2) εάν μια συγκεκριμένη νέα θεραπεία είναι πιθανό να είναι αποτελεσματική για τον εν λόγω ασθενή, 3) ποια είναι η πιο πιθανή ακολουθία κλινικών συμβάντων που μπορεί να αντιμετωπίσει ο ασθενής, και 4) ποια είναι η σχετική πιθανότητα των διαφόρων κινδύνων τους.

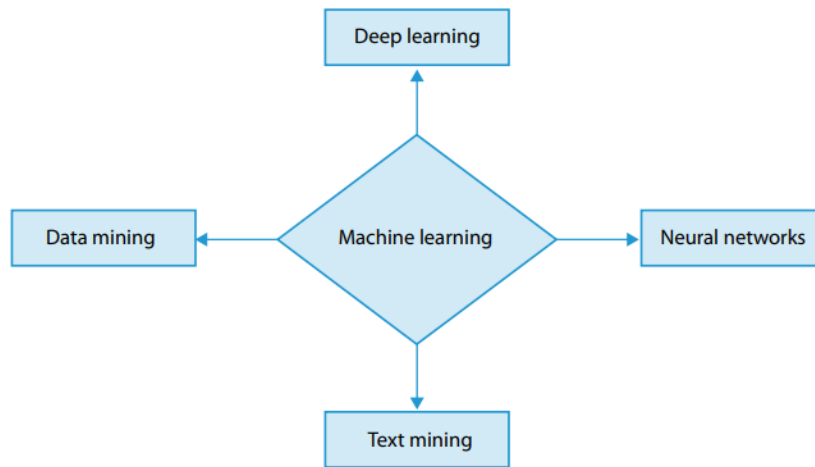
Επιπλέον, τα μοντέλα που βασίζονται στην ML και εκπαιδεύονται σε δεδομένα που αντλούνται από ασθενείς και καταγράφονται σε ψηφιακές συσκευές, στο πλαίσιο της μακρο-πληροφορίας που εξάγεται από μητρώα μπορούν να οδηγήσουν στην απόφαση για το αν ο ασθενής μπορεί να αρκεστεί σε μία προληπτική παρέμβαση ή πρέπει να καταφύγει σε νοσοκομείο. [13]

Οι δύο κύριες πτυχές περιλαμβάνουν (i) τεχνικές ML που βοηθούν τους γιατρούς να ερμηνεύουν ιατρικές εικόνες χρησιμοποιώντας Computer Aided Design (CAD) σε μικρό χρονικό διάστημα, και (ii) αλγόριθμους που χρησιμοποιούνται για δύσκολες εργασίες όπως η τμηματοποίηση σε αξονική τομογραφία, η διάγνωση του καρκίνου μαστού με τη μαστογραφία, η τμηματοποίηση όγκων του εγκεφάλου με μαγνητική τομογραφία. Τα παραδοσιακά μοντέλα ML λειτουργούσαν σε δομημένα σύνολα δεδομένων όπου οι τεχνικές ήταν προκαθορισμένες για κάθε βήμα αλλά η εφαρμοζόμενη τεχνική αποτύγγανε εάν κάποιο από τα βήματα παραλειπόταν. Η διαδικασία αξιολόγησης της ποιότητας των δεδομένων που χρησιμοποιούν οι αλγόριθμοι των ML και DL είναι απαραίτητη τη στιγμή που οι νέοι αλγόριθμοι προσαρμόζουν την παράλειψη δεδομένων με βάση τις απαιτήσεις για την ευρωστία του αλγορίθμου. [12]



Εικόνα 1: Πορεία μηχανικής μάθησης [12]

Η βαθιά μάθηση είναι ένα υποσύνολο της ML που επιτρέπει στον αλγόριθμο να μαθαίνει από ένα σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης και να το εφαρμόζει για την εξαγωγή συμπερασμάτων σε ένα νέο σύνολο δεδομένων. Καθώς τα δεδομένα υγειονομικής περίθαλψης έχουν γίνει όλο και πιο πολύπλοκα, η τεχνητή νοημοσύνη έχει τη δυνατότητα να έχει μια σημαντική επιρροή στην ανάλυση ιατρικών δεδομένων και στην ιατρική πρακτική [2]. Τα DL μοντέλα επιτρέπουν στις μηχανές να επιτύχουν ακρίβεια με την πρόοδο των τεχνικών ανάλυσης ιατρικών εικόνων. [12] Μπορούν να αυτοματοποιήσουν τη διαδικασία ερμηνείας μιας ιατρικής απεικόνισης γεγονός που ενισχύει την λήψη κλινικών αποφάσεων, τον εντοπισμό της νόσου και την πρόβλεψη της καλύτερης θεραπείας για την ασθενή, εξετάζοντας τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των τεχνικών DL. Οι τεχνικές αυτές χρησιμοποιήθηκαν για την φαρμακευτική αγωγή σε καρδιαγγειακές παθήσεις και ακολουθούν τα βήματα για την εφαρμογή του DL μοντέλου: i) προσδιορισμός του προβλήματος, ii) επιλογή δεδομένων, iii) επιλογή υλικού και λογισμικού, (iv) προετοιμασία δεδομένων, (v) επιλογή χαρακτηριστικών και (vi) διαχωρισμός των δεδομένων για εκπαίδευση καθώς και διαδικασία επικύρωσης. [12]



Εικόνα 2: Κλάδοι της μηχανικής μάθησης [13]

2.1.1 Η Βαθιά Μάθηση στην ιατρική απεικονιστική

Η DL έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε διάφορες εφαρμογές ιατρικής απεικόνισης, συμπεριλαμβανομένης της κατάτμησης, ταξινόμησης και ανίχνευσης ανατομικών αντικειμένων, καθώς και της βελτίωσης και καταχώρησης εικόνων. Η τμηματοποίηση αντικειμένων θέτει τα θεμέλια προς την κατεύθυνση της ποσοτικοποίησης της σημασιολογικής γνώσης με βάση απεικονιστική, η οποία έχει διερευνηθεί επί δεκαετίες και παρόλα αυτά παραμένει μια πρωταρχική πρόκληση σε πολλές ερευνητικές εφαρμογές. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, η DL έχει εφαρμοστεί ευρέως για την αντιμετώπιση των προκλήσεων τμηματοποίησης σε δισδιάστατες ιατρικές απεικονίσεις αλλά και χρονοσειρές. Οι πρώτες εφαρμογές της DL στην ιατρική απεικόνιση σχετίζονταν με το CAD, όπου η DL εφαρμόστηκε για την καθοδηγούμενη από τα δεδομένα επιλογή βέλτιστων χαρακτηριστικών πολλαπλών κλιμάκων για την ανίχνευση και ταξινόμηση ασθενειών ή ανωμαλιών. Προηγουμένως, τα χαρακτηριστικά ταξινόμησης επιλέγονταν χειροκίνητα για τα παραδοσιακά συστήματα CAD, τα οποία απαιτούν γνώση του τομέα από εμπειρογνώμονες και περιορίζονται από την προκατάληψη των ατομικών προτιμήσεων και την έλλειψη αναπαράστασης χαρακτηριστικών πολλαπλών κλιμάκων και ολοκληρωμένης αναπαράστασης. Στην πνευμονική απεικόνιση, η DL έχει εφαρμοστεί ευρέως στην ταξινόμηση οζιδίων και στην ανίχνευση καρκίνου από αξονικές τομογραφίες θώρακος. Τελευταία, η έρευνα της DL στην πολυτροπική καταγραφή ιατρικών εικόνων έχει κερδίσει έδαφος, όπου οι ρόλοι της DL έχουν διερευνηθεί από διαφορετικές οπτικές γωνίες, συμπεριλαμβανομένης της σύλληψης βαθιών μετρικών δεδομένων ομοιότητας και της επιβλεπόμενης και μη επιβλεπόμενης εκτίμησης μετασχηματισμού. Σε εφαρμογές πνευμονικής απεικόνισης, η DL έχει εφαρμοστεί για την καταγραφή των χρονοσειρών πολλαπλών όγκων καθώς και διαμήκων αξονικών τομογραφιών θώρακος. Πρόσφατα, η εισαγωγή των παραγωγικών δικτύων DL έχει ενισχύσει τους ερευνητικούς κλάδους της ιατρικής απεικόνισης που σχετίζονται με τη βελτίωση της ποιότητας και της ανάλυσης της απεικόνισης αλλά και την εναρμόνιση των δεδομένων εικόνας πολλαπλών χώρων και πολλαπλών σαρωτών.

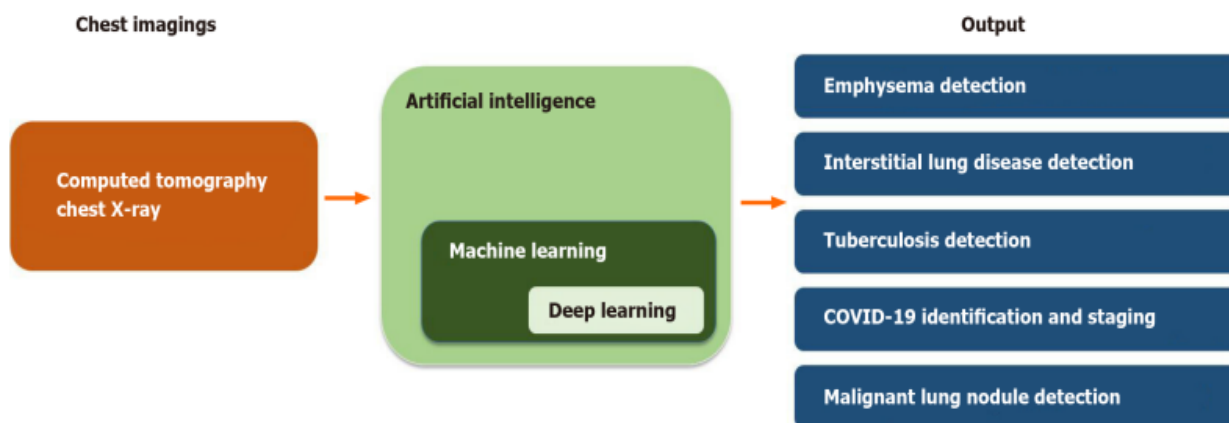
2.1.2 Αυτοεπιβλεπόμενη μάθηση σε ιστολογικούς φαινοτύπους καρκίνου

Η διάγνωση και η διαχείριση του καρκίνου εξαρτώνται από την εξαγωγή πολύπλοκων πληροφοριών από εικόνες μικροσκοπίας από τους παθολόγους. Η διαδικασία αυτή που

προϋποθέτει χρώση των τομών με αιματοξυλίνη και ηωσίνη, είναι η βασική μέθοδος διάγνωσης του καρκίνου που οδηγεί σε λήψη ιατρικών αποφάσεων για τον ασθενή[32]. Ωστόσο πρόκειται για μία χρονοβόρα διαδικασία και η ερμηνεία του οπτικού πεδίου στο μικροσκόπιο γίνεται από ειδικούς παθολογοανατόμους οπότε είναι επιρρεπής στην υποκειμενική εκτίμηση του κάθε ιατρού αφού εξαρτάται από την εμπειρία, τη γνώση του καθώς και την ικανότητά του να χαρακτηρίσει συγκεκριμένους όγκους ή πρότυπα. Οι μέθοδοι επιβλεπόμενης βαθιάς μάθησης έχουν αποδειχθεί ισχυρές, αλλά περιορίζονται εγγενώς τόσο από το κόστος όσο και την ποιότητα των παρατηρήσεων που χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση των μοντέλων. Η ιστομορφολογική μάθηση φαινοτύπων είναι μια μεθοδολογία με αυτοεπίβλεψη που δεν απαιτεί ετικέτες και λειτουργεί μέσω της αυτόματης ανακάλυψης διακριτικών χαρακτηριστικών σε εικόνες πλακιδίων μικροσκοπίας. Τα πλακίδια ομαδοποιούνται σε μορφολογικά παρόμοιες ομάδες οι οποίες αποτελούν έναν άτλαντα ιστομορφολογικών φαινοτύπων (HP-Atlas), αποκαλύπτοντας διαδρομές από τον καλοήγη στον κακοήγη ιστό μέσω φλεγμονωδών και αντιδραστικών φαινοτύπων[32]. Αυτές οι ομάδες έχουν διακριτά χαρακτηριστικά τα οποία μπορούν να προσδιορίζονται με τη χρήση ορθογώνιων μεθόδων, που συνδέουν ιστολογικούς, μοριακούς και κλινικούς φαινοτύπους. Οι μέθοδοι εποπτευόμενης βαθιάς μάθησης είναι εφάμιλλες στην ταξινόμηση όγκων με την κλασική παρατήρηση από τον ιατρό και επιπλέον χρησιμοποιούνται για πρόβλεψη γενετικών αλλοιώσεων, επιβίωσης και απόκρισης στην ανοσοθεραπεία. Ωστόσο είναι δύσκολη η σύνταξη σχολίων σε πόρισμα από αυτές τις μεθόδους γεγονός που αποτελεί σημαντικό μειονέκτημά τους αφού τα σχόλια είναι καθοριστικά για την εκπαίδευση των εποπτευόμενων μοντέλων βαθιάς μάθησης. Το πρόβλημα αυτό αμβλύθηκε μέσω προσεγγίσεων επίβλεψης οι οποίες μπορούν να εκπαιδευτούν από μικρό υποσύνολο δεδομένων και βρίσκουν εφαρμογή σε περιστατικά ιστοπαθολογίας. Οι μέθοδοι αυτές κυμαίνονται από μοντέλα κατηγοριοποίησης καρκίνου του μαστού μέσω ομαδοποίησης μέχρι αρχιτεκτονικά μοντέλα δεδομένων καρκίνου παχέος εντέρου. Το μοντέλο MIL (Multiple Instance Learning) εμφανίζει επαναληψιμότητα στις μετρήσεις συνεισφέροντας έτσι στη βαθιά μάθηση με παροχή βαθμολογίας στα πλακάκια του μικροσκοπίου και γι' αυτό χρησιμοποιήθηκε εκτενώς στην ιστοπαθολογία. Ωστόσο, το MIL δίνει πληροφορίες μόνο για το ποια μεμονωμένα πλακίδια είναι σημαντικά σε μια δεδομένη εργασία, χωρίς να παρέχει περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την ευρύτερη κλινική και βιολογική σημασία των πλακιδίων αυτών[32].

2.2 Εξόρυξη δεδομένων στα νοσήματα του πνεύμονα

Στη δεκαετία του 1980, η τεχνητή νοημοσύνη εισήχθη αρχικά στην πνευμονολογία για την ερμηνεία των δοκιμασιών πνευμονικής λειτουργίας. Έκτοτε, η ΑΙ έχει εφαρμοστεί σε διάφορες παθήσεις του πνεύμονα, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, των αποφρακτικών πνευμονοπαθειών, των πνευμονικών λοιμώξεων, της διάμεσης πνευμονοπάθειας και των κακοηθειών. Δεδομένης της ευρείας διαδεδομένης χρήσης της στην πνευμονολογία, είναι σημαντικό για τους πνευμονολόγους να έχουν μια γενική κατανόηση των εφαρμογών της ΑΙ στον τομέα αυτό και πώς μπορεί να τους βοηθήσει στη φροντίδα των ασθενών [02].



Εικόνα 3: Διαγραμματική απεικόνιση εφαρμογής ΑΙ στα νοσήματα του πνεύμονα [2]

Ως εξόρυξη δεδομένων ορίζεται η ανάλυση πολύ μεγάλου όγκου δεδομένων για την απόκτηση κάποιων χρήσιμων πληροφοριών. Οι τεχνικές εξόρυξης δεδομένων όπως η εξόρυξη κανόνων συσχέτισης, η ταξινόμηση και η ομαδοποίηση εφαρμόζονται στην ανάλυση των διαφόρων τύπων ασθενειών. Η ταξινόμηση είναι ένα σημαντικό πρόβλημα στην εξόρυξη δεδομένων. Επειδή μια βάση δεδομένων περιέχει ένα σύνολο εγγραφών, η καθεμία με μία μόνο ετικέτα κλάσης, ένας ταξινομητής εκτελεί έναν σύντομο και σαφή ορισμό για κάθε κλάση που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση διαδοχικών εγγραφών [05]. Η εξόρυξη δεδομένων παίζει σημαντικό ρόλο στα ιατρικά συστήματα. Χρησιμοποιείται για την ανάκτηση της γνώσης από τα δεδομένα και την παρουσίασή της σε ευκόλως κατανοητή μορφή. Πρόκειται για μια συνεργατική προσπάθεια των ανθρώπου και υπολογιστή. Υπάρχουν δύο πρωταρχικοί στόχοι της εξόρυξης δεδομένων, η πρόβλεψη και η περιγραφή. Η πρόβλεψη περιλαμβάνει ορισμένες μεταβλητές ή πεδία στο σύνολο δεδομένων για την πρόβλεψη άγνωστων ή μελλοντικών τιμών κάποιων μεταβλητών που παρουσιάζουν ενδιαφέρον. Η περιγραφή επικεντρώνεται στην εύρεση μοτίβων που περιγράφουν τα δεδομένα και μπορούν να ερμηνευθούν από τον άνθρωπο. Είναι πολύ χρήσιμη για την πρόβλεψη ασθενειών όπως οι καρδιοπάθειες, οι πνευμονοπάθειες. Η εξόρυξη δεδομένων διαδραματίζει αποτελεσματικό ρόλο χρησιμοποιώντας Naïve Bayes και Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα σε τεράστιο όγκο δεδομένων υγειονομικής περίθαλψης. Ο κλάδος της υγειονομικής περίθαλψης συλλέγει τεράστιο όγκο δεδομένων τα οποία δυστυχώς δεν εξορύσσονται για να βρεθούν τα κρυμμένα δεδομένα. Το Naïve Bayes έχει ως στόχο να παρέχει έγκυρες ταξινομήσεις ακόμα και όταν έχει να διαχειριστεί μικρά ή ελλιπή σύνολα δεδομένων [05].

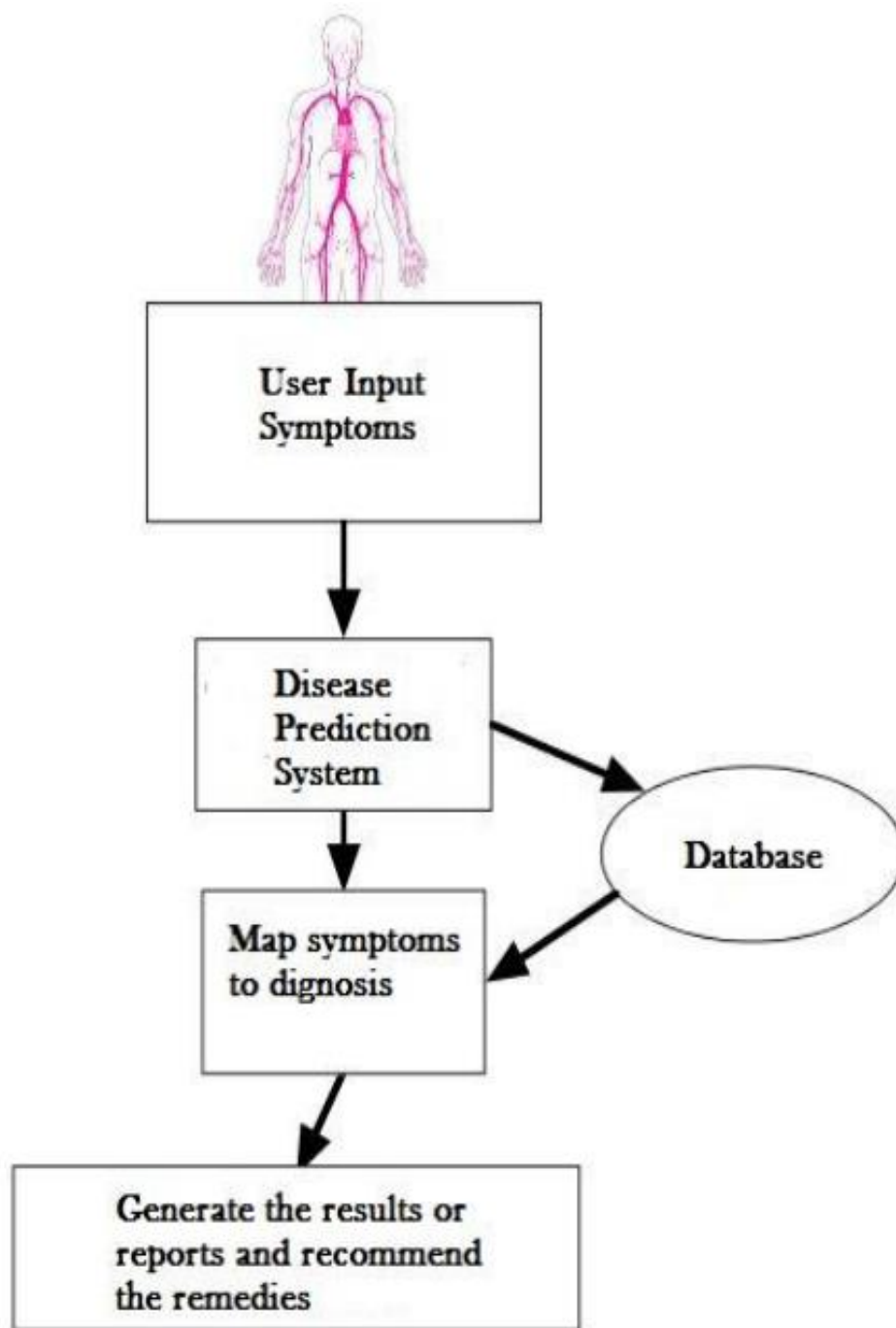
2.2.1 Πρόγνωση πνευμονικών παθήσεων με τεχνικές εξόρυξης δεδομένων

Η διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) είναι ένας γενικός όρος που περιλαμβάνει όλες τις νόσους που μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή και ουλές στο παρέγχυμα. Οι αλγόριθμοι βαθιάς μάθησης μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση της ILD χρησιμοποιώντας απεικονίσεις θώρακα HRCT. Σε μια μελέτη από τους Walsh et al [16], σε μια βάση δεδομένων με 1157 αποπροσδιορισμένες εικόνες HRCT που παρουσίαζαν ενδείξεις διάχυτης ινωτικής πνευμονικής νόσου, αυτές ταξινομήθηκαν χρησιμοποιώντας τις κατευθυντήριες γραμμές του American Thoracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Association (ATS/ERS/JRS/ALAT) για την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Αυτές οι εικόνες χωρίστηκαν σε πολλαπλές ομάδες και διαβάστηκαν χωριστά από έναν αλγόριθμο βαθιάς μάθησης και 91 ακτινολόγους. Οι Walsh et al διαπίστωσαν ότι ο αλγόριθμος υπερείχε έναντι της διάγνωσης των θωρακικών ακτινολόγων επιτυγχάνοντας μέση ακρίβεια στην ερμηνεία των εικόνων HRCT 73,3% έναντι 70,7%, αντίστοιχα. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι οι αλγόριθμοι βαθιάς μάθησης θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως πολύτιμο εργαλείο στη διάγνωση της ILD [02,14]

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι επίσης γνωστός ως καρκίνωμα του πνεύμονα και είναι ένας κακοήθης όγκος του πνεύμονα που χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη στους πνευμονικούς ιστούς. Εάν δεν αντιμετωπιστεί μπορεί να εξαπλωθεί πέρα από τον πνεύμονα μεταστατικά σε παρακείμενους ιστούς ή σε άλλα μέρη του σώματος. Η πλειοψηφία των καρκίνων του πνεύμονα οφείλεται στο κάπνισμα. Οι άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι ο συνδυασμός γενετικών παραγόντων και η έκθεση σε αέριο ραδόνιο, αμίαντο, παθητικό κάπνισμα ή άλλες μορφές ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Οι δύο βασικοί τύποι είναι ο μικροκαρκινικός τύπος (SCLC) και ο μη μικροκυτταρικός τύπος (NSCLC) [05].

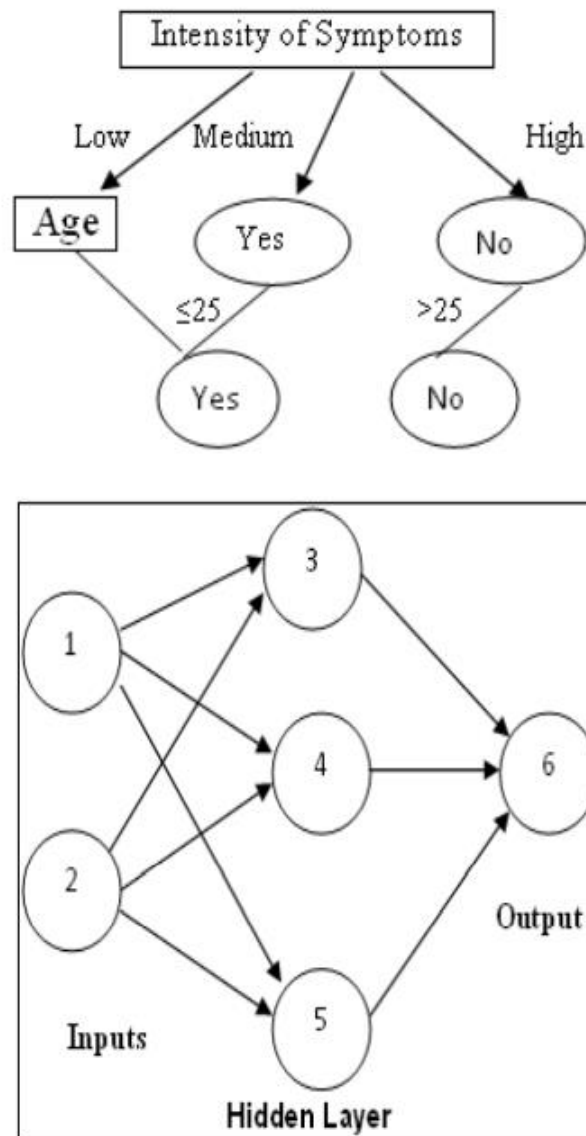
Τόσο παλαιότερα όσο και σήμερα, η πρόβλεψη της νόσου δεν ήταν δυνατή. Το ζητούμενο λοιπόν είναι αν η έγκαιρη διάγνωση της νόσου σύμφωνα με τα συμπτώματα βοηθήσει τους γιατρούς να σώσουν τη ζωή των ασθενών. Οι τεχνικές εξόρυξης δεδομένων όπως η ταξινόμηση και η ομαδοποίηση είναι χρήσιμες για τον σκοπό αυτό και είναι δυνατόν να προβλέψουμε την ασθένεια χρησιμοποιώντας μια υβριδική προσέγγιση εξόρυξης δεδομένων [05].

Η ταξινόμηση είναι η διαδικασία εύρεσης μιας ομάδας χαρακτηριστικών που περιγράφουν και διακρίνουν τα δεδομένα, τις κλάσεις ή τις έννοιες, ώστε να χρησιμοποιηθεί το μοντέλο στην πρόβλεψη της κλάσης των αγνώστων δεδομένων. Το παραγόμενο μοντέλο βασίζεται στην ανάλυση ενός συνόλου δεδομένων εκπαίδευσης (δηλ. αντικειμένων δεδομένων των οποίων η κλάση ετικέτα είναι γνωστή). Το παραγόμενο μοντέλο μπορεί να αναπαρασταθεί με διάφορες μορφές, όπως είναι για παράδειγμα οι κανόνες ταξινόμησης, τα δέντρα απόφασης, οι μαθηματικοί τύποι ή τα νευρωνικά δίκτυα. Ένα δέντρο απόφασης είναι ένα διάγραμμα που μοιάζει με την κατασκευή ενός δέντρου, όπου κάθε κόμβος υποδηλώνει μια τιμή χαρακτηριστικού, κάθε κλάδος αντιπροσωπεύει ένα αποτέλεσμα της επεξεργασίας που έγινε στον κόμβο και τα φύλλα του δέντρου αντιπροσωπεύουν κλάσεις ή κατανομές κλάσεων [05]. Τα δέντρα αποφάσεων μετατρέπονται εύκολα σε κανόνες ταξινόμησης. Ένα νευρωνικό δίκτυο είναι ένα συλλογή γραμμικών μονάδων καταωφλίου που μπορούν να εκπαιδευτούν για να διακρίνουν αντικείμενα διαφορετικών κλάσεων. Η ταξινόμηση μπορεί να χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη της κλάσης των αντικειμένων ενός συνόλου δεδομένων. Σε πολλές εφαρμογές, μπορεί κανείς να θέλει να προβλέψει κάποιες ελλείψεις ή μη διαθέσιμες τιμές δεδομένων και όχι τις κλάσεις. Όταν οι προβλεπόμενες τιμές είναι αριθμητικά δεδομένα συχνά αναφέρονται ως προβλέψεις. Η πρόβλεψη μπορεί να αναφέρεται τόσο στην πρόβλεψη της τιμής των δεδομένων όσο και στην πρόβλεψη της κλάσης. Συνήθως όμως αναφέρεται στην πρόβλεψη τιμών δεδομένων και έτσι διακρίνεται από την ταξινόμηση. Η ταξινόμηση είναι μια τεχνική εξόρυξης δεδομένων της μηχανικής μάθησης που χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη της συμμετοχής σε ομάδες κάποιων δεδομένων. Δημοφιλείς τεχνικές ταξινόμησης αποτελούν τα δέντρα απόφασης και τα νευρωνικά δίκτυα. Ο ταξινομητής Naïve Bayesian είναι ένας από τους αλγόριθμους ταξινόμησης και βασίζεται στο θεώρημα Bayes. Ο αλγόριθμος Naïve Bayesian είναι εύκολος στην κατασκευή, χωρίς περίπλοκη επαναληπτική εκτίμηση παραμέτρων, γεγονός που τον καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμο για πολύ μεγάλα σύνολα δεδομένων [05].



Εικόνα 4: Ροή εργασίας του Συστήματος Πρόγνωσης Νόσου [05]

Ένα δέντρο αποφάσεων περιλαμβάνει έναν αρχικό κόμβο, διακλαδώσεις και κόμβους φύλλων. Κάθε κόμβος στο εσωτερικό ενός δέντρου απόφασης υποδηλώνει επεξεργασία ενός χαρακτηριστικού, κάθε κλάδος δηλώνει το αποτέλεσμα της επεξεργασίας αυτής και κάθε κόμβος φύλλου αποτελεί την τελική κλάση [05]. Ο κορυφαίος κόμβος του δέντρου είναι ο αρχικός κόμβος. Ο επόμενος κόμβος μετά τον κορυφαίο κόμβο είναι ο κόμβος «φύλλο». Ο χρήστης θα εισάγει τα συμπτώματα. Μπορεί να ταξινομηθεί ως χαμηλό, μεσαίο, υψηλό επίπεδο με βάση την ηλικία στην παρακάτω δομή δέντρου αποφάσεων[05].



Εικόνα 5: Απεικόνιση δέντρου απόφασης [05]

2.2.2 Κατηγοριοποίηση των ήχων του πνεύμονα μέσω νευρωνικών δικτύων.

