



ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Αναγνώριση εξάρσεων φλεγμονών σε
ψωριασικές αρθρίτιδες μέσω Heart Rate
Variability – HRV

του

Στέφανου Μπότσαρη - 9542

Εκπόνηση διπλωματικής εργασίας για την
απόκτηση διπλώματος Ηλεκτρολόγου Μηχανικού και Μηχανικού Υπολογιστών

στην

Πολυτεχνική σχολή

Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών

Επιβλέντες: Λεόντιος Χατζηλεοντιάδης, Γεώργιος Αποστολίδης

Νοέμβριος 2025

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία διερευνά την ικανότητα αναγνώρισης εξάρσεων φλεγμονών και άλλων αλινικών μεταβλητών μέσω δεδομένων καρδιακού ρυθμού σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα.

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης αυτοάνοση νόσος που προσβάλλει τις αρθρώσεις και το δέρμα, προκαλώντας πόνο, δυσκαμψία και γενικευμένη αδιαθεσία. Κατά τις περιόδους έξαρσης, τα συμπτώματα μπορεί να είναι ιδιαίτερα έντονα, επηρεάζοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η έγκαιρη αναγνώριση ή πρόβλεψη αυτών των εξάρσεων θα μπορούσε να οδηγήσει σε αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

Η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (HRV) αποτελεί μέτρο της διακύμανσης του χρόνου μεταξύ διαδοχικών καρδιακών παλμών και αντανακλά τη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Χαμηλές τιμές HRV έχουν συσχετιστεί με φλεγμονώδεις καταστάσεις και δυσλειτουργία του οργανισμού, καθιστώντας την έναν υποσχόμενο βιοδείκτη για την παρακολούθηση χρόνιων νοσημάτων. Με τη σύγχρονη τεχνολογία φορητών συσκευών (smartwatch, δακτυλίδια) υπάρχει πλέον η δυνατότητα συνεχούς και μη επεμβατικής καταγραφής καρδιακού ρυθμού στην καθημερινότητα.

Στην παρούσα εργασία, αξιοποιούνται δεδομένα από 111 ασθενείς εντός Ευρώπης, τα οποία συλλέχθηκαν μέσω smartwatch. Τα ακατέργαστα δεδομένα καρδιακού ρυθμού υπέστησαν προεπεξεργασία με στόχο την εξαγωγή αξιόπιστων μετρικών HRV. Στη συνέχεια, εφαρμόστηκαν τεχνικές στατιστικής ανάλυσης και μηχανικής μάθησης για τη διερεύνηση τόσο της διακριτικής όσο και της προβλεπτικής ικανότητας των χαρακτηριστικών HRV ως προς τις εξάρσεις φλεγμονών, καθώς και ως προς επιπλέον αλινικές μεταβλητές της νόσου.

ARISTOTLE UNIVERSITY OF THESSALONIKI

Abstract

This thesis investigates the ability to identify inflammation flares and other clinical variables through heart rate data in patients with psoriatic arthritis.

Psoriatic arthritis is a chronic inflammatory autoimmune disease that affects the joints and skin, causing pain, stiffness, and general malaise. During flare periods, symptoms can be particularly severe, significantly impacting patients' quality of life. Early identification or prediction of these flares could lead to more effective symptom management.

Heart rate variability (HRV) is a measure of the variation in time between consecutive heartbeats and reflects the activity of the autonomic nervous system. Low HRV values have been associated with inflammatory conditions and physiological dysfunction, making it a promising biomarker for monitoring chronic diseases. With modern wearable technology (smartwatches, rings), continuous and non-invasive heart rate monitoring in daily life is now possible.

In this study, data from 111 patients across Europe were collected via smartwatch. The raw heart rate data underwent preprocessing to extract reliable HRV metrics. Subsequently, statistical analysis and machine learning techniques were applied to investigate both the discriminative and predictive ability of HRV features with respect to inflammation flares, as well as additional clinical variables of the disease.

Eυχαριστίες

Με την ολοκλήρωση αυτής της διπλωματικής, κλείνει ένα σημαντικό κεφάλαιο στη ζωή μου. Χρειάστηκε μεγάλος κόπος και αγώνας για να κλείσει, όμως είμαι σίγουρος ότι ο μελλοντικός εαυτός μου θα γυρνάει σε αυτό για να αναβιώσει τόσο ξέγνοιαστες στιγμές ευθυμίας όσο και απαιτητικές στιγμές γεμάτες ένταση. Πάνω από όλα, όμως, είμαι σίγουρος πως θα ξαναγυρνάει για να ζήσει τις απλές αλλά γεμάτες νόημα στιγμές, εκείνες που δεν επαναλαμβάνονται, εκείνες που μοιράστηκε με ανθρώπους που κέρδισε και τον κέρδισαν!

Ευχαριστώ το πανεπιστήμιο που μου έδειξε την αναφαίρετη και παντοτινή αξία της απλόχερης διάδοσης της γνώσης. Ένα θερμό ευχαριστώ στον κο Λεόντιο Χαντζήλεοντιάδη που μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με το αντικείμενο που με συναρπάζει και πάντα ήθελα. Τέλος, ένα ξεχωριστό ευχαριστώ από καρδιάς στον κο Γεώργιο Αποστολίδη, που ήταν εκεί για μένα, ένας πολύτιμος αρωγός στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής.

Είμαι ευγνώμων στους γονείς μου για την στήριξη, τους κόπους τους για μένα και για τα λόγια τους από την Πρώτη μου μέρα μέχρι και σήμερα.

Περιεχόμενα

Περίληψη	i
Abstract	ii
Ευχαριστίες	iii
Λίστα Εικόνων	vii
Λίστα Πινάκων	ix
1 Εισαγωγή	1
1.1 Ψωριασική Αρθρίτιδα	1
1.1.1 Παθογένεση	1
1.1.2 Επίδραση της Νόσου	2
1.2 Το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα	3
1.2.1 Συμπαθητικό και Παρασυμπαθητικό Σύστημα	3
1.2.2 Νευρική και Ορμονική Ρύθμιση	3
1.2.3 Σημασία της Αυτόνομης Ισορροπίας	4
1.3 Σχέση ΑΝΣ και Φλεγμονών	4
1.3.1 Μηχανισμός του Φλεγμονώδους Αντανακλαστικού	4
1.3.2 Συνεργιστική Δράση Συμπαθητικού και Παρασυμπαθητικού Συστήματος	5
1.3.3 Αυτόνομη Δυσλειτουργία στην Ψωριασική Αρθρίτιδα	6
1.3.4 Φλεγμονή και Μεταβλητότητα Καρδιακού Ρυθμού (HRV)	6
1.4 HRV: Μεταβλητότητα του Καρδιακού Ρυθμού	7
1.4.1 Χαρακτηριστικές Μετρικές HRV	8
1.4.1.1 Μετρικές Χρονικού Τομέα	8
1.4.1.2 Μετρικές Φασματικού Τομέα	9
1.4.2 Η Μεταβλητότητα Καρδιακού Ρυθμού ως Δείκτης Παρακολούθησης και Πρόβλεψης	9
1.5 Στατιστική Ανάλυση	11
1.5.1 Ελεγχος Υπόθεσης	11
1.5.1.1 Έλεγχος Mann-Whitney U	11
1.5.1.2 Έλεγχος ttest ανεξάρτητων δειγμάτων	11