Η διάγνωση και η ταξινόμηση απαιτούν την αναγνώριση χαρακτηριστικών μοτίβων. Ωστόσο τις περισσότερες φορές, είναι πολύ δύσκολο να εντοπιστούν αυτά τα μοτίβα, ιδίως αν τα δεδομένα είναι πολύ μεγάλα. Τα δεδομένα που συλλέγονται από το περιβάλλον είναι συνήθως μη γραμμικά, οπότε δεν μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τις παραδοσιακές μεθόδους για να τα εντοπίσουμε ή να δημιουργήσουμε μαθηματικά μοντέλα [07]. Την τελευταία δεκαετία, διάφορες τεχνολογίες, όπως εξειδικευμένα συστήματα, έχουν χρησιμοποιηθεί προκειμένου να λυθεί αυτό το πρόβλημα. Ωστόσο, για κρίσιμα συστήματα, το ποσοστό σφάλματος στην απόφαση ήταν πολύ υψηλό. Η τελευταία τεχνολογία που προσπαθεί να αντιμετωπίσει αυτό το πρόβλημα είναι η μηχανική μάθηση. Με την πάροδο των ετών, αναπτύχθηκαν διάφοροι επιτυχημένοι αλγόριθμοι και πλέον μέσω των αλγορίθμων βαθιάς μάθησης, το ποσοστό σφάλματος είναι σχεδόν αμελητέο. Ειδικά στην οπτική και ακουστική αναγνώριση μέσω υπολογιστικών συστημάτων η μηχανική μάθηση φτάνει ακόμα και ανθρώπινα επίπεδα της αντίληψης. Η βαθιά μάθηση όπως έχει ήδη αναφερθεί προηγουμένως είναι ένας κλάδος της μηχανικής μάθησης που βασίζεται σε ένα σύνολο αλγορίθμων

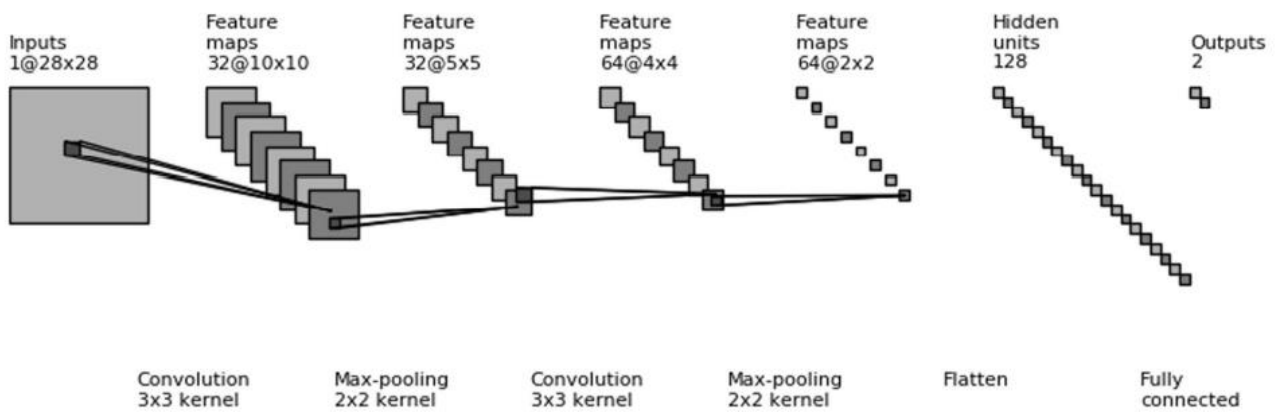
που προσπαθούν να μοντελοποιήσουν υψηλού επιπέδου αφηρημένα δεδομένα με τη χρήση αρχιτεκτονικών μοντέλων, με πολύπλοκες δομές, που αποτελούνται από πολλαπλούς μη γραμμικούς μετασχηματισμούς. Μια παρατήρηση (π.χ. μια εικόνα) μπορεί να αναπαρασταθεί με πολλούς τρόπους, συμπεριλαμβανομένου ενός διανύσματος τιμών έντασης ανά εικονοστοιχείο, ή με έναν πιο αφηρημένο τρόπο ως σύνολο ακμών, περιοχών συγκεκριμένου σχήματος καθώς και διαφόρων άλλων χαρακτηριστικών. Ορισμένες αναπαραστάσεις καθιστούν ευκολότερη την εκμάθηση εργασιών (π.χ. αναγνώριση προσώπου ή αναγνώριση εκφράσεων) από πρότυπα. Μία από τις πολλά υποσχόμενες εφαρμογές της βαθιάς μάθησης είναι η αντικατάσταση των χειροποίητων διαδικασιών με αποδοτικούς αλγορίθμους για μη εποπτευόμενη ή ημι-επιβλεπόμενη μάθηση χαρακτηριστικών και συνεπώς η ιεραρχούμενη εξαγωγή χαρακτηριστικών [07]. Διάφορες αρχιτεκτονικές βαθιάς μάθησης, όπως τα νευρωνικά δίκτυα συμπεριλαμβανομένων των συνελκτικών νευρωνικών δικτύων και των επαναλαμβανομένων νευρωνικών δικτύων έχουν βρει εφαρμογή στην οπτική των υπολογιστών, στην αυτόματη αναγνώριση ομιλίας, στην επεξεργασία φυσικής γλώσσας, στην αναγνώριση ήχου και στη βιοπληροφορική, όπου αποδεδειγμένα παράγονται κορυφαία αποτελέσματα σε πλήθος εφαρμογών. Η διαδικασία της ακρόασης των εσωτερικών ήχων στο ανθρώπινο σώμα μέσω ενός στηθοσκοπίου, έχει αποτελέσει καίριο εργαλείο στην διάγνωση των πνευμονικών διαταραχών και ανωμαλιών. Η διαδικασία αυτή βασίζεται κυρίως στον ιατρό ο οποίος χρησιμοποιώντας ένα στηθοσκόπιο, μπορεί να ακούσει φυσιολογικούς αναπνευστικούς ήχους, μειωμένους ή απόντες ήχους αναπνοής, καθώς και μη φυσιολογικούς ήχους αναπνοής (π.χ. ρόγχος, συριγμός, κλπ). Η ακρόαση είναι μια απλή και μη επεμβατική μέθοδος η οποία χρησιμοποιείται ευρέως, αλλά έχει χαμηλή διαγνωστική αξία λόγω της υποκειμενικότητας στην αξιολόγηση των ήχων που παράγονται από το αναπνευστικό σύστημα αλλά και της δυσκολίας που ενέχει η συσχέτιση της ποιοτικής εκτίμησης από άτομο σε άτομο [07].

Οι Murphy et al. δημιούργησαν ένα σύστημα για την αυτόματη παροχή ακριβούς διάγνωσης με βάση την ανάλυση των καταγεγραμμένων ήχων του πνεύμονα. Η συλλογή των ήχων εξασφαλίζεται από έναν αριθμό μικροφώνων που τοποθετούνται γύρω από το στήθος του ασθενούς. Το σύστημα διαθέτει επίσης ένα κύκλωμα επεξεργασίας του σήματος για τη μετατροπή των δεδομένων από αναλογικά σε ψηφιακά. Μετά την καταγραφή και συλλογή τους τα δεδομένα οργανώνονται και εμφανίζονται σε οθόνη υπολογιστή με τη χρήση μια κατάλληλης εφαρμογής. Από κάθε μικρόφωνο, τα ηχητικά δεδομένα συλλέγονται τόσο κατά την εισπνοή όσο και κατά την εκπνοή, συνδυαστικά αλλά και χωριστά, έτσι ώστε οι μη φυσιολογικοί ήχοι να μπορούν να διακρίνονται εύκολα. Τα δεδομένα που συλλέγονται στη συνέχεια αναλύονται χειροκίνητα και προκύπτει η διάγνωση. Αυτή η εφεύρεση αποδεικνύει ότι οι ήχοι της αναπνοής μπορούν να συλλεγούν από ασθενείς με μη επεμβατικό τρόπο. Ωστόσο, η διάταξη αυτή δεν χρησιμοποιεί μια αυτοματοποιημένη τεχνική ανάλυσης για την επεξεργασία των δεδομένων [07, 15].

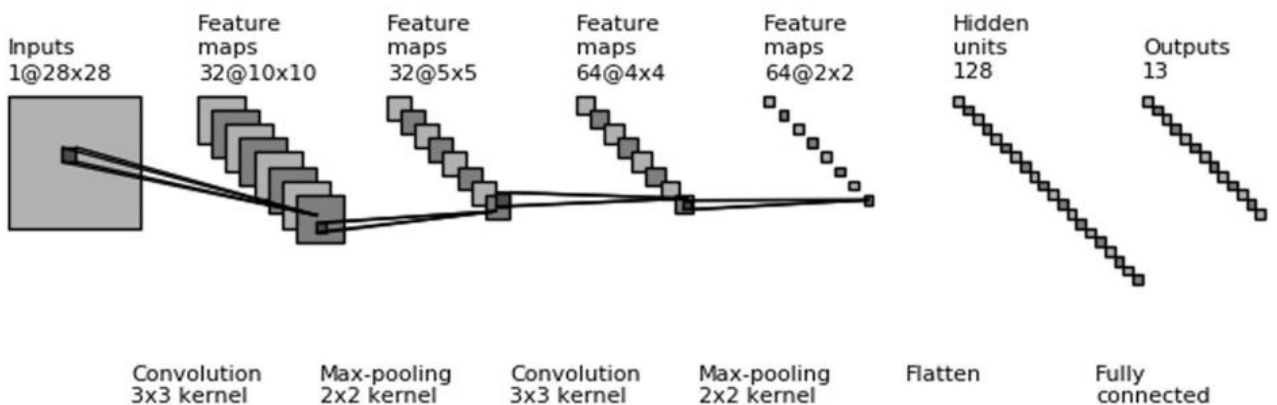
Σε όλες τις εφαρμογές, οι ήχοι που συλλέχθηκαν από το αναπνευστικό σύστημα καταγράφηκαν από μικρόφωνα ή αισθητήρες επαφής που βρίσκονταν στο στόμα, στο θώρακα ή στο στήθος ή σε άλλο σημείο. Άλλα φυσιολογικά σήματα συλλέχθηκαν ταυτόχρονα με τους προς εξέταση ήχους όπως για παράδειγμα, η ροή του αέρα, η αλλαγή του πνευμονικού όγκου ή/και της ενδοθωρακικής πίεσης και του κορεσμού σε οξυγόνο. Όλα τα ευρωπαϊκά ερευνητικά κέντρα εκτός από δύο και ένα κέντρο της Βόρειας Αμερικής έχουν δημοσιεύσει εργασίες όπου η ροή, που μετρήθηκε με πνευμονοταχογράφο, καταγράφηκε ταυτόχρονα με την ηχογράφηση. Συνήθως, χρησιμοποιείται ένα κανάλι ήχου του θωρακικού τοιχώματος αλλά σε πολλές εργασίες, χρησιμοποιήθηκαν περιστασιακά δύο ή περισσότερα κανάλια [15].

Με τις τεχνικές εξόρυξης δεδομένων, στοχεύουμε στη βελτίωση αυτής της εφεύρεσης αναλύοντας δεδομένα ήχου με αλγορίθμους μηχανικής μάθησης και ταξινομώντας τους ήχους της αναπνοής. Για το σκοπό αυτό αναλύθηκαν ηχογραφήσεις ήχων πνεύμονα που καταγράφηκαν από πνευμονολόγους ελπίζοντας ότι τα μοντέλα μηχανικής μάθησης που θα χρησιμοποιηθούν θα

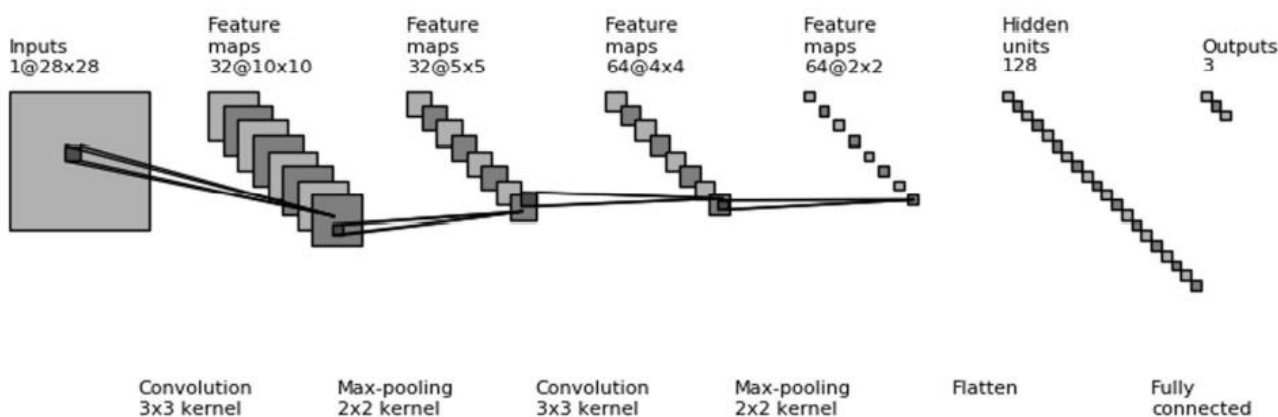
οδηγήσουν στην ανίχνευση διαφόρων παθολογικών ήχων του πνεύμονα και θα βοηθήσουν στη διάγνωση διαφόρων παθήσεων. Αρχικά απαιτείται μια συσκευή για την καταγραφή των ήχων του πνεύμονα. Για το σκοπό αυτό αναλύθηκαν τα τεχνικά χαρακτηριστικά δύο ευρέως χρησιμοποιούμενων στηθοσκοπίων: του ηλεκτρονικού στηθοσκοπίου Littman 2100 και του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου Thinklabs One. Έτσι κατασκευάστηκε ένα αυτοσχέδιο στηθοσκόπιο το οποίο συλλέγει αρχικά τα ηχοσήματα μέσω ενός πολύ καλού μικροφώνου και μιας σειράς ηλεκτρονικών κυκλωμάτων και στη συνέχεια τα μεταδίδει ως ψηφιακό σήμα στον υπολογιστή μέσω ενός ακροδέκτη μικροφώνου 3,5 χιλιοστών που βρίσκεται σε κάποιο υπολογιστή ή φορητή συσκευή. Στη συνέχεια αναπτύχθηκε μία εφαρμογή .NET μέσω της οποίας δημιουργούνταν αρχεία ασθενών με βιβλιοθήκη ήχου ανοικτού κώδικα για την εγγραφή, αναπαραγωγή και επεξεργασία των ηχητικών σημάτων. Η ηχογράφηση έγινε από 11 σημεία του θώρακα του κάθε ασθενούς [07, 15].



Εικόνα 6: Δομή ενός συνελκτικού νευρικού δικτύου που κατασκευάστηκε για την επεξεργασία των ηχητικών σημάτων που παρελήφθησαν από κάθε ασθενή ώστε να γίνει η διάκριση παθολογικών και φυσιολογικών ήχων [05]



Εικόνα 7: Δομή ενός συνελκτικού νευρικού δικτύου που κατασκευάστηκε για την επεξεργασία και κατάταξη των παθολογικών ηχητικών σημάτων [07].



Εικόνα 8: Δομή ενός συνελκτικού νευρονικού δικτύου που κατασκευάστηκε για την επεξεργασία και κατάταξη του τύπου του ηχητικού σήματος (ρόγχος, συριγμός ή φυσιολογικός ήχος) [07].

2.2.3 Πρόγνωση καρκίνου του πνεύμονα με τεχνικές εξόρυξης δεδομένων

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η συχνότερη αιτία καρκίνου θανάτου παγκοσμίως. Τα περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα εμφανίζουν ραγδαία αύξηση και είναι η συχνότερη μορφή καρκίνου στους άνδρες παγκοσμίως. Κάθε χρόνο στους άντρες καταγράφονται περίπου 1.095.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα και 951.000 θάνατοι από αυτόν τον καρκίνο ενώ στις γυναίκες τα αντίστοιχα νούμερα είναι 514.000 και 427.000 αποτελώντας περίπου το 12,7% όλων των νέων περιπτώσεων καρκίνου και το 18,2% των θανάτων από καρκίνο κάθε χρόνο. Ο καρκίνος του πνεύμονα οφείλεται στον ανεξέλεγκτο διπλασιασμό των κυττάρων και εκδηλώνεται σε έναν ή και στους δύο πνεύμονες ενώ μεταστατικά μπορεί να εξαπλωθεί στον εγκέφαλο προκαλώντας δυσκολίες στην όραση και δυσλειτουργίες σε κάποια πλευρά του σώματος. Στα συμπτώματα του πρωτογενούς καρκίνου του πνεύμονα περιλαμβάνονται ο βήχας, ο βήχας με αιμόπτυση, ο πόνος στον στήθος και η δύσπνοια. Το κάπνισμα είναι η σημαντικότερη αιτία του καρκίνου του πνεύμονα[08].

Για την πρόγνωση του καρκίνου σε πρώιμο στάδιο με εξόρυξη δεδομένων, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα 400 ασθενών (200 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και 200 μη καρκινοπαθείς σε ίσους πληθυσμούς ανδρών και γυναικών) τα οποία λήφθηκαν από διαφορετικά διαγνωστικά κέντρα. Η ηλικία των συμμετεχόντων κυμαίνεται μεταξύ 20-80 ετών. Από τις προηγούμενες μελέτες εξετάστηκαν 20 παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα στον πληθυσμό, οι οποίοι περιλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο, την κληρονομικότητα, την προηγούμενη υγειονομική εξέταση, τη χρήση των αντιυπερτασικών φαρμάκων, το κάπνισμα, τη διατροφική συνήθεια, η σωματική δραστηριότητα, την παχυσαρκία, τον γενετικό κίνδυνος, το περιβάλλον, το ψυχικό τραύμα, την κατανάλωση κόκκινου κρέατος, την ισορροπημένη διατροφή, την υπέρταση, τις καρδιακές παθήσεις, την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, την έκθεση σε θεραπεία με ακτινοβολίες και τις χρόνιες πνευμονοπάθειες [08]. Η προεπεξεργασία δεδομένων είναι ένας σημαντικός όρος της εξόρυξης δεδομένων με σκοπό την κατάλληλη ανάλυση και ομαδοποίηση των συλλεχθέντων δεδομένων. Αυτός είναι ο κύριος στόχος της προεπεξεργασίας δεδομένων. Μερικές φορές η αποθήκη δεδομένων περιλαμβάνει διπλές καταχωρήσεις δεδομένων αλλά και ελλιπή δεδομένα. Η προεπεξεργασία δεδομένων διαγράφει τα διπλά δεδομένα και παρέχει τις ελλιπείς τιμές σύμφωνα με τα δεδομένα που έχουν καταγραφεί στο παρελθόν. Επίσης μειώνει την χρησιμοποιούμενη μνήμη και κανονικοποιεί τις τιμές που χρησιμοποιούνται για την αναπαράσταση των πληροφοριών στη βάση δεδομένων. Η διαδικασία της κατάταξης και κατηγοριοποίησης των συλλεχθέντων

δεδομένων σε διαφορετικές υποομάδες όπου κάθε ομάδα έχει ένα μοναδικό χαρακτηριστικό ονομάζεται ομαδοποίηση η οποία αποτελεί άλλη μία απαιτητική διαδικασία στην εξόρυξη δεδομένων [08,16]

```

input Training set  $\{(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)\}$ 
1: Initialize  $T$  to be a single unlabeled node.
2: while there are unlabeled leaves in  $T$  do
3:   Navigate data samples to their corresponding leaves.
4:   for all unlabeled leaves  $v$  in  $T$  do
5:     if  $v$  satisfies the stopping criterion or there are no samples reaching  $v$  then
6:       Label  $v$  with the most frequent label among the samples reaching  $v$ 
7:     else
8:       Choose candidate splits for  $v$  and estimate  $\Delta$  for each of them.
9:       Split  $v$  with the highest estimated  $\Delta$  among all possible candidate splits.
10:    end if
11:  end for
12: end while

```

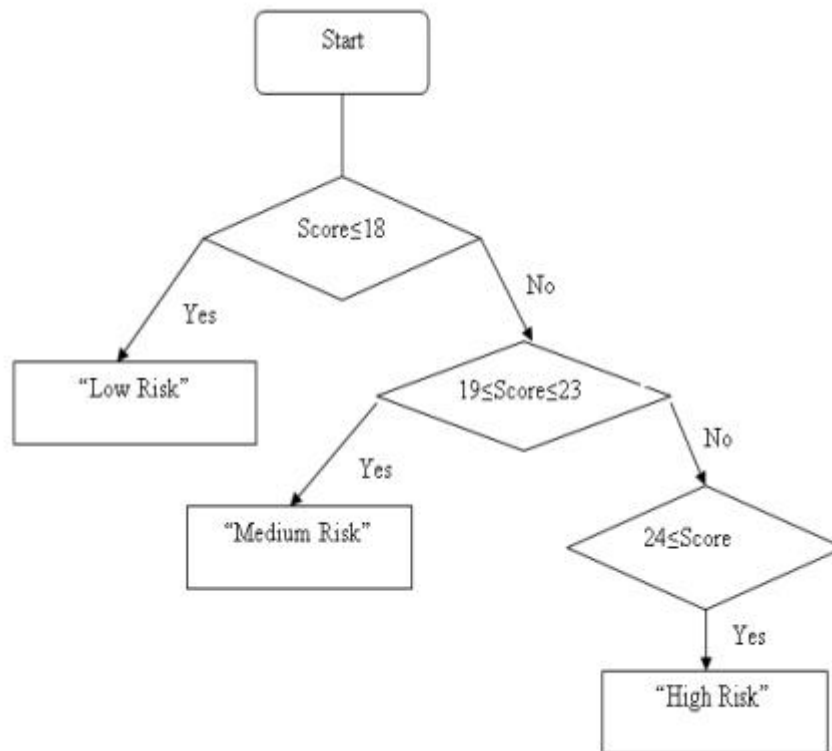
Εικόνα 9: Απεικόνιση χρήσης αλγορίθμου για κατασκευή δέντρου απόφασης [16]

Το πρόβλημα της ομαδοποίησης έχει συναντηθεί σε πολυάριθμες περιπτώσεις δεδομένων εκτός του ότι έχει αποδειχθεί ευεργετική σε πολλές εφαρμογές. Ο στόχος της ομαδοποίησης είναι η ταξινόμηση αντικειμένων ή δεδομένων σε ένα αριθμό κατηγοριών ή κλάσεων όπου κάθε κλάση περιέχει πανομοιότυπο χαρακτηριστικό. Τα κύρια οφέλη της ομαδοποίησης είναι τα εξής: τα δεδομένα κατατάσσονται σε μια άγνωστη κλάση που έχουν μοναδικό χαρακτηριστικό και συνεπώς μειώνεται η μνήμη. Η ομαδοποίηση K-means είναι ένα ευρέως αναγνωρισμένο εργαλείο ομαδοποίησης που χρησιμοποιείται για εφαρμογές ρομποτικής, ασθενειών και τεχνητής νοημοσύνης. Εδώ το k είναι ένας θετικός ακέραιος αριθμός που αντιπροσωπεύει τον αριθμό των ομάδων. Τα προεπεξεργασμένα δεδομένα ομαδοποιούνται χρησιμοποιώντας την ομαδοποίηση K-means με την τιμή του k ίση με 2. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν δύο ομάδες, όπου η μία ομάδα περιέχει σχετικά δεδομένα για τον καρκίνο του πνεύμονα και μια άλλη περιέχει τα υπόλοιπα, μη σχετικά με τον καρκίνο δεδομένα. Αυτό θεωρείται ως το σημαντικότερο και πιο ζωτικής σημασίας θέμα στην εξόρυξη δεδομένων. Επίσης θεωρείται το πρωταρχικό πρόβλημα της εξόρυξης δεδομένων πάνω στην ανακάλυψη των μοτίβων από την αποθήκη δεδομένων[08,16]. Υπάρχουν διάφορα είδη αλγορίθμων, που χρησιμοποιούνται για την εξόρυξη ενδιαφερόντων συχνών μοτίβων από βάσεις δεδομένων, όπως είναι οι κανόνες συσχέτισης, οι ομάδες, οι ταξινομήσεις και οι συσχετίσεις κ.λπ. όπως ο Apriori, AprioriTid, Decision Tree και FP-Tree. Μετά την ομαδοποίηση, οι αλγόριθμοι AprioriTid και Decision Tree χρησιμοποιούνται για να εξορυχθούν των συχνά μοτίβα. Οι AprioriTid και Decision Tree είναι οι αποδοτικοί αλγόριθμοι εξαγωγής των συχνών μοτίβων από ομαδοποιημένο σύνολο δεδομένων. Μετά την ανακάλυψη των συχνών μοτίβων χρησιμοποιώντας τους αλγορίθμους αυτούς εξορύσσεται το βάρος των μοτίβων χρησιμοποιώντας τη σχέση

$$Sw(i)=\sum(Wi*Fi) [08]$$

Όπου W_i είναι το βάρος κάθε χαρακτηριστικού και F_i είναι η συχνότητα του κάθε κανόνα

Στο ακόλουθο σχήμα απεικονίζεται το διάγραμμα ροής από αλγόριθμο σε ένα δέντρο απόφασης.



Εικόνα 10: Διάγραμμα ροής αλγορίθμου δέντρου απόφασης [08]

Κεφάλαιο 3: Διάμεσα νοσήματα του πνεύμονα

3.1 Γενικά

Πρόκειται για ινωτικές νόσους που σχετίζονται με περιορισμένη ικανότητα του πνεύμονα για ανταλλαγή αερίων σε μόνιμη ή αναστρέψιμη βάση και σχετίζονται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα των πασχόντων ατόμων. Στα διάμεσα νοσήματα του πνεύμονα παρατηρείται συσσώρευση κυττάρων, θεμελιώδους ουσίας ή προϊόντων για την επούλωση τραυματισμών και βλαβών εν γένει, ως αποτέλεσμα περιβαλλοντικών παραγόντων, μη φυσιολογικής λειτουργίας της ομοιόστασης, της ανοσοβιολογικής απόκρισης αλλά και μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA. Στην ευρύτερη κατηγορία των διαμέσων νοσημάτων του πνεύμονα ανήκουν περισσότερες από 200 παθολογικές καταστάσεις με υψηλό βαθμό θνησιμότητας των οποίων τα συμπτώματα παρουσιάζουν μεγάλο βαθμό επικάλυψης και μεγάλη διαφορετικότητα στον τρόπο προσέγγισης σε θεραπευτικό επίπεδο. Υπάρχουν δύο βασικές κατηγορίες διαμέσων νοσημάτων του πνεύμονα. Εκείνα με γνωστή αιτιολογία και εκείνα με άγνωστη αιτιολογία. Η ανάλυση του υλικού BAL στοχεύει στη διευκόλυνση της κλινικής εκτίμησης προκειμένου να εντοπιστεί η κλινική αιτιολογία των νοσημάτων και να βοηθηθεί ο κλινικός ιατρός στην θεραπευτική προσέγγιση. Αυτό ωστόσο αποτελεί μία δύσκολη διαδικασία αφού τα διάμεσα νοσήματα παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλομορφία στα συμπτώματα αλλά και στο βαθμό φλεγμονής και ίνωσης τόσο μεταξύ τους όσο και μεταξύ των ίδιων των ασθενών που πάσχουν από το ίδιο νόσημα. Τα κύρια περιβαλλοντικά αίτια που μπορεί να ευθύνονται για τα νοσήματα αυτά είναι φαρμακευτικής φύσεως, αλλεργιογόνα αλλά και ακτινοθεραπείες του πνεύμονα.

3.2 Κατηγοριοποίηση διαμέσων νοσημάτων του πνεύμονα

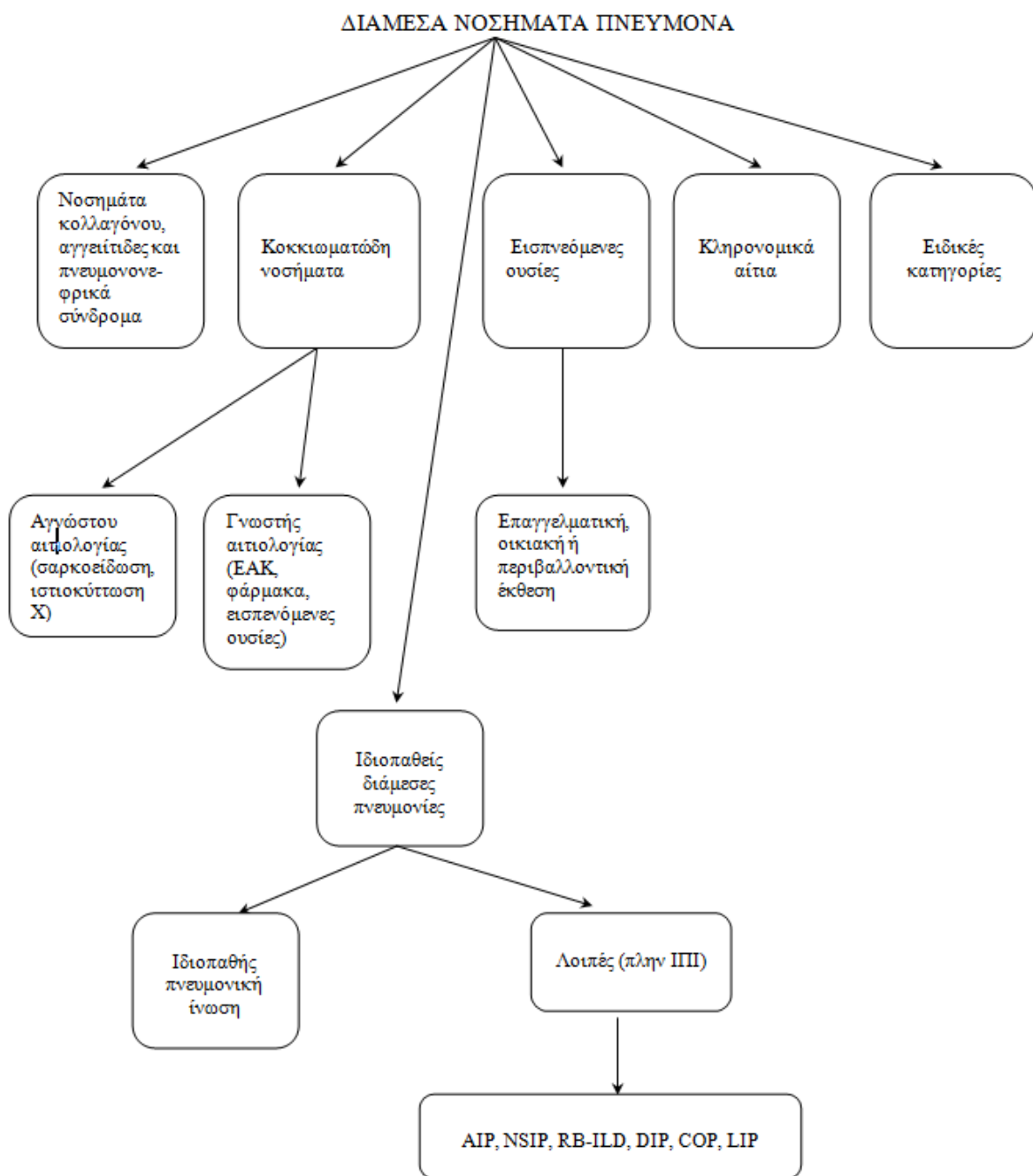
Η διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ή διάμεση πνευμονία περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα διάχυτων παρεγχυματικών πνευμονοπαθειών που περιλαμβάνει σχεδόν εκατό διαταραχές που γενικά χαρακτηρίζονται από ένα συνδυασμό πνευμονικής φλεγμονής και πνευμονικής ίνωσης. Το σύστημα ταξινόμησης, η ονοματολογία και τα ακρωνύμια που χρησιμοποιούνται για την ILD είναι πολύπλοκα και συχνά προκαλούν σύγχυση τόσο στους γενικούς γιατρούς όσο και στους πνευμονολόγους. Μέρος της πολυπλοκότητας σχετίζεται με την ελλιπή κατανόηση αρκετών από τις νοσολογικές οντότητες, ενώ μεγάλο μέρος της πολυπλοκότητας σχετίζεται πιθανώς με την ονοματολογία που χρησιμοποιείται για τις διεπιστημονικές διαγνώσεις στην ILD. Η σύγχυση και η πολυπλοκότητα γύρω από την ονοματολογία της ILD ισχύει ίσως περισσότερο στην ομάδα διαταραχών που ονομάζονται ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονίες (ΙΔΠ) [09].

Το 1969, οι Liebow και Carrington πρότειναν μια ταξινόμηση για τις χρόνιες μορφές διάμεσων πνευμονιών. Αυτή και οι επόμενες κατηγοριοποιήσεις μέχρι σήμερα βασίστηκαν κυρίως στην ιστοπαθολογία. Οι συγγραφείς διέκριναν πέντε τύπους: συνήθης διάμεση πνευμονία (UIP), αποφρακτική βρογχιολίτιδα, διάμεση πνευμονία και διάχυτη κυψελιδική βλάβη (BIP), αποσθρωτική διάμεση πνευμονία (DIP), λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονία (LIP) και γιγαντοκυτταρική διάμεση πνευμονία (GIP). Σε αυτή την ταξινόμηση τα διαφορετικά μοντέλα ιστοπαθολογίας θα μπορούσαν να προκληθούν από μικροβιακή ή τοξική έκθεση- δεν επικεντρώθηκαν στις ιδιοπαθείς μορφές[10]. Κατά τη διάρκεια των επόμενων δεκαετιών, η έννοια των "ιδιοπαθών", δηλαδή αυτών χωρίς γνωστή αιτιολογία, ομάδων νόσου αναπτύχθηκε περαιτέρω. Το 2002 δημοσιεύθηκε η Διεθνής Διεπιστημονική Συναίνεση για την Ταξινόμηση των Ιδιοπαθών Διάμεσων Πνευμονιών της Αμερικανικής Θωρακικής Εταιρείας/Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας για τον καθορισμό ενός διεθνούς προτύπου, το οποίο αποτέλεσε μια πρώτη απομάκρυνση από την πρωτοκαθεδρία της παθολογίας στην κατηγοριοποίηση των ιδιοπαθών διάμεσων πνευμονιών (ΙΔΠ). Αυτό ήταν απαραίτητο με την έλευση της υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ανάλυσης και την εστίαση σε μια διεπιστημονική προσέγγιση της ομάδας, προσπαθώντας να συμπεριλάβει και ασθενείς που δεν είχαν διάγνωση βάσει βιοψίας πνεύμονα για διάφορους λόγους. Ο στόχος της συναίνεσης ήταν ο καλύτερος καθορισμός των κλινικών εκδηλώσεων, της ιστοπαθολογίας και των ακτινολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών με ΙΠ. Διαφοροποιήθηκαν επτά μορφές ΙΠ. Στη δημοσίευσή τους, διαφοροποίησαν περαιτέρω δύο ομάδες DPLP με γνωστή αιτία, μια ομάδα με κοκκιωματώδη DPLP και άλλες μορφές DPLP. Μια σημαντική παραδειγματική αλλαγή αυτής της νέας ταξινόμησης ήταν ο ορισμός ενός συνόλου ιστολογικών προτύπων, τα οποία παρείχαν τη βάση για την τελική κλινικοακτινολογική παθολογική διάγνωση. Το 2013 δημοσιεύθηκε μια αναθεώρηση της ταξινόμησης ΙΠ του 2002, ενσωματώνοντας σημαντικές εξελίξεις και εμπειρίες από την προηγούμενη δεκαετία. Οι επτά κύριες νοσολογικές οντότητες διατηρήθηκαν[10].

Μεταξύ αυτών, η ιδιοπαθής NSIP έγινε αποδεκτή ως ξεχωριστή κλινική οντότητα και όχι πλέον ως "προσωρινή". Ορισμένα σημαντικά χαρακτηριστικά της νόσου τονίστηκαν περισσότερο με την εξωομαδοποίηση, δηλαδή, οι χρόνιες ινωτικές ΙΠ (IPF, NSIP), οι καταστάσεις που σχετίζονται με το κάπνισμα (RB-ILD, DIP) και οι οξείες/υποξείες ΙΠ (κρυπτογενής οργανωτική πνευμονία (COP) και οξεία διάμεση πνευμονία (AIP)). Αναγνωρίστηκαν τα σπάνια ιστολογικά πρότυπα της οξείας ινώδους και οργανωτικής πνευμονίας (AFOP) και των διάμεσων πνευμονιών με βρογχοκεντρική κατανομή. Η ιδιοπαθής πλευρο-παρεγχυματική ινοελάστωση και οι αταξινόμητες ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονίες προστέθηκαν ως νέες ομάδες. Η τελευταία ήταν ένα σημαντικό, κλινικά σημαντικό βήμα. Επιπλέον, για πρώτη φορά συμπεριλήφθηκε η διαβάθμιση της συμπεριφοράς της νόσου. Με τον τρόπο αυτό αναγνωρίστηκε η ετερογένεια της διαφορετικής φυσικής εξέλιξης των ΙΠ, δηλαδή της NSIP και της IPF. Στην ίδια γραμμή, ο ρόλος των οξείων παροξύνσεων και των μοριακών και γενετικών δεικτών της νόσου λήφθηκαν υπόψη. Το 2015, μια επίσημη ερευνητική δήλωση της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας/Αμερικανικής Θωρακικής Εταιρείας εισήγαγε τον αρκετά αμφιλεγόμενο όρο της νόσου διάμεση πνευμονία με αυτοάνοσα χαρακτηριστικά (IPAF) [13]. Η IPAF θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό ατόμων με ΙΠ και χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν, αλλά δεν είναι οριστικά για νόσο του συνδετικού ιστού (CTD)[10].

Στα παιδιά οι νόσοι του πνεύμονα περιλαμβάνουν μια ποικιλία παθήσεων όπως η κυστική ίνωση, η πρωτοπαθής ακτινωτή δυσκινησία, οι συγγενείς δυσπλασίες των πνευμόνων, η πνευμονική υπέρταση, η ανώμαλη αναπνευστική κίνηση και παιδικές διάμεσες πνευμονοπάθειες (chILDs). Οι διάμεσες πνευμονοπάθειες των παιδιών είναι μια ετερογενής ομάδα που περιλαμβάνει πολύ σπάνιες πνευμονοπάθειες με συνολικό εκτιμώμενο επιπολασμό 1,6-46 ανά εκατομμύριο. Συνεπώς είναι πολύ σπανιότερες από ό,τι στους ενήλικες, οφειλόμενες σε διαφορετικές αιτιολογίες με ορισμένες

από αυτές να είναι πολύ σοβαρές. Οι περισσότεροι γενικοί ιατροί και παιδίατροι θα έρθουν αντιμέτωποι με κανέναν ή έναν από αυτούς τους ασθενείς σε όλη τους τη σταδιοδρομία και ακόμη και οι παιδοπνευμονολόγοι μπορεί να διαχειριστούν μόνο μία ή λίγες περιπτώσεις chILD. Τα μη ειδικά και συχνά δυσδιάκριτα, κλινικά σημεία θα μπορούσαν επίσης να καθυστερήσουν τη διάγνωση και να επιδεινώσουν την πρόγνωση της chILD. Όταν υπάρχει υποψία ILD σε ένα παιδί, θα πρέπει να διεξάγονται περαιτέρω έρευνες να διενεργούνται από έμπειρους ακτινολόγους, γενετιστές και παθολόγους. Παρά την εξαντλητική διερεύνηση, ένα ποσοστό 6-12% των chILD παραμένει ανεξήγητης ή απροσδιόριστης αιτιολογίας[33].



Εικόνα 11: Συνοπτική ταξινόμηση των διάμεσων πνευμονικών νοσημάτων κατά *Raghu G* και *Brown K* [22]

3.2.1 Ιδιοπαθής μη ειδική πνευμονία

Η μη ειδική διάμεση πνευμονία (NSIP) χρησιμοποιήθηκε ως όρος στις αρχές της δεκαετίας του 1990, όταν περιγράφηκαν ιστολογικά ευρήματα σε μια ομάδα ασθενών με ILD που δεν πληρούσαν τα κριτήρια για συνήθη διάμεση πνευμονία (UIP), αποσθρωτική διάμεση πνευμονία ή οξεία διάμεση πνευμονία [09].

Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν τόσο κυτταρική όσο και ινωτική συνιστώσα, αν και ορισμένες αναφορές διακρίνουν ιστολογικά την κυτταρική NSIP από την ινωτική NSIP. Από την αρχική περιγραφή της, πολυάριθμες διαταραχές και εκθέσεις έχουν συσχετιστεί με ένα πρότυπο βλάβης NSIP. Η συνηθέστερη συσχέτιση είναι με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου αντι-συνθετάσης, της συστηματικής σκλήρυνσης (SSc), του συνδρόμου Sjogren, και τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) και συχνά δηλώνεται ότι ένα πρότυπο βλάβης NSIP είναι το πιο κοινό πρότυπο πνευμονικής νόσου σε ασθενείς με αυτοάνοσης προέλευσης ILD. Η ισχυρή συσχέτιση της NSIP με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα έχει σχεδόν σίγουρα ενισχυθεί από το ευρύ φάσμα ολοκληρωμένων αυτοάνοσων ορολογικών εξετάσεων που είναι πλέον διαθέσιμες στους κλινικούς γιατρούς, συμπεριλαμβανομένου του ευρέος φάσματος αντισωμάτων που σχετίζονται με τη μυοσωσία και τη μυοσίτιδα. Πολυάριθμα άλλα αίτια που σχετίζονται με ιστολογική ή ακτινολογική NSIP έχουν επιπλέον περιγραφεί καλά και σε αυτά περιλαμβάνονται το κάπνισμα τσιγάρων, η πνευμονική τοξικότητα φαρμάκων, οι πνευμονικές λοιμώξεις, η πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, το σύνδρομο κοινής μεταβλητής ανοσοανεπάρκειας, η οικογενής διάμεση πνευμονία, η νόσος μοσχεύματος κατά του ξενιστή μετά από αλλογενή μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων και η χρόνια δυσλειτουργία του πνευμονικού αλλομοσχεύματος. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, αν και η NSIP παρατηρείται συνήθως με πολυάριθμες παθήσεις, οι υποκείμενοι βιοπαθολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε ένα μοτίβο βλάβης NSIP είναι πιθανότατα ποικίλοι, δεδομένης της ποικιλομορφίας των διαταραχών και των εκθέσεων [09].

3.2.2 Κρυπτογενής οργανούμενη πνευμονία

Η οργανούμενη πνευμονία (OP) περιγράφηκε ιστολογικά τουλάχιστον από το 1922 και περιγράφηκε ως ένα πρότυπο βλάβης δευτεροπαθούς πνευμονικής λοίμωξης. Η οντότητα της OP απέκτησε ευρύτερη αναγνώριση στην πνευμονολογία μετά από αρκετές αναφορές στη δεκαετία του 1980, οι οποίες περιέγραφαν την αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία (BOOP) και την COP [09,29].

Η κρυπτογενής οργανωτική πνευμονία (COP) είναι μια μορφή ιδιοπαθούς διάμεσης πνευμονίας που προκύπτει από την πνευμονική αντίδραση του πνεύμονα σε διάφορους τραυματισμούς αγνώστου αιτίας. Η δευτεροπαθής οργανωτική πνευμονία διαγιγνώσκεται όταν έχει εντοπιστεί ο υπαίτιος παράγοντας και προκαλείται κυρίως από λοιμώξεις, τοξικές ουσίες, έκθεση σε τοξικές ουσίες, φάρμακα, ασθένειες του συνδετικού ιστού, κακοήθειες, αυτοάνοσα νοσήματα, μεταμόσχευση μυελού των οστών ή οργάνων και ακτινοθεραπεία.

Η συνηθέστερη συσχέτιση της κρυπτογενούς οργανούμενης πνευμονίας είναι με πνευμονικές λοιμώξεις, που περιγράφονται με πολυάριθμες βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις, ενώ δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι έχει περιγραφεί με τη λοίμωξη από SARS-κορονοϊό-2 (Covid-19). Η συσχέτιση της OP με ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού έχει σχεδόν σίγουρα ενισχυθεί από την πρόοδο των μεθόδων ανίχνευσης των παθογόνων ιών του αναπνευστικού τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Μια άλλη συνήθης συσχέτιση της OP είναι με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, όπως το σύνδρομο αντι-συνθετάσης, το SSc, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), η RA και το σύνδρομο Sjogren. Πολυάριθμες άλλες συσχετίσεις με ιστολογική ή

ακτινολογική OP έχουν επιπλέον περιγραφεί καλά και περιλαμβάνουν το κάπνισμα, την πνευμονική τοξικότητα φαρμάκων, τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, την οργανωτική διάχυτη κυψελιδική βλάβη, το σύνδρομο κοινής μεταβλητής ανοσοανεπάρκειας, εξωτερική ακτινοθεραπεία, νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή μετά από αλλογενή μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων, χρόνια δυσλειτουργία πνευμονικού αλλομοσχεύματος, πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας και οικογενής διάμεση πνευμονία. Όπως και με την NSIP, θα πρέπει να σημειωθεί ότι, αν και η OP παρατηρείται συνήθως με πολυάριθμες καταστάσεις, οι υποκείμενοι παθοβιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε ένα μοτίβο βλάβης OP είναι πιθανότατα ποικίλοι, δεδομένης της ποικιλομορφίας των διαταραχών και των εκθέσεων [09,29].

3.2.3 Αναπνευστική βρογχιολίτιδα και αποσθρωτική διάμεση πνευμονία

Η αναπνευστική βρογχιολίτιδα (RB) και η αποσθρωτική διάμεση πνευμονία (DIP) αναφέρονται συχνά ως ξεχωριστές διαταραχές, αλλά πλέον αναγνωρίζεται ότι σχεδόν σίγουρα οι δύο αυτές διαταραχές αντιπροσωπεύουν ένα φάσμα της ίδιας παθοβιολογικής διαδικασίας. Ιστολογικά, και οι δύο χαρακτηρίζονται από τη συσσώρευση λεπτόχρωμων κυψελιδικών μακροφάγων στον πνεύμονα, που συχνά αναφέρονται ως μακροφάγα των καπνιστών, στα οποία το χρωματισμένο κυτταρόπλασμα εμφανίζεται χρυσοκάστανο στη χρώση H&E [09].

Οι ουσίες που ευθύνονται για το χρωματισμένο κυτταρόπλασμα των μακροφάγων στην RB/DIP είναι σωματίδια από την ατελή καύση ανόργανων και οργανικών ενώσεων που περιέχονται στον καπνό. Η σύνθεση αυτών των ουσιών αποτελείται από πολυάριθμα στοιχειακά μέταλλα, αιθάλη και αιμοσιδηρίνη. Η παρουσία υπερβολικού σιδήρου (αιμοσιδηρίνη) εντός των μακροφάγων των καπνιστών είναι πιθανό να οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητα του καπνού σε σίδηρο. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι παθολόγοι συχνά διακρίνουν τα λεπτοχρωματισμένα μακροφάγα στην RB/DIP από τα πιο χονδροχρωματισμένα μακροφάγα που ονομάζονται μακροφάγα με αιμοσιδερίνη και παρατηρούνται σε κυψελιδική αιμορραγία [09].

Ωστόσο, η αιμοσιδηρίνη είναι παρούσα και στα μακροφάγα των καπνιστών στην RB/DIP, υποδεικνύοντας ότι η διάκριση αυτή μπορεί να σχετίζεται απλώς με τη μεγαλύτερη συσσώρευση αιμοσιδηρίνης των μακροφάγων παρουσία κυψελιδικής αιμορραγίας. Η δήλωση ATS/ERS το 2013 περιέγραψε μεν τη RB και τη DIP ως σχετιζόμενες με το κάπνισμα, αλλά και οι δύο παρέμειναν στην ομάδα των ιδιοπαθών διαταραχών. Με βάση δεκαετίες παρατηρήσεων, τα πρότυπα της RB και της DIP σχετίζονται ειδικά με την εισπνοή καπνού και η συνέχιση της ταξινόμησής τους ως IP είναι συγκεχυμένη και παραπλανητική [09].

3.2.4 Οξεία διάμεση πνευμονία

Ο όρος οξεία διάμεση πνευμονία (AIP) χρησιμοποιείται από την κοινότητα της ILD για να υπονοήσει την ιδιοπαθή νόσο, παρόλο που η λέξη ιδιοπαθής δεν περιλαμβάνεται. Η AIP κατά καιρούς αναφέρεται ως σύνδρομο Hamman-Rich, αναφερόμενη σε ασθενείς που περιγράφηκαν από τους Hamman και Rich με μια μορφή διάμεσης ίνωσης που ήταν ταχέως εξελισσόμενη και φουλμινάντ. Στην AIP, η πνευμονική βλάβη είναι οξεία, σε αντίθεση με τις άλλες περιγραφείσες IP που εκδηλώνονται γενικά με υποξεία ή χρόνια μορφή πνευμονικής βλάβης. Φαίνεται ότι πολύ λίγη δημοσιευμένη βιβλιογραφία έχει στραφεί προς την AIP ως οντότητα τα τελευταία 15 χρόνια, πιθανότατα λόγω της σταδιακής συσσώρευσης πολυάριθμων καλά τεκμηριωμένων παραγόντων κινδύνου, συσχετίσεων και αιτιών που έχουν περιγραφεί τις τελευταίες δεκαετίες με το πρότυπο βλάβης DAD. Οι παρατηρήσεις αυτές έχουν ενισχυθεί σχεδόν σίγουρα από τη σημαντική πρόοδο στις μεθόδους ανίχνευσης των παθογόνων ιών του αναπνευστικού συστήματος. Επιπλέον, οι

ασθενείς που χαρακτηρίζονται ως ασθενείς με ΑΙΠ είναι σπάνιοι σε δημοσιευμένες αναφορές που χρησιμοποιούν ΜΔΑ, αν και ομολογουμένως, η ΜΔΑ στην ΙLD μπορεί να απευθύνεται πολύ περισσότερο σε ασθενείς με υποξεία ή χρόνια νόσο παρά σε εκείνους με οξεία φουλμινάντωση. Συνολικά, η ΑΙΠ (ιδιοπαθής DAD) είναι πιθανώς μια σπάνια διαταραχή στον 21ο αιώνα [09].

3.2.5 Ιδιοπαθής λεμφοειδής διάμεση πνευμονία

Η λεμφοειδής (ή λεμφοκυτταρική) διάμεση πνευμονία (LIP) απέκτησε εξέχουσα θέση στην ΙLD μετά την περιγραφή της το 1973 από τους Liebow και Carrington. Ιστολογικά, η LIP χαρακτηρίζεται από συσσώρευση λεμφοκυττάρων, πλασματοκυττάρων και μακροφάγων σε όλο το διάμεσο του πνεύμονα, με καλά σχηματισμένα συσσωματώματα λεμφοκυττάρων με βλαστικά κέντρα που συχνά παρατηρούνται, και περιστασιακά με συσχετιζόμενα κακώς σχηματισμένα κοκκιώματα [09].

Από την αρχική της περιγραφή, η LIP έχει συσχετιστεί με πολυάριθμες πνευμονικές και συστηματικές διεργασίες. Οι δύο πιο συχνές συσχετίσεις με τη LIP είναι τα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, ιδίως το σύνδρομο Sjögren και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), και η λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), στην οποία η συσχέτιση παρατηρείται συχνότερα στα παιδιά. Άλλες περιγραφείσες συσχετίσεις περιλαμβάνουν τη λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr, την οικογενή διάμεση πνευμονία, το σύνδρομο κοινής μεταβλητής ανοσοανεπάρκειας, την υπο- ή υπερ-γαμμασφαιριναιμία, τη νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή μετά από αλλογενή μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων, τη δυσμενή επίδραση της φαινοτοΐνης και την πνευμονική αμυλοείδωση. Οι παρατηρήσεις αυτές υποδηλώνουν ότι η LIP είναι ένα πρότυπο πνευμονικής βλάβης που σχετίζεται με πολυάριθμες νόσους και διεργασίες και όπως αναφέρθηκε ήδη από το 2002, "η ιδιοπαθής LIP είναι εξαιρετικά σπάνια" [09].

3.2.6 Ιδιοπαθής πλευροπαραεγχυματική ινοελάστωση

Περιγραφές πλευροπαραεγχυματικής ινοελάστωσης (PPFE) άρχισαν να χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά με την ορολογία της ΙLD το 1992. Όπως υποδηλώνει το όνομά της, η PPFE περιλαμβάνει τόσο τον υπεζωκότα όσο και το πνευμονικό παρέγχυμα και είναι μια διαδικασία που επικρατεί στη μεσαία και ανώτερη πνευμονική ζώνη. Στην απεικόνιση με αξονική τομογραφία θώρακος, παρατηρείται πνευμονική ίνωση με δικτυωτό σχηματισμό, μικρές περιοχές παγίωσης, αρχιτεκτονική παραμόρφωση και βρογχεκτασίες έλξης στις πιο περιφερικές, υποπνευμονικές περιοχές του πνευμονικού παρεγχύματος της ανώτερης ζώνης, η οποία σχετίζεται με πάχυνση του παρακείμενου υπεζωκότα της ανώτερης ζώνης και με απώλεια όγκου του ανώτερου λοβού [09].

Από την αρχική περιγραφή της, πολυάριθμες διαταραχές και εκθέσεις έχουν συσχετιστεί με ένα πρότυπο PPFE. Σε αυτές περιλαμβάνονται συστηματικές αυτοάνοσες νόσοι, νόσος μοσχεύματος κατά του ξενιστή μετά από αλλογενή μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων, χρόνια δυσλειτουργία πνευμονικού αλλομοσχεύματος, οικογενής διάμεση πνευμονία και γενετικές παραλλαγές του συμπλέγματος της τελομεράσης, εξωτερική ακτινοθεραπεία, επαγγελματική έκθεση σε πυριτικά άλατα, χρόνια πνευμονίτιδα υπερευαισθησίας, ανεπιθύμητη ενέργεια αντινεοπλασματικών αλκυλιωτικών παραγόντων, μετά από μεταμόσχευση ήπατος και προηγούμενες πνευμονικές λοιμώξεις. Οι παρατηρήσεις αυτές υποδηλώνουν ότι η PPFE είναι απλώς ένα από τα πολλά μη ειδικά πρότυπα πνευμονικής βλάβης που σχετίζονται με πολυάριθμες ασθένειες και διεργασίες [09].

3.2.7 Μη ταξινομήσιμη ιδιοπαθής διάμεση πνευμονία

Η μη ταξινομήσιμη διάμεση πνευμονία, ή μη ταξινομήσιμη ILD, έχει χρησιμοποιηθεί τις τελευταίες δεκαετίες για να δηλώσει τη διάμεση πνευμονία στην οποία δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί μία από τις ακριβέστερες κλινικές μορφές της ILD. Επιπροσθέτως, χρησιμοποιείται συχνότερα, καθώς η MDD για την ILD εφαρμόζεται ευρύτερα, με την αναγνώριση ότι ένα υποσύνολο ασθενών με ILD παραμένει με μη ταξινομήσιμη νόσο ακόμη και με MDD και ολοκληρωμένη κλινική αξιολόγηση. Τρία σενάρια σχετικά με την ορολογία της μη ταξινομήσιμης νόσου φαίνονται εύλογα. Πρώτον, μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση υποδηλώνει περισσότερες από μία πιθανές αιτιολογίες για την ILD, καθιστώντας έτσι μια ενιαία διάγνωση δύσκολη. Δεύτερον, η αξονική τομογραφία θώρακος και η SLB μπορεί να καταδεικνύουν εκτεταμένες ανωμαλίες ενδεικτικές της ILD και της πνευμονικής ίνωσης, αλλά τα ακριβέστερα πρότυπα της UIP, NSIP ή OP απουσιάζουν, καθιστώντας έτσι την ILD "δύσκολα ταξινομήσιμη". Τρίτον, η μη ταξινομήσιμη ILD θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να υποδηλώσει ότι η διαδικασία είναι "μη ταξινομήσιμη ακόμη", όπως θα εφαρμοζόταν συχνά σε ένα περιβάλλον MDD στο οποίο συνιστάται ή εκκρεμεί περαιτέρω κλινική εξέταση, και η οποία θα μπορούσε ίσως να οδηγήσει σε μια πιο οριστική διάγνωση ILD σε μεταγενέστερο χρόνο. Σε οποιαδήποτε από αυτές τις περιπτώσεις, ο όρος «μη ταξινομήσιμη ILD» φαίνεται κατάλληλος [09].

3.2.8 Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση

Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF) είναι ίσως ο όρος που χρειάζεται περισσότερο αλλαγή λόγω της συχνότητας χρήσης του και της σοβαρότητας αυτού του φαινοτύπου της νόσου. Η IPF έχει συχνά περιγραφεί ως η πιο κοινή συναινετική διάγνωση μετά τη ΜΔΣ και είναι πιθανώς η μορφή πνευμονικής ίνωσης που προσδιορίζεται συχνότερα για ευκαιρίες χρηματοδότησης της έρευνας στην ερευνητική κοινότητα της ILD. Η πρόγνωση για μεμονωμένους ασθενείς με IPF μπορεί να διαφέρει σημαντικά, αλλά παρά την ασαφή ορολογία, πολλοί ασθενείς με τον φαινότυπο της νόσου IPF θα έχουν μια καταστροφική διαταραχή με κακή πρόγνωση και μέτρια ανταπόκριση στις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η ίνωση ή ουλές των πνευμόνων αν και περιγράφονται εδώ και πολλά χρόνια, απέκτησαν περαιτέρω αναγνώριση στις αρχές του 20ού αιώνα και στη συνέχεια ο όρος IPF χρησιμοποιήθηκε τη δεκαετία του 1970. Εξετάζοντας καθεμία από τις λέξεις ξεχωριστά - ιδιοπαθής, πνευμονική, ίνωση - αυτό φαίνεται να υπονοεί έναν όρο τύπου ομπρέλας που περιλαμβάνει ασθενείς με πολυάριθμα ακτινολογικά και ιστολογικά πρότυπα ίνωσης χωρίς αναγνωρισμένη αιτιολογία [09,19]. Πρωτίστως, πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει το κάπνισμα ως μείζονα παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη του φαινοτύπου IPF, και στις πρόσφατες κλινικές δοκιμές πιρφενιδόνης και νιντεντανίμπης, η πλειονότητα των ασθενών που συμμετείχαν ήταν νυν ή πρώην καπνιστές. Κατά δεύτερον, η έκθεση σε διάφορες μορφές σκόνης, ιδίως στο επαγγελματικό περιβάλλον, συμπεριλαμβανομένης της σκόνης μετάλλων, ξύλου και χαρτιού, έχει συνδεθεί στενά επιδημιολογικά με την ανάπτυξη πνευμονικής ίνωσης με φαινότυπο νόσου IPF. Τρίτον, έχει περιγραφεί ότι μια ποικιλία περιβαλλοντικών και επαγγελματικών εκθέσεων εκτός από τη σκόνη μπορεί να οδηγήσει στον φαινότυπο της νόσου IPF, συμπεριλαμβανομένης της γεωργίας/κτηνοτροφίας, της κτηνοτροφίας, της πέτρας/άμμου/πυριτίας και των αναθυμιάσεων/αερίων/αερίων. Τέταρτον, επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι το ανδρικό φύλο σχετίζεται με την ανάπτυξη του φαινοτύπου IPF, και στις πρόσφατες δοκιμές πιρφενιδόνης και νιντεντανίμπης, η πλειονότητα των εγγεγραμμένων ασθενών ήταν άνδρες. Η συσχέτιση αυτή μπορεί να έχει να κάνει απλώς με επαγγελματικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου, αλλά μπορεί ίσως να παίζουν ρόλο και ορμονικές διαφορές που επηρεάζουν την παθοβιολογία της πνευμονικής ίνωσης. Πέμπτον, πολλοί ασθενείς με φαινότυπο IPF έχουν

γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (GERD) και η χρόνια αναρρόφηση που σχετίζεται με τη GERD έχει υποθεθεί ότι έχει παθοβιολογικό ρόλο στην IPF. Τέλος, την τελευταία δεκαετία έχει πραγματοποιηθεί ένας εκτεταμένος αριθμός μοριακών μελετών που υποδεικνύουν το ρόλο που έχουν οι γενετικές παραλλαγές στην ανάπτυξη του φαινότυπου της IPF, συμπεριλαμβανομένων τόσο των κοινών όσο και των σπάνιων γενετικών παραλλαγών στη σποραδική και την οικογενή νόσο, αντίστοιχα. Παραλλαγές έχουν περιγραφεί σε γονίδια που σχετίζονται με τη βιολογία των τελομερών, τη βιολογία των επιφανειοδραστικών πρωτεϊνών, την παραγωγή βλεννογόνου, τη φλεγμονή και την ανοσία, τη σύνθεση κολλαγόνου και την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου. Οι σπάνιες γενετικές παραλλαγές σε ασθενείς με φαινότυπο IPF μπορεί να αποτελούν την αιτιολογία της νόσου βιοπαθολογικά, ιδίως σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις σχετικών περιβαλλοντικών, επαγγελματικών ή περιστασιακών εκθέσεων [09,19].

Κεφάλαιο 4: Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα Lavage (BAL)

4.1 Γενικά

Η βρογχοκυψελιδική έκπλυση (BAL) είναι μια κοινή και σχετικά ασφαλής διαγνωστική διαδικασία για την αξιολόγηση ασθενών με νοσήματα του πνεύμονα. Συχνά παρέχει πολύτιμες διαγνωστικές πληροφορίες όταν το κλινικό ιστορικό, η φυσική εξέταση, οι συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις, οι δοκιμασίες της πνευμονικής λειτουργίας και η ακτινογραφική απεικόνιση δεν επαρκούν για να καταλήξουν σε μια οριστική διάγνωση. Σε σύγκριση με την ανάλυση πτυέλων, το BAL επιτρέπει στοχευμένη δειγματοληψία υλικού από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα όπου υπάρχει μικρότερη μικροβιακή επιμόλυνση από την ανώτερη αεροπεπτική οδό. Δεδομένου ότι η πρώτη έκπλυση πνεύμονα πραγματοποιήθηκε μέσω ενός άκαμπτου βρογχοσκοπίου το 1927, η διαδικασία του BAL έχει εξελιχθεί σε ασφαλέστερη και καλύτερα ανεκτή διαδικασία. Η ανάπτυξη της εύκαμπτου βρογχοσκοπίου το 1966 αποτέλεσε σημαντική πρόοδο καθώς η βρογχοσκόπηση και το BAL εκτελούνται πλέον συνήθως υπό συνειδητή νάρκωση. Το BAL συχνά συνδυάζεται με άλλες βρογχοσκοπικές διαδικασίες, όπως η ενδοβρογχική ή οι διαβρογχικές βιοψίες, η διαβρογχική αναρρόφηση με βελόνα, οι βρογχικές ψύκτρες, και η ενδοβρογχική αναρρόφηση με βελόνα με χρήση υπερηχογράφου. Το υγρό έκπλυσης μπορεί να αξιολογηθεί με ποικίλες αναλυτικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων της μέτρησης του αριθμού των κυττάρων, της διαφορικής, κυτταροπαθολογικής ανάλυσης και της καλλιέργειας, καθώς και ειδικών, μοριακών και ανοσολογικών, διαγνωστικών εξετάσεων. Σε αντίθεση με την κλασική προσέγγιση της ανοιχτής βιοψίας του πνεύμονα, η ανάλυση του λαμβανόμενου υγρού στην τεχνική BAL επιτρέπει μία σειρά ουσιαστικών αξιολογήσεων όπως είναι η ενεργότητα μιας ασθένειας, η εξέλιξη της φλεγμονής εντός του πνευμονικού ιστού καθώς και η ικανότητα να παρακολουθήσης της απόκρισης σε μια θεραπεία με μη επεμβατικό τρόπο[03].

4.2 Ιστορική αναδρομή

Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα Lavage (BAL) εισήχθη στα τέλη του 1950 ως θεραπευτικό μέσο στην οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Τη δεκαετία του 60 ο Finley και συνεργάτες περιέγραψαν την παρουσία αυξημένου πληθυσμού ουδετεροφίλων στο BAL που απομονώθηκε από τους πνεύμονες καπνιστών ενώ ο Ramirez χρησιμοποίησε το BAL για την αντιμετώπιση της κυψελιδικής πρωτεϊνώσης. Τη δεκαετία του 80 το BAL εξελίχτηκε ως τεχνική με απευθείας λήψη κυψελιδικού υλικού από τους πνεύμονες. Το υλικό που παρελήφθη με αυτόν τον τρόπο περιείχε τους διάφορους τύπους φλεγμονωδών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος που λαμβάνονταν και κατά την

ανοιχτή βιοψία πνεύμονα. Παρόλα αυτά μέχρι πριν από κάποια χρόνια η χρησιμότητα του BAL στη λήψη κλινικών αποφάσεων είχε αξιοποιηθεί σε λίγους σχετικά και συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς όπου οι ακτινογραφίες παρουσίαζαν διάχυτα διηθήματα όπως σε ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) [20].

4.3 Βοηθητική συνεισφορά του BAL στη διάγνωση διάμεσων νοσημάτων του πνεύμονα

Πρέπει να γίνει διάκριση των ευρημάτων του BAL ανάμεσα σε αυτά που είναι ειδικά για μία διάγνωση και εκείνα που είναι μη ειδικά. Η συγκεκριμένη εξέταση εδώ και καιρό αποτελεί εμπειριστατωμένη μέθοδο διάγνωσης σε ευκαιριακές λοιμώξεις του πνεύμονα. Στις περιπτώσεις των μη λοιμωδών διάμεσων πνευμονοπαθειών το BAL συνεισφέρει στα πλαίσια μιας γενικής διαφορικής διάγνωσης. Όπως συμβαίνει στις περιπτώσεις των συμβατικών εξετάσεων αίματος, η ανάλυση του παθολογικού BAL οδηγεί σε μη ειδική διάγνωση. Η λεμφοκυττάρωση ή κοκκιοκυττάρωση για παράδειγμα δεν είναι ειδικοί δείκτες παρόλο που η πρώτη συνήθως συνδέεται με ασθένειες όπως η σαρκοείδωση, εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα και η φυματίωση ενώ η κοκκιοκυττάρωση μπορεί να υποδηλώνει ίνωση ή ασβέστωση. Το φυσιολογικό BAL επίσης προσφέρει βοήθεια αποκλείοντας συγκεκριμένες ασθένειες. Η αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων στο BAL είναι ένδειξη κυψελιδίτιδας και υποδηλώνει ένα πρώιμο και συνήθως αναστρέψιμο στάδιο στην εκδήλωση κάποιας διάμεσης πνευμονοπάθειας η οποία αν δεν αντιμετωπιστεί μπορεί να εξελιχθεί σε μη αναστρέψιμη πνευμονική ίνωση και κατόπιν στο τελικό στάδιο που είναι γνωστό ως αλλοιώσεις τύπου «μελισσοκηρήθρας» [21].

Αναλόγως των φλεγμονωδών κυττάρων που κυριαρχούν, διακρίνονται τρεις τύποι κυψελιδίτιδας: Λεμφοκυτταρικού τύπου, πολυμορφοπυρηνικού (και ηωσινοφιλικού) τύπου, ηωσινοφιλικού τύπου και μικτού τύπου κυψελιδίτιδες. Στις λεμφοκυτταρικού τύπου κυψελιδίτιδες ανήκει η σαρκοείδωση, η εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα, η χρόνια βηρυλλίωση, η φυματίωση, τα νοσήματα συνδετικού ιστού, η πνευμονίτιδα οφειλόμενη σε φάρμακα, τα κακοήθη διηθήματα, η σιλίκωση, η νόσος του Crohn, η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, η λοίμωξη HIV και οι ιογενείς πνευμονίες. Στις πολυμορφοπυρηνικού (και ηωσινοφιλικού) τύπου κυψελιδίτιδες ανήκει η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, η αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία, η οξεία διάμεση πνευμονία, το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, η βακτηριακή πνευμονία, τα νοσήματα συνδετικού ιστού, η αμιάντωση, η κοκκιωμάτωση Wegener, η διάχυτη πανβρογχιολίτιδα, η αποφρακτική βρογχιολίτιδα σε μεταμοσχευθέντες και η ιδιοπαθής αποφρακτική βρογχιολίτιδα. Στις ηωσινοφιλικού τύπου κυψελιδίτιδες ανήκει η ηωσινοφιλική πνευμονία, το σύνδρομο Churg-Strauss, το υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο, η αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση και οι αντιδράσεις οφειλόμενες σε φάρμακα. Τέλος στον μικτού τύπου κυψελιδίτιδες ανήκει η BOOP, τα νοσήματα συνδετικού ιστού και η μη ειδική διάμεση πνευμονία [22, 23].