1.5.2	Έλεγχος Συσχέτισης	12
1.5.2.1	Συντελεστής συσχέτισης Pearson	12
1.5.2.2	Συντελεστής συσχέτισης Spearman	13
1.6	Μηχανική Μάθηση	13
1.6.1	Ταξινόμηση	14
1.6.1.1	Logistic Regression	14
1.6.2	Παλινδρόμηση	15
1.6.2.1	Symbolic Regression με PySR	16
1.6.2.2	Random Forest Regression	16
1.6.2.3	Synthetic Minority Over-sampling Technique (SMOTE) .	17
1.7	Τι εφαρμόζεται σήμερα	18
1.7.1	Ο Ρόλος του Κυκαδικού Κύκλου	18
1.7.2	Εφαρμογή σε Φλεγμονώδεις Παθήσεις του Εντέρου	19
1.7.3	Η Ανάπτυξη του Πρωτοκόλλου FLIRT	19
1.7.4	Πιλοτική Μελέτη σε Ψωριασική Αρθρίτιδα	20
1.8	Στη συγκεκριμένη διπλωματική	21
2	Μεθοδολογία	23
2.1	Περιγραφή δεδομένων	23
2.2	Toolkits	26
2.3	Προεπεξεργασία δεδομένων	26
2.3.1	Φιλτράρισμα βάσει FLIRT rules	28
2.3.2	Διαχωρισμός καταστάσεων Low/High Heart Rate (HR) activity .	28
2.3.3	Εφαρμογή sliding window στα πρότυπα του FLIRT	31
2.4	Αναλύσεις	32
2.4.1	Δυαδικές μεταβλητές – Binary	33
2.4.1.1	Hypothesis Tests	33
2.4.1.2	Logistic Regression	34
2.4.2	Αναλογικές Μεταβλητές	35
2.4.2.1	Symbolic Regression	36
2.4.2.2	Random Forest Regression	38
3	Αποτελέσματα	41
3.1	Ιστόγραμμα HRV μετρικών στο παράθυρο 90 λεπτών	41
3.2	Collinearity	41
3.3	Αναλογικές Μεταβλητές – Regression Models	43
3.3.1	Correlations	43
3.3.1.1	DOC_PAT_BMI	43
3.3.1.2	DAPSA_Score	45
3.3.1.3	PASDAS	47
3.3.1.4	PSAID_Final_Score	49
3.3.1.5	CRP_mg_dL	51
3.3.1.6	Overall HAQ Score	53
3.3.2	Symbolic regression results	55
3.3.2.1	DOC_PAT_BMI	55
3.3.2.2	DAPSA_Score	56
3.3.2.3	PASDAS	57

3.3.2.4	PSAID_Final_Score	58
3.3.2.5	CRP_mg_dL	59
3.3.2.6	Overall HAQ Score	60
3.3.3	Random Forest	61
3.3.3.1	DOC_PAT_BMI	61
3.3.3.2	DAPSA_Score	61
3.3.3.3	PASDAS	62
3.3.3.4	PSAID_Final_Score	62
3.3.3.5	CRP_mg_dL	63
3.3.3.6	Overall HAQ Score	63
3.4	Δυαδικές Μεταβλητές – Classification Models	64
3.4.1	Hypothesis Tests	64
3.4.1.1	Gender Comparison (Male vs Female)	64
3.4.1.2	Past Smoking History (Yes vs No)	65
3.4.1.3	Doctor-Reported Flare (Yes vs No)	65
3.4.1.4	Patient-Reported Flare (Yes vs No)	66
3.4.1.5	Summary of Significant Findings	66
3.4.2	Logistic regression	67
3.4.2.1	Παρουσία έξαρσης της νόσου όπως καταγράφηκε από τον ιατρό (DOC_FLARE)	67
3.4.2.2	Αυτοαναφερόμενη έξαρση από τον ασθενή (PAT_FLARE)	71
4	Επίλογος	75
4.1	Σύνοψη	75
4.2	Περιγραφή αποτελεσμάτων	75
4.3	Περιορισμοί μελέτης	76
4.4	Μελλοντικά βήματα	76

Κατάλογος Σχημάτων

1.1	Diffusible versus neural anti-inflammatory pathways. a, Diffusible pathways. The circulation delivers inflammatory cells (monocytes and neutrophils) and cytokines to and from the inflammatory site; these responses are concentration gradient-dependent, slow and not integrated. Inflammatory products produced in the damaged tissue (TNF, IL-1, HMGB1) diffuse into the bloodstream, and anti-inflammatory hormones and cytokines (glucocorticoids, α-MSH, IL-10, spermine) diffuse into the zone. b, Neural pathways. Neural anti-inflammatory regulation of tissue macrophages is local, fast and integrated through the CNS. Acetylcholine inhibits the release of TNF from macrophages. Adrenaline and noradrenaline predominately inhibit TNF release but can, under some circumstances, stimulate TNF release. Substance P can stimulate cytokine synthesis to amplify the local inflammatory response and can also mediate pain.	2
1.2	The cholinergic anti-inflammatory pathway. Efferent activity in the vagus nerve leads to acetylcholine (ACh) release in organs of the reticuloendothelial system, including the liver, heart, spleen and gastrointestinal tract. Acetylcholine interacts with α-bungarotoxin-sensitive nicotinic receptors (ACh receptor) on tissue macrophages, which inhibit the release of TNF, IL 1, HMGB1 and other cytokines.	5
1.3	Wiring of the inflammatory reflex. Inflammatory products produced in damaged tissues activate afferent signals that are relayed to the nucleus tractus solitarius; subsequent activation of vagus efferent activity inhibits cytokine synthesis through the cholinergic anti-inflammatory pathway ('the inflammatory reflex'). Information can also be relayed to the hypothalamus and the dorsal vagal complex to stimulate the release of ACTH, thereby activating the humoral anti-inflammatory pathway. Activation of the sympathetic outflow by flight-or-fight responses or pain, or through direct signalling, can increase local concentrations of adrenaline and noradrenaline, which can suppress inflammation further.	6
2.1	Data processing pipeline	27
2.2	Χαρακτηρισμός διαστημάτων BBI ως κόκκινο (low) ή μπλε (high) δραστηριότητας με βάση το χατώφλι $0.9 \cdot HR_{avg}$ και κριτήριο συνέχειας 3 λεπτών. .	31
2.3	Pipeline της εφαρμογής κυλιόμενου παραθύρου	32
3.1	HRV metrics Histogram, window = 90m	41
3.2	Χάρτης συγγραμμικότητας (collinearity map) των HRV μετρικών Low HR activity και δεξιά -High HR activity-	42
3.3	Χάρτης συγγραμμικότητας (collinearity map) των HRV μετρικών High HR activity	42
3.4	Correlation plots BMI - HRV, Low HR activity	43
3.5	Correlation plots BMI - HRV, High HR activity	44
3.6	Correlation table BMI - HRV	44
3.7	Correlation plots DAPSA - HRV, Low HR activity	45
3.8	Correlation plots DAPSA - HRV, High HR activity	46

3.9 Correlation table DAPSA - HRV	46
3.10 Correlation plots PASDAS - HRV, Low HR activity	47
3.11 Correlation plots PASDAS - HRV, High HR activity	48
3.12 Correlation table PASDAS - HRV	48
3.13 Correlation plots PSAID - HRV, Low HR activity	49
3.14 Correlation plots PSAID - HRV, High HR activity	50
3.15 Correlation table PSAID - HRV	50
3.16 Correlation plots CRP - HRV, Low HR activity	51
3.17 Correlation plots CRP - HRV, High HR activity	52
3.18 Correlation table CRP - HRV	52
3.19 Correlation plots HAQ - HRV, Low HR activity	53
3.20 Correlation plots HAQ - HRV, High HR activity	54
3.21 Correlation table HAQ - HRV	54
3.22 DOC_PAT_BMI Symbolic Regression Predictions	55
3.23 DAPSA_Score Symbolic Regression Predictions	56
3.24 PASDAS Symbolic Regression Predictions	57
3.25 PSAID_Final_Score Symbolic Regression Predictions	58
3.26 CRP_mg_dL Symbolic Regression Predictions	59
3.27 Overall HAQ Score Symbolic Regression Predictions	60
3.28 DOC_FLARE Confusion Matrix, threshold: off, smote: off	67
3.29 DOC_FLARE Confusion Matrix, threshold: off, smote: Yes	68
3.30 DOC_FLARE Confusion Matrix, threshold: Yes, smote: No	69
3.31 DOC_FLARE Confusion Matrix, threshold: Yes, smote: Yes	70
3.32 PAT_FLARE Confusion Matrix, threshold: No, smote: No	71
3.33 PAT_FLARE Confusion Matrix, threshold: No, smote: Yes	72
3.34 PAT_FLARE Confusion Matrix, threshold: Yes, smote: No	73
3.35 PAT_FLARE Confusion Matrix, threshold: Yes, smote: Yes	74