<i>Λεμφοκυτταρικού τύπου κυψελιδίτιδες</i>	
Σαρκοείδωση Εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα Χρόνια βηρυλλίωση Φυματίωση Νοσήματα συνδετικού ιστού Πνευμονίτιδα οφειλόμενη σε φάρμακα	Κακοήθη διηθήματα Σιλίκωση Νόσος του Crohn Πρωτοπαθής χολική κίρρωση Λοίμωξη HIV Ιογενείς πνευμονίες
<i>Πολυμορφοποιητικού και ηωσινοφιλικού τύπου κυψελιδίτιδες</i>	
Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση Αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία Οξεία διάμεση πνευμονία Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας Βακτηριακή πνευμονία Νοσήματα συνδετικού ιστού	Αμιάντωση Κοκκιωμάτωση Wegener Διάχυτη πανβρογχιολίτιδα Αποφρακτική βρογχιολίτιδα σε μεταμοσχευθέντες Ιδιοπαθής αποφρακτική βρογχιολίτιδα
<i>Ηωσινοφιλικού τύπου κυψελιδίτιδες</i>	
Ηωσινοφιλική πνευμονία Σύνδρομο Churg-Strauss Υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο	Αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση Αντιδράσεις οφειλόμενες σε φάρμακα
<i>Μικτού τύπου κυψελιδίτιδες</i>	
BOOP Νοσήματα συνδετικού ιστού Μη ειδική διάμεση πνευμονία	

Πίνακας 1: Κατηγοριοποίηση νοσημάτων με βάση τους τέσσερεις τύπους κυψελιδίτιδας (Κλινική Πνευμονολογία Δ. Πολυζωγόπουλος, Βλ. Πολυχρονόπουλος)

Στην περίπτωση ωστόσο λεμφοκυτταρικού τύπου κυψελιδίτιδων είναι απαραίτητη η ανάλυση των λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών και έτσι αυτού του είδους κυψελιδίτιδες χωρίζονται σε τρεις υποκατηγορίες με βάση τον λόγο CD4/CD8 όπως φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί [21]:

Υψηλός λόγος	Κανονικός	Αναστροφή λόγου
Σαρκοείδωση	Φυματίωση	Εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα (ΕΑΚ)
Βηρυλλίωση	Λεμφαγγειίτιδα	Πνευμονοκοκκίαση
Ασβέστωση	Καρκινωμάτωση	Φαρμακευτικής αιτίας κυψελιδίτιδα
Νόσος του Crohn		BOOP
Κολλαγόνωση		Μόλυνση από HIV

Πίνακας 2: Λόγος CD4/CD8 σε περιπτώσεις με λεμφοκυτταρικού τύπου κυψελιδίτιδα (Atlas of Bronchoalveolar Lavage, U. Costabel)

4.3.1 Σαρκοείδωση

Πρόκειται για πολυσυστημική νόσο άγνωστης αιτιολογίας στην κατανόηση της παθογένεσης της οποίας το BAL συνεισέφερε πολύ. Η τοπική συγκέντρωση T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων πυροδοτεί την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών οδηγώντας στην στρατολόγηση των μακροφάγων και στην ενεργοποίησή τους με επακόλουθο σχηματισμό κοκκιωμάτων. Τα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα πιθανώς να ενεργοποιούνται από τα μακροφάγα των κυψελίδων που εμφανίζουν αυξημένη αντιγονοπαρουσίαση και εκκρίνουν ιντερλευκίνη 1. Τα ενεργοποιημένα T-

βοηθητικά εκκρίνουν ιντερλευκίνη 2 ενώ άλλα ενεργοποιημένα T-βοηθητικά εκφράζουν υποδοχείς ιντερλευκίνης 2. Η συγκεκριμένη κυτταροκίνη λοιπόν πυροδοτεί τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων αυξάνοντας έτσι τον αριθμό των ενεργοποιημένων T. Τα μονοκύτταρα στη συνέχεια επηρεασμένα από χημειοτακτικούς παράγοντες εισέρχονται από τα τριχοειδή αγγεία των πνευμόνων στις κυψελίδες και το πνευμονικό παρέγχυμα όπου ωριμάζουν και διαφοροποιούνται προς μακροφάγα. Αυτά τελικά μετατρέπονται σε επιθηλιοειδή κύτταρα που σχηματίζουν τα σαρκοειδικά κοκκιώματα. Είναι γνωστό ότι η μετατροπή των κυψελιδικών μακροφάγων σε γιγαντοκύτταρα επιτυγχάνεται μέσω της συνέργειας της ιντερφερόνης- γ με την ιντερλευκίνη 1. Στη σαρκοείδωση επίσης εμφανίζεται έκκριση και άλλων σημαντικών προφλεγμονωδών παραγόντων όπως οι παράγοντες νέκρωσης όγκων (TNF) και η ιντερλευκίνη 6 [21].

Ο απόλυτος αριθμός κυττάρων στο BAL ασθενούς με σαρκοείδωση είναι φυσιολογικός ή ελαφρώς αυξημένος. Το 80-90% των ασθενών αυτών παρουσιάζει αύξηση λεμφοκυττάρων στο στάδιο της διάγνωσης. Στην ενεργό νόσο η λεμφοκυττάρωση κυμαίνεται στο 30-60% ενώ όταν η νόσος είναι κλινικά ανενεργή, ο δείκτης αυτός είναι μειωμένος αν και πολλές φορές είναι πιθανή η αλληλεπικάλυψη των σταδίων. Το 60% των ασθενών με σαρκοείδωση εμφανίζουν λόγο CD4/CD8 μεγαλύτερο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου που είναι το 3,5 στο στάδιο της διάγνωσης της νόσου [21,22].

Λόγος CD4/CD8	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)
1.0	93.7	41.3
2.0	78.6	72.2
3.5	53.2	92.8
5.0	47.3	97.5
7.5	22.2	98.6
10.0	11.1	100.0

Πίνακας 3: Ευαισθησία και ειδικότητα των τιμών του λόγου CD4/CD8 στη διάγνωση της σαρκοείδωσης (Atlas of Bronchoalveolar Lavage, U. Costabel).

Αν ο λόγος είναι μεγαλύτερος ου 5.0 και τα κλινικά ευρήματα συμφωνούν, τότε είναι επαρκής για την διάγνωση υπέρ της σαρκοείδωσης χωρίς να χρειάζεται να γίνει βιοψία από τον πνεύμονα. Το ίδιο ισχύει και για τιμές μεταξύ 3,5 – 5.0 αν συνηγορούν και τα κλινικά ευρήματα. Υψηλοί λόγοι CD4/CD8 συναντώνται στη Βηριλίωση με την ίδια συχνότητα με τη σαρκοείδωση, στο 33% των ασθενών με ασβέστωση, στο 11% των ασθενών με φυματίωση, στο 4% των ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και στο 2% των ασθενών με ΕΑΚ [21].

4.3.2 Εξωγενής Αλλεργική Κυψελιδίτιδα (ΕΑΚ)

Η ΕΑΚ είναι μία διάμεση πνευμονοπάθεια που προκαλείται από την εισπνοή οργανικής σκόνης και από ευαισθητοποίηση από αυτήν. Το ειδικό αντιγόνο είναι κυριότερα μικροβιακής φύσεως ή πρωτεΐνη πτηνών. Η αιτιολογική διάγνωση είναι πρωτίστου σημασίας γι' αυτή την κατάσταση αφού η ταυτοποίηση του αλλεργιογόνου επιτρέπει στον ασθενή να προστατευτεί από αυτό γεγονός που οδηγεί σε καλή πρόγνωση. Το BAL συνεισφέρει πολύ παρόλο που η διαφορική διάγνωση μεταξύ ΕΑΚ και σαρκοείδωσης μπορεί να είναι δύσκολη δεδομένου ότι και στις δύο νόσους

εμφανίζονται επιθηλιοειδή κοκκιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα. Ωστόσο μπορεί να γίνει διάκριση των νόσων αυτών μέσω άλλων παραμέτρων του BAL και όχι από τον λόγο CD4/CD8 [21, 22,26]. Σε πολύ πρώιμο στάδιο, εντός των πρώτων 24 ωρών από την έκθεση σε αντιγόνο παρατηρείται μετανάστευση ουδετεροφίλων κοκκιοκυττάρων στον διάμεσο πνεύμονα. Ο πληθυσμός των ουδετεροφίλων στο BAL επιστρέφει σε φυσιολογικά επίπεδα εντός 8 ημερών ενώ τα λεμφοκύτταρα συνεχίζουν να αυξάνονται πληθυσμιακά. Τα τυπικά ευρήματα στο BAL ασθενών με ΕΑΚ εμφανίζονται αρχικά στην υποξεία ή χρόνια φάση της νόσου. Ο απόλυτος αριθμός κυττάρων είναι σημαντικά αυξημένος (μέχρι και πέντε φορές από τις φυσιολογικές τιμές) και εμφανίζεται σημαντική αύξηση του πληθυσμού των λεμφοκυττάρων ακόμα και στο 50% του απόλυτου αριθμού κυττάρων. Σε καμία άλλη νόσο τόσο το ποσοστό όσο και η απόλυτη τιμή του πληθυσμού των λεμφοκυττάρων δεν είναι τόσο υψηλά ενώ τα λεμφοκύτταρα εμφανίζουν αλλαγές στη μορφολογία τους ως ένδειξη ενεργοποίησής τους. Τα κοκκιοκύτταρα εμφανίζονται ελαφρώς αυξημένα ενώ τα μαστοκύτταρα εμφανίζονται σε υψηλότερη συχνότητα σε σχέση με άλλα διάμεσα νοσήματα του πνεύμονα. Τα δύο τρίτα των ασθενών με ΕΑΚ εμφανίζουν πλασματοκύτταρα που δεν εμφανίζονται ποτέ σε ασθενείς με σαρκοείδωση και οι συγκεντρώσεις τους κυμαίνονται μεταξύ 0,1 και 2.0% ενώ τα μακροφάγα εμφανίζουν αφρώδες περιεχόμενο (αφρώδη μακροφάγα). Όσον αφορά τους λεμφοκυτταρικούς υποπληθυσμούς στους ασθενείς με ΕΑΚ τα περισσότερα λεμφοκύτταρα είναι T με σχετική αύξηση των T-κατασταλτικών (CD8) σε σχέση με τα T-βοηθητικά (CD4) με αποτέλεσμα να μειώνεται ο λόγος CD4/CD8, εύρημα που είναι αντίθετο από ό,τι ισχύει στη σαρκοείδωση [21,26].

Η μεγάλη διαγνωστική σημασία του BAL στην περίπτωση της ΕΑΚ βασίζεται στην ανάλυση τριών διακριτών μεταβλητών: Στα ποσοστά των λεμφοκυττάρων, στο λόγο CD4/CD8 και στα CD57+ κύτταρα NK. Ωστόσο το BAL διαφοροποιείται μόνο ανάμεσα στον ευαισθητοποιημένο και τον μη ευαισθητοποιημένο ασθενή και όχι μεταξύ του υγιούς και του ασθενούς. Το άτομο που είναι ευαισθητοποιημένο με υποκλινική κυψελιδίτιδα και ο ασθενής που εκδηλώνει ΕΑΚ παρουσιάζουν παρόμοια εικόνα BAL. Η υποκλινική κυψελιδίτιδα είναι διάγνωση που γίνεται σε άτομο με παθολογικό BAL αλλά χωρίς συμπτώματα, φυσιολογική ακτινογραφία και φυσιολογική πνευμονική λειτουργία. Η διάγνωση της ΕΑΚ δεν πρέπει να βασίζεται μόνο στα ευρήματα του BAL αλλά η χαρακτηριστική εικόνα του σε υπό διερεύνηση ασθενείς θα πρέπει να οδηγεί σε περαιτέρω διερεύνηση. Προκειμένου να εξακριβωθεί η επαγγελματική ή οποιαδήποτε άλλη έκθεση του ασθενούς είναι απαραίτητη η λήψη αναλυτικού ιστορικού και η ευρεία δοκιμασία ύπαρξης αντισωμάτων τα οποία μπορούν να οδηγήσουν στο αντιγόνο που είναι υπεύθυνο για την κατάσταση. Με αυτό τον τρόπο επιβεβαιώνεται η διάγνωση της ΕΑΚ. Αν η πνευμονική λειτουργία του ασθενούς δεν βελτιωθεί, μία σειρά από λήψεις BAL είναι απαραίτητη για την εξακρίβωση της πορείας της νόσου αφού η ανάλυση του τίτλου των αντισωμάτων δεν είναι αξιόπιστος δείκτης δεδομένου ότι η συγκέντρωσή τους μπορεί να είναι πολύ υψηλή ακόμη και για τα επόμενα έτη από τη στιγμή της έκθεσης στο αντιγόνο [21, 22,26]. Συμπερασματικά,

- Το BAL χρησιμοποιείται ως πρώιμη ένδειξη της ΕΑΚ.
- Το BAL είναι η προτιμώμενη μέθοδος για την ταυτοποίηση κυψελιδίτιδας αφού είναι πιο ευαίσθητη από τις ακτινογραφίες, τις δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας ή τις κατακρημνίσεις και αφετέρου είναι λιγότερο επεμβατική από τη βιοψία του πνεύμονα.
- Το BAL δεν διαφοροποιείται μεταξύ ατόμων με υποκλινική κυψελιδίτιδα και ασθενών με έκδηλη διάμεση πνευμονική παρεγχυματική νόσο.
- Το φυσιολογικό BAL αποκλείει την εμφάνιση ΕΑΚ.
- Διαρκής εμφάνιση μη φυσιολογικού BAL αποτελεί ένδειξη μη έκλειψης του αντιγόνου που προκαλεί την ΕΑΚ [21].

4.3.3 Πνευμονίτιδα οφειλόμενη σε φάρμακα

Δεδομένης της ποικίλης ιστολογικής αντίδρασης καθώς και των διαφορετικών μηχανισμών που ενεργοποιούνται δεν υπάρχει χαρακτηριστική εικόνα του BAL για τις βλάβες που προκαλούνται από τα φάρμακα στους πνεύμονες. Πολύ συχνά εντοπίζεται λεμφοκυτταρικού, ηωσινοφιλικού, ή πολυμορφοπυρηνικού τύπου κυψελιδίτιδα ή ακόμα και συνδυασμός τους παρόλο που στην πλειοψηφία τους τα φάρμακα προκαλούν λεμφοκυτταρικού τύπου κυψελιδίτιδα. Το λεμφοκυτταρικού τύπου BAL θα μπορούσε να χαρακτηριστεί και ως ΕΑΚ γεγονός ότι τα ευρήματα αυτού του είδους συνιστούν αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου III /τύπου IV. Συχνά παρατηρείται αναστροφή λεμφοκυτταρικού τύπου με λόγο $CD4/CD8 < 1$ λόγω της αύξησης του υποπληθυσμού των CD8 λεμφοκυττάρων ειδικά σε περιπτώσεις λήψης αζαθειοπρίνης, χρυσού, αμιοδαρόνης βινκριστίνης, ακεβουταλόλης, ατενολόλης, προπανολόλης, φλεκαϊνίδης, νιλουταμίδης και μινοκυκλίνης. Τα δεδομένα για τη μεθοτρεξάτη είναι συγκεκριμένα. Μία μελέτη δείχνει υψηλό λόγο $CD4/CD8$ ενώ άλλη χαμηλό. Πολύ υψηλή συγκέντρωση ηωσινοφίλων παρατηρήθηκε εντός των 2 ωρών από τη χορήγηση ακουσίως ένεσης με το αντικαταθλιπτικό νομιφενσίνη σε ασθενή που ήταν γνωστό πως ήταν αλλεργικός στο συγκεκριμένο φάρμακο. Τα ηωσινόφιλα του BAL αυξήθηκαν σε τιμές της τάξεως του 80% αλλά έπεσαν στο 2% εντός 7 ημερών διάστημα κατά το οποίο ο πληθυσμός των λεμφοκυττάρων αυξήθηκε στο 70%. Παρόμοιες παρατηρήσεις σημειώθηκαν και μετά από πρόκληση ΕΑΚ [21,22,25].

Η αμιοδαρόνη επάγει χαρακτηριστικές μεταβολές στα μακροφάγα του BAL τα οποία εμφανίζουν αφρώδες κυτταρόπλασμα. Αυτός είναι ένας πολύ ευαίσθητος αλλά όχι ειδικός δείκτης του «πνεύμονα αμιοδαρόνης» αφού εμφανίζεται και σε άλλες νόσους όπως η ΕΑΚ και η BOOP αν και σε όχι τέτοιο βαθμό. Τα αφρώδη μακροφάγα παρατηρούνται και σε ασθενείς που λαμβάνουν αμιοδαρόνη χωρίς ωστόσο να εμφανίζουν πνευμονοπάθεια. Η αμιοδαρόνη επάγει την αύξηση του φωσφολιπιδικού περιεχομένου όλων των σωματικών κυττάρων αλλά κυρίως των φαγοκυττάρων. Εικόνες ηλεκτρονικής μικροσκοπίας δείχνουν ότι τα κυστίδια στο κυτταρόπλασμα των κυψελιδικών μακροφάγων περιέχουν μεγάλο αριθμό επιφανειοδραστικών ελασματοειδών σωματιδίων που συμφωνούν με τη φωσφολιπιδική φύση αυτού του περιεχομένου. Αν οι δομές αυτές απουσιάζουν, συνήθως αποκλείεται η ύπαρξη πνευμονοπάθειας εξ αμιοδαρόνης [21,25].

Περίπου το 80% των ασθενών με πνεύμονα αμιοδαρόνης αναπτύσσουν κυψελιδίτιδα με αυξημένο τον υποπληθυσμό των CD8 λεμφοκυττάρων ή των ουδετεροφίλων ή ακόμα και μίξη αυτών. Αν ωστόσο τα κλινικά ευρήματα οδηγούν προς αυτή τη διάγνωση, η λεμφοκυτταρικού τύπου κυψελιδίτιδα με αυξημένο τον υποπληθυσμό των CD8 λεμφοκυττάρων είναι η μοναδική πιο ενδεικτική παράμετρος της πνευμονίτιδας που προκαλείται από αμιοδαρόνη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αμιοδαρόνη χωρίς να έχουν εμφανίσει πνευμονοπάθεια δεν αναπτύσσουν κυψελιδίτιδα [21].

Οι περισσότερες πνευμονοπάθειες που προκαλούνται από φάρμακα συνδέονται με αναστροφή του λόγου $CD4/CD8$ και έτσι διαφοροποιούνται από την ινωτική κυψελιδίτιδα οφειλόμενη σε ρευματοειδή αρθρίτιδα στην οποία ο λόγος αυτός εμφανίζεται υψηλός. Ωστόσο τα ευρήματα του BAL δεν είναι ειδικά για οποιαδήποτε πνευμονοπάθεια που οφείλεται σε φάρμακα και η οριστική διάγνωση δεν μπορεί να βασίζεται στο BAL. Ωστόσο στη διαφοροδιάγνωση το BAL παίζει σπουδαίο ρόλο καθώς αποκλείει φλεγμονώδεις αιτιολογίες και δευτερογενείς πνευμονοπάθειες [21,22].

Αύξηση λεμφοκυττάρων Μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη, μπλεομυκίνη, βινκριστίνη, νιτροφουραντοΐνη, μινουκυκλίνη, χρυσός, σουλφασαλαζίνη, αμιοδαρόνη, acebutalol, ατενολόλη, προπανολόλη, flecainide, nilutamide, διφαινιλυδαντοΐνη.
Αύξηση πολυμορφοκυττάρων Μπλεομυκίνη, βουσουλφάνη, μινουκυκλίνη, αμιοδαρόνη.
Αύξηση ηωσινοφίλων Μπλεομυκίνη, νιτροφουραντοΐνη, κοτριμοξαζόλη, πενικιλίνη, σουλφασαλαζίνη, μινουκυκλίνη, L-τρυπτοφάνη.
Κυψελιδική αιμορραγία D-πενικιλλαμίνη, αμφοτερικίνη -B, κυτταροτοξικά φάρμακα.

Πίνακας 4: Ευρήματα στο BAL σε περίπτωση διαμέσων νοσημάτων του πνεύμονα οφειλομένων σε φάρμακα (Atlas of Bronchoalveolar Lavage, U. Costabel).

Αντιμικροβιακοί παράγοντες: Αμφοτερικίνη Β, Ισωνιαζίδη, Νιτροφουραντοΐνη, Σουλφασαλαζίνη
Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες: Ασπιρίνη, Etanercept, Χρυσός, Infliximab, Μεθοτρεξάτη, Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, πενικιλλαμίνη.
Βιολογικοί παράγοντες: Adalimumab, Αλεμτουζουμάμπη, Μπεβασιζουμάμπη, Cetuximab, Rituximab, Τραστουζουμάμπη, Αναστολείς TNF-α
Καρδιαγγειακοί παράγοντες: Αναστολείς ΜΕΑ, Αμιοδαρόνη, Αντιπηκτικά, β-Αποκλειστές, Φλεκαϊνίδη, Υδροχλωροθειαζίδη, Προκαϊναμίδη, Στατίνες, Τοκαϊνίδη
Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες: Αζαθειοπρίνη, BCNU, Βλεομυκίνη, βορτεζομίμη, Busulfan, Καρμουστίνη, Chlorambucil, Παράγοντες διέγερσης αποικιών, Κυκλοφωσφαμίδη, Κυταραβίνη, Δεφεροξαμίνη, Docetaxel, Δοξορουβικίνη, Erlotinib, Ετοποσίδη, Φλουδαραβίνη, Φλουταμίδη, Gefitinib, Γεμισταβίνη, Υδροξουρία, Imatinib, Ιντερφερόνες, Λομουστίνη, Μελφαλάν, Μεθοτρεξάτη, Methyl-CCNU, Μιτομυκίνη-C, Νιτροζουρέας, Πακλιταξέλη, Προκαρβαζίνη, Θαλιδομίδη, Βινμπλαστίνη, Ζινουστατίνη
Διάφορα: Βρωμοκρυπτίνη, Καρβαμαζεπίνη, Cabergolide, Μεθυσεργίδη, πενικιλλαμίνη, Φαιντοΐνη, Σιρόλιμους, Τάλκ

Πίνακας 5: Διαγνωστική σημασία BAL στα διάμεσα νοσήματα του πνεύμονα. [25]

4.3.4 Ιδιοπαθής Πνευμονική Ύψωση

Πρόκειται για μία διάμεση πνευμονοπάθεια αγνώστου αιτιολογίας η οποία εκδηλώνεται αρχικά ως φλεγμονώδεις μεταβολές (κυψελιδίτιδα) που ακολουθείται από ινωτική καταστροφή της πνευμονικής αρχιτεκτονικής και η οποία εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου. Ο όρος «ιδιοπαθής» υποδηλώνει άγνοια για το πως προκαλείται αλλά είναι αναγνωρίσιμη ως κατάσταση και διαγιγνώσκεται από χαρακτηριστικά κλινικά, ακτινολογικά, λειτουργικά, κυτταρολογικά και ιστοπαθολογικά ευρήματα. Η βέβαιη διάγνωση μπορεί να γίνει μόνο όταν αποκλειστούν όλες οι υπόλοιπες αιτίες διαμέσων πνευμονοπαθειών. Οι δύο κυτταρικοί πληθυσμοί που κυριαρχούν στην παθογένεση είναι τα κυψελιδικά μακροφάγα και τα κοκκιοκύτταρα. Τα πρώτα μετά την ενεργοποίησή τους εκκρίνουν χημειοτακτικούς παράγοντες για τα ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα. Τα ουδετερόφιλα αυτά εγκαταλείπουν το αίμα και εντοπίζονται σε αυξημένη ποσότητα στο υλικό του BAL. Η αυξημένη έκκριση πρωτεασών και οξειδωτικών καταστρέφει τη δομή του συνδετικού ιστού του κυψελιδικού παρεγχύματος καθώς και του ίδιου του κυψελιδικού επιθηλίου. Στους ιστούς αυτούς που έχουν υποστεί βλάβη ξεκινάει η διαδικασία της ίνωσης από τα ενεργοποιημένα

μακροφάγα αφού εκκρίνουν ουσίες όπως η φιμπρονεκτίνη, οι PDGF και IGF-1 οι οποίες προκαλούν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και τη σύνθεση κολλαγόνου. Ο ρόλος των ηωσινοφιλικών κοκκιοκυττάρων που επίσης ανιχνεύονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο υλικό του BAL είναι ασαφής. Πιθανόν τα κύτταρα αυτά να απελευθερώνουν κυτταροτοξικές πρωτεΐνες που καταστρέφουν άμεσα το κυψελιδικό επιθήλιο ή το διάμεσο στρώμα [21,22,23].

Στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση στο BAL αποτελούν εντοπίζονται κυρίως κοκκιοκύτταρα (κατά μέσο όρο σε ποσοστό περίπου 20%). Στο 70-90% των ασθενών που δεν βρίσκονται υπό θεραπεία παρατηρούνται ουδετερόφιλα σε ποσοστό περίπου 15% και στο 40-60% των ασθενών αυτών το 5% είναι ηωσινόφιλα. Συνοδευτικά, παρατηρείται λεμφοκυττάρωση σε ποσοστό μέχρι 20% με μέσο όρο το 9%. Ο λόγος CD4/CD8 είναι συνήθως φυσιολογικός ή ελαφρώς αυξημένος. Μόνο το 6-10% όλων των ασθενών που πάσχουν από ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση εμφανίζουν φυσιολογική εικόνα BAL. Έτσι τα φυσιολογικά επίπεδα των κυτταρικών πληθυσμών στο BAL καθιστά τη διάγνωση υπέρ της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης μη πιθανή αλλά από την άλλη μη φυσιολογικό BAL δε συνεπάγεται και ασφαλή διάγνωση της νόσου αφού ουδετεροφιλική κοκκιοκυττάρωση για παράδειγμα συναντάται και σε άλλες ασθένειες του πνεύμονα. Συνεπώς η τυπική εικόνα του BAL για την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση σε συνάρτηση με κλινικά, ακτινολογικά και λειτουργικά ευρήματα είναι επαρκή και πρέπει να προτιμώνται διαγνωστικά ειδικότερα αν η ανοιχτή βιοψία του πνεύμονα αντεδεικνύεται λόγω ηλικίας ή άλλων παραγόντων αφού με τη συμβολή του BAL η διαφοροδιάγνωση αποκλείει άλλες ασθένειες που απαιτούν διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις [21,22,23].

Στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση οι μετρήσεις στο BAL βοηθούν στον προσδιορισμό του βαθμού ενεργότητας καθώς και ως δείκτες πρόγνωσης. Αυξημένοι πληθυσμοί ουδετεροφίλων ή/και ηωσινοφίλων υποδεικνύουν φτωχή αντίδραση σε κορτικοστεροειδή και κακή πρόγνωση. Κατά περίπτωση θεραπευτικά η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση πρέπει να προσεγγιστεί με χρήση κορτικοστεροειδών και κυκλοφωσφαμίδης. Στην περίπτωση που παρατηρηθεί αυξημένος πληθυσμός λεμφοκυττάρων και ελαφρώς αυξημένος πληθυσμός ουδετεροφίλων αναμένεται καλύτερη απόκριση του ασθενούς σε στεροειδή [21,22].

4.3.5 Πνευμονική Ίνωση σε συστηματικές παθήσεις του συνδετικού ιστού

Οι συστηματικές παθήσεις του συνδετικού ιστού (αγγειακή νόσος του κολλαγόνου) περιλαμβάνουν μία ετερογενή ομάδα χρόνιων φλεγμονωδών ανοσολογικών ασθενειών με ποικίλη εμπλοκή των αρθρώσεων, του συνδετικού ιστού και των αιμοφόρων αγγείων διάφορων οργάνων. Οι πνεύμονες εμπλέκονται με μεταβαλλόμενη συχνότητα και αυτό συνήθως συντελείται με εμφάνιση διάμεσης πνευμονοπάθειας που προσομοιάζει σε ιδιοπαθή ίνωση. Η ακτινολογική εικόνα, οι δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας και η πορεία της νόσου είναι επίσης παρόμοιες [21].

Δεν προκαλεί εντύπωση λοιπόν το γεγονός ότι τα ευρήματα του BAL μοιάζουν με την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση παρουσιάζοντας αυξημένο απόλυτο αριθμό κυττάρων και αυξημένο πληθυσμό ουδετεροφίλων ή/και ηωσινοφιλικών κοκκιοκυττάρων. Στις συγκεκριμένες παθήσεις ωστόσο παρατηρείται και λεμφοκυττάρωση σε σύγκριση με την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Όπως συμβαίνει και στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση η ηωσινοφιλική ή/και ουδετεροφιλική κοκκιοκυττάρωση συνιστά μη ευνοϊκό προγνωστικό δείκτη ενώ η λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα είναι εν μέρει ευνοϊκότερος δείκτης πρόγνωσης. Στην αγγειακή νόσο του κολλαγόνου παρατηρείται το φαινόμενο της υποκλινικής κυψελιδίτιδας που περιγράφηκε και στην ΕΑΚ καθώς και στην επαγγελματική έκθεση σε αιωρούμενα σωματίδια. Στην περίπτωση αυτή άτομα που δεν εμφανίζουν κλινικά, ακτινολογικά ή λειτουργικά ευρήματα παρουσιάζουν παθολογική εικόνα BAL. Λεμφοκυτταρικού τύπου κυψελιδίτιδα εμφανίζεται επιπροσθέτως στη νόσο του Crohn στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση, στη βασική κρυοσφαιριναιμία και ο λόγος CD4/CD8 είναι

αυξημένος. Είτε η κυψελιδίτιδα είναι υποκλινική είτε εκδηλώνεται κλινικά τα ευρήματα του BAL είναι τα ίδια. Ωστόσο η πρόγνωση της νόσου σχετίζεται με το αν η κυψελιδίτιδα είναι ηωσινοφιλική/ουδετεροφιλική ή λεμφοκυτταρική [21,22].

4.3.6 Αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία (BOOP)

Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1985 και χαρακτηρίζεται από τα εξής:

- Εμφάνιση πυρετού και συμπτωμάτων που μοιάζουν με γρίπη τα οποία κλιμακώνονται ραγδαία, με προοδευτική δύσπνοια.
- Ακτινογραφική εικόνα που παρουσιάζει περιφερικές πυκνώσεις και στους δύο πνεύμονες οι οποίες λανθασμένα μπορούν να παρομοιαστούν με χρόνια πνευμονία.
- Ιστοπαθολογική εικόνα κοκκιωματώδους ιστού στις απολήξεις των βρογχιολίων, στους κυψελιδικούς πόρους και στις ίδιες τις κυψελίδες που παρεμποδίζουν τον αερισμό.

Η κατάσταση είναι συνήθως ιδιοπαθής κι μάλλον δεν συνδέεται με άλλη νόσο ενώ η κλινικοπαθολογική οντότητα της BOOP (Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia) πρέπει να διαφοροποιηθεί από ιστολογικές αλλοιώσεις (το γνωστό μοτίβο «BOOP») αφού παρατηρείται και σε άλλες νόσους ως δευτερεύον εύρημα [21].

Στο BAL εμφανίζεται μικτού τύπου κυψελιδίτιδα με αυξημένους πληθυσμούς λεμφοκυττάρων, ουδετεροφίλων και ηωσινοφίλων, μαστοκυττάρων αλλά και περιστασιακή εμφάνιση πλασματοκυττάρων. Τα κυψελιδικά μακροφάγα εμφανίζουν αφρώδες κυτταρόπλασμα και ο λόγος CD4/CD8 είναι μειωμένος κατά κανόνα σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με την ΕΑΚ. Επειδή τα ευρήματα του BAL στην BOOP θυμίζουν και άλλες νόσους όπως η ΕΑΚ, η χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία και η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, όταν η κλινική εικόνα περιλαμβάνει περιφερικές πυκνώσεις, χρόνια πνευμονία ή ανθεκτικές στη θεραπεία πνευμονικές πυκνώσεις, τα ευρήματα του BAL πρέπει να αξιολογηθούν ως ισχυρή ένδειξη υπέρ της BOOP. Για τη διάκριση ανάμεσα σε ΕΑΚ και BOOP σημαντικό ρόλο παίζει ο υποπληθυσμός των CD57+ λεμφοκυττάρων. Αν είναι αυξημένος, τότε δεν πρόκειται για BOOP αλλά μάλλον για ΕΑΚ. Αν το ποσοστό των λεμφοκυττάρων είναι μικρότερο από 20% τότε μάλλον η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση είναι πιθανότερη από τη BOOP ενώ η ηωσινοφιλία είναι σαφής παράγοντας διάκρισης μεταξύ BOOP και χρόνιας ηωσινοφιλικής πνευμονίας αφού σε ασθενείς με την τελευταία εμφανίζουν σταθερά πληθυσμό ηωσινοφίλων άνω του 20% τη στιγμή που μόλις ένας στους δέκα ασθενείς με BOOP εμφανίζει τόσο υψηλή ηωσινοφιλία. Επιπλέον επτά από τους 9 ασθενείς με χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία εμφάνιζαν υψηλότερα ποσοστά ηωσινοφίλων σε σχέση με λεμφοκύτταρα κάτι που δεν παρατηρήθηκε ποτέ σε ασθενείς BOOP. Το πιθανότερο είναι ότι ασθενείς που εμφανίζουν χαρακτηριστική ακτινολογική, κλινική εικόνα και τυπικά ευρήματα στο BAL δε θα χρειαστεί να υποβληθούν σε βιοψία στο μέλλον [21,22,24].

4.3.7 Ιστιοκύττωση X

Η πνευμονική ιστοκύττωση X που είναι επίσης γνωστή και ως ηωσινόφιλο κοκκίωμα ή κυτταρική κοκκιωμάτωση Langerhans χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό συσσωματωμάτων από άτυπα ιστοκύτταρα (τα επονομαζόμενα κύτταρα ιστοκύττωσης X). Τα ιστολογικά ευρήματα είναι κοκκιωματώματα που περιλαμβάνουν τα άτυπα ιστοκύτταρα και με διαφορετική συχνότητα ηωσινόφιλα εξ' ου και ο όρος «ηωσινόφιλο κοκκίωμα». Είναι πλέον γνωστό ότι τα ιστοκύτταρα X

και τα κύτταρα Langerhans είναι τα ίδια προερχόμενα από δενδριτικά κύτταρα του δέρματος και άλλους ιστούς [21].

Η πνευμονική εκδοχή της νόσου παρατηρείται σχεδόν αποκλειστικά σε καπνιστές και το κάπνισμα θεωρείται ένας συμπαράγοντας που οδηγεί στην ανάπτυξη της παθολογίας. Αν η έκθεση στη νικοτίνη σταματήσει, η νόσος αναστρέφεται. Η αιτιολογία και η παθογένεση της ασθένειας παραμένει ασαφής.

Οι κυτταρικοί πληθυσμοί στο BAL εμφανίζουν την τυπική εικόνα των καπνιστών με αυξημένο απόλυτο αριθμό κυττάρων και και μακροφάγα καπνιστών με «βολία νικοτίνης» ενώ παρατηρείται μικτή εικόνα κοκκιοκυτταρικής και λεμφοκυτταρικής κυψελιδίτιδας [21,22].

Σε περιπτώσεις εμφάνισης κυττάρων Langerhans σε ποσοστό άνω του 3% του συνολικού αριθμού κυττάρων, στο 50% των περιπτώσεων, η διάγνωση μπορεί να γίνει μόνο με το BAL. Τα κύτταρα Langerhans μπορούν να αναγνωριστούν ανοσοϊστολογικά από την αντίδρασή τους με το μνοκλωνικό αντίσωμα CD1a. Επίσης αντιδρούν ενδοκυτταροπλασματικά με το πολυκλωνικό αντίσωμα S-100 ενώ τα μακροφάγα και τα ιστιοκύτταρα είναι αρνητικά στο αντίσωμα αυτό. Τα ενδοκυτταροπλασματικά οργανίδια αυτά που είναι ειδικά για τα κύτταρα Langerhans είναι γνωστά ως σωματίδια X [21,22].

4.4 Κύρια συνεισφορά του BAL στη διάγνωση διάμεσων νοσημάτων του πνεύμονα

Υπάρχουν περιπτώσεις ασθενειών των οποίων η διάγνωση μπορεί να βασιστεί εξ ολοκλήρου στο BAL και να αποφευχθεί η διενέργεια βιοψίας στον ασθενή. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στις περιπτώσεις αυτές η ανάλυση του BAL οδηγεί σε ευρήματα που έχουν υψηλή ειδικότητα αλλά και υψηλή ευαισθησία.

4.4.1 Κυψελιδική πρωτεΐνωση

Η κυψελιδική πρωτεΐνωση χαρακτηρίζεται από παθολογική συσσώρευση φωσφολιπιδικών πρωτεϊνών στις κυψελίδες. Οι πρωτεΐνες αυτές προέρχονται από πνευμονικό επιφανειοδραστικό και η αιτιολογία της καταστάσεως δεν είναι σαφής. Εμφανίζεται δευτερογενώς σε κάποιες πνευμονικές λοιμώξεις, σε αιμορραγικές παθήσεις και ως αντίδραση σε κυτταροτοξικά φάρμακα, χαλαζία και στη σκόνη αλουμινίου.

Η παθογένεση της πρωτοπαθούς κυψελιδικής πρωτεΐνωσης δεν είναι πλήρως κατανοητή αλλά είναι πιθανόν να είναι διαταραγμένη η επαναπρόσληψη επιφανειοδραστικών. Φυσιολογικά αυτό προκαλείται κατά 90% από πνευμονοκύτταρα τύπου II μέσω υποδοχέων επιφανείας. Εναλλακτικά ή επιπροσθέτως το επιφανειοδραστικό να μπορεί να εξασθενεί την απομάκρυνση των κυψελιδικών μακροφάγων.

Η διάγνωση της κυψελιδικής πρωτεΐνωσης μέσω του BAL είναι αξιόπιστη αφού η μακροσκοπική εικόνα της γαλακτώδους εμφάνισης του βρογχοσκοπικού δείγματος δεν αφήνει στον έμπειρο γιατρό περιθώρια αμφιβολίας. Στο οπτικό μικροσκόπιο είναι ορατά κυψελιδικά ωοειδή/σφαιρικά κυψελιδικά σφαιρίδια θετικά στη χρώση PAS ανάμεσα σε κυτταρικά υπολείμματα. Το κυτταρόπλασμα των κυψελιδικών μακροφάγων εμφανίζει περιεχόμενο θετικό στη χρώση PAS καθώς και αφρώδεις σχηματισμούς ενώ περιστασιακά παρατηρούνται και κρύσταλλοι χοληστερίνης.

Κυτταρολογικά εμφανίζεται αυξημένος πληθυσμός λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων και σε σχέση με τους υγιείς καπνιστές ελαφρώς αυξημένος λόγος CD4/CD8. Είναι αξιοσημείωτη δε η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της κυψελιδικής πρωτεΐνωσης σε καπνιστές [21,22,27].

4.4.2 Κυψελιδικό αιμορραγικό σύνδρομο

Υπάρχουν πολλές αιτίες που προκαλούν αυτό το σύνδρομο. Οι γνωστότερες είναι το σύνδρομο Goodpasture και η ιδιοπαθής πνευμονική αιμοσιδήρωση. Συχνότερα όμως η παθολογική αυτή κατάσταση παρατηρείται σε συνδυασμό με αιματολογική ασθένεια που οδηγεί σε σοβαρή θρομβοπενία. Η μαζική αιμορραγία μπορεί να είναι επακόλουθο μεταμόσχευσης μυελού των οστών αλλά και αγγειίτιδας. Το κλινικό φάσμα διάχυσης της αγγειακής αιμορραγίας αλλά και η βαρύτητά της είναι ευρύ. Η αιμορραγία μπορεί να είναι οξεία, μαζική, απειλητική για τη ζωή και η ασθένεια μπορεί να είναι επαναλαμβανόμενη ή χρόνια ενώ μπορεί να παρατηρείται μυστηριώδης αιμορραγία όπως στην λεμφαγγειολειομυομάτωση [21,22,28]. Σε γενικές γραμμές τρεις παράγοντες υποδεικνύουν διαγνωστικά το αγγειακό αιμορραγικό σύνδρομο:

- Η αιμόπτυση
- Η ακινική ή η μικτή διάμεση/ακινιδική ενοποίηση που παρατηρείται στις ακτινογραφίες
- Σιδηροπενική αναιμία

Είναι πιθανόν να εμφανιστούν περιπτώσεις υψηλής έλλειψης σιδήρου χωρίς ωστόσο να υπάρχουν κλινικά συμπτώματα ή αιμόπτυση και έτσι η διάγνωσή τους καθίσταται πολύ δύσκολη. Αν καθυστερήσει η αντιμετώπιση της κατάστασης αυτής μπορούν να προκληθούν μοιραίες νεφρικές ή πνευμονικές επιπλοκές γεγονός που επιβάλλει την έγκαιρη διάγνωση. Το BAL είναι η πρώτη επιλογή στον έλεγχο αφού μπορεί να αποκαλυφθεί η ύπαρξη κρυφής αιμορραγίας και να αποκλειστεί κάποια άλλη πάθηση όπως η μόλυνση ή κακοήθεια. Σαφώς είναι υποχρεωτική η διεξαγωγή κλινικής, ακτινολογικής και εργαστηριακής έρευνας προκειμένου να ταυτοποιηθεί η αιτία της αιμορραγίας αλλά η βιοψία μπορεί συνήθως να αποφευχθεί. Όπως και στην κυψελιδική πρωτεΐνωση, συχνά η μακροσκοπική εμφάνιση του υλικού BAL επιτρέπει την άμεση διάγνωση. Ανάλογα με τις αποχρώσεις του υλικού μετά από τη χρώση αποκαλύπτεται η ύπαρξη παλαιότερης αιμορραγίας και διαχωρίζεται από την πρόσφατη αιμορραγία. Η χρωστική αποδεικνύει την παρουσία ερυθροκυττάρων και αιμοσιδηρίνης στα μακροφάγα [21,22,28].

Μετά από ένα μεμονωμένο επεισόδιο οξείας κυψελιδικής αιμορραγίας συμβαίνουν τα εξής γεγονότα σε χρονολογική σειρά:

1. Εντός των πρώτων ωρών η μοναδική ένδειξη είναι ο αυξημένος αριθμός των ερυθροκυττάρων.
2. Εντός των 48 ωρών τα μακροφάγα παρουσιάζουν φαγοκυτταρωμένα κομμάτια ερυθροκυττάρων.
3. Ανάμεσα στις 48 και στις 72 ώρες η αιμοσιδηρίνη γίνεται εμφανής στα μακροφάγα [21,22].

4.4.3 Ηωσινοφιλικά διηθήματα

Πολλά νοσήματα χαρακτηρίζονται από ιστολογική ηωσινοφιλική πνευμονική διήθηση με ηωσινοφιλία στο αίμα και/ή ακτινολογικά διηθήματα. Τα διάφορα ηωσινοφιλικά νοσήματα του πνεύμονα διαφοροποιούνται με διάφορες παραμέτρους όπως αρχικά είναι η έκθεση σε γνωστούς παράγοντες (παράσιτα, μύκητες ή φάρμακα) και για το λόγο αυτό πρέπει να λαμβάνεται σαφές και πλήρες ιστορικό ασθενούς, καθώς και κλινικά σημεία όπως η αγγειίτιδα, άλλη συστηματική νόσος και το άσθμα.

Στις περιπτώσεις των ηωσινόφιλων διηθημάτων στο BAL το ποσοστό των ηωσινοφίλων κυττάρων συνήθως είναι μεγαλύτερο από 25% δεδομένου ότι η λήψη του υλικού γίνει απευθείας από τα διηθήματα. Ειδικά τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία το ποσοστό αυτό

μπορεί να κυμαίνεται σε 20-90% και είναι πάντα μεγαλύτερο από το ποσοστό των ουδετεροφίλων. Στα ηωσινόφιλα διηθήματα επίσης εμφανίζεται μία μέτρια αύξηση στο ποσοστό των λεμφοκυττάρων [21,22].

Η οξεία ηωσινοφιλική πνευμονία (ΑΕΡ) είναι μια ασυνήθιστη οξεία αναπνευστική ασθένεια ποικίλης σοβαρότητας που μπορεί να αποβεί μοιραία εάν δεν διαγνωστεί αμέσως και δεν αντιμετωπιστεί κατάλληλα. Η διάγνωση της ΑΕΡ απαιτεί παρουσία ηωσινοφιλίας στο BAL, ακολουθούμενη από αναζήτηση του αιτίου που την προκάλεσε [38].

4.4.4 Κακοήθη διηθήματα

Στις περιπτώσεις των κακοηθών διηθημάτων, η διάγνωση απευθείας μέσω BAL μπορεί να τεθεί σε ποσοστό 60-90% γεγονός που καθιστά τη συγκεκριμένη εξέταση πολύ βασική για τη διάγνωση κακοηθειών στις οποίες εμφανίζεται καρκινική διασπορά σε μεγάλη έκταση. Τέτοιες περιπτώσεις είναι το αδενοκαρκίνωμα και το βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα. Η ιδιαιτερότητα που πρέπει να προσέξει ο ιατρός που κάνει τη διάγνωση είναι η πιθανότητα ύπαρξης ενεργοποιημένων πνευμονοκυττάρων τύπου 2 στο υλικό του BAL γεγονός που καθιστά δύσκολη τη διάκρισή τους και την οδήγηση σε εσφαλμένα συμπεράσματα περί υπάρξεως κακοηθών κυττάρων [21,22].

4.4.5 Επαγγελματικά νοσήματα

Στο BAL είναι παρούσες διάφορες ουσίες και υλικά που εισπνέονται από ασθενείς εκτεθειμένους στα αντίστοιχα επαγγελματικά περιβάλλοντα. Τέτοια υλικά μπορεί να είναι σκόνη διάφορων μετάλλων, ίνες αμιάντου κλπ. Έτσι αν ο ασθενής έχει εκτεθεί σε τέτοια περιβάλλοντα λόγω του επαγγέλματός του, στο απομονωθέν υλικό είναι εμφανής η παρουσία των αντίστοιχων εξωγενών υλικών. Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση των ινών αμιάντου που μετρώνται στο μικροσκόπιο αφού χρωστούν με τη χρώση σιδηροφάγων, Perls [22].

4.4.6 Πνευμονικές λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς

Πολλοί ασθενείς που υπόκεινται σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία λόγω μεταμοσχεύσεων, αυτοάνοσων νοσημάτων, HIV λοιμώξεως ή κακοήθειας εμφανίζουν λοιμώξεις στον πνεύμονα. Το BAL στις περιπτώσεις αυτές συνεισφέρει διαγνωστικά καθότι εντοπίζει κακοήθεια, ενδοκυψελιδική αιμορραγία καθώς και πνευμονίτιδες οφειλόμενες σε φάρμακα. Το BAL στις περιπτώσεις αυτές εμφανίζει ευαισθησία διάγνωσης 60-90% στις βακτηριακές λοιμώξεις, 70-80% στις λοιμώξεις από μυκοβακτήρια, ιούς ή μύκητες και 90-95% σε λοιμώξεις από πνευμοκύστη *carinii* [22].

Αρκεί η λήψη BAL και δεν χρειάζεται βιοψία (υψηλή ευαισθησία και υψηλή ειδικότητα)

Κυψελιδική πρωτεΐνωση
Πνευμονία από πνευμοκύστη *carinii*
Βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα
Ενδοκυψελιδική αιμορραγία
Ηωσινοφιλική πνευμονία

<p>Αρκεί συνήθως η λήψη BAL σε συνδυασμό με τα κλινικά ευρήματα και με τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας θώρακα (υψηλή ευαισθησία και χαμηλή ειδικότητα)</p> <p>Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (πολυμορφοπύρηννα = ηωσινόφιλα) Εξωγενής Αλλεργική κυψελιδίτιδα (λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και αφρώδη μακροφάγα) BOOP (μικτού τύπου κυψελιδίτιδα, χαμηλός λόγος CD4/CD8)</p>
<p>Τυπικό BAL μόνο στο 50% των ασθενών, συχνά είναι αναγκαία η λήψη βιοψίας σε περίπτωση άτυπων ευρημάτων αξονικής θώρακα (μέτρια ευαισθησία και υψηλή ειδικότητα)</p> <p>Σαρκοείδωση (υψηλός λόγος CD4/CD8) Ιστιοκύττωση X (δείκτης CD1a)</p>
<p>Επιβάλλεται η λήψη βιοψίας γιατί το BAL είναι συνήθως μη διαγνωστικό (χαμηλή ευαισθησία και χαμηλή ειδικότητα)</p> <p>Νόσος Hodgkin Διηθητική ασπεργίλλωση Λεμφαγγειολειομυομάτωση σε άτυπη εικόνα αξονικής θώρακα</p>

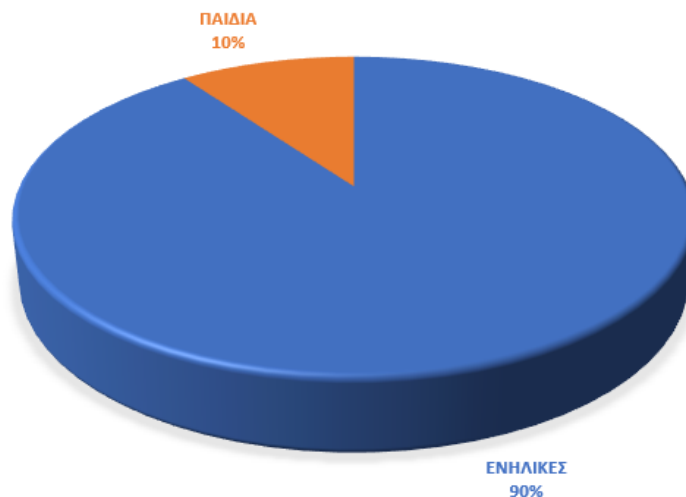
Πίνακας 6: Διαγνωστική σημασία BAL στα διάμεσα νοσήματα του πνεύμονα. (Κλινική Πνευμονολογία Δ. Πολυζωγόπουλος, Βλ. Πολυχρονόπουλος)

Κεφάλαιο 5: Πειραματική διαδικασία

5.1 Συλλογή δειγμάτων και στατιστική ανάλυση

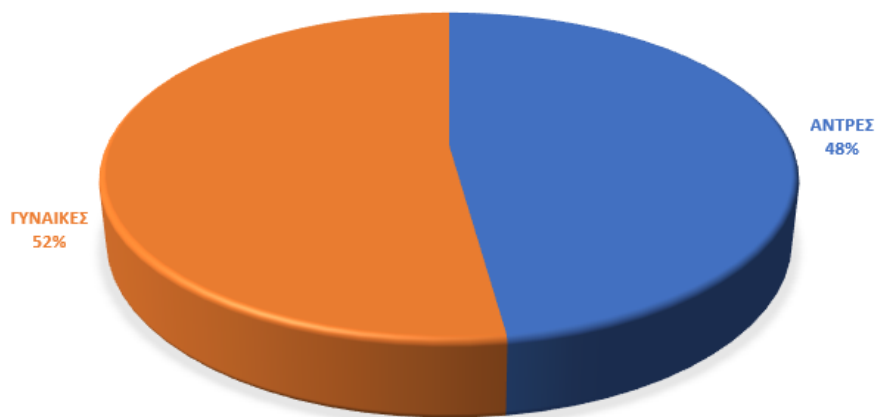
Τα δείγματα που χρησιμοποιήθηκαν για την εκπόνηση της εργασίας επιλέχθηκαν τυχαία από ιδιωτικά και δημόσια νοσηλευτικά ιδρύματα της χώρας το χρονικό διάστημα 2020 – 2024 και για λόγους συμμόρφωσης με την πολιτική προστασίας προσωπικών δεδομένων τα ονόματα των ασθενών αντικαταστάθηκαν με κωδικούς. Παράλληλα με την επεξεργασία και ανάλυση του BAL οι ασθενείς υπεβλήθησαν και σε πλήθος άλλων ιατρικών εξετάσεων για την κατάληξη στη σωστή διάγνωση. Συνολικά αναλύθηκαν 722 δείγματα εκ των οποίων τα 650 (ποσοστό περίπου ίσο με 90%) ανήκαν σε ενήλικες ηλικίας 18+ και τα 72 (ποσοστό περίπου ίσο με 10%) σε παιδιά ηλικίας 1-17 ετών.

ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ



Από τα 722 συνολικά δείγματα τα 345 (ποσοστό 48%) ανήκαν σε άντρες και τα 377 (ποσοστό 52%) σε γυναίκες.

ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΥΝΟΛΙΚΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΦΥΛΟ



Από τα 650 δείγματα ενηλίκων τα 306 (ποσοστό περίπου ίσο με 47%) ανήκαν σε άντρες και τα 344 (ποσοστό περίπου ίσο με 53%) σε γυναίκες.

ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΦΥΛΟ



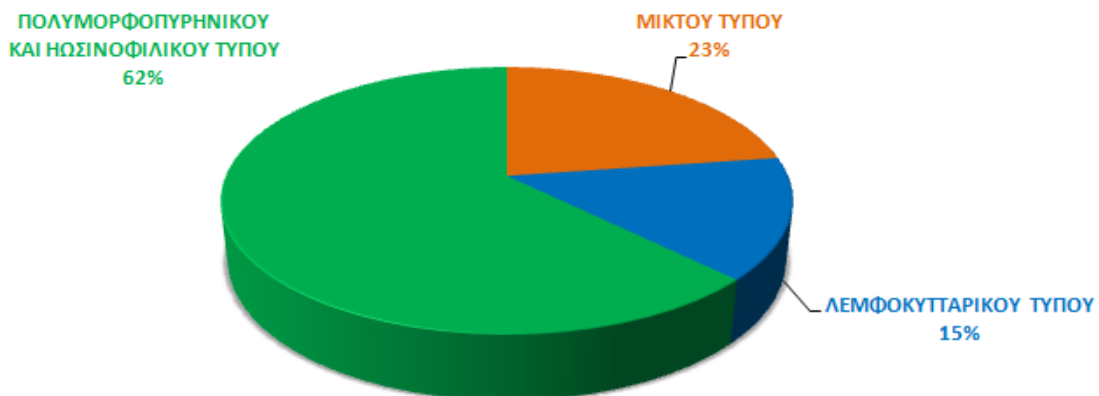
Από τα 72 δείγματα ανηλίκων τα 39 (ποσοστό περίπου ίσο με 54%) ανήκαν σε αγόρια και τα 33 (ποσοστό περίπου ίσο με 46%) σε κορίτσια.

ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΑΝΗΛΙΚΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΦΥΛΟ



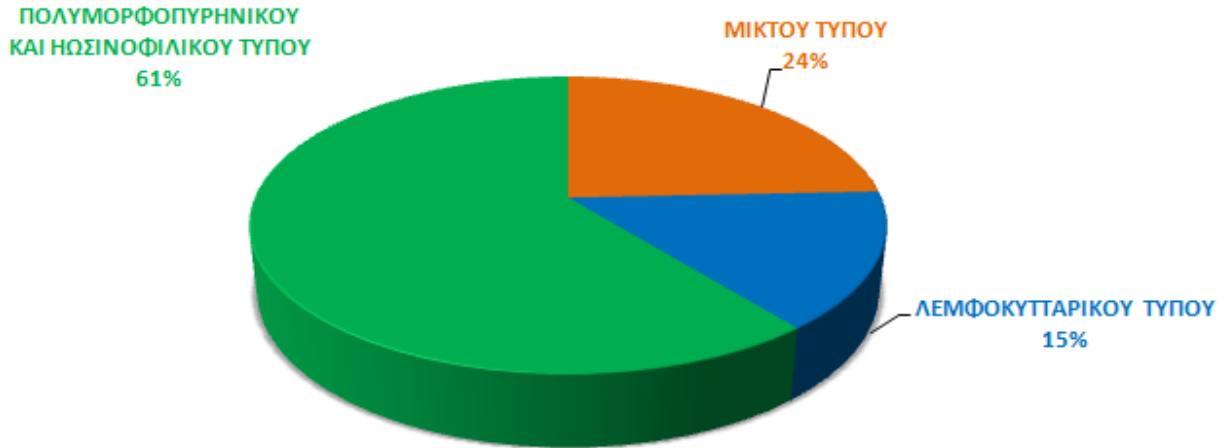
Στο σύνολο των δειγμάτων που αναλύθηκαν τα 106 (ποσοστό περίπου ίσο με 15%) ήταν λεμφοκυτταρικού τύπου κυψελιδίτιδες, τα 452 (ποσοστό περίπου ίσο με 62%) ήταν κυρίως πολυμορφοπυρηνικού (και ενίοτε ηωσινοφιλικού) τύπου κυψελιδίτιδες και τα 164 (ποσοστό περίπου ίσο με 23%) ήταν μικτού τύπου κυψελιδίτιδες.

ΚΥΨΕΛΙΔΙΤΙΔΕΣ ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ



Στο σύνολο των 650 δειγμάτων ενηλίκων τα 97 (ποσοστό περίπου ίσο με 15%) ήταν λεμφοκυτταρικού τύπου κυψελιδίτιδες, τα 395 (ποσοστό περίπου ίσο με 61%) ήταν κυρίως πολυμορφοπυρηνικού (και ενίοτε ηωσινοφιλικού) τύπου κυψελιδίτιδες και τα 158 (ποσοστό περίπου ίσο με 24%) ήταν μικτού τύπου κυψελιδίτιδες.

ΚΥΨΕΛΙΔΙΤΙΔΕΣ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ



Στα 72 δείγματα ανηλίκων τα 9 (ποσοστό περίπου ίσο με 13%) ήταν λεμφοκυτταρικού τύπου κυψελιδίτιδες, τα 57 (ποσοστό περίπου ίσο με 79%) ήταν κυρίως πολυμορφοπυρηνικού (και ενίοτε ηωσινοφιλικού) τύπου κυψελιδίτιδες και τα 6 (ποσοστό περίπου ίσο με 8%) ήταν μικτού τύπου κυψελιδίτιδες.

ΚΥΨΕΛΙΔΙΤΙΔΕΣ ΣΤΟΥΣ ΑΝΗΛΙΚΟΥΣ



5.2 Μέθοδος και υλικά

Η διαδικασία περιλαμβάνει τη λήψη του βιολογικού υλικού από τον πνευμονολόγο στο νοσηλευτικό ίδρυμα, την επεξεργασία του στο εργαστήριο και την ανάλυσή του στο μικροσκόπιο και στον κυτταρομετρητή ροής. Ο απόλυτος αριθμός κυττάρων, η ποσόστωση των διάφορων κυτταρικών πληθυσμών και υποπληθυσμών και η μορφολογία τους δίνουν πολύτιμες πληροφορίες για κάθε ασθενή. Σε αρκετά εργαστήρια η όλη ανάλυση μπορεί να γίνει στον κυτταρομετρητή ροής αλλά σε αυτή την περίπτωση περιορίζεται μόνο στη μέτρηση του απολύτου αριθμού και στην ποσόστωση των κυτταρικών πληθυσμών χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η μορφολογία τους. Πάνω σε αυτού του είδους την ανάλυση θα βασιστεί και η επεξεργασία που θα ακολουθήσουμε μέσω της

πλατφόρμας WEKA όπου αξιολογούνται τα ποσοστά των κυτταρικών πληθυσμών και υποπληθυσμών ώστε να διερευνησουμε αν μπορούμε καταλήξουμε σε ασφαλή διαγνωστικά συμπεράσματα ή αν η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατευθυντήρια για τον ιατρό προκειμένου να αποκλείσει κάποιες παθολογικές καταστάσεις.

5.2.1 Τεχνική λήψης

Η διενέργεια της βρογχοκυψελιδική έκπλυσης στην περίπτωση των διαμέσων νοσημάτων του πνεύμονα γίνεται με λήψη υλικού κατά κανόνα από τον μέσο λοβό ή τη γλωσσίδα αφού κατά την ύπτια θέση του ασθενούς η επιστροφή υγρού και συνεπώς αξιοποιήσιμων κυττάρων από τους λοβούς αυτούς είναι κατά 20% μεγαλύτερη. Το υλικό BAL πρέπει να λαμβάνεται μετά από χορήγηση τοπικής αναισθησίας στον ασθενή. Ο γιατρός οφείλει να προσέχει να μην αναρροφήσει τοπικό αναισθητικό γιατί αυτό επηρεάζει τη βιωσιμότητα των κυττάρων του δείγματος. Επιπλέον σε περίπτωση άλλων βρογχοσκοπικών εξετάσεων, θα πρέπει να προηγηθεί η λήψη υλικού BAL αφού υπάρχει κίνδυνος ανάμειξης του αναρροφώμενου υλικού με αίμα από τυχόν τραυματισμούς και επιπλέον θα πρέπει να μην υπάρχει οποιαδήποτε φλεγμονή του αεραγωγού αφού τα ευρήματα της εξέτασης καθίστανται αναξιόπιστα.

Για τη λήψη του υλικού προηγείται προκαταρκτική αγωγή με μία καταπραϊντική ουσία όπως η διαζεπάμη μαζί με ατροπίνη και εισπνοές ενός βήτα αποκλειστή ενώ οι αεραγωγοί του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος αναισθητοποιούνται με τοπική χρήση λιδοκαΐνης. Η τελευταία χορηγείται με τη μορφή αερολύματος και απευθείας έγχυση στην ρινική, στοματική και στη φαρυγγική περιοχή αλλά και με απευθείας έγχυση μέσω του βρογχοσκοπίου στον λάρυγγα. Η εκτεταμένη χρήση λιδοκαΐνης στους πνεύμονες μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα των μικροβιολογικών καλλιιεργειών και κυρίως να προκαλέσει βρογχοσπασμό ή καρδιοτοξικότητα αν φτάσει υψηλές τιμές στο αίμα. Μετά την είσοδο του βρογχοσκοπίου εγχέεται με αργό ρυθμό ποσότητα 20-50ml στείρου διαλύματος φυσιολογικού ορού προθερμασμένο σε θερμοκρασία σώματος μέσω σύριγγας που έχει ενσωματωθεί στο στόμιο του βρογχοσκοπίου. Η χρήση θερμού υγρού προστατεύει τον ασθενή από βήχα και βρογχοσπασμό και εξασφαλίζει τη φυσιολογική λειτουργία των πνευμόνων σε σχέση με τη χρήση υγρού σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από την παρέλευση αρκετών δευτερολέπτων γίνεται ήπια αναρρόφηση του υγρού χειροκίνητα και το υγρό φυλάσσεται σε παγίδα πολυαιθυλενίου. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται πέντε φορές. Στην πρώτη φορά το Lavage λαμβάνεται από τον αεραγωγό και συνιστάται να απορρίπτεται ή να χρησιμοποιείται για τη μέτρηση κυττάρων μεγαλύτερων επιφανειών του αεραγωγού. Η δεύτερη μέχρι και πέμπτη λήψη είναι εμπλουτισμένες με κυψελιδικό υλικό και χρησιμοποιείται για επεξεργασία. Με κάθε λήψη το παραλαμβανόμενο υγρό γίνεται πιο ρευστό αλλά το ποσοστό των πρωτεϊνών και των κυττάρων παραμένει σχετικά σταθερό και έτσι παραλαμβάνονται περισσότερα κύτταρα.

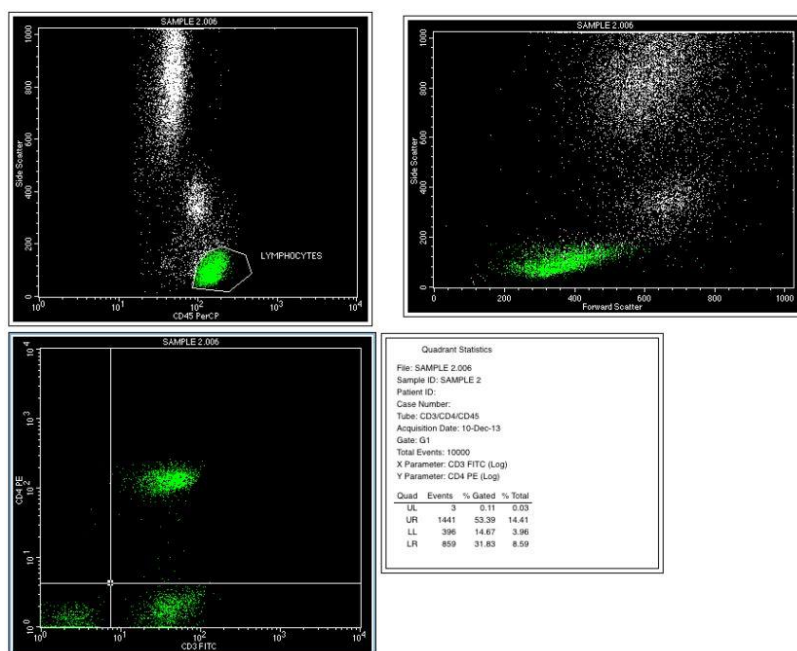
Παρόλο που η λήψη υλικού BAL είναι ουσιαστικά μία απλή διαδικασία, πρέπει να ληφθούν υπόψη ένα πλήθος τεχνικών λεπτομερειών που μπορεί τελικά να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Κατ' αρχήν το βρογχοσκόπιο εισάγεται εντός του τμηματικού ή του υποτμηματικού βρόγχου συνήθως στον δεξιό μέσο λοβό του πνεύμονα όπου αποφράσσεται ο αεραγωγός. Στη συνέχεια εγχέεται μέσω του βρογχοσκοπίου ζεστό αλατούχο διάλυμα το οποίο αναρροφάται και εγκλείεται σε κατάλληλη παγίδα. Η φύση του υγρού που παραλαμβάνεται μπορεί να επηρεαστεί από το σημείο που λαμβάνεται το υλικό, την ποσότητα του αλατούχου διαλύματος που εγχέεται, τις διαδοχικές πλύσεις με τα παραλαμβανόμενα διαλύματα καθώς και το διάστημα μεταξύ έγχυσης και αναρρόφησης. Η καλύτερη επιστροφή υλικού γίνεται από τον δεξιό μέσο λοβό του πνεύμονα ενώ μία μικρή ποσότητα BAL περιέχει επιθηλιακό υγρό από τους εγγύτερους αεραγωγούς και μεγαλύτερες ποσότητες παραλαμβάνονται από πιο απομακρυσμένους αεραγωγούς και κυψελίδες.

Σε γενικές γραμμές εγχέεται ποσότητα υγρού (NaCl 0,9%) όγκου 100-300ml σε τμηματικές δόσεις των 20-50ml και στη συνέχεια γίνεται αναρρόφηση του υγρού μέσω των ίδιων των συρίγγων ή μέσω του βρογχοσκοπίου. Το ποσό που αναρροφάται είναι συνήθως μικρότερο κατά 40-70% από το ποσό που εγχέεται αρχικά στον πνεύμονα.

5.2.2 Εργαστηριακή επεξεργασία - ανάλυση

Μετά τη λήψη του το υλικό υφίσταται επεξεργασία κατά την οποία αρχικά απομακρύνονται οι βλέννες μέσω διήθησης από γάζα εμποτισμένης με φυσιολογικό ορό. Η διαδικασία αυτή είναι απαραίτητη για δύο λόγους: Αρχικά για να μην παρεμβαίνει η βλέννα στο οπτικό πεδίο κατά τη διάρκεια της μικροσκόπησης και δευτερευόντως για να μην προκαλούνται βουλώματα τον κυτταρομετρητή ροής.

Η ανάλυση του δείγματος μπορεί να γίνει με δύο τρόπους. Ο πρώτος είναι η χρήση αμιγώς κυτταρομετρητή ροής για τη μέτρηση απόλυτου αριθμού κυττάρων αλλά και ποσοστών κυτταρικών πληθυσμών και υποπληθυσμών. Στη μέθοδο αυτή μετά την αρχική επεξεργασία του δείγματος από την παραλαβή του, γίνεται χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων που ανιχνεύουν συγκεκριμένους επιφανειακούς υποδοχείς και χρησιμοποιούνται για να διαχωρίσουν τα λευκά αιμοσφαίρια (θετικότητα στο δείκτη CD45), τα μακροφάγα από τα ουδετερόφιλα και τα ηωσινόφιλα (υψηλή ένταση φθορισμού των μακροφάγων στο δείκτη CD14) αλλά και τα ουδετερόφιλα από τα ηωσινόφιλα (θετικότητα των πρώτων στο δείκτη CD16). Από το στικτογράμμα CD45/SSC γίνεται ο διαχωρισμός των λεμφοκυττάρων και η εν συνεχεία ανάλυση των λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών μέσω των δεικτών CD19, CD3, CD4, CD8, CD16+56 για τους υποπληθυσμούς των B, των T, των βοηθητικών T, των κυτταροτοξικών T και των NK λεμφοκυττάρων αντίστοιχα [39].