Κατάλογος Πινάκων

1.1	Στατιστικές μετρικές χρονικού τομέα HRV [34]	8
1.2	Γεωμετρικές μέθοδοι χρονικού τομέα HRV [34]	8
1.3	Φασματικές ζώνες HRV και φυσιολογική ερμηνεία [34]	9
1.4	Κανονικοποιημένες μετρικές και λόγοι HRV [34]	9
1.5	Μεθοδολογικές προσεγγίσεις φασματικής ανάλυσης HRV [34]	10
2.1	Δεμογραπής ημερομηνίας φορ φτη φιρστ ΠΔΠΙΔ στυδψ ονορτ ατ T0 (ΠΔΠΙΔ στυδψ ονορτ 1)	24
2.2	Λινικαλ ημερομηνίας ανδ ΠΡΟς φορ φτη φιρστ ΠΔΠΙΔ στυδψ ατ T0 . .	25
2.3	Κανόνες ανίχνευσης τεχνουργημάτων IBI	28
3.1	DOC_PAT_BMI Symbolic Regression Results	55
3.2	DAPSA_Score Symbolic Regression Results	56
3.3	PASDAS Symbolic Regression Results	57
3.4	PSAID_Final_Score Symbolic Regression Results	58
3.5	CRP_mg_dL Symbolic Regression Results	59
3.6	Overall HAQ Score Symbolic Regression Results	60
3.7	DOC_PAT_BMI Random Forest Results	61
3.8	DAPSA_Score Random Forest Results	61
3.9	PASDAS Random Forest Results	62
3.10	PSAID_Final_Score Random Forest Results	62
3.11	CRP_mg_dL Random Forest Results	63
3.12	Overall HAQ Score Random Forest Results	63
3.13	HRV metrics comparison by gender. †t-test; all others Mann-Whitney U . .	64
3.14	HRV metrics comparison by past smoking history. †t-test; all others Mann- Whitney U	65
3.15	HRV metrics comparison by doctor-reported flare. All tests: Mann-Whitney U	65
3.16	HRV metrics comparison by patient-reported flare. †t-test; all others Mann-Whitney U	66
3.17	Summary of statistically significant HRV metrics per clinical variable ($p <$ 0.05).	66
3.18	DOC_FLARE Logistic Regression Results by HR Activity Level, Thre- shold: No, Smote: No	67
3.19	DOC_FLARE Logistic Regression Results by HR Activity Level, Thre- shold: No, Smote: Yes	68
3.20	DOC_FLARE Logistic Regression Results by HR Activity Level, Thre- shold: Yes, Smote: No	69

3.21	DOC_FLARE Logistic Regression Results by HR Activity Level, Threshold: Yes, Smote: Yes	70
3.22	PAT_FLARE Logistic Regression Results by HR Activity Level, Threshold: No, Smote: No	71
3.23	PAT_FLARE Logistic Regression Results by HR Activity Level, Threshold: No, Smote: Yes	72
3.24	PAT_FLARE Logistic Regression Results by HR Activity Level, Threshold: Yes, Smote: No	73
3.25	PAT_FLARE Logistic Regression Results by HR Activity Level, Threshold: Yes, Smote: Yes	74

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

1.1 Ψωριασική Αρθρίτιδα

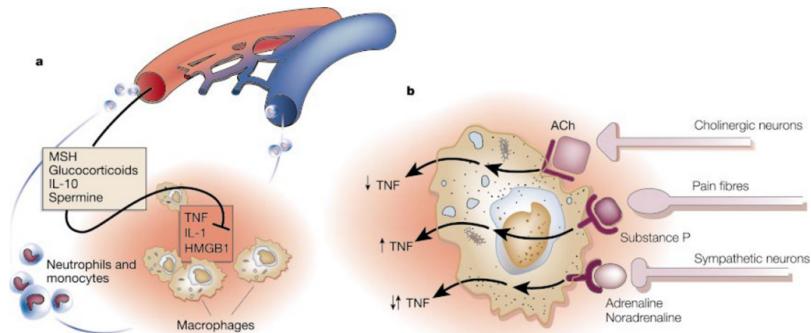
Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος που ταλανίζει ανθρώπους όλων των ηλικιών, αν και συνήθως εμφανίζεται μετά την ηλικία των 30 ετών [36]. Πρόκειται για μία αυτοάνοση αρθρίτιδα που συνδέεται με την ψωρίαση και εμφανίζεται περίπου στο 20-30% των ατόμων με ψωρίαση [25, 26]. Χαρακτηρίζεται από έντονες φλεγμονές που πλήγτουν όχι μόνο τις αρθρώσεις, αλλά και τις ενθέσεις, τους τένοντες και τη σπονδυλική στήλη.

1.1.1 Παθογένεση

Η παθογένεση της νόσου είναι πολύπλοκη, με αλληλεπίδραση γενετικής προδιάθεσης, περιβαλλοντικών παραγόντων και ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος [7]. Στο επίκεντρο της φλεγμονώδους διαδικασίας βρίσκεται ο άξονας IL-23/IL-17, που θεωρείται ο κύριος φλεγμονώδης μηχανισμός στην παθογένεση της ψωριασικής αρθρίτιδας [10].

Κρίσιμο ρόλο στην παθοφυσιολογία της ψωριασικής αρθρίτιδας διαδραματίζει ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-άλφα (TNF- α). Ο TNF- α , μια κυτοκίνη με σχετικό μοριακό βάρος 17.000, παράγεται από ενεργοποιημένα μακροφάγα σε απόκριση σε παθογόνα και άλλα βλαβερά ερεθίσματα, και είναι αναγκαίος και ικανός μεσολαβητής της τοπικής και συστηματικής φλεγμονής [38]. Οι τοπικές αυξήσεις του TNF- α προκαλούν τα κλινικά σημεία της φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της θερμότητας, του πρηξίματος, του πόνου και της ερυθρότητας.

Ο TNF- α ενισχύει και παρατείνει τη φλεγμονώδη απόκριση ενεργοποιώντας άλλα κύτταρα να απελευθερώσουν τόσο κυτοκίνες όπως η IL-1 και η HMGB1, όσο και μεσολαβητές όπως τα εικοσανοειδή, το οξείδιο του αζώτου και τα δραστικά είδη οξυγόνου, που προάγουν περαιτέρω φλεγμονή και ιστική βλάβη [38]. Στην ψωριασική αρθρίτιδα, μεσολαβητές όπως το



ΣΧΗΜΑ 1.1: Diffusible versus neural anti-inflammatory pathways. a, Diffusible pathways. The circulation delivers inflammatory cells (monocytes and neutrophils) and cytokines to and from the inflammatory site; these responses are concentration gradient-dependent, slow and not integrated. Inflammatory products produced in the damaged tissue (TNF, IL-1, HMGB1) diffuse into the bloodstream, and anti-inflammatory hormones and cytokines (glucocorticoids, a-MSH, IL-10, spermine) diffuse into the zone. b, Neural pathways. Neural anti-inflammatory regulation of tissue macrophages is local, fast and integrated through the CNS. Acetylcholine inhibits the release of TNF from macrophages. Adrenaline and noradrenaline predominately inhibit TNF release but can, under some circumstances, stimulate TNF release. Substance P can stimulate cytokine synthesis to amplify the local inflammatory response and can also mediate pain.

IFN- β , η IL-2, η IL-4, ο TNF- α , η IL-17-A και ο GM-CSF, που είναι οι κύριες φλεγμονώδεις κυτοκίνες που απελευθερώνονται από τα T κύτταρα, συμβάλλουν στη φλεγμονή του αρθρικού υμένα [10].

Η υπερέχφραση του TNF- α και του RANKL και η επίδρασή τους στους οστεοκλάστες αποτελούν σημαντικούς μηχανισμούς στην παθογένεια της διαβρωτικής ψωριασικής αρθρίτιδας [40]. Η έκφραση του RANKL ρυθμίζεται από κυτοκίνες όπως η IL-1, η IL-6 και ο TNF- α , με αποτέλεσμα η αυξημένη έκφραση να προκαλεί ενεργοποίηση οστεοκλαστών και οστική καταστροφή [10].