Εικόνα 15: Στικτογράμματα διαχωρισμού λεμφοκυττάρων και βοηθητικών T λεμφοκυττάρων

Στη δεύτερη μέθοδο χρησιμοποιείται μικροσκοπία για τη μέτρηση του απόλυτου αριθμού κυττάρων και τον υπολογισμό των ποσοστών μακροφάγων, λεμφοκυττάρων, ηωσινοφίλων, μαστοκυττάρων και πολυμορφοπυρήνων κυττάρων και ταυτόχρονα κυτταρομετρία ροής για τη μέτρηση των υποπληθυσμών των λεμφοκυττάρων. Συγκεκριμένα λοιπόν στο μικροσκοπικό μέρος αρχικά γίνεται μέτρηση του συνολικού κυτταρικού πληθυσμού σε πλάκες Neubauer και κατόπιν ακολουθεί η

τοποθέτηση του υλικού σε αντικειμενοφόρους πλάκες μικροσκοπίου (Klinipath microscope slides). Υπάρχουν δύο τεχνικές προετοιμασίας των αντικειμενοφόρων πλακιδίων. Η πρώτη είναι η τεχνική της επίστρωσης (cell smear technique) και η δεύτερη είναι η επίστρωση μέσω κυτταροφυγοκέντρου. Στην συγκεκριμένη εργασία χρησιμοποιήθηκε η δεύτερη τεχνική κατά την οποία τοποθετείται το δείγμα σε ειδικές «παγίδες» και μεταφέρεται σε κυτταροφυγόκεντρο (Thermo Cytospin 4). Στις παγίδες αυτές χρησιμοποιούνται κατάλληλα φίλτρα μέσω των οποίων κατά την φυγοκέντρηση δημιουργείται μία κουκίδα πάνω στην αντικειμενοφόρο πλάκα όπου συγκεντρώνονται τα κύτταρα του δείγματος τα οποία και πρόκειται να παρατηρηθούν στο μικροσκόπιο.

Οι αντικειμενοφόροι μετά την κυτταροφυγόκεντρο εκτίθενται στον αέρα προκειμένου να στεγνώσουν οι κουκίδες με τα κύτταρα και στη συνέχεια υπόκεινται σε διαδικασία βαφής μέσω ειδικών χρωστικών όπως είναι η χρώση Παπανικολάου, η May Grunwald Giemsa, η Giemsa, η Toluidine Blue, η Perls, η Oil O Red και αν χρειαστεί και η PAS. Κατόπιν προστίθεται γλυκερίνη σε κάθε πλακάκι και καλύπτονται με καλυπτρίδα και έτσι είναι έτοιμα για μικροσκόπηση οπτικό μικροσκόπιο (Zeiss).



Εικόνα 16: Οπτικό μικροσκόπιο ZEISS

Μέρος του υλικού BAL μετά την διήθησή του από τη γάζα προκειμένου να κατακρατηθούν οι βλέννες, υφίσταται φυγοκέντρηση στις 1500 στροφές επί 5 λεπτά ώστε να γίνει συμπύκνωση των κυττάρων του. Κατόπιν τα συμπυκνωμένα κύτταρα υπόκεινται σε πρωτόκολλο επεξεργασίας για να αναλυθούν σε κυτταρομετρητή ροής (FACSCalibur, Becton Dickinson) όπου μετρώνται οι δείκτες CD45 για τα λεμφοκύτταρα, CD19 για τα Β-λεμφοκύτταρα, CD3 για τα Τ-λεμφοκύτταρα, CD4 για τα Τ-βοηθητικά λεμφοκύτταρα, CD8 για τα Τ-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα, CD16/56 για τα κύτταρα φυσικούς φονείς, CD1a ως διαγνωστικός δείκτης για το ηωσινόφιλο κοκκίωμα (ιστιοκύττωση X) καθώς και ο λόγος CD4/CD8. Με τον τρόπο αυτό καταρτίζεται ο ανοσοφαινότυπος κυτταρομετρίας ροής του BAL.

5.2.3 Κυτταρομετρία ροής

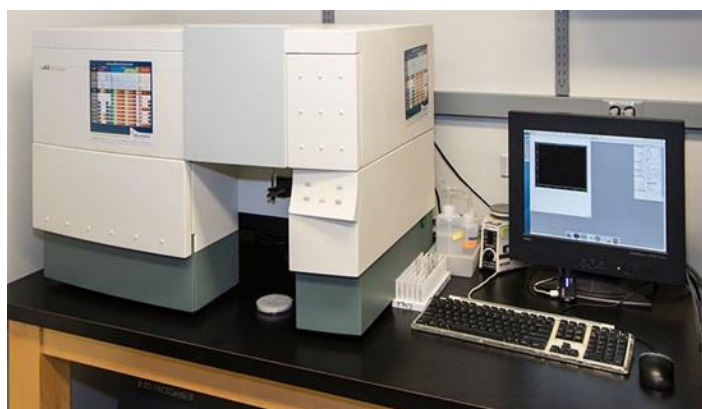
Η κυτταρομετρία ροής είναι μια τεχνολογία που μετρά ταυτόχρονα και στη συνέχεια αναλύει πολλαπλά φυσικά χαρακτηριστικά μεμονωμένων σωματιδίων, συνήθως κυττάρων, καθώς ρέουν σε μία υγρή δέσμη και διέρχονται μπροστά δέσμη λέιζερ. Οι ιδιότητες που μετρώνται περιλαμβάνουν το σχετικό μέγεθος, τη σχετική κοκκίωση ή αλλιώς εσωτερική πολυπλοκότητα και τη σχετική ένταση φθορισμού. Τα χαρακτηριστικά αυτά προσδιορίζονται με τη χρήση ενός συστήματος οπτικοηλεκτρονικής σύζευξης που καταγράφει τον τρόπο με τον οποίο το κύτταρο ή το σωματίδιο σκεδάζει το προσπίπτον φως λέιζερ και εκπέμπει φθορισμό. Ένα κυτταρόμετρο ροής αποτελείται από τρία κύρια συστήματα: το υδραυλικό, το οπτικό και το ηλεκτρονικό.

- Το υδραυλικό σύστημα μεταφέρει τα σωματίδια σε ροή προς την κυψελίδα ροής για να προσκρούσει στη δέσμη λέιζερ και να σκεδαστεί το φως.

- Το οπτικό σύστημα αποτελείται από μία πηγή λέιζερ για τον φωτισμό των σωματιδίων που περιέχονται στη δέσμη ροής του δείγματος και οπτικά φίλτρα για να κατευθύνουν τα προκύπτοντα φωτεινά σήματα στους κατάλληλους ανιχνευτές.

- Το ηλεκτρονικό σύστημα μετατρέπει τα ανιχνευόμενα φωτεινά σήματα σε ηλεκτρονικά σήματα που μπορούν να υποβληθούν σε επεξεργασία από τον υπολογιστή. Σε ορισμένα όργανα που είναι εξοπλισμένα με δυνατότητα διαλογής (κυτταροδιαχωριστές), το ηλεκτρονικό σύστημα είναι επίσης ικανό να δρομολογεί αποφάσεις διαλογής, για τη φόρτιση και την εκτροπή των σωματιδίων.

Στο κυτταρόμετρο ροής, τα σωματίδια μεταφέρονται στο σημείο πρόσκρουσης με τη δέσμη λέιζερ σε μία δέσμη ροής. Οποιοδήποτε αιωρούμενο σωματίδιο ή κύτταρο μεγέθους 0,2-150 μικρομέτρων είναι κατάλληλο για ανάλυση. Τα κύτταρα από στερεό ιστό πρέπει να απομονώνονται πριν από την ανάλυση. Το τμήμα της δέσμης ροής όπου βρίσκονται τα σωματίδια ονομάζεται πυρήνας δείγματος. Όταν τα σωματίδια περνούν μπροστά από τη δέσμη λέιζερ, σκεδάζουν το φως του λέιζερ. Τυχόν φθορίζοντα μόρια που υπάρχουν στο σωματίδιο φθορίζουν. Το σκεδαζόμενο και φθορίζον φως συλλέγεται από κατάλληλα τοποθετημένους φακούς. Ένας συνδυασμός διαχωριστών δέσμης και φίλτρων κατευθύνει το σκεδαζόμενο και φθορίζον φως στους κατάλληλους ανιχνευτές. Οι ανιχνευτές παράγουν ηλεκτρονικά σήματα ανάλογα με τα οπτικά σήματα που τους προσπίπτουν. Για κάθε σωματίδιο ή συμβάν συλλέγονται δεδομένα. Τα χαρακτηριστικά ή παράμετροι κάθε συμβάντος βασίζονται στις ιδιότητες σκέδασης και φθορισμού του φωτός του. Τα δεδομένα συλλέγονται και αποθηκεύονται στον υπολογιστή. Τα δεδομένα αυτά μπορούν να αναλυθούν για να παροχή πληροφοριών σχετικά με τους κυτταρικούς υποπληθυσμούς εντός του δείγματος[35].



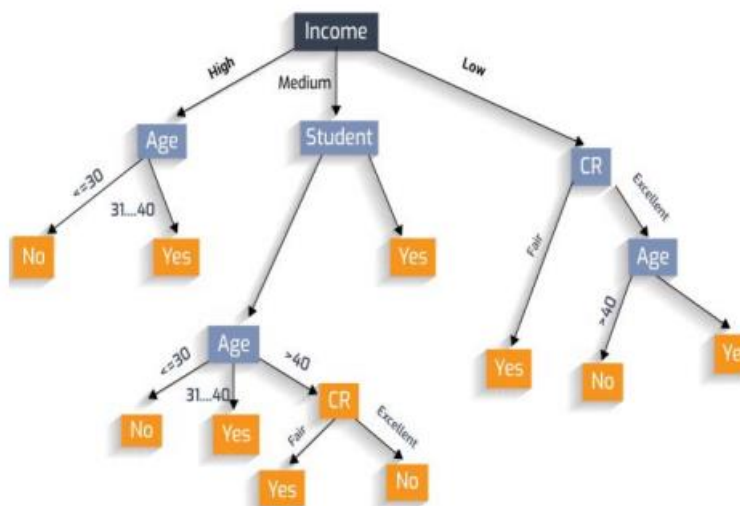
Εικόνα 17: Κυτταρομετρητής ροής FACSCalibur της εταιρείας Becton Dickinson

5.3 Περιγραφή αλγορίθμων

Οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση και επεξεργασία των δειγμάτων είναι οι εξής:

1. Decision Trees
2. k-Nearest Neighbors
3. Artificial neural networks
4. Random forest

Τα δέντρα απόφασης (*Decision Trees*) είναι διαγράμματα ροής που μοιάζουν με δέντρα. Κάθε εσωτερικός κόμβος αντιπροσωπεύει μια δοκιμή που γίνεται σε ένα χαρακτηριστικό, κάθε κλάδος αντιπροσωπεύει το τέλος της δοκιμής και η κλάση αντιπροσωπεύεται από έναν κόμβο φύλλου που είναι γνωστός και ως τερματικός κόμβος. Σε μια ομάδα δεδομένων, η διαδρομή ξεκινά από τη ρίζα και προχωράει προς τα φύλλα μέχρι να γίνει μια πρόβλεψη. Είναι απλή η μετατροπή των δέντρων απόφασης σε κανόνες ταξινόμησης. Τα δέντρα απόφασης είναι ένας ταξινομητής που λειτουργεί σαν ένα διάγραμμα ροής. Προσομοιάζει με δομή δέντρων και χρησιμοποιείται στην απεικόνιση μοντέλων συσχέτισης. Τα δέντρα απόφασης χρησιμοποιούνται για την κατηγοριοποίηση δεδομένων μέσω της ταξινόμησής τους κατά μήκος του δέντρου ξεκινώντας από τη ρίζα και καταλήγοντας σε έναν μικρό κόμβο φύλλου. Κάθε κόμβος αποτελεί σημείο επεξεργασίας μιας παραμέτρου και κάθε διακλάδωση αντιστοιχεί σε ένα από τα πιθανά οφέλη για αυτό το χαρακτηριστικό. Έτσι το αρχικό σύνολο δεδομένων που υφίσταται την επεξεργασία διαιρείται σε όλο και μικρότερα υποσύνολα και αναπτύσσεται σταδιακά. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η δημιουργία ενός δέντρου απόφασης που αποτελείται από κόμβους απόφασης και κόμβους φύλλων. Κάθε κόμβος απόφασης έχει δύο ή περισσότερες διακλαδώσεις και ο κόμβος φύλλου ενσωματώνει την τελική απόφαση [18,37].



Εικόνα 11: Εφαρμογή σε διάγραμμα ροής αλγορίθμου δέντρου απόφασης [37]

Ο αλγόριθμος C4.5 του Quinlan εφαρμόζεται από τον αλγόριθμο J48 για να δημιουργήσει ένα κλαδεμένο δέντρο απόφασης. Κάθε πτυχή της πληροφορίας χωρίζεται σε μικρά υποσύνολα για να βασιστεί σε μια απόφαση σύμφωνα με τυποποιημένα δεδομένα. Αυτή η διαδικασία διαχωρισμού τελειώνει όταν κάθε υποσύνολο ισοδυναμεί με μια κλάση. Χρησιμοποιώντας την αναμενόμενη εκτίμηση της κλάσης, ο J48 δημιουργεί έναν κόμβο απόφασης. Το δέντρο αποφάσεων που

χρησιμοποιεί ο J48 μπορεί να χειριστεί ακόμη και ποικίλα κόστη χαρακτηριστικών και χαμένες ή ελλιπείς εκτιμήσεις χαρακτηριστικών των δεδομένων [18].

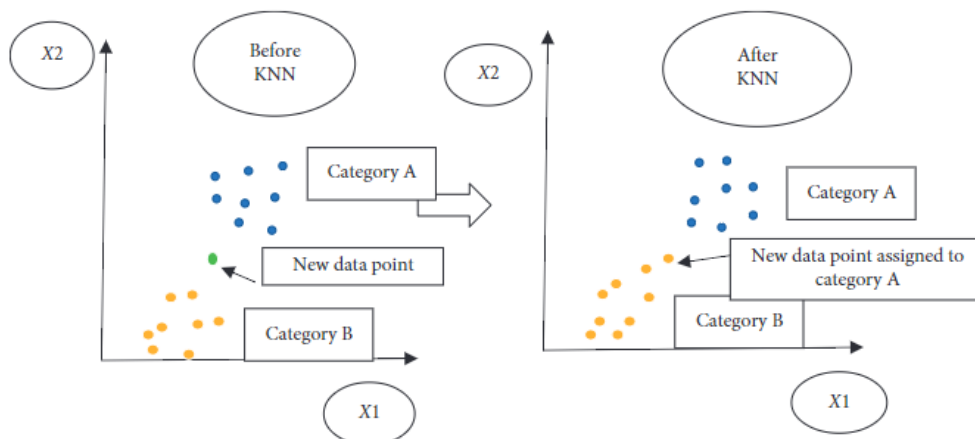
Ο αλγόριθμος k-Nearest Neighbors (KNN) είναι ένας από τους απλούστερους αλγορίθμους επιβλεπόμενης ταξινόμησης. Ο KNN αποθηκεύει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και τα ταξινομεί, με βάση την ομοιότητά τους. Αυτό συνεπάγεται ότι τα δεδομένα μπορούν να ταξινομηθούν εύκολα σε μια καλά προσαρμοσμένη ομάδα με τη χρήση του αλγορίθμου KNN καθώς προκύπτουν νέα δεδομένα. Ο KNN μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο για ταξινόμηση όσο και για παλινδρόμηση. Αναφέρεται συχνά ως αλγόριθμος τεμπέλη μαθητή επειδή δεν μαθαίνει αυτόματα από το σύνολο εκπαίδευσης αλλά αποθηκεύει το σύνολο δεδομένων και εκτελεί μια πράξη στο σύνολο δεδομένων κατά τη στιγμή της ταξινόμησης. Στο σημείο εκπαίδευσης, ο αλγόριθμος KNN αποθηκεύει μόνο το σύνολο δεδομένων και στη συνέχεια ταξινομεί το νέο σημείο δεδομένων σε μια πολύ κοντινή ομάδα που είναι πιο κοντά σε αυτό. Η εργασία του KNN βασίζεται στην επιλογή των K τιμών ώστε να μπορεί να υπολογιστεί η ευκλείδεια απόσταση για k αριθμό γειτόνων. Οι κατηγορίες δημιουργούνται με βάση την απόσταση μεταξύ των σημείων των δεδομένων. Τα πλεονεκτήματα αυτής της κατηγοριοποίησης είναι τα εξής:

- (1) Είναι πολύ απλό στην εφαρμογή
- (2) Η απόδοση θα είναι καλή αν τα δεδομένα εκπαίδευσης είναι πολλά
- (3) Δεν χρειάζεται χρόνο εκπαίδευσης

Το μειονέκτημα αυτής της κατηγοριοποίησης είναι το υψηλό κόστος υπολογισμού.

Οι προκλήσεις που αντιμετωπίζουν οι ταξινομητές είναι οι εξής:

- (1) Overfitting των δεδομένων εκπαίδευσης λόγω των λιγότερων συνόλων δεδομένων
- (2) Underfitting των δεδομένων εκπαίδευσης λόγω της εκ νέου μετακίνησης του θορύβου από τα δεδομένα
- (3) Απαιτούμενος χρόνος για την εκπαίδευση του μοντέλου [36].

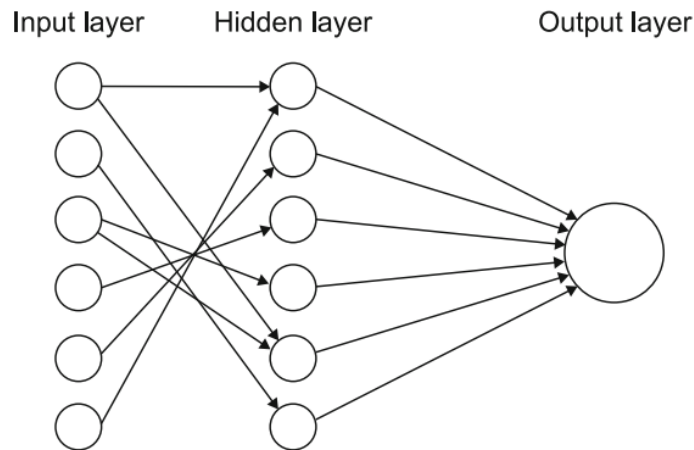


Εικόνα 12: Εφαρμογή αλγορίθμου KNN [36]

Τα μοντέλα των τεχνητών νευρωνικών δικτύων λειτουργούν με βάση τις αρχές του βιολογικού νευρικού δικτύου όπου κάθε νευρώνας συνδέεται με άλλους νευρώνες. Όπως συμβαίνει και στο νευρικό κύτταρο υπάρχουν δύο μέρη, οι δενδρίτες και ο νευρώνας. Οι δενδρίτες λειτουργούν ως δέκτες και ο νευρώνας ως πομπός των πληροφοριών. Ο πυρήνας του νευρώνα περιέχει τις πληροφορίες που πρόκειται να μεταφερθούν. Τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα αποτελούνται από ένα στρώμα εισόδου, κρυφά στρώματα και στρώμα εξόδου, ενώ οι πληροφορίες τροφοδοτούνται στο

μοντέλο μέσω του στρώματος εισόδου, υποβάλλονται σε επεξεργασία μέσω των κρυφών στρωμάτων και εξάγονται από το στρώμα εξόδου. [40]

Από τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα, χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος Multilayer Perceptron (MLP). Στον MLP οι τιμές εισόδου πολλαπλασιάζονται με τα κατάλληλα βάρη και τροφοδοτούνται στο κρυφό στρώμα, ενώ το τελευταίο μεταφέρει τις τιμές στο στρώμα εξόδου όπου πολλαπλασιάζονται με τα βάρη που αντιστοιχούν στο στρώμα εξόδου. Ο MLP χρησιμοποιεί τον αλγόριθμο οπισθοδιάδοσης για τον εντοπισμό των βαρών. Ως συνάρτηση ενεργοποίησης χρησιμοποιεί σιγμοειδή ή συνάρτηση κατωφλιού. [40]



Εικόνα 13: Βασική σχηματική απεικόνιση τεχνητού νευρικού δικτύου [40]

Ο αλγόριθμος *random forest* (τυχαία δάση) χρησιμοποιεί τόσο το bagging όσο και την τυχειότητα των χαρακτηριστικών ενός συνόλου δειγμάτων για τη δημιουργία δάσους που αποτελείται από δέντρα απόφασης και δεν σχετίζονται μεταξύ τους. Η τυχειότητα των χαρακτηριστικών, που είναι γνωστή και ως *feature bagging* οδηγεί στη δημιουργία ενός τυχαίου υποσυνόλου χαρακτηριστικών, με αποτέλεσμα να εξασφαλίζεται χαμηλή συσχέτιση μεταξύ των επιμέρους δέντρων απόφασης που αποτελούν το *Random forest*. Αυτή είναι και η βασική διαφορά μεταξύ των δέντρων απόφασης και των τυχαίων δασών. Ενώ τα δέντρα απόφασης εξετάζουν όλες τις πιθανές διακρίσεις των χαρακτηριστικών, τα τυχαία δάση επιλέγουν μόνο ένα υποσύνολό τους. Λαμβάνοντας υπόψη όλη την πιθανή μεταβλητότητα των δεδομένων, μπορούμε να μειώσουμε τον κίνδυνο υπερπροσαρμογής, μεροληψίας και συνολικής διακύμανσης, με αποτέλεσμα πιο ακριβείς προβλέψεις.

Ο *Random Forest* έχει τρεις κύριες υπερπαραμέτρους, οι οποίες ορίζονται πριν από την εκπαίδευση του αλγορίθμου. Οι υπερπαραμέτροι αυτές αφορούν το μέγεθος των κόμβων στα δέντρα απόφασης, τον αριθμό των δέντρων απόφασης αλλά και τον αριθμό των χαρακτηριστικών που χρησιμοποιούνται στην δειγματοληψία. Έτσι λοιπόν ο *Random Forest* μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην επίλυση προβλημάτων παλινδρόμησης ή ταξινόμησης.

Αποτελείται από περισσότερα απόφασης όπου κάθε δέντρο ξεχωριστά επεξεργάζεται ένα δείγμα δεδομένων που αντλείται από ένα σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης με αντικατάστασης (δείγμα *bootstrap*). Από αυτό το δείγμα εκπαίδευσης, το ένα τρίτο χρησιμοποιείται ξεχωριστά ως δεδομένα δοκιμής (δείγμα *out-of-bag*). Στη συνέχεια ένα άλλο τυχαίο σύνολο εισάγεται μέσω του *feature bagging*, προσθέτοντας έτσι μεγαλύτερη ποικιλομορφία στο σύνολο δεδομένων και μειώνοντας τη συσχέτιση μεταξύ των δέντρων απόφασης. Ανάλογα με τον τύπο του προβλήματος, ο προσδιορισμός της πρόβλεψης θα διαφέρει. Για ένα έργο ταξινόμησης, η ψήφος πλειοψηφίας - δηλαδή η συχνότερα εμφανιζόμενη μεταβλητή- θα χαρακτηρίσει την τελική κλάση. Τέλος, το

δείγμα οοb χρησιμοποιείται στη συνέχεια για διασταυρούμενη επικύρωση, ώστε τελικά να οριστικοποιηθεί η προηγούμενη πρόβλεψη.

Κεφάλαιο 6: Αποτελέσματα

6.1 Σχεδιασμός πειραμάτων

Τα δείγματα κατόπιν της κωδικοποίησής τους με αριθμούς για λόγους προστασίας προσωπικών δεδομένων υπέστησαν επεξεργασία και έγινε ανάλυση δύο πειραμάτων. Στο πρώτο πείραμα ταξινόμησης με βάση τον τύπο κυψελιδίτιδας μελετήθηκε η ταξινόμηση των δειγμάτων με βάση τον τύπο κυψελιδίτιδας στον οποίο ανήκαν και στο δεύτερο πείραμα μελετήθηκε η ταξινόμηση των δειγμάτων με βάση την τελική διάγνωσή τους. Για το σκοπό αυτό μελετήθηκαν 4 διαφορετικοί αλγόριθμοι με δύο διαφορετικές ρυθμίσεις ανά αλγόριθμο και έγινε σύγκριση τόσο των αποτελεσμάτων ανά ρύθμιση σε κάθε πείραμα όσο και μεταξύ των δύο πειραμάτων. Συγκεκριμένα σε κάθε πείραμα χρησιμοποιήθηκαν οι k-nearest neighbour για k=1 και k=7, τα δέντρα απόφασης με τον J48 για minimum number of objects 2 και 4, ο Random Forest για seed=1 και seed=4 και από τα νευρωνικά δίκτυα ο Multilayer Perceptron.

Τόσο στο πρώτο πείραμα όσο και στο δεύτερο αξιολογήθηκε η ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Από τα 722 δείγματα οι αλγόριθμοι είχαν ρυθμιστεί σε Cross Validation ίσο με 10 προκειμένου να αποφευχθεί η λήψη μη κανονικών αποτελεσμάτων.

6.1.1 Αποτελέσματα ταξινόμησης με βάση τον τύπο κυψελιδίτιδας

Αποτελέσματα του αλγορίθμου K-Nearest Neighbour

Ρυθμίσεις: k=1, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 561 (77,7008%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 161 (22,2992%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	86.8%	12.6%	86.6%
ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	59.8%	8%	62.7%
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	74.3%	13.9%	72.8%

Πίνακας Σύγκρισης			
	ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	303	16	30
ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	16	79	37
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	31	31	179

Ρυθμίσεις: k=7, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 574 (79.5014%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 148 (20.4986%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	89.1%	12.1%	87.4%
ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	64.4%	7.6%	65.4%
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	73.9%	12.1%	75.4%

Πίνακας Σύγκρισης			
	ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	311	13	25
ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	14	85	33
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	31	32	178

Αποτελέσματα του αλγορίθμου J48 από τα δέντρα απόφασης

Ρυθμίσεις: Min number obj=2, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 652 (90.3047%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 70 (9.6953%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	92.6%	5.9%	93.6%
ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	84.1%	2.9%	86.7%
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	90.5%	6.4%	87.6%

Πίνακας Σύγκρισης			
	ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	323	8	18
ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	8	111	13
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	14	9	218

Ρυθμίσεις: Min number obj=4, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 664 (91.9668%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 58 (8.0332%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	94.0%	4.6%	95.1%
ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	84.8%	2.4%	88.9%
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	92.9%	5.6%	89.2%

Πίνακας Σύγκρισης			
	ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	328	6	15
ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	8	112	12
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	9	8	224

Αποτελέσματα του αλγορίθμου Random Forest

Ρυθμίσεις: Seed = 1, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 666 (92.2438%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 56 (7.7562%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	94.0%	4.0%	95.65
ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	85.6%	2.5%	88.3%
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	93.4%	5.4%	89.6%

Πίνακας Σύγκρισης			
	ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	328	5	16
ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	9	113	10
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	6	10	225

Ρυθμίσεις: Seed = 4, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 669 (92.6593%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 53 (7.3407%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	94.3%	3.5%	96.2%
ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	86.4%	2.5%	88.4%
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	93.8%	5.2%	90.0%

Πίνακας Σύγκρισης			
	ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	329	5	15
ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	8	114	10
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	5	10	226

Αποτελέσματα του αλγορίθμου MLP από τα νευρωνικά δίκτυα

Ρυθμίσεις: Seed = 0, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 647 (89.6122%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 75 (10.3878%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	92.8%	6.4%	93.1%
ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	84.8%	4.2%	81.8%
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	87.6%	5.4%	89.0%

Πίνακας Σύγχυσης			
	ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	324	10	15
ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	9	112	11
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	15	15	211

Ρυθμίσεις: Seed = 1, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 645 (89.3352%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 77 (10.6648%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	90.8%	4.6%	94.9%
ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	84.1%	3.7%	83.5%
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	90.0%	7.9%	85.1%

Πίνακας Σύγχυσης			
	ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	317	9	23
ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	6	111	15
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	11	13	217

6.1.2 Αποτελέσματα ταξινόμησης με βάση την τελική διάγνωση

Αποτελέσματα του αλγορίθμου K-Nearest Neighbour

Ρυθμίσεις: k=1, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 319 (44.1828%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 403 (55.8172%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ASTHMA	46.1%	8.8%	42.3%
IPF	20.0%	2.3%	20.0%
IPI	18.8%	2.5%	14.3%
FUNGI INFECTION	22.0%	3.8%	25.7%
BACTERIAL INFECTION	44.9%	4.7%	50.0%
CEP	27.3%	1.7%	33.3%
AEP	59.1%	0.6%	76.5%
UIP	25.0%	1.1%	20.0%
SARCOIDOSIS	88.0%	0.6%	91.7%
DRUG INDUCED ALVEOLITIS	45.5%	13.0%	39.2%
VIRUS INFECTION	39.7%	13.4%	41.8%
BOOP	50.6%	5.6%	53.8%
NSIP	26.1%	2.9%	23.1%
TB	50.0%	1.6%	47.6%
EAK	16.7%	0.6%	20.0%

<i>Πίνακας σύγκρισης</i>															
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
a	41	6	7	4	7	7	1	6	0	2	3	0	5	0	0
b	7	4	3	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0
c	6	2	3	1	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0
d	6	1	2	9	8	0	1	0	1	4	4	1	2	2	0
e	11	1	1	9	31	0	0	0	0	5	4	0	4	3	0
f	10	1	1	0	0	6	0	0	1	0	2	0	1	0	0
g	2	1	0	0	3	2	13	0	0	0	1	0	0	0	0
h	5	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
i	0	0	0	1	1	0	2	0	44	0	0	0	0	2	0
j	2	0	4	2	3	0	0	1	0	51	34	10	2	3	0
k	3	0	0	3	3	1	0	0	0	51	56	21	2	0	1
l	0	1	0	0	0	0	0	0	0	10	26	42	1	0	3
m	4	3	0	2	3	1	0	0	0	2	2	0	6	0	0
n	0	0	0	3	2	0	0	0	2	2	1	0	0	10	0
o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	1

a = ASTHMA

b = IPF

c = IPI

d = FUNGI INFECTION

e = BACTERIAL INFECTION

f = CEP

g = AEP

h = UIP

i = SARCOIDOSIS

j = DRUG INDUCED ALVEOLITIS

k = VIRUS INFECTION

l = BOOP

m = NSIP

n = TB

o = EAK

Ρυθμίσεις: k=7, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 311 (43,0748%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 411 (56,9252%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ASTHMA	73.0%	18.6%	35.5%
IPF	0%	2.7%	0%
IPI	0%	1.0%	0%
FUNGI INFECTION	19.5%	2.1%	36.4%
BACTERIAL INFECTION	29.0%	3.7%	45.5%
CEP	9.1%	1.3%	18.2%
AEP	36.4%	0.3%	80.0%
UIP	12.5%	0.7%	16.7%
SARCOIDOSIS	88.0%	0.9%	88.0%
DRUG INDUCED ALVEOLITIS	48.2%	15.2%	36.7%
VIRUS INFECTION	40.4%	13.1%	42.9%
BOOP	51.8%	4.4%	60.6%
NSIP	4.3%	0.4%	25.0%
TB	40.0%	1.0%	53.3%
EAK	0%	0%	?

Πίνακας σύγχυσης															
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
a	65	8	2	1	4	2	0	2	0	1	3	1	0	0	0
b	14	0	0	0	2	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0
c	15	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
d	9	1	2	8	10	0	1	0	1	5	0	2	0	2	0
e	28	1	1	8	20	0	0	1	1	5	2	1	0	1	0
f	19	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
g	7	2	0	0	1	3	8	0	0	0	1	0	0	0	0
h	6	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
i	1	0	0	0	0	0	1	0	44	0	0	0	1	3	0
j	2	2	0	1	3	0	0	0	0	54	41	8	0	1	0
k	2	0	0	0	2	2	0	0	0	66	57	12	0	0	0
l	3	0	0	0	0	0	0	0	0	11	26	43	0	0	0
m	12	4	2	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
n	0	0	0	3	1	0	0	0	4	3	1	0	0	0	0
o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4	0	0	0

a = ASTHMA

b = IPF

c = IPI

d = FUNGI INFECTION

e = BACTERIAL INFECTION

f = CEP

g = AEP

h = UIP

i = SARCOIDOSIS

j = DRUG INDUCED ALVEOLITIS

k = VIRUS INFECTION

l = BOOP

m = NSIP

n = TB

o = EAK

Αποτελέσματα του αλγορίθμου J48 από τα δέντρα απόφασης

Ρυθμίσεις: Min number obj=2, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 424 (58.4488%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 300 (41.5512%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ASTHMA	67.4%	7.0%	57.7%
IPF	25.0%	2.6%	21.7%
IPI	12.5%	0.8%	25.0%
FUNGI INFECTION	46.3%	2.6%	51.4%
BACTERIAL INFECTION	56.5%	4.4%	57.4%
CEP	18.2%	2.1%	21.1%
AEP	72.7%	0.6%	80.0%
UIP	0%	1.2%	0%
SARCOIDOSIS	94.0%	10.5%	85.5%
DRUG INDUCED ALVEOLITIS	65.2%	9.1%	53.3%
VIRUS INFECTION	46.8%	3.1%	55.5%
BOOP	77.1%	1.0%	76.2%
NSIP	65.2%	1.3%	68.2%
TB	50.0%	0.1%	52.6%
EAK	33.3%	5.5%	66.7%

Πίνακας σύγκρισης															
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
a	60	6	1	0	6	8	1	2	0	1	2	0	2	0	0
b	10	5	2	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
c	7	5	2	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
d	3	1	0	19	11	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0
e	6	0	0	15	39	1	0	0	1	4	1	0	0	2	0
f	11	1	2	0	1	4	2	0	0	0	0	0	0	1	0
g	1	0	0	0	1	3	16	0	1	0	0	0	0	0	0
h	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
i	0	0	0	0	0	0	0	0	47	0	1	0	0	2	0
j	1	1	0	0	7	0	0	0	0	73	28	1	0	1	0
k	0	0	0	0	2	0	0	0	0	53	66	16	1	2	1
l	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	15	64	1	0	0
m	0	2	1	0	0	0	0	0	0	1	2	1	15	1	0
n	0	0	0	2	1	0	0	0	5	0	1	0	1	10	0
o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	2

a = ASTHMA

b = IPF

c = IPI

d = FUNGI INFECTION

e = BACTERIAL INFECTION

f = CEP

g = AEP

h = UIP

i = SARCOIDOSIS

j = DRUG INDUCED ALVEOLITIS

k = VIRUS INFECTION

l = BOOP

m = NSIP

n = TB

o = EAK

Ρυθμίσεις: Min number obj=4, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 426 (59.0028%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 296 (40.9972%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ASTHMA	70.8%	9.0%	52.5%
IPF	25.0%	1.3%	35.7%
IPI	25.0%	1.0%	36.4%
FUNGI INFECTION	51.2%	3.1%	50.0%
BACTERIAL INFECTION	47.8%	4.1%	55.0%
CEP	27.3%	1.0%	46.2%
AEP	86.4%	0.6%	82.6%
UIP	0%	0%	?
SARCOIDOSIS	94.0%	1.2%	85.5%
DRUG INDUCED ALVEOLITIS	66.1%	11.1%	52.1%
VIRUS INFECTION	42.6%	7.6%	57.7%
BOOP	80.7%	3.8%	73.6%
NSIP	69.6%	1.4%	61.5%
TB	55.0%	1.1%	57.9%
EAK	0%	0.3%	0%

Πίνακας σύγκρισης															
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
a	63	5	2	0	8	5	1	0	0	1	2	0	2	0	0
b	11	5	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
c	8	2	4	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
d	5	0	0	21	10	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0
e	10	0	0	17	33	0	0	0	2	6	0	0	0	1	0
f	10	0	2	0	0	6	2	0	0	0	0	0	1	1	0
g	2	0	0	0	0	0	19	0	1	0	0	0	0	0	0
h	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
i	0	0	0	0	0	0	0	0	47	0	0	0	0	3	0
j	2	1	0	0	6	0	0	0	0	74	26	1	0	1	1
k	1	0	0	1	1	0	0	0	0	53	60	21	1	2	1
l	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	12	67	1	0	0
m	2	0	1	2	0	0	0	0	0	1	1	0	16	0	0
n	0	0	0	0	2	0	0	0	4	0	1	0	2	11	0
o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	2	0	0	0

a = ASTHMA

b = IPF

c = IPI

d = FUNGI INFECTION

e = BACTERIAL INFECTION

f = CEP

g = AEP

h = UIP

i = SARCOIDOSIS

j = DRUG INDUCED ALVEOLITIS

k = VIRUS INFECTION

l = BOOP

m = NSIP

n = TB

o = EAK

Αποτελέσματα του αλγορίθμου Random Forest

Ρυθμίσεις: Seed = 1, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 454 (62.8809%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 268 (37.1191%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ASTHMA	77.5%	9.5%	53.5%
IPF	10.0%	0.9%	25.0%
IPI	0%	0.8%	0%
FUNGI INFECTION	29.3%	1.8%	50.0%
BACTERIAL INFECTION	65.2%	5.1%	57.7%
CEP	45.5%	0.9%	62.5%
AEP	63.6%	0.4%	82.4%
UIP	0%	0.3%	0%
SARCOIDOSIS	94.0%	0.9%	88.7%
DRUG INDUCED ALVEOLITIS	62.5%	7.5%	60.3%
VIRUS INFECTION	58.2%	8.8%	61.7%
BOOP	83.1%	3.6%	75.0%
NSIP	73.9%	1.0%	70.8%
TB	80.0%	1.0%	69.6%
EAK	16.7%	0%	100%

Πίνακας σύγχυσης															
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
a	69	2	3	1	3	4	1	1	0	0	3	0	2	0	0
b	14	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
c	12	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
d	4	0	0	12	20	0	1	0	1	0	2	0	1	0	0
e	8	0	0	8	45	0	0	0	1	4	1	0	0	2	0
f	9	0	0	0	0	10	1	0	0	0	0	0	1	1	0
g	3	0	0	0	1	2	14	0	1	0	0	1	0	0	0
h	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
i	0	0	0	0	0	0	0	0	47	0	0	0	0	3	0
j	0	0	1	1	6	0	0	0	0	70	32	1	0	1	0
k	1	0	0	1	1	0	0	0	0	36	82	19	1	0	0
l	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	11	69	1	0	0
m	2	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	17	0	0
n	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	16	0
o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2	0	0	1

a = ASTHMA

b = IPF

c = IPI

d = FUNGI INFECTION

e = BACTERIAL INFECTION

f = CEP

g = AEP

h = UIP

i = SARCOIDOSIS

j = DRUG INDUCED ALVEOLITIS

k = VIRUS INFECTION

l = BOOP

m = NSIP

n = TB

o = EAK

Ρυθμίσεις: Seed = 4, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 449 (62.1884%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 273 (37.8116%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ASTHMA	73.0%	8.2%	55.6%
IPF	5.0%	1.1%	11.1%
IPI	0%	1.1%	0%
FUNGI INFECTION	34.1%	1.8%	53.8%
BACTERIAL INFECTION	68.1%	5.4%	57.3%
CEP	40.9%	1.1%	52.9%
AEP	59.1%	0.6%	76.5%
UIP	0%	0.3%	0%
SARCOIDOSIS	94.0%	0.7%	90.4%
DRUG INDUCED ALVEOLITIS	59.8%	7.4%	59.8%
VIRUS INFECTION	58.2%	8.8%	61.7%
BOOP	84.3%	4.15	72.9%
NSIP	73.9%	1.3%	65.4%
TB	80.0%	1.15	66.7%
EAK	16.7%	0%	100%

Πίνακας σύγκρισης															
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
a	65	1	3	1	7	5	1	1	0	2	1	0	2	0	0
b	11	1	4	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0
c	11	3	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
d	5	0	0	14	18	0	0	0	1	0	2	0	1	0	0
e	6	0	0	8	47	0	1	0	1	2	1	0	0	3	0
f	6	2	1	0	0	9	2	0	0	0	0	0	1	1	0
g	4	0	0	0	1	2	13	0	1	0	0	1	0	0	0
h	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
i	0	0	0	0	0	0	0	0	47	0	0	0	0	3	0
j	0	1	0	1	6	0	0	0	0	67	36	1	0	0	0
k	0	0	0	1	0	0	0	0	0	34	82	22	1	1	0
l	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	10	70	1	0	0
m	2	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	17	0	0
n	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	0	0	0	16	0
o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2	0	0	1

a = ASTHMA

b = IPF

c = IPI

d = FUNGI INFECTION

e = BACTERIAL INFECTION

f = CEP

g = AEP

h = UIP

i = SARCOIDOSIS

j = DRUG INDUCED ALVEOLITIS

k = VIRUS INFECTION

l = BOOP

m = NSIP

n = TB

o = EAK

Αποτελέσματα του αλγορίθμου MLP από τα νευρωνικά δίκτυα

Ρυθμίσεις: Seed = 0, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 389 (53.8781%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 333 (46.1219%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ASTHMA	65.2%	6.5%	58.6%
IPF	15.0%	0.9%	33.3%
IPI	18.8%	1.7%	20.0%
FUNGI INFECTION	24.4%	3.5%	29.4%
BACTERIAL INFECTION	63.8%	6.4%	51.2%
CEP	50.0%	1.9%	45.8%
AEP	68.2%	0.95	71.4%
UIP	12.5%	0.4%	25.0%
SARCOIDOSIS	86.0%	1.25	84.3%
DRUG INDUCED ALVEOLITIS	55.4%	10.5%	49.2%
VIRUS INFECTION	36.9%	9.5%	48.6%
BOOP	73.5%	4.95	66.3%
NSIP	65.2%	1.4%	60.0%
TB	50.0%	1.9%	43.5%
EAK	16.7%	0.7%	16.7%

Πίνακας σύγχυσης															
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
a	58	3	6	4	6	6	1	1	0	0	1	0	2	0	1
b	8	3	4	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0
c	9	0	3	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
d	2	1	1	10	19	0	1	0	1	0	4	0	2	0	0
e	5	0	0	10	44	1	0	0	0	2	3	0	0	4	0
f	6	1	0	0	0	11	3	0	1	0	0	0	0	0	0
g	2	0	0	0	0	3	15	0	1	0	0	1	0	0	0
h	4	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
i	0	0	0	0	1	0	1	0	43	0	0	0	0	5	0
j	0	0	1	4	5	0	0	0	0	62	31	2	3	2	2
k	1	0	0	3	2	0	0	1	0	56	52	25	1	0	0
l	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	15	61	0	1	2
m	3	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	15	1	0
n	0	0	0	0	4	0	0	0	5	0	1	0	0	10	0
o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	3	0	0	1

a = ASTHMA

b = IPF

c = IPI

d = FUNGI INFECTION

e = BACTERIAL INFECTION

f = CEP

g = AEP

h = UIP

i = SARCOIDOSIS

j = DRUG INDUCED ALVEOLITIS

k = VIRUS INFECTION

l = BOOP

m = NSIP

n = TB

o = EAK

Ρυθμίσεις: Seed = 1, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 394 (54.5706%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 328 (45.4294%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ASTHMA	67.4%	8.7%	52.2%
IPF	5.0%	1.3%	10.0%
IPI	12.55	1.7%	14.35
FUNGI INFECTION	31.7%	1.8%	52.0%
BACTERIAL INFECTION	62.3%	5.4%	55.1%
CEP	36.4%	1.7%	40.0%
AEP	68.2%	1.3%	62.5%
UIP	0%	0.35	0%
SARCOIDOSIS	94.0%	0.75	90.4%
DRUG INDUCED ALVEOLITIS	46.4%	9.0%	48.6%
VIRUS INFECTION	46.1%	12.4%	47.4%
BOOP	74.7%	4.2%	69.7%
NSIP	60.9%	2.0%	50.0%
TB	50.0%	1.0%	58.8%
EAK	33.3%	0.3%	50.0%

Πίνακας σύγκρισης															
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
a	60	4	5	0	4	6	3	0	0	2	3	0	2	0	0
b	13	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
c	12	0	2	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
d	3	0	1	13	15	0	1	0	1	2	4	0	1	0	0
e	6	2	0	8	43	0	0	1	0	1	4	0	1	3	0
f	9	1	0	0	0	8	3	0	0	0	0	0	1	0	0
g	2	0	0	0	0	4	15	0	1	0	0	0	0	0	0
h	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
i	0	0	0	0	0	0	1	0	47	0	0	0	0	1	1
j	2	0	1	2	6	0	1	1	0	52	43	1	1	2	0
k	0	0	0	1	4	0	0	0	0	45	65	23	2	1	0
l	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	15	62	2	0	1
m	1	0	1	0	4	1	0	0	0	1	0	1	14	0	0
n	0	1	0	0	1	0	0	0	3	3	1	0	1	10	0
o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	2

a = ASTHMA

b = IPF

c = IPI

d = FUNGI INFECTION

e = BACTERIAL INFECTION

f = CEP

g = AEP

h = UIP

i = SARCOIDOSIS

j = DRUG INDUCED ALVEOLITIS

k = VIRUS INFECTION

l = BOOP

m = NSIP

n = TB

o = EAK

6.1.3 Αποτελέσματα ταξινόμησης με βάση την τελική διάγνωση με εφαρμογή επαναδειγματοληψίας (Resampling)

Μετά την τελευταία επεξεργασία των δειγμάτων παρατηρήθηκε το φαινόμενο κάποια νοσήματα να μην ταξινομούνται σωστά επειδή είχαν μικρότερη εμφάνιση στον πληθυσμό των 722 δειγμάτων. Έτσι αποφασίστηκε να γίνει ακόμα μία επεξεργασία τους με χρήση των ίδιων αλγορίθμων και παραμέτρων εφαρμόζοντας την τεχνική της επαναδειγματοληψίας (Resampling). Στη συγκεκριμένη τεχνική πραγματοποιήθηκε επαναλαμβανόμενη λήψη ενός αριθμού δειγμάτων από το αρχικό σύνολο των 722 περιστατικών προκειμένου να διαπιστωθεί η επίπτωση της συχνότερης εμφάνισης κάποιων νοσημάτων στην ορθότητα των αποτελεσμάτων.

Αποτελέσματα του αλγορίθμου K-Nearest Neighbour

Ρυθμίσεις: k=1, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 633 (80.3299%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 155 (19.6701%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ASTHMA	66.7%	2.4%	74.6%
IPF	81.1%	1.9%	68.2%
IPI	82.9%	1.7%	69.0%
FUNGI INFECTION	77.6%	1.5%	77.6%
BACTERIAL INFECTION	68.8%	1.9%	75.9%
CEP	86.8%	1.1%	80.5%
AEP	81.6%	0.1%	96.9%
UIP	100%	0.9%	81.1%
SARCOIDOSIS	94.3%	0.4%	94.3%
DRUG INDUCED ALVEOLITIS	76.1%	3.0%	76.1%
VIRUS INFECTION	73.1%	3.7%	75.2%
BOOP	86.1%	1.4%	86.1%
NSIP	82.1%	0.8%	84.2%
TB	86.5%	0.7%	86.5%
EAK	100%	0%	100%

Πίνακας σύγχυσης															
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
a	50	3	5	1	8	5	0	3	0	0	0	0	0	0	0
b	3	30	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
c	0	4	29	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
d	2	1	1	38	1	0	0	0	1	0	3	0	1	1	0
e	6	1	1	6	44	0	0	1	0	3	0	0	0	2	0
f	3	1	0	0	0	33	1	0	0	0	0	0	0	0	0
g	2	2	0	0	1	2	31	0	0	0	0	0	0	0	0
h	0	0	0	0	0	0	0	30	0	0	0	0	0	0	0
i	0	0	0	1	0	0	0	0	50	0	0	0	0	2	0
j	0	0	1	0	2	0	0	0	0	67	13	3	2	0	0
k	0	0	3	1	0	0	0	0	0	17	76	7	0	0	0
l	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	8	62	1	0	0
m	1	2	0	0	2	0	0	1	0	1	0	0	32	0	0
n	0	0	0	2	0	1	0	0	2	0	0	0	0	32	0
o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29

Ρυθμίσεις: k=7, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 411 (52.1574%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 377 (47.8426%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ASTHMA	45.3%	8.6%	35.8%
IPF	29.7%	4.9%	22.9%
IPI	42.9%	5.3%	27.3%
FUNGI INFECTION	16.3%	3.1%	25.8%
BACTERIAL INFECTION	50.0%	3.7%	54.2%
CEP	42.1%	1.5%	59.3%
AEP	65.8%	0.7%	83.3%
UIP	30.0%	3.4%	25.7%
SARCOIDOSIS	84.9%	0.5%	91.8%
DRUG INDUCED ALVEOLITIS	61.4%	7.4%	50.9%
VIRUS INFECTION	41.3%	3.7%	63.2%
BOOP	73.6%	2.1%	77.9%
NSIP	35.9%	1.9%	50.0%
TB	73.0%	2.7%	57.4%
EAK	86.2%	2.2%	59.5%

Πίνακας σύγχυσης															
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
a	34	5	10	0	9	4	0	11	0	1	0	0	1	0	0
b	10	11	7	0	1	0	0	5	0	0	0	0	3	0	0
c	4	7	15	0	1	0	1	4	0	0	0	0	3	0	0
d	4	5	2	8	10	0	3	0	0	3	3	2	4	5	0
e	13	0	4	5	32	0	0	1	1	2	3	0	0	3	0
f	13	1	6	1	0	16	0	1	0	0	0	0	0	0	0
g	3	1	1	0	2	4	25	0	0	2	0	0	0	0	0
h	5	12	3	0	0	1	0	9	0	0	0	0	0	0	0
i	0	0	0	1	0	0	0	0	45	0	0	0	1	6	0
j	1	1	1	5	1	0	0	0	0	54	14	1	2	3	5
k	3	0	1	1	0	0	0	0	0	37	43	12	0	3	4
l	0	1	0	1	0	1	1	1	0	1	5	53	0	0	8
m	5	3	5	5	2	1	0	3	0	1	0	0	14	0	0
n	0	1	0	4	1	0	0	0	3	1	0	0	0	27	0
o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	25

a = ASTHMA

b = IPF

c = IPI

d = FUNGI INFECTION

e = BACTERIAL INFECTION

f = CEP

g = AEP

h = UIP

i = SARCOIDOSIS

j = DRUG INDUCED ALVEOLITIS

k = VIRUS INFECTION

l = BOOP

m = NSIP

n = TB

o = EAK

Αποτελέσματα του αλγορίθμου J48 από τα δέντρα απόφασης

Ρυθμίσεις: Min number obj=2, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 615 (78.0457%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 173 (21.9543%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ASTHMA	68.0%	2.2%	76.1%
IPF	70.3%	1.5%	70.3%
IPI	80.0%	1.1%	77.8%
FUNGI INFECTION	69.4%	2.3%	66.7%
BACTERIAL INFECTION	67.2%	1.9%	75.4%
CEP	84.2%	1.3%	76.2%
AEP	89.5%	0.1%	97.1%
UIP	100%	0.8%	83.3%
SARCOIDOSIS	94.3%	0.4%	94.3%
DRUG INDUCED ALVEOLITIS	75.0%	3.9%	71.0%
VIRUS INFECTION	68.3%	4.2%	71.0%
BOOP	76.4%	1.4%	84.6%
NSIP	84.6%	0.8%	84.6%
TB	91.9%	1.5%	75.6%
EAK	96.6%	0.5%	87.5%

Πίνακας σύγχυσης															
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
a	51	6	5	0	4	5	0	2	0	0	0	0	2	0	0
b	6	26	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
c	2	1	28	0	0	1	0	2	0	0	1	0	0	0	0
d	2	1	0	34	8	1	0	0	1	0	0	0	0	2	0
e	5	1	0	11	43	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0
f	1	2	0	0	0	32	1	0	0	0	0	0	2	0	0
g	0	0	0	1	1	1	34	0	1	0	0	0	0	0	0
h	0	0	0	0	0	0	0	30	0	0	0	0	0	0	0
i	0	0	0	0	0	0	0	0	50	0	0	0	0	3	0
j	0	0	0	1	1	0	0	0	0	66	18	0	0	2	0
k	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	71	10	0	1	0
l	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	10	55	0	0	4
m	0	0	0	2	0	0	0	1	0	1	0	0	33	2	0
n	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	34	0
o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	28

a = ASTHMA

b = IPF

c = IPI

d = FUNGI INFECTION

e = BACTERIAL INFECTION

f = CEP

g = AEP

h = UIP

i = SARCOIDOSIS

j = DRUG INDUCED ALVEOLITIS

k = VIRUS INFECTION

l = BOOP

m = NSIP

n = TB

o = EAK

Ρυθμίσεις: Min number obj=4, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 573 (72.7157%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 215 (27.2843%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ASTHMA	58.7%	3.2%	65.7%
IPF	51.4%	2.7%	48.7%
IPI	68.6%	1.3%	70.6%
FUNGI INFECTION	61.2%	3.0%	57.7%
BACTERIAL INFECTION	60.9%	2.6%	67.2%
CEP	68.4%	1.5%	70.3%
AEP	92.1%	0.5%	89.7%
UIP	86.7%	1.3%	72.2%
SARCOIDOSIS	94.3%	0.5%	92.6%
DRUG INDUCED ALVEOLITIS	73.9%	3.6%	72.2%
VIRUS INFECTION	72.1%	3.8%	74.3%
BOOP	73.6%	1.45	84.1%
NSIP	71.8%	1.5%	71.8%
TB	89.2%	1.5%	75.0%
EAK	89.7%	1.2%	74.3%

Πίνακας σύγχυσης															
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
a	44	9	5	1	7	5	0	3	0	0	0	0	1	0	0
b	6	19	4	2	0	0	0	2	0	0	0	0	4	0	0
c	2	3	24	0	0	1	0	4	0	0	1	0	0	0	0
d	2	1	0	30	7	1	3	0	1	1	0	0	1	2	0
e	7	1	0	14	39	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
f	5	3	0	1	0	26	1	0	0	0	0	0	2	0	0
g	1	0	0	0	1	0	35	0	1	0	0	0	0	0	0
h	0	1	1	0	0	0	0	26	0	0	0	0	2	0	0
i	0	0	0	0	0	0	0	0	50	0	0	0	0	3	0
j	0	0	0	1	2	0	0	0	0	65	16	0	0	2	2
k	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	75	10	0	1	0
l	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	9	53	0	0	7
m	0	2	0	1	2	2	0	1	0	1	0	0	28	2	0
n	0	0	0	1	0	1	0	0	2	0	0	0	0	33	0
o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	26

a = ASTHMA

b = IPF

c = IPI

d = FUNGI INFECTION

e = BACTERIAL INFECTION

f = CEP

g = AEP

h = UIP

i = SARCOIDOSIS

j = DRUG INDUCED ALVEOLITIS

k = VIRUS INFECTION

l = BOOP

m = NSIP

n = TB

o = EAK

Αποτελέσματα του αλγορίθμου Random Forest

Ρυθμίσεις: Seed = 1, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 674 (85.533%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 114 (14.467%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ASTHMA	80.0%	2.0%	81.1%
IPF	83.8%	0.4%	91.2%
IPI	85.7%	1.1%	78.9%
FUNGI INFECTION	83.7%	1.6%	77.4%
BACTERIAL INFECTION	71.9%	1.5%	80.7%
CEP	89.5%	1.1%	81.0%
AEP	86.8%	0.1%	97.1%
UIP	100%	0.3%	93.8%
SARCOIDOSIS	98.1%	0.5%	92.9%
DRUG INDUCED ALVEOLITIS	84.1%	3.3%	76.3%
VIRUS INFECTION	77.9%	2.3%	83.5%
BOOP	88.9%	0.7%	92.8%
NSIP	89.7%	0.4%	92.1%
TB	91.9%	0.3%	94.4%
EAK	100%	0.3%	93.5%

Πίνακας σύγκρισης															
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
a	60	2	4	0	2	4	0	1	0	0	1	0	1	0	0
b	1	31	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
c	1	1	30	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
d	2	0	0	41	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
e	5	0	0	9	46	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0
f	2	0	0	1	0	34	1	0	0	0	0	0	0	0	0
g	2	0	0	0	1	1	33	0	1	0	0	0	0	0	0
h	0	0	0	0	0	0	0	30	0	0	0	0	0	0	0
i	0	0	0	0	0	0	0	0	52	0	0	0	0	1	0
j	0	0	0	1	1	0	0	0	0	74	10	0	0	0	2
k	0	0	0	1	0	0	0	0	0	17	81	0	0	0	0
l	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5	64	1	0	0
m	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	35	0	0
n	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	34	0
o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29

a = ASTHMA

b = IPF

c = IPI

d = FUNGI INFECTION

e = BACTERIAL INFECTION

f = CEP

g = AEP

h = UIP

i = SARCOIDOSIS

j = DRUG INDUCED ALVEOLITIS

k = VIRUS INFECTION

l = BOOP

m = NSIP

n = TB

o = EAK

Ρυθμίσεις: Seed = 4, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 674 (85.533%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 114 (14.467%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ASTHMA	80.0%	1.8%	82.2%
IPF	86.5%	0.8%	84.2%
IPI	82.9%	1.1%	78.4%
FUNGI INFECTION	81.6%	1.5%	78.4%
BACTERIAL INFECTION	73.4%	1.8%	78.3%
CEP	86.8%	0.8%	84.6%
AEP	86.8%	0.1%	97.1%
UIP	100%	0.4%	90.9%
SARCOIDOSIS	98.1%	0.5%	92.9%
DRUG INDUCED ALVEOLITIS	85.2%	3.6%	75.0%
VIRUS INFECTION	76.9%	1.9%	86.0%
BOOP	90.3%	0.6%	94.2%
NSIP	89.7%	0.4%	92.1%
TB	91.9%	0.1%	97.1%
EAK	100%	0.4%	90.6%

Πίνακας σύγχυσης															
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
a	60	3	4	1	2	3	0	1	0	0	0	0	1	0	0
b	1	32	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
c	1	2	29	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0
d	1	1	0	40	6	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
e	5	0	0	8	47	1	0	0	0	2	1	0	0	0	0
f	2	0	1	1	0	33	1	0	0	0	0	0	0	0	0
g	2	0	0	0	1	1	33	0	1	0	0	0	0	0	0
h	0	0	0	0	0	0	0	30	0	0	0	0	0	0	0
i	0	0	0	0	0	0	0	0	52	0	0	0	0	1	0
j	0	0	0	0	2	0	0	0	0	75	9	0	0	0	2
k	0	0	0	1	0	0	0	0	0	19	80	4	0	0	0
l	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	65	1	0	1
m	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	35	0	0
n	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	34	0
o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29

a = ASTHMA

b = IPF

c = IPI

d = FUNGI INFECTION

e = BACTERIAL INFECTION

f = CEP

g = AEP

h = UIP

i = SARCOIDOSIS

j = DRUG INDUCED ALVEOLITIS

k = VIRUS INFECTION

l = BOOP

m = NSIP

n = TB

o = EAK

Αποτελέσματα του αλγορίθμου MLP από τα νευρωνικά δίκτυα

Ρυθμίσεις: Seed = 0, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 520 (65.9898%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 268 (34.0102%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ASTHMA	50.7%	6.6%	44.7%
IPF	35.1%	2.5%	40.6%
IPI	51.4%	2.4%	50.0%
FUNGI INFECTION	55.1%	2.3%	61.4%
BACTERIAL INFECTION	68.8%	2.6%	69.8%
CEP	73.7%	1.3%	73.7%
AEP	86.8%	0.9%	82.5%
UIP	36.7%	2.1%	40.7%
SARCOIDOSIS	90.6%	0.7%	90.6%
DRUG INDUCED ALVEOLITIS	68.2%	4.3%	66.7%
VIRUS INFECTION	53.8%	4.1%	66.7%
BOOP	80.6%	2.8%	74.4%
NSIP	61.5%	1.7%	64.9%
TB	89.2%	1.9%	70.2%
EAK	100%	0.7%	85.3%

Πίνακας σύγκρισης															
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
a	38	5	8	2	7	4	2	7	0	0	0	0	2	0	0
b	10	13	8	0	0	0	0	3	0	0	0	0	2	1	0
c	8	3	18	1	0	0	0	4	0	0	1	0	0	0	0
d	2	1	0	27	7	2	2	0	1	0	1	1	2	3	0
e	6	2	1	8	44	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0
f	7	0	0	0	0	28	0	1	0	0	0	0	2	0	0
g	2	1	0	0	0	1	33	0	1	0	0	0	0	0	0
h	8	6	1	0	0	0	0	11	0	0	0	0	4	0	0
i	0	0	0	0	0	0	1	0	48	0	0	0	0	4	0
j	0	0	0	1	2	0	0	0	0	60	17	3	1	4	0
k	1	0	0	1	1	0	0	1	0	28	56	15	0	0	1
l	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	9	58	0	0	4
m	3	1	0	3	2	3	1	0	0	1	0	0	24	1	0
n	0	0	0	1	0	0	0	0	3	0	0	0	0	33	0
o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29

a = ASTHMA

b = IPF

c = IPI

d = FUNGI INFECTION

e = BACTERIAL INFECTION

f = CEP

g = AEP

h = UIP

i = SARCOIDOSIS

j = DRUG INDUCED ALVEOLITIS

k = VIRUS INFECTION

l = BOOP

m = NSIP

n = TB

o = EAK

Ρυθμίσεις: Seed = 1, Cross validation 10

Σωστά κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 539 (68.401%)

Λάθος κατηγοριοποιημένα δεδομένα: 249 (31.599%)

Ακρίβεια ανά κλάση			
	<i>Αληθώς θετικά</i>	<i>Ψευδώς θετικά</i>	<i>Ακρίβεια</i>
ASTHMA	58.7%	3.8%	62.0%
IPF	27.0%	2.8%	32.3%
IPI	57.1%	2.9%	47.6%
FUNGI INFECTION	40.8%	1.4%	66.7%
BACTERIAL INFECTION	67.2%	3.3%	64.2%
CEP	68.4%	2.1%	61.9%
AEP	84.2%	0.8%	84.2%
UIP	56.7%	2.1%	51.5%
SARCOIDOSIS	88.7%	0.4%	94.0%
DRUG INDUCED ALVEOLITIS	67.0%	3.6%	70.2%
VIRUS INFECTION	66.3%	3.8%	72.6%
BOOP	87.5%	2.1%	80.8%
NSIP	66.7%	2.0%	63.4%
TB	91.9%	2.1%	68.0%
EAK	100%	0.9%	80.6%

Πίνακας σύγκρισης															
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
a	44	5	7	0	3	6	2	4	0	1	0	0	3	0	0
b	7	10	10	0	1	0	0	5	0	1	0	0	3	0	0
c	4	7	20	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	0	0
d	2	1	0	20	13	2	1	1	1	0	3	0	1	3	1
e	5	2	0	7	43	1	1	0	0	2	1	0	0	2	0
f	4	0	3	0	0	26	1	0	0	0	0	1	3	0	0
g	2	0	0	0	0	4	32	0	0	0	0	0	0	0	0
h	2	4	2	0	2	0	0	17	0	0	0	0	3	0	0
i	0	0	0	0	0	0	1	0	47	0	1	0	0	4	0
j	0	1	0	1	3	0	0	1	0	59	14	2	0	5	2
k	0	0	0	2	0	0	0	0	0	18	69	12	0	1	2
l	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5	63	0	0	2
m	1	1	0	0	2	2	0	4	0	0	2	0	26	1	0
n	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	34	0
o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29

a = ASTHMA

b = IPF

c = IPI

d = FUNGI INFECTION

e = BACTERIAL INFECTION

f = CEP

g = AEP

h = UIP

i = SARCOIDOSIS

j = DRUG INDUCED ALVEOLITIS

k = VIRUS INFECTION

l = BOOP

m = NSIP

n = TB

o = EAK

6.2 Σχολιασμός Αποτελεσμάτων

Η απόδοση των δύο πειραμάτων αξιολογήθηκε ως προς την ακρίβεια (Precision) και την ορθότητά τους (Accuracy) χρησιμοποιώντας τους τύπους:

$$\text{Precision} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FP})$$

και

$$\text{Accuracy} = (\text{TP} + \text{TN}) / \text{Total}$$

Όπου TP σημαίνει True Positive (Αληθώς θετικά), TN σημαίνει True Negative (Αληθώς αρνητικά) και FP σημαίνει False Positive (Ψευδώς θετικά)

Επιπλέον αξιολογήθηκε και ο πίνακας σύγχυσης (Confusion Matrix) σε κάθε πείραμα που απεικονίζει τον αριθμό των δειγμάτων που ταξινομήθηκαν σωστά (αληθώς θετικά και αληθώς αρνητικά) και εκείνων που ταξινομήθηκαν λάθος (ψευδώς θετικά και ψευδώς αρνητικά).

Για παράδειγμα στον ακόλουθο, τυχαία επιλεγμένο πίνακα σύγχυσης που βασίστηκε σε αλγόριθμο νευρονικού δικτύου

Πίνακας Σύγχυσης			
	ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	324	10	15
ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	9	112	11
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	15	15	211

τα 324 δείγματα ήταν πολυμορφοπυρηνικού/ηωσινοφιλικού τύπου κυψελιδίτιδες και ταξινομήθηκαν σωστά. Τα 10 δείγματα ενώ ήταν πολυμορφοπυρηνικού/ηωσινοφιλικού τύπου ταξινομήθηκαν λανθασμένα ως μικτού τύπου κυψελιδίτιδες και τα 15 δείγματα ενώ ήταν πολυμορφοπυρηνικού/ηωσινοφιλικού τύπου ταξινομήθηκαν λανθασμένα ως λεμφοκυτταρικού τύπου κυψελιδίτιδες. Από τα 132 δείγματα που ταξινομήθηκαν ως μικτού τύπου κυψελιδίτιδες, τα 112 ήταν σωστά ταξινομημένα, τα 11 ταξινομήθηκαν ψευδώς ως λεμφοκυτταρικού τύπου και τα 9 ταξινομήθηκαν επίσης ψευδώς ως πολυμορφοπυρηνικού/ηωσινοφιλικού τύπου κυψελιδίτιδες. Τέλος από τα 241 δείγματα που ταξινομήθηκαν ως λεμφοκυτταρικού τύπου κυψελιδίτιδες τα 211 ταξινομήθηκαν σωστά, τα 15 ψευδώς ως πολυμορφοπυρηνικού/ηωσινοφιλικού και τα 15 ταξινομήθηκαν ψευδώς ως μικτού τύπου κυψελιδίτιδες.