1.1.2 Επίδραση της Νόσου

Η νόσος είναι σε θέση να προκαλέσει ποικίλες δυσλειτουργίες στην καθημερινότητα του νοσούντα. Εάν η φλεγμονή παραμείνει ανεξέλεγκτη, μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον χόνδρο και το οστό, δυσκολία στην κίνηση των αρθρώσεων και αναπηρία, καθώς και οφθαλμικά προβλήματα και γαστρεντερικές διαταραχές. Όπως αναφέρεται στην επιστημονική βιβλιογραφία, η φλεγμονώδης απόχριση πρέπει να είναι λεπτά ρυθμισμένη και ακριβώς ελεγχόμενη, επειδή οι ανεπάρκειες ή οι υπερβολές της φλεγμονώδους απόχρισης προκαλούν νοσηρότητα και περιορίζουν το προσδόκιμο ζωής [38].

1.2 Το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα

Το νευρικό σύστημα αποτελείται από αισθητήρια συστήματα (που ανιχνεύουν την κατάσταση του σώματος και των οργάνων) και κινητικά συστήματα (που μεταδίδουν σήματα στο σώμα και τα όργανα) [38]. Ενώ το σωματικό κινητικό σύστημα ελέγχει τις εκούσιες κινήσεις, το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) ελέγχει τις σπλαχνικές λειτουργίες του σώματος και νευρώνει τους αδένες (ακούσια).

1.2.1 Συμπαθητικό και Παρασυμπαθητικό Σύστημα

Το ΑΝΣ έχει δύο κύρια τμήματα, το παρασυμπαθητικό μονοπάτι και το συμπαθητικό μονοπάτι, τα οποία δρουν είτε συνεργατικά είτε αντιθετικά για να διαμεσολαβήσουν βασικές φυσιολογικές αποκρίσεις σε πραγματικό χρόνο [38]. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα είναι υπεύθυνο για την αντίδραση "fight-or-flight" (μάχης ή φυγής), ενεργοποιώντας τον οργανισμό σε καταστάσεις στρες, κινδύνου ή πόνου. Κατά τη διάρκεια αυτής της αντίδρασης, το συμπαθητικό σύστημα αυξάνει τα επίπεδα αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης, επιταχύνει τον καρδιακό ρυθμό, διευρύνει τους βρόγχους, αυξάνει την αρτηριακή πίεση και κινητοποιεί ενεργειακές αποθήκες για να προετοιμάσει το σώμα για δράση [38].

Αντίθετα, το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, που λειτουργεί κυρίως μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου, προάγει την κατάσταση "rest-and-digest" (ανάπαυσης και πέψης), επιβραδύνοντας τον καρδιακό ρυθμό, ενισχύοντας τη γαστρεντερική κινητικότητα, προάγοντας τη χαλάρωση και την αποκατάσταση των ενεργειακών αποθεμάτων [38]. Το ΑΝΣ ελέγχει συνεχώς τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση, τον αναπνευστικό ρυθμό, τη γαστρεντερική κινητικότητα, τη θερμοκρασία του σώματος και άλλες συνεχώς μεταβαλλόμενες, απαραίτητες λειτουργίες ζωής.

1.2.2 Νευρική και Ορμονική Ρύθμιση

Το ΑΝΣ αλληλεπιδρά με τον πρωτόγονο εγκέφαλο, συμπεριλαμβανομένου του λιμβικού συστήματος (που εξυπηρετεί σημαντικές λειτουργίες μνήμης), του εγκεφαλικού στελέχους και του υποθαλάμου. Η νευρική εκροή του υποθαλάμου μεταδίδεται σε συμπαθητικούς και παρασυμπαθητικούς πυρήνες στο εγκεφαλικό στέλεχος και το νωτιαίο μυελό. Η ορμονική είσοδος ελέγχει επίσης την απελευθέρωση υποφυσιακών ορμονών, οι οποίες με τη σειρά τους ρυθμίζουν βασικές λειτουργίες των ενδοχρινικών οργάνων [38].

Οι λειτουργίες του ΑΝΣ είναι συνήθως υποσυνείδητες, αλλά ουσιαστικές βασικές αυτόνομες λειτουργίες μπορούν να τεθούν υπό συνειδητό έλεγχο από σήματα που προέρχονται από τον ανώτερο εγκέφαλο (φλοιός του εγκεφάλου). Για παράδειγμα, τα άτομα μπορούν να

εκπαιδευτούν μέσω βιοανάδρασης να μειώσουν τον καρδιακό τους ρυθμό αυξάνοντας την παρασυμπαθητική εκροή [38].

1.2.3 Σημασία της Αυτόνομης Ισορροπίας

Η ισορροπία μεταξύ της συμπαθητικής και παρασυμπαθητικής δραστηριότητας είναι κρίσιμη για τη διατήρηση της ομοιόστασης και της υγείας. Τα δύο συστήματα λειτουργούν σαν ένας μηχανισμός "γκαζιού-φρένου": το συμπαθητικό σύστημα δρα ως το "γκάζι" που επιταχύνει και ενεργοποιεί τον οργανισμό σε καταστάσεις στρες και δράσης, ενώ το παρασυμπαθητικό σύστημα λειτουργεί ως το "φρένο" που επιβραδύνει και προάγει την ανάπausη και την αποκατάσταση. Διαταραχές σε αυτήν την ισορροπία έχουν συνδεθεί με πολλές παθολογικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών νοσημάτων, μεταβολικών διαταραχών και χρόνιων φλεγμονώδων νόσων.

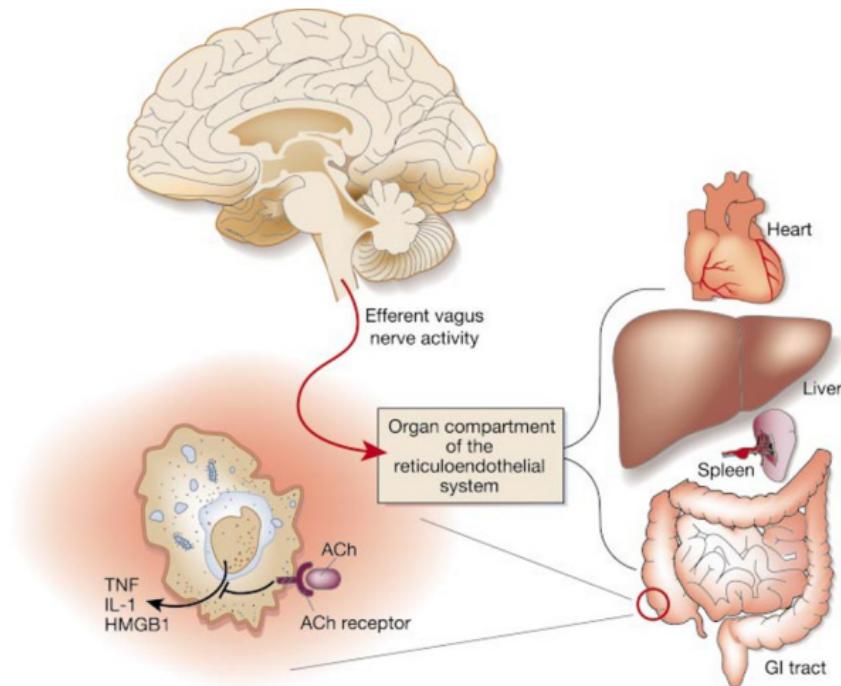
1.3 Σχέση ANS και Φλεγμονών

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονής μέσω του λεγόμενου "inflammatory reflex" (φλεγμονώδους αντανακλαστικού) [38].

1.3.1 Μηχανισμός του Φλεγμονώδους Αντανακλαστικού

Ο φλεγμονώδης αντανακλαστικός λειτουργεί ως εξής: Κατά τη διάρκεια μιας φλεγμονώδους απόκρισης, ενεργοποιημένα μαχροφάγα στους βλαβερούς ιστούς παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως ο TNF-α, η IL-1 και η IL-6 [38]. Αυτά τα φλεγμονώδη προϊόντα ενεργοποιούν προσαγωγικές νευρικές ίνες που ανερχόνται στο πνευμονογαστρικό νεύρο και μεταδίδουν σήματα που συνάπτονται στον πυρήνα της ερημικής οδού (nucleus tractus solitarius) στον εγκέφαλο. Ως απάντηση, αυξημένα απαγωγικά σήματα στο πνευμονογαστρικό νεύρο οδηγούν στην απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στα περιφερικά όργανα, η οποία καταστέλλει την περιφερική απελευθέρωση κυτοκινών από τα μαχροφάγα μέσω νικοτινικών υποδοχέων και του χολινεργικού αντι-φλεγμονώδους μονοπατιού [4, 38]. Με αυτόν τον τρόπο, το νευρικό σύστημα λειτουργεί ως ένας ταχύς, αντανακλαστικός μηχανισμός ελέγχου της φλεγμονής.