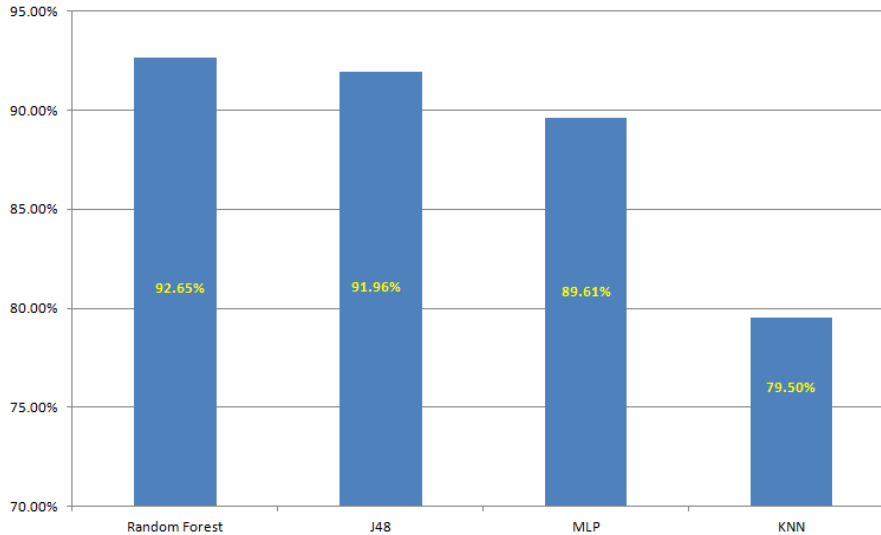
Ως προς την ακρίβεια και την ορθότητα λοιπόν, ισχύουν τα εξής:

	Precision	Accuracy
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΙΚΟΥ (ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	92.8%	89.61%
ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	84.8%	
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	87.5%	

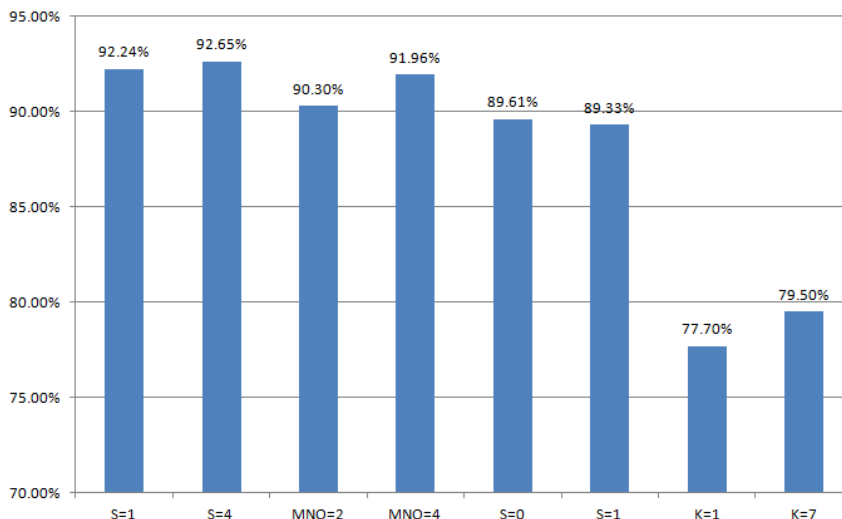
6.2.1 Σχολιασμός αποτελεσμάτων ταξινόμησης με βάση τον τύπο κυψελιδίτιδας

Ο αλγόριθμος που παρουσίασε μεγαλύτερη ορθότητα ήταν ο Random Forest με 92,65% για seed = 4 και 92,24% για seed = 1. Ακολουθούν κατά φθίνουσα σειρά ο αλγόριθμος J48 των δέντρων απόφασης με 91,96% για minimum number of Objects = 4 και 90,30% για minimum number of Objects = 2, ο MLP των νευρωνικών δικτύων με 89,61% για seed = 0 και 89,33% για seed = 1 και τέλος ο k-nearest neighbour με 79,5% για k = 7 και 77,7% για k = 1.

Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζεται η ορθότητα ανά αλγόριθμο στην ταξινόμηση των αποτελεσμάτων με βάση την τύπου κυψελιδίτιδα.



Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζεται η αντίστοιχη ορθότητα ανά αλγόριθμο στις διαφορετικές ρυθμίσεις τους.

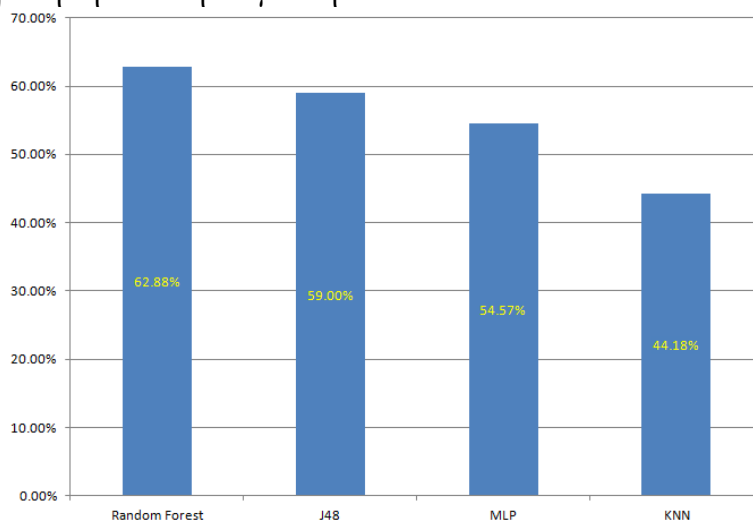


Ο λόγος αυτής της υψηλής ορθότητας να είναι ότι η ταξινόμηση των δειγμάτων σε κλάσεις πραγματοποιείται αξιοποιώντας μικρό αριθμό παραμέτρων που αλληλοεπικαλύπτονται σε ελάχιστο βαθμό. Συνεπώς η εκπαίδευση του εκάστοτε αλγορίθμου είναι πιο εύκολη και από την άλλη η ταξινόμηση των αγνώστων δειγμάτων πιο ακριβής και ορθή.

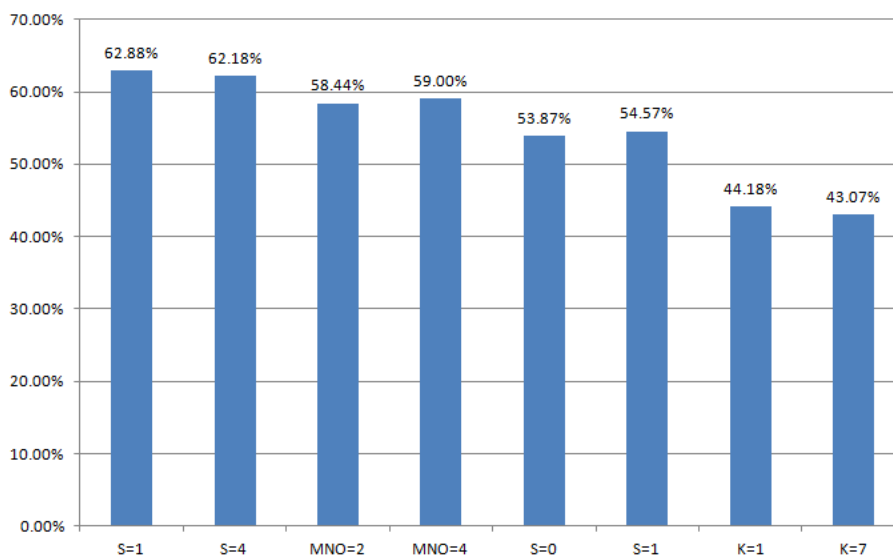
6.2.2 Σχολιασμός αποτελεσμάτων ταξινόμησης με βάση την τελική διάγνωση

Ο αλγόριθμος που παρουσίασε μεγαλύτερη ορθότητα ήταν ο Random Forest με 62,88% για seed = 1 και 62,18% για seed = 4. Ακολουθούν κατά φθίνουσα σειρά ο αλγόριθμος J48 των δέντρων απόφασης με 59,00% για minimum number of Objects = 4 και 58,44% για minimum number of Objects = 2, ο MLP των νευρωνικών δικτύων με 54,57% για seed = 1 και με 53,87% για seed = 0 και τέλος ο k-nearest neighbour με 44,18% για k = 1 και 43,07% για k = 7.

Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζεται η ορθότητα ανά αλγόριθμο στην ταξινόμηση των αποτελεσμάτων με βάση την τελική διάγνωση.



Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζεται η αντίστοιχη ορθότητα ανά αλγόριθμο στις διαφορετικές ρυθμίσεις τους.



Η τελική διάγνωση ανά περίπτωση βασίζεται στα αποτελέσματα της εργαστηριακής ανάλυσης του BAL αλλά και στην συνεκτίμηση επιπλέον εργαστηριακών εξετάσεων και της κλινικής εικόνας του ασθενούς. Για τον λόγο αυτό παρουσιάζεται μία συχνή επικάλυψη των μετρηθεισών παραμέτρων του BAL σε περιπτώσεις διαφορετικής τελικής διάγνωσης. Ωστόσο υπάρχουν παράμετροι στο BAL που συνηγορούν υπέρ μίας διάμεσης πνευμονοπάθειας και που όταν εμφανιστούν μπορούν να οδηγήσουν στην τελική διάγνωση με σχεδόν απόλυτη βεβαιότητα.

Παρατηρώντας τον πίνακα σύγχυσης από το πείραμα ταξινόμησης με βάση την τελική διάγνωση κατόπιν επεξεργασίας με τον αλγόριθμο Random Forest θα παρατηρήσουμε τα εξής:

Πίνακας σύγχυσης															
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
a	69	2	3	1	3	4	1	1	0	0	3	0	2	0	0
b	14	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
c	12	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
d	4	0	0	12	20	0	1	0	1	0	2	0	1	0	0
e	8	0	0	8	45	0	0	0	1	4	1	0	0	2	0
f	9	0	0	0	0	10	1	0	0	0	0	0	1	1	0
g	3	0	0	0	1	2	14	0	1	0	0	1	0	0	0
h	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
i	0	0	0	0	0	0	0	0	47	0	0	0	0	3	0
j	0	0	1	1	6	0	0	0	0	70	32	1	0	1	0
k	1	0	0	1	1	0	0	0	0	36	82	19	1	0	0
l	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	11	69	1	0	0
m	2	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	17	0	0
n	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	16	0
o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2	0	0	1

(a=asthma, b=IPF, c=IPI, d=Fungi Infection, e=Bacterial Infection, f=CEP, g=AEP, h=UIP, i=sarcoidosis, j=DIA, k=Virus Infection, l=BOOP, m=NSIP, n=TB, o=EAK)

Η IPF, η IPI και το άσθμα εμφανίζουν μεγάλη επικάλυψη διότι πρόκειται για νοσήματα με αυξημένους πληθυσμούς πολυμορφοπυρήνων και ηωσινοφίλων κυττάρων με πολύ μικρές διαφορές μεταξύ τους ως προς τους κυτταρικούς πληθυσμούς που εμφανίζουν σε αυξημένα ποσοστά. Για τον λόγο αυτό και τόσο η IPF όσο και η IPI κυρίως ταξινομήθηκαν ψευδώς από τον αλγόριθμο ως άσθμα.

Οι λοιμώξεις από μύκητες (d) και βακτήρια (e) επίσης εμφανίζουν επικάλυψη σε ένα βαθμό διότι αποτελούν φλεγμονές πολύ αυξημένο πληθυσμό πολυμορφοπυρήνων (ή και ηωσινοφίλων) κυττάρων.

Η χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία (f) και η οξεία ηωσινοφιλική πνευμονία (g) εμφανίζουν κοινούς πληθυσμούς κυττάρων σε ανεβασμένα επίπεδα (πολυμορφοπύρηνα και ηωσινόφιλα) αλλά επειδή στην περίπτωση της οξείας τα ποσοστά των ηωσινοφίλων είναι πολύ μεγαλύτερα από εκείνα της χρόνιας, η ταξινόμησή τους γίνεται σωστά από τον αλγόριθμο.

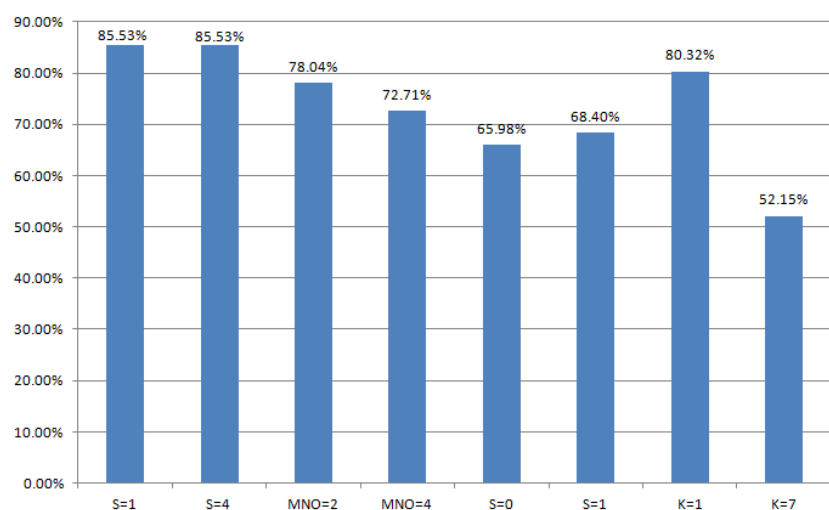
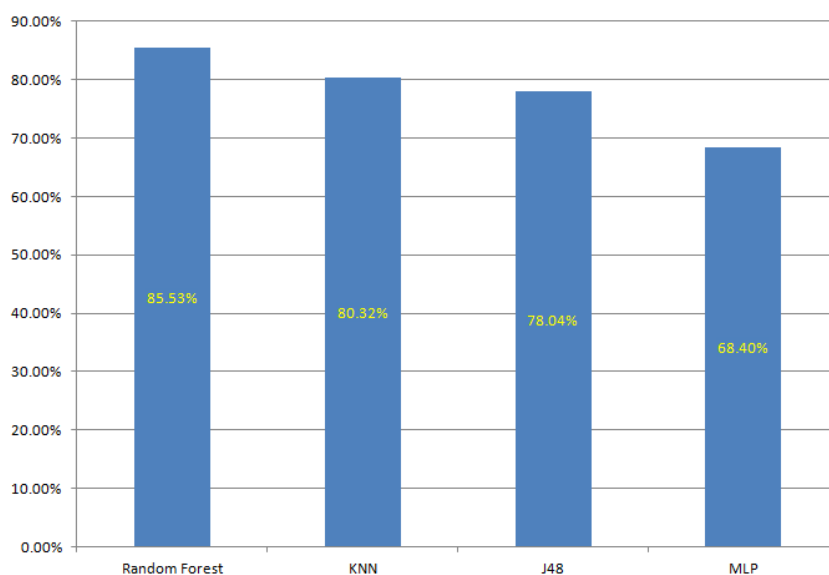
Στην περίπτωση της σαρκοείδωσης (i) η ταξινόμηση έγινε σωστά γιατί είναι χαρακτηριστική πολύ αυξημένη αναλογία CD4/CD8 και μόνο τρία δείγματα ταξινομήθηκαν ως TB (n) διότι έτυχε να παρουσιάσουν και αυτά τον αντίστοιχο λόγο (>3,5).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η ταξινόμηση μεταξύ της πνευμονίτιδας οφειλόμενης σε φάρμακα (j), της ιικής λοίμωξης (k) και της BOOP (l). Οι δύο πρώτες είναι λεμφοκυτταρικού τύπου κυψελιδίτιδες με λόγο CD4/CD8 μικρότερο του 1 κατά κανόνα. Για τον λόγο αυτό και ο μεγαλύτερος αριθμός των δειγμάτων ταξινομήθηκε σωστά. Η ύπαρξη όμως ασαφών ορίων στις τιμές του λόγου κατά περίπτωση, οδήγησε σε αρκετές λάθος ταξινομήσεις μεταξύ αυτών των δύο παθήσεων. Από την άλλη περίπτωση η BOOP που εμφανίζει αυξημένους ίδιους κυτταρικούς πληθυσμούς με τις δύο

προηγούμενες νόσους και χαμηλό λόγο CD4/CD8 ταξινομείται πιο σωστά από τις πρώτες επειδή εμφανίζει μαστοκύτταρα που στις άλλες δύο κατά κανόνα απουσιάζουν. Έτσι ο αλγόριθμος ταξινομεί την BOOP σωστότερα από τις DIA και Virus infection.

Μετά την επεξεργασία των δειγμάτων με επαναδειγματοληψία ο αλγόριθμος που παρουσίασε μεγαλύτερη ορθότητα ήταν ο Random Forest με 85,53% τόσο για seed = 1 όσο και για seed = 4. Ακολουθούν κατά φθίνουσα σειρά ο αλγόριθμος k-nearest neighbour με 80,32% για k = 1 και 52,15% για k = 7, ο J48 των δέντρων απόφασης με 78,04% για minimum number of Objects = 2 και 72,71% για minimum number of Objects = 4 και ο MLP των νευρωνικών δικτύων με 68,40% για seed = 1 και με 65,98% για seed = 0.

Στα ακόλουθα γραφήματα παρουσιάζεται η ορθότητα ανά αλγόριθμο και ανά παράμετρο σε κάθε αλγόριθμο στην ταξινόμηση των αποτελεσμάτων με βάση την τελική διάγνωση μετά την επαναδειγματοληψία.



Παρατηρείται σημαντική αύξηση της ορθότητας των αλγορίθμων γεγονός που οφείλεται στο ότι πραγματοποιήθηκε επεξεργασία σε μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων με αποτέλεσμα να είναι δυνατή

η εξαγωγή ακριβέστερων μετρήσεων όπως ακριβώς επιβεβαιώνεται και από τη μελέτη του πίνακα σύγκρισης από την ταξινόμηση των δειγμάτων με τον αλγόριθμο Random Forest που ακολουθεί:

<i>Πίνακας σύγκρισης</i>															
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
a	60	2	4	0	2	4	0	1	0	0	1	0	1	0	0
b	1	31	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
c	1	1	30	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
d	2	0	0	41	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
e	5	0	0	9	46	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0
f	2	0	0	1	0	34	1	0	0	0	0	0	0	0	0
g	2	0	0	0	1	1	33	0	1	0	0	0	0	0	0
h	0	0	0	0	0	0	0	30	0	0	0	0	0	0	0
i	0	0	0	0	0	0	0	0	52	0	0	0	0	1	0
j	0	0	0	1	1	0	0	0	0	74	10	0	0	0	2
k	0	0	0	1	0	0	0	0	0	17	81	0	0	0	0
l	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5	64	1	0	0
m	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	35	0	0
n	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	34	0
o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29

(a=asthma, b=IPF, c=IPI, d=Fungi Infection, e=Bacterial Infection, f=CEP, g=AEP, h=UIP, i=sarcoidosis, j=DIA, k=Virus Infection, l=BOOP, m=NSIP, n=TB, o=EAK)

Η IPF, η IPI και το άσθμα που δεν ταξινομήθηκαν προηγουμένως σωστά τώρα φαίνονται να έχουν διαχωριστεί πάρα πολύ μεταξύ τους παρά τα κοινά που εμφανίζουν στους κυτταρικούς πληθυσμούς που παρουσιάζουν να είναι αυξημένοι. Το ίδιο ισχύει και με τις φλεγμονές που οφείλονται σε μύκητες ή βακτήρια, με τις ιογενείς λοιμώξεις και τις φαρμακευτικής αιτίας κυψελιδίτιδες και κυρίως την UIP και την EAK που προηγουμένως είχαν ταξινομηθεί εντελώς λάθος.

Κεφάλαιο 7: Συμπεράσματα

7.1 Συμπεράσματα της Μελέτης

Στη μελέτη για τη διάγνωση χρησιμοποιήθηκαν τα ποσοστά των αναλυθέντων δειγμάτων όπως παραλήφθησαν από τη μικροσκοπηση χωρίς να λαμβάνονται υπόψη άλλες παράμετροι όπως για παράδειγμα ή θετικότητα των δειγμάτων στη χρώση Perls που υποδηλώνει εμφάνιση σιδηροφάγων μακροφάγων λόγω κυψελιδικής αιμορραγίας ως απόρροια φαρμακευτικής αγωγής ή άλλων εξωγενών ή ενδογενών παραγόντων, στη χρώση Oil O Red που υποδηλώνει εμφάνιση λιποκυττάρων λόγω αυξημένου λιποειδικού υλικού οφειλόμενου σε χρήση εισπνεομένης φαρμακευτικής αγωγής ή σε εισρόφηση ξένων υλικών. Πολλές διάμεσες πνευμονοπάθειες εμφανίζουν κοινά χαρακτηριστικά όσον αφορά τους κυτταρικούς πληθυσμούς και υποπληθυσμούς που παρουσιάζονται στο υλικό BAL. Έτσι λοιπόν στο πρώτο πείραμα τα ποσοστά ακρίβειας και ορθότητας να είναι υψηλά αφού γινόταν εξέταση ως προς την ευρύτερη κατηγορία κυψελιδίτιδας και η εκπαίδευση των λογαρίθμων να γινόταν καλύτερα με σαφώς διαχωρισμένα τα όρια από κυψελιδίτιδα σε κυψελιδίτιδα. Στο δεύτερο πείραμα ωστόσο όπου υπήρχαν πολλές αλληλοεπικαλύψεις στους κυτταρικούς πληθυσμούς στα διάμεσα νοσήματα που καταγράφηκαν στις τελικές διαγνώσεις, η ακρίβεια και η ορθότητα μειώθηκαν αφού η εκπαίδευση των αλγορίθμων ήταν δυσκολότερη κάτι που όμως διορθώθηκε μέσω της επαναδειγματοληψίας. Συνεπώς μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η ύπαρξη αρκετών δειγμάτων σε κάθε επιμέρους διάγνωση σε συνδυασμό με τη χρήση του κατάλληλου αλγορίθμου μπορεί να οδηγήσει σε ικανοποιητικού βαθμού σωστή ταξινόμηση.

Τέλος πρέπει να τονιστεί ότι στην εκπαίδευση δεν λήφθηκαν υπόψη ποιοτικοί παράμετροι όπως το μέγεθος των λεμφοκυττάρων σε περιπτώσεις αντίστοιχων κυψελιδίτιδων που είναι χαρακτηριστικό σημάδι κυτταρικής ενεργότητας καθώς επίσης και χαρακτηριστικών εικόνων στο οπτικό πεδίο του μικροσκοπίου που συνηγορούν υπέρ μίας διάγνωσης όπως για παράδειγμα η εμφάνιση του φαινομένου Rosetta που χαρακτηρίζει τη σαρκοείδωση. Είναι λοιπόν εύλογο να συμπεράνει κανείς αρχικά από την παρούσα μελέτη ότι η πληρέστερη διαγνωστική συνεισφορά του BAL βασίζεται άρρηκτα στο συνδυασμό της εκτίμησης της μικροσκοπικής εικόνας από τον κυτταρολόγο και των μετρήσεων του κυτταρομέτρου ροής και όχι μονομερώς στην απλή μέτρηση των κυτταρικών πληθυσμών αφού σε μία τέτοια περίπτωση θα αποκλείονταν σημαντικές διαγνωστικές πληροφορίες.

7.2 Μελλοντική Εργασία

Η μελέτη αυτή αποτελεί απόδειξη ότι η μηχανική μάθηση θα μπορούσε να συνεισφέρει εν καιρώ στη διάγνωση που βασίζεται στο BAL τουλάχιστον αρχικά σε πιο απλά περιστατικά. Ωστόσο σε πολλές παθολογικές καταστάσεις είναι απαραίτητη ακόμα η κρίση του κυτταρολόγου για την κατάληξη σε οριστική διάγνωση. Πιθανόν μελλοντικά να χρησιμοποιηθούν όλες οι παράμετροι που υπολογίζονται στο BAL αλλά και οι περιφερειακές εξετάσεις που συμπληρώνουν την πλήρη εικόνα του ασθενούς ώστε οι θεράποντες ιατροί να οδηγούνται σε ασφαλείς διαγνώσεις μέσω της μηχανικής μάθησης.

Βιβλιογραφία

1. Quiros, A. C., Coudray, N., Yeaton, A., Yang, X., Liu, B., Le, H., Chiriboga, L., Karimkhan, A., Narula, N., Moore, D. A., Park, C. Y., Pass, H., Moreira, A. L., Quesne, J. L., Tsirigos, A., & Yuan, K. (2024). Mapping the landscape of histomorphological cancer phenotypes using self-supervised learning on unannotated pathology slides. *Nature Communications*, *15*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48666-7>
2. Choudhury, S., Chohan, A., Dadhwal, R., Vakil, A. P., Franco, R., & Taweeseedt, P. T. (2022). Applications of artificial intelligence in common pulmonary diseases. *Artificial Intelligence in Medical Imaging*, *3*(1), 1–7. <https://doi.org/10.35711/aimi.v3.i1.1>
3. Davidson, K. R., Ha, D. M., Schwarz, M. I., & Chan, E. D. (2020). Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases. *Journal of Thoracic Disease*, *12*(9), 4991–5019. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-651>
4. Neurohr, C., & Behr, J. (2015). Changes in the current classification of IIP: A critical review. *Respirology*, *20*(5), 699–704. <https://doi.org/10.1111/resp.12553>
5. Durga, S., & Kasturi, K. (2017). Lung Disease Prediction System Using Data Mining Techniques. *Journal of Adv Research in Dynamical & Control Systems*, *9*(5), 62–66. <https://jardcs.org/backissues/abstract.php?archiveid=433>
6. Abdu, A. S., Mostafa, M. M., & Adly, A. S. (2020). Building a respiratory diseases recognition system Using Data mining techniques. *International Journal of Intelligent Systems and Applications*, *2*(1), 10–16. <https://doi.org/10.21608/fcihib.2020.107526>

7. Aykanat, M., Kılıç, Ö., Kurt, B., & Saryal, S. (2017). Classification of lung sounds using convolutional neural networks. *EURASIP Journal on Image and Video Processing*, 2017(1). <https://doi.org/10.1186/s13640-017-0213-2>
8. Ahmed, K., Abdullah-Al-Emran, A., Jesmin, T., Mukti, R. F., Rahman, M. Z., & Ahmed, F. (2013). Early detection of lung cancer risk using data mining. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(1), 595–598. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.1.595>
9. Todd, N. W., Atamas, S. P., Hines, S. E., Luzina, I. G., Shah, N. G., Britt, E. J., Ghio, A. J., & Galvin, J. R. (2022). Demystifying idiopathic interstitial pneumonia: time for more etiology-focused nomenclature in interstitial lung disease. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 16(2), 235–245. <https://doi.org/10.1080/17476348.2022.2030710>
10. Griese, M. (2022). Etiologic classification of diffuse parenchymal (Interstitial) lung diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 11(6), 1747. <https://doi.org/10.3390/jcm11061747>
11. Antoniou, K. M., Margaritopoulos, G. A., Tomassetti, S., Bonella, F., Costabel, U., & Poletti, V. (2014). Interstitial lung disease. *European Respiratory Review*, 23(131), 40–54. <https://doi.org/10.1183/09059180.00009113>
12. Rana, M., & Bhushan, M. (2022). Machine learning and deep learning approach for medical image analysis: diagnosis to detection. *Multimedia Tools and Applications*, 82(17), 26731–26769. <https://doi.org/10.1007/s11042-022-14305-w>
13. M. De Marchis, Bella, S., Cutrera, R., & Cannataro, M. (2023). *Machine learning in cystic fibrosis: narrative review*. 01(04), 178–178. <https://doi.org/10.56164/pediatrrespirj.2023.31>
14. Levin, D. L. (2018). Deep learning and the evaluation of pulmonary fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(11), 803–805. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30371-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30371-0)
15. Chest, A., Lane, L., & Liverpool L. (2000). *Current methods used for computerized respiratory sound analysis*.
16. Ben-Haim, Y., & Elad Tom-Tov. (2010). A Streaming Parallel Decision Tree Algorithm. *Journal of Machine Learning Research*, 11(28), 849–872.

17. Kumar, Y., & Sahoo, G. (2012). Analysis of Parametric & Non Parametric Classifiers for Classification Technique using WEKA. *International Journal of Information Technology and Computer Science*, 4(7), 43–49. <https://doi.org/10.5815/ijitcs.2012.07.06>
18. anaN, N. Sarav., & thri, V. Gaya. (2018). Performance and Classification Evaluation of J48 Algorithm and Kendall's Based J48 Algorithm (KNJ48). *International Journal of Computer Trends and Technology*, 59(2), 73–80. <https://doi.org/10.14445/22312803/ijctt-v59p112>
19. Raghu, G., Collard, H. R., Egan, J. J., Martinez, F. J., Behr, J., Brown, K. K., Colby, T. V., Cordier, J.-F., Flaherty, K. R., Lasky, J. A., Lynch, D. A., Ryu, J. H., Swigris, J. J., Wells, A. U., Ancochea, J., Bouros, D., Carvalho, C., Costabel, U., Ebina, M., & Hansell, D. M. (2011). An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(6), 788–824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040gl>
20. Martin, W. R., Padrid, P. A., & Cross, C. E. (1990b). Bronchoalveolar lavage. *Clinical Reviews in Allergy*, 8(2–3), 305–332. <https://doi.org/10.1007/bf02914451>
21. U. Costabel. (1998). *Atlas of Bronchoalveolar Lavage*. CRC Press.
22. D. Polyzogopoulos, Vl. Polychronopoulos. (2005). *Clinical Pneumology*. Med. Publications P.Ch. Paschalidis.
23. Veeraraghavan, S., Latsi, P. I., Wells, A. U., Pantelidis, P., Nicholson, A. G., Colby, T. V., Haslam, P. L., Renzoni, E. A., & Du Bois, R. M. (2003). BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *European Respiratory Journal*, 22(2), 239–244. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00105202>
24. Khan, A., Al-Ghanem, S., Al-Jahdali, H., & Bamefleh, H. (2008). Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: Pathogenesis, clinical features, imaging and therapy review. *Annals of Thoracic Medicine*, 3(2), 67. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.39641>
25. Schwaiblmair, M. (2012). Drug Induced Interstitial Lung Disease. *The Open Respiratory Medicine Journal*, 6(1), 63–74. <https://doi.org/10.2174/1874306401206010063>

26. Hamblin, M., Prosch, H., & Vašáková, M. (2022). Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. *European Respiratory Review*, *31*(163), 210169. <https://doi.org/10.1183/16000617.0169-2021>
27. Borie, R., Danel, C., Debray, M., Taille, C., Dombret, M., Aubier, M., Epaud, R., & Crestani, B. (2011). Pulmonary alveolar proteinosis. *European Respiratory Review*, *20*(120), 98–107. <https://doi.org/10.1183/09059180.00001311>
28. Wells, J., & Frankel, S. K. (2014). Alveolar hemorrhage. In *Springer eBooks* (pp. 155–175). https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2401-6_10
29. Radzikowska, E., & Fijolek, J. (2023). Update on cryptogenic organizing pneumonia. *Frontiers in Medicine*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1146782>
30. Hino, T., Lee, K. S., Yoo, H., Han, J., Franks, T. J., & Hatabu, H. (2021b). Interstitial lung abnormality (ILA) and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). *European Journal of Radiology Open*, *8*, 100336. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2021.100336>
31. Lamkouan, Y., Dury, S., Perotin, J. M., Picot, R., Durlach, A., Passouant, O., Sandu, S., Dewolf, M., Dumazet, A., Lebargy, F., Deslee, G., & Launois, C. (2020b). Acute severe idiopathic lymphoid interstitial pneumonia. *Medicine*, *99*(30), e21473. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000021473>
32. Quiros, A. C., Coudray, N., Yeaton, A., Yang, X., Liu, B., Le, H., Chiriboga, L., Karimkhan, A., Narula, N., Moore, D. A., Park, C. Y., Pass, H., Moreira, A. L., Quesne, J. L., Tsirigos, A., & Yuan, K. (2024c). Mapping the landscape of histomorphological cancer phenotypes using self-supervised learning on unannotated pathology slides. *Nature Communications*, *15*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48666-7>
33. Nathan, N., Griese, M., Michel, K., Carlens, J., Gilbert, C., Emiralioglu, N., Torrent-Vernetta, A., Marczak, H., Willemse, B., Delestrain, C., & Epaud, R. (2023). Diagnostic workup of childhood interstitial lung disease. *European Respiratory Review*, *32*(167), 220188. <https://doi.org/10.1183/16000617.0188-2022>

34. Yamashita, R., Nishio, M., Gian, R. K., DO, & Togashi, K. (2018). Convolutional neural networks: an overview and application in radiology. *Insights Into Imaging*, 9(4), 611–629. <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0639-9>
35. <https://www.bu.edu/flow-cytometry/files/2010/10/BD-Flow-Cytom-Learning-Guide.pdf>
36. Charbuty, B., & Abdulazeez, A. (2021). Classification Based on Decision Tree Algorithm for Machine Learning. *Journal of Applied Science and Technology Trends*, 2(01), 20–28.
37. Patil, B. M., & Burkpalli, V. C. (2021). A perspective view of cotton leaf image classification using machine learning algorithms using WEKA. *Advances in Human-Computer Interaction*, 2021, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2021/9367778>
38. De Giacomo, F., Vassallo, R., Yi, E. S., & Ryu, J. H. (2018). Acute Eosinophilic Pneumonia. Causes, Diagnosis, and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(6), 728–736. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1967ci>
39. Funda Pepedil-Tanrikulu, Sen, N., Nurhilal Buyukkurt, Cagla Sariturk, & Ilknur Kozanoglu. (2019). A Novel Simplified Combination of Monoclonal Antibodies for Flow Cytometric Analysis of Bronchoalveolar Lavage Samples. *Clinical Laboratory*, 65(09/2019). <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2019.190131>
40. Renganathan, V. (2019). Overview of artificial neural network models in the biomedical domain. *Bratislava Medical Journal*, 120(07), 536–540. https://doi.org/10.4149/bll_2019_087