Το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, κυρίως μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου, ασκεί ισχυρή αντι-φλεγμονώδη δράση. Η πειραματική ενεργοποίηση του χολινεργικού αντι-φλεγμονώδους μονοπατιού μέσω άμεσης ηλεκτρικής διέγερσης του εκφερούς πνευμονογαστρικού νεύρου αναστέλλει τη σύνθεση του TNF-α στο ήπαρ, τον σπλήνα και την καρδιά, και μειώνει τις συγκεντρώσεις TNF-α στον ορό κατά τη διάρκεια της ενδοτοξιναιμίας [4]. Ο μοριακός σύνδεσμος μεταξύ του χολινεργικού νευρικού συστήματος και του έμφυτου



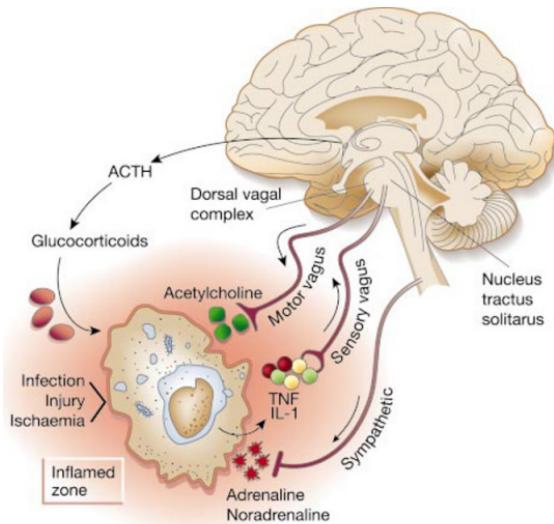
ΣΧΗΜΑ 1.2: The cholinergic anti-inflammatory pathway. Efferent activity in the vagus nerve leads to acetylcholine (ACh) release in organs of the reticuloendothelial system, including the liver, heart, spleen and gastrointestinal tract. Acetylcholine interacts with α -bungarotoxin-sensitive nicotinic receptors (ACh receptor) on tissue macrophages, which inhibit the release of TNF, IL 1, HMGB1 and other cytokines.

ανοσοποιητικού συστήματος είναι ένας νικοτινικός, ευάσθητος στην α -βουγγαροτοξίνη υποδοχέας ακετυλοχολίνης των μακροφάγων, με την έκθεση σε ακετυλοχολίνη να αναστέλλει την απελευθέρωση TNF- α , IL-1 και IL-18 [4].

1.3.2 Συνεργιστική Δράση Συμπαθητικού και Παρασυμπαθητικού Συστήματος

Παράλληλα, και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα συμβάλλει στην αντι-φλεγμονώδη απόκριση. Ο πόνος και το στρες μπορούν να ενεργοποιήσουν τις αποκρίσεις "fight-or-flight" (μάχης ή φυγής), με την επακόλουθη αύξηση της αδρεναλίνης και της νοραδρεναλίνης να αναστέλλει επίσης την ενεργοποίηση των μακροφάγων και να καταστέλλει τη σύνθεση TNF- α και άλλων κυτοκινών [38]. Η υψηλή συμπαθητική δραστηριότητα και οι επακόλουθες αυξήσεις στις κατεχολαμίνες διεγέρουν την εξαρτώμενη από τον β -αδρενεργικό υποδοχέα απελευθέρωση IL-10, μιας ισχυρής αντι-φλεγμονώδους κυτοκίνης, από τα μονοκύτταρα [39].

Η κλασική διδασκαλία τονίζει ότι οι δράσεις του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος είναι συνήθως αντίθετες. Ωστόσο, σε πολλές καταστάσεις τα δύο συστήματα λειτουργούν συνεργιστικά. Για παράδειγμα, ο ταυτόχρονος ερεθισμός τόσο των συμπαθητικών όσο και των πνευμονογαστρικών νεύρων παράγει μεγαλύτερη αύξηση



ΣΧΗΜΑ 1.3: Wiring of the inflammatory reflex. Inflammatory products produced in damaged tissues activate afferent signals that are relayed to the nucleus tractus solitarius; subsequent activation of vagus efferent activity inhibits cytokine synthesis through the cholinergic anti-inflammatory pathway ('the inflammatory reflex'). Information can also be relayed to the hypothalamus and the dorsal vagal complex to stimulate the release of ACTH, thereby activating the humoral anti-inflammatory pathway. Activation of the sympathetic outflow by flight-or-fight responses or pain, or through direct signalling, can increase local concentrations of adrenaline and noradrenaline, which can suppress inflammation further.

της καρδιακής δραστηριότητας από ότι ο μεμονωμένος ερευθισμός οποιουδήποτε νεύρου [20]. Η ενεργοποίηση των συμπαθητικών αποχρίσεων διεγείρει επίσης αυξημένη εκροή του πνευμονογαστρικού νεύρου. Η συνδυασμένη δράση αυτών των νευρικών συστημάτων είναι σημαντικά αντι-φλεγμονώδης και είναι τοποθετημένη ανατομικά ώστε να περιορίζει την τοπική φλεγμονή αποτρέποντας τη διαρροή δυνητικά θανατηφόρων τοξινών στην κυκλοφορία μέσω τόσο τοπικών (νευρικών) όσο και συστηματικών (ουμορικών) αντι-φλεγμονώδών μηχανισμών [38].

1.3.3 Αυτόνομη Δυσλειτουργία στην Ψωριασική Αρθρίτιδα

Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (αυτόνομη δυσλειτουργία) έχει αναδειχθεί ως σημαντική επιπλοκή στην ψωριασική αρθρίτιδα. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι το 50% των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα παρουσιάζουν καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια, με την παρασυμπαθητική δυσλειτουργία να είναι πιο έντονη από τη συμπαθητική [32].

1.3.4 Φλεγμονή και Μεταβλητότητα Καρδιακού Ρυθμού (HRV)

Οι ασθενείς εμφανίζουν σημαντικά μειωμένη μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού (HRV) σε σύγκριση με υγιή άτομα, με τις παραμέτρους HRV να συσχετίζονται άμεσα με τη διάρκεια της

νόσου, τους δείκτες δραστηριότητας της νόσου, την ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων και τα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτείνης [13, 32].

Αυτή η διαταραχμένη αυτόνομη ρύθμιση πιθανώς σχετίζεται με την παρουσία συστηματικής φλεγμονής και συμβάλλει στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου που χαρακτηρίζει τη νόσο [13, 14]. Η μειωμένη λειτουργία του πνευμονογαστρικού νεύρου και του χολινεργικού αντι-φλεγμονώδους μονοπατιού μπορεί να οδηγεί σε ανεπαρκή καταστολή της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών, συμβάλλοντας στη διαιώνιση της χρόνιας φλεγμονής που χαρακτηρίζει την ψωριασική αρθρίτιδα.

1.4 HRV: Μεταβλητότητα του Καρδιακού Ρυθμού

Θα ήταν υπερβολικά χρήσιμο, λοιπόν, αν μπορούσαμε, με κάποια τεχνολογία, να παρακολουθήσουμε την πορεία των φλεγμονών και ειδικά τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος στα άτομα με ψωριασική αρθρίτιδα, ώστε να αξιολογήσουμε την κλινική εικόνα, αν όχι και να την προβλέψουμε.

Η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (Heart Rate Variability - HRV) προσφέρει έναν μη επεμβατικό και εύκολα προσβάσιμο τρόπο αξιολόγησης της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η HRV έχει καθιερωθεί ως σημαντικός δείκτης της νευροκαρδιακής λειτουργίας και της αυτόνομης ρύθμισης [34]. Το ΑΝΣ ελέγχει συνεχώς τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση, τον αναπνευστικό ρυθμό, τη γαστρεντερική κινητικότητα, τη θερμοκρασία του σώματος και άλλες συνεχώς μεταβαλλόμενες, απαραίτητες λειτουργίες ζωής [38].

Η HRV αντανακλά τη φυσιολογική διακύμανση του χρονικού διαστήματος μεταξύ διαδοχικών καρδιακών παλμών και θεωρείται δείκτης της ισορροπίας μεταξύ της συμπαθητικής και παρασυμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας στην καρδιά [34]. Οι μετρήσεις της HRV μπορούν να πραγματοποιηθούν με διάφορες μεθόδους, συμπεριλαμβανομένων των μετρήσεων στο πεδίο του χρόνου (π.χ. SDNN, RMSSD) και των μετρήσεων στο πεδίο της συχνότητας (π.χ. συχνότητες χαμηλής και υψηλής ζώνης), οι οποίες αντανακλούν διαφορετικές πτυχές της αυτόνομης ρύθμισης [34].

1.4.1 Χαρακτηριστικές Μετρικές HRV

Οι μετρήσεις της HRV κατηγοριοποιούνται σε δύο κύριες κατηγορίες: μετρικές χρονικού τομέα και μετρικές φασματικού τομέα [34].

1.4.1.1 Μετρικές Χρονικού Τομέα

Στατιστικές Μετρικές:

Μετρική	Περιγραφή
SDNN	Τυπική απόκλιση όλων των NN intervals. Αντικατοπτρίζει τη συνολική HRV και περιλαμβάνει βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες συνιστώσες. Εξαρτάται από τη διάρκεια της εγγραφής (24ωρο).
RMSSD	Τετραγωνική ρίζα του μέσου όρου των τετραγώνων διαφορών διαδοχικών NN intervals. Εκτιμά τα βραχυπρόθεσμα συστατικά και συνδέεται άμεσα με την παρασυμπαθητική δραστηριότητα. Προτιμάται έναντι του pNN50.
SDANN	Τυπική απόκλιση των μέσων NN intervals σε τμήματα 5 λεπτών. Εκτιμά τα μακροπρόθεσμα συστατικά και αντικατοπτρίζει κύκλους μεγαλύτερους των 5 λεπτών.
SDNN index	Μέσος όρος των 5λεπτων τυπικών αποκλίσεων υπολογισμένων σε 24η. Μετρά μεταβλητότητα σε κύκλους μικρότερους των 5 λεπτών.
pNN50	Ποσοστό διαδοχικών NN intervals που διαφέρουν >50μς. Δείκτης παρασυμπαθητικού τόνου που συσχετίζεται με το RMSSD.
NN50	Απόλυτος αριθμός διαδοχικών NN intervals που διαφέρουν >50μς. Μέτρηση παρασυμπαθητικής δραστηριότητας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1: Στατιστικές μετρικές χρονικού τομέα HRV [34]

Γεωμετρικές Μέθοδοι

Μετρική	Περιγραφή
HRV Triangular Index	Πηλίκο του ολοκληρώματος της κατανομής πυκνότητας προς το μέγιστο της κατανομής. Εκτιμά τη συνολική HRV σε 24ωρη εγγραφή. Σχετικά ανθεκτική σε τεχνήματα. Απαιτεί τουλάχιστον 20 λεπτά (προτιμότερα 24η).
TINN	Πλάτος της βάσης του τριγώνου που προσεγγίζει την κατανομή του ιστογράμματος NN intervals με ελάχιστα τετράγωνα. Εκφράζεται σε μς.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.2: Γεωμετρικές μέθοδοι χρονικού τομέα HRV [34]

1.4.1.2 Μετρικές Φασματικού Τομέα

Φασματικές Συνιστώσες

Ζώνη	Συχνότητα	Φυσιολογική Ερμηνεία
VLF	≤ 0.04 Hz	Αμφιλεγγόμενη φυσιολογική ερμηνεία. Επηρεάζεται από αλγόριθμους αφαίρεσης βασικής γραμμής. Αμφίβολη σε βραχυπρόθεσμες εγγραφές (<5 min).
LF	0.04-0.15 Hz	Αμφιλεγγόμενη. Κατά μερικούς: συμπαθητική διαμόρφωση. Κατ' άλλους: συνδυασμός συμπαθητικής και παρασυμπαθητικής. Μπορεί να μειωθεί κατά τη συμπαθητική ενεργοποίηση με ταχυκαρδία.
HF	0.15-0.4 Hz	Κύριος δείκτης παρασυμπαθητικής (vagal) δραστηριότητας. Σχετίζεται με την αναπνοή (respiratory sinus arrhythmia). Επιβεβαιωμένη από διέγερση πνευμονογαστρικού, μουσκαρινικό αποκλεισμό, βαγοτομή.
ULF*	≤ 0.003 Hz	Μόνο για 24ωρες εγγραφές. Άγνωστοι φυσιολογικοί συσχετισμοί.

*Μόνο για μακροχρόνιες εγγραφές (24h)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.3: Φασματικές ζώνες HRV και φυσιολογική ερμηνεία [34]

Κανονικοποιημένες Μονάδες και Λόγοι

Μετρική	Περιγραφή
LF n.u.	LF/(Total Power - VLF) $\times 100$. Κλασματική κατανομή ενέργειας. Ελαχιστοποιεί την επίδραση μεταβολών της συνολικής ισχύος.
HF n.u.	HF/(Total Power - VLF) $\times 100$. Τονίζει την ελεγχόμενη και ισορροπημένη συμπεριφορά των δύο κλάδων του ΑΝΣ.
LF/HF ratio	Δείκτης συμπαθητικο-παρασυμπαθητικής ισορροπίας κατά ορισμένους, ή δείκτης συμπαθητικών διαμορφώσεων κατ' άλλους. Παρουσιάζει κιρκαδιανό ρυθμό (υψηλότερο LF ημέρα, υψηλότερο HF νύχτα).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.4: Κανονικοποιημένες μετρικές και λόγοι HRV [34]

Μεθοδολογικές Προσεγγίσεις

Η φασματική ανάλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί με δύο κύριες μεθόδους Πίνακας 1.5:

1.4.2 Η Μεταβλητότητα Καρδιακού Ρυθμού ως Δείκτης Παρακολούθησης και Πρόβλεψης

Δεδομένου ότι το παρασυμπαθητικό σύστημα (μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου) αποτελεί το κύριο στοιχείο του φλεγμονώδους αντανακλαστικού που καταστέλλει την παραγωγή

Μέθοδος	Χαρακτηριστικά
Μη-παραμετρική (FFT)	Απλότητα αλγορίθμου, υψηλή ταχύτητα επεξεργασίας. Απαιτεί συναρτήσεις παραθύρωσης (Hann, Hamming, τριγωνική).
Παραμετρική (αυτοπαλίνδρομη)	Ομαλότερες φασματικές συνιστώσες, αυτόματος υπολογισμός κεντρικής συχνότητας, ακριβής εκτίμηση σε μικρό αριθμό δειγμάτων. Απαιτεί επαλήθευση μοντέλου (τάξη 8-20).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.5: Μεθοδολογικές προσεγγίσεις φασματικής ανάλυσης HRV [34]

TNF-α και άλλων προφλεγμονώδών χυτοκινών, η μέτρηση της μεταβλητότητας καρδιακού ρυθμού (HRV) θα μπορούσε θεωρητικά να παρέχει πληροφορίες για την ικανότητα του οργανισμού να ρυθμίσει τη φλεγμονή. Τψηλότερη HRV γενικά υποδηλώνει μεγαλύτερη παρασυμπαθητική (πνευμονογαστρική) δραστηριότητα και καλύτερη αυτόνομη ισορροπία [34], ενώ μειωμένη HRV έχει συσχετιστεί με αυξημένη φλεγμονή και κακή πρόγνωση σε διάφορες παθήσεις.

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που συνδέουν τη μειωμένη HRV με αυξημένα επίπεδα φλεγμονώδών βιοδεικτών. Μελέτες έχουν δείξει ότι η HRV συσχετίζεται αντίστροφα με τα επίπεδα προφλεγμονώδών χυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων του TNF-α, της IL-6 και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) σε διάφορους πληθυσμούς [15, 35]. Στο πλαίσιο των φλεγμονώδών ρευματικών νοσημάτων, η αυτόνομη δυσλειτουργία και η μειωμένη HRV έχουν τεκμηριωθεί καλά [33, 37]. Η μειωμένη HRV έχει αναδειχθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [19, 34].

Στο πλαίσιο της ψωριασικής αρθρίτιδας, η συνεχής παρακολούθηση της HRV θα μπορούσε να προσφέρει πολλαπλά οφέλη:

1. **Έγκαιρη ανίχνευση έξαρσης της νόσου:** Μειώσεις στην HRV θα μπορούσαν να υποδεικνύουν μειωμένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα και συνεπώς μειωμένη χολινεργική αντι-φλεγμονώδη δράση, προβλέποντας επικείμενη φλεγμονώδη έξαρση πριν εμφανιστούν τα κλινικά συμπτώματα [34].
2. **Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας θεραπείας:** Βελτιώσεις στην HRV μετά την έναρξη θεραπείας (π.χ. με αναστολείς TNF-α ή IL-17) θα μπορούσαν να υποδηλώνουν αποκατάσταση της αυτόνομης ισορροπίας και του φλεγμονώδους αντανακλαστικού. Η HRV μπορεί να προβλέπει την ανταπόχριση στη θεραπεία με αναστολείς TNF-α σε ασθενείς με φλεγμονώδη αρθρίτιδα [17, 38].
3. **Πρόβλεψη μακροπρόθεσμης πορείας:** Χρονίως μειωμένη HRV θα μπορούσε να προβλέπει ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για επιθετική νόσο και καρδιαγγειακές επιπλοκές, οι οποίες είναι συχνές στην ψωριασική αρθρίτιδα [19].

4. **Μη επεμβατική παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο:** Η τεχνολογία HRV μπορεί να εφαρμοστεί μέσω φορητών συσκευών (wearables) ή έξυπνων ρολογιών, επιτρέποντας τη συνεχή, αυτόματη και μη επεμβατική παρακολούθηση των ασθενών. Οι σύγχρονες μέθοδοι ανάλυσης HRV είναι τυποποιημένες και αξιόπιστες για κλινική χρήση [34].

1.5 Στατιστική Ανάλυση

1.5.1 Έλεγχος Υπόθεσης

1.5.1.1 Έλεγχος Mann-Whitney U

Ο έλεγχος Mann-Whitney U αποτελεί μια μη παραμετρική στατιστική μέθοδο για τη σύγκριση δύο ανεξάρτητων δειγμάτων. Αναπτύχθηκε από τους Henry Mann και Donald Whitney το 1947, οι οποίοι παρείχαν μια ολοκληρωμένη ανάλυση της στατιστικής και πίνακες πιθανοτήτων για διάφορα μεγέθη δειγμάτων [21]. Η μηδενική υπόθεση (H_0) ορίζει ότι τα δύο δείγματα προέρχονται από πληθυσμούς με την ίδια κατανομή, ενώ η εναλλακτική υπόθεση (H_1) υποδηλώνει ότι ένας πληθυσμός τείνει να παράγει υψηλότερες τιμές από τον άλλο.

Ο υπολογισμός της στατιστικής U βασίζεται στην κατάταξη (ranking) όλων των παρατηρήσεων και των δύο ομάδων από τη μικρότερη στη μεγαλύτερη τιμή. Για κάθε ομάδα υπολογίζεται το άνθροισμα των τάξεων (R_1 και R_2), και η στατιστική U ορίζεται ως:

$$U_i = n_1 n_2 + \frac{n_i(n_i + 1)}{2} - R_i \quad (1.1)$$

όπου n_1 και n_2 είναι τα μεγέθη των δύο δειγμάτων. Για μεγάλα δείγματα ($n_1 n_2 > 20$), η κατανομή του U προσεγγίζεται από την κανονική κατανομή με μέση τιμή $\mu_U = n_1 n_2 / 2$. Ο έλεγχος προϋποθέτει ανεξάρτησία των παρατηρήσεων και τουλάχιστον τακτική (ordinal) κλίμακα μέτρησης, χωρίς να απαιτεί κανονικότητα των δεδομένων [21].

1.5.1.2 Έλεγχος ttest ανεξάρτητων δειγμάτων

Ο έλεγχος ttest για ανεξάρτητα δείγματα αποτελεί παραμετρική μέθοδο σύγκρισης των μέσων τιμών δύο ομάδων. Η θεωρητική του βάση τέθηκε από τον William Sealy Gosset, ο οποίος δημοσίευσε την εργασία του υπό το ψευδώνυμο ‘Student’ το 1908 στο περιοδικό *Biometrika* [31]. Η μηδενική υπόθεση ορίζει ότι οι μέσες τιμές των δύο πληθυσμών είναι ίσες ($H_0 : \mu_1 = \mu_2$), ενώ η εναλλακτική υποστηρίζει ότι διαφέρουν ($H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$).

Ο έλεγχος προϋποθέτει ότι τα δεδομένα κάθε ομάδας προέρχονται από πληθυσμό που ακολουθεί κανονική κατανομή, ότι οι παρατηρήσεις είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους, και ότι υπάρχει ομοιογένεια διακυμάνσεων μεταξύ των ομάδων. Η στατιστική t υπολογίζεται ως:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{SE} \quad (1.2)$$

όπου \bar{X}_1 και \bar{X}_2 είναι οι δειγματικοί μέσοι και SE το τυπικό σφάλμα της διαφοράς τους. Όταν η υπόθεση ομοιογένειας διακυμάνσεων δεν ικανοποιείται, εφαρμόζεται η παραλλαγή Welch [41], η οποία χρησιμοποιεί διορθωμένους βαθμούς ελευθερίας μέσω της εξίσωσης Welch-Satterthwaite:

$$\nu \approx \frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2} \right)^2}{\frac{s_1^4}{n_1^2(n_1-1)} + \frac{s_2^4}{n_2^2(n_2-1)}} \quad (1.3)$$

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο έλεγχος t θεωρείται ανθεκτικός (robust) σε μικρές αποκλίσεις από την κανονικότητα, ιδιαίτερα όταν τα μεγέθη των δειγμάτων είναι επαρκώς μεγάλα ($n > 30$) λόγω του Κεντρικού Οριακού Θεωρήματος [31].

1.5.2 Έλεγχος Συσχέτισης

1.5.2.1 Συντελεστής συσχέτισης Pearson

Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson (Pearson product-moment correlation coefficient) αποτελεί ένα παραμετρικό μέτρο που ποσοτικοποιεί τη γραμμική σχέση μεταξύ δύο συνεχών μεταβλητών. Αναπτύχθηκε από τον Karl Pearson το 1896 στο πλαίσιο της εργασίας του για τη θεωρία της εξέλιξης και της κληρονομικότητας [23]. Ο συντελεστής r λαμβάνει τιμές στο διάστημα $[-1, +1]$, όπου οι ακραίες τιμές υποδηλώνουν τέλεια αρνητική ή θετική γραμμική συσχέτιση αντίστοιχα, ενώ η τιμή μηδέν υποδεικνύει απουσία γραμμικής σχέσης.

Ο συντελεστής Pearson ορίζεται ως ο λόγος της συνδιακύμανσης των δύο μεταβλητών προς το γινόμενο των τυπικών τους αποκλίσεων:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2}} \quad (1.4)$$

όπου \bar{X} και \bar{Y} είναι οι δειγματικοί μέσοι. Η στατιστική σημαντικότητα του συντελεστή ελέγχεται μέσω της κατανομής Student t με $n - 2$ βαθμούς ελευθερίας. Ο έλεγχος προϋποθέτει κανονική κατανομή των μεταβλητών, γραμμική σχέση μεταξύ τους και απουσία ακραίων τιμών [23].

1.5.2.2 Συντελεστής συσχέτισης Spearman

Ο συντελεστής συσχέτισης κατά τάξη μεγέθους του Spearman (Spearman's rank correlation coefficient, ρ) αποτελεί ένα μη παραμετρικό μέτρο συσχέτισης που αξιολογεί τη μονοτονική σχέση μεταξύ δύο μεταβλητών. Εισήχθη από τον Charles Spearman το 1904 στο πλαίσιο της έρευνάς του για τη μέτρηση της νοημοσύνης [28]. Σε αντίθεση με τον συντελεστή Pearson, ο ρ υπολογίζεται με βάση τις τάξεις (κατατάξεις) των παρατηρήσεων και όχι τις πρωτογενείς τιμές τους.

Όταν δεν υπάρχουν ισοβαθμίες, ο συντελεστής Spearman υπολογίζεται ως:

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n d_i^2}{n(n^2 - 1)} \quad (1.5)$$

όπου $d_i = R_{X_i} - R_{Y_i}$ είναι η διαφορά των τάξεων για κάθε ζεύγος παρατηρήσεων και n το μέγεθος του δείγματος. Ο συντελεστής Spearman είναι ιδιαίτερα κατάλληλος για τακτικά (ordinal) δεδομένα, για δεδομένα που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή, καθώς και σε περιπτώσεις παρουσίας ακραίων τιμών, καθώς η μετατροπή σε τάξεις μετριάζει την επίδρασή τους [28].

1.6 Μηχανική Μάθηση

Η Μηχανική Μάθηση (Machine Learning) αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά πεδία της Τεχνητής Νοημοσύνης που έχει μετασχηματίσει τον 21ο αιώνα. Σύμφωνα με τον Tom Mitchell, ένα πρόγραμμα υπολογιστή λέγεται ότι μαθαίνει από την εμπειρία Ε σε σχέση με κάποια κατηγορία εργασιών T και μέτρο απόδοσης P, εάν η απόδοσή του στις εργασίες T, όπως μετράται από το P, βελτιώνεται με την εμπειρία E [22]. Η μηχανική μάθηση είναι ένα πεδίο μελέτης στην τεχνητή νοημοσύνη που ασχολείται με την ανάπτυξη και μελέτη στατιστικών αλγορίθμων που μπορούν να μάθουν από δεδομένα και να γενικεύσουν σε αόρατα δεδομένα, και έτσι να εκτελούν εργασίες χωρίς ρητές οδηγίες.

Η μηχανική μάθηση περιγράφει την ικανότητα των συστημάτων να μαθαίνουν από δεδομένα εκπαίδευσης που αφορούν συγκεκριμένα προβλήματα, προκειμένου να αυτοματοποιήσουν τη διαδικασία δημιουργίας αναλυτικών μοντέλων και να επιλύσουν σχετικές εργασίες. Αντί να κωδικοποιούμε τη γνώση σε υπολογιστές, η μηχανική μάθηση επιδιώκει να μάθει αυτόματα σημαντικές σχέσεις και μοτίβα από παραδείγματα και παρατηρήσεις [3]. Οι πρόσφατες εξελίξεις στη μηχανική μάθηση έχουν επιτρέψει την ανάπτυξη έξυπνων συστημάτων με ανθρώπινες γνωστικές ικανότητες και όχι μόνο, που έχουν διεισδύσει στη σύγχρονη καθημερινότητα.

Η μηχανική μάθηση χρησιμοποιεί διάφορες προσεγγίσεις για να εκτελέσει αυτή τη μελέτη, όπως την επιβλεπόμενη μάθηση (supervised learning), τη μη επιβλεπόμενη μάθηση (unsupervised learning) και την ενισχυτική μάθηση (reinforcement learning). Η επιβλεπόμενη μάθηση στοχεύει στην ανακάλυψη μοτίβων που συσχετίζουν εισόδους με εξόδους με βάση ένα σύνολο εκπαίδευσης από παραδείγματα εισόδου-εξόδου, και μπορούμε να διαχρίνουμε δύο κατηγορίες προβλημάτων επιβλεπόμενης μάθησης ανάλογα με το αν οι εξόδοι είναι συνεχείς ή διακριτές μεταβλητές – στην πρώτη περίπτωση έχουμε ένα πρόβλημα παλινδρόμησης (regression), ενώ στη δεύτερη έχουμε ένα πρόβλημα ταξινόμησης (classification) [27].

Τέλος, υπάρχει και το Ensemble Learning είναι μια προσέγγιση μηχανικής μάθησης που συνδυάζει πολλαπλά μοντέλα (learners) για να παράγει ένα ισχυρότερο συνολικό μοντέλο. Η βασική ιδέα βασίζεται στην αρχή ότι ένα σύνολο ‘ασθενών’ μοντέλων, όταν συνδυαστούν κατάλληλα, μπορούν να δημιουργήσουν ένα ‘ισχυρό’ μοντέλο με καλύτερη απόδοση από οποιοδήποτε μεμονωμένο μοντέλο. Οι κύριες τεχνικές ενσεμβλες περιλαμβάνουν το bagging (π.χ. Random Forest), όπου τα μοντέλα εκπαιδεύονται παράλληλα σε διαφορετικά υποσύνολα δεδομένων, το βοοστινγ (π.χ. XGBoost), όπου τα μοντέλα εκπαιδεύονται διαδοχικά διορθώνοντας τα λάθη των προηγούμενων, και το stacking, όπου ένα μετα-μοντέλο συνδυάζει τις προβλέψεις άλλων μοντέλων. Το ensemble learning μειώνει τη διακύμανση (variance), το βιας, και βελτιώνει τη γενίκευση του μοντέλου.

1.6.1 Ταξινόμηση

Η ταξινόμηση (classification) αποτελεί μια επιβλεπόμενη εργασία μηχανικής μάθησης όπου ο στόχος είναι να προβλέψουμε μια διακριτή ή κατηγορική έξοδο με βάση ένα σύνολο χαρακτηριστικών εισόδου. Στην πιο απλή της μορφή, η δυαδική ταξινόμηση (binary classification) αφορά την ανάθεση κάθε παρατήρησης σε μία από δύο δυνατές κατηγορίες. Παραδείγματα δυαδικής ταξινόμησης περιλαμβάνουν την πρόβλεψη εάν ένα email είναι spam ή όχι, εάν μια ιατρική εξέταση είναι θετική ή αρνητική, ή εάν ένας πελάτης θα αγοράσει ένα προϊόν ή όχι.

1.6.1.1 Logistic Regression

Η Λογιστική Παλινδρόμηση (Logistic Regression) είναι ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος στατιστικός αλγόριθμος για προβλήματα δυαδικής ταξινόμησης. Παρόλο που το όνομά της υποδηλώνει παλινδρόμηση, χρησιμοποιείται κυρίως για ταξινόμηση καθώς μοντελοποιεί την πιθανότητα μιας δυαδικής έκβασης [30]. Το βασικό μαθηματικό πλαίσιο της λογιστικής παλινδρόμησης βασίζεται στη μετατροπή logit, η οποία συνδέει το γραμμικό συνδυασμό των προβλεπτικών μεταβλητών με την πιθανότητα της έκβασης.

Μαθηματικά, η λογιστική παλινδρόμηση ορίζεται μέσω των ακόλουθων εξισώσεων [29]:

Ο γραμμικός συνδυασμός των χαρακτηριστικών:

$$z = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p \quad (1.6)$$

Η συνάρτηση sigmoid που μετατρέπει το z σε πιθανότητα:

$$p(x) = \frac{1}{1 + e^{-z}} = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p)}} \quad (1.7)$$

Η μετατροπή logit (λογάριθμος των πιθανοτήτων):

$$\log \left(\frac{p}{1 - p} \right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p \quad (1.8)$$

όπου p είναι η πιθανότητα να ανήκει η παρατήρηση στην κλάση 1, τα x_i είναι τα χαρακτηριστικά εισόδου, και τα β_i είναι οι συντελεστές που εκτιμώνται από τα δεδομένα.

Η εκτίμηση των παραμέτρων γίνεται με τη μέθοδο μέγιστης πιθανοφάνειας (Maximum Likelihood Estimation - MLE), η οποία μεγιστοποιεί τη συνάρτηση πιθανοφάνειας [30]:

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^n p(x_i)^{y_i} (1 - p(x_i))^{1-y_i} \quad (1.9)$$

όπου $y_i \in \{0, 1\}$ είναι η πραγματική κλάση της παρατήρησης i .

Η λογιστική παλινδρόμηση προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα: είναι υπολογιστικά αποδοτική, παρέχει ερμηνεύσιμα αποτελέσματα μέσω των συντελεστών, και μπορεί εύκολα να επεκταθεί για πολυκατηγορική ταξινόμηση (multinomial logistic regression) [29]. Ωστόσο, υποθέτει γραμμική σχέση μεταξύ των χαρακτηριστικών και των log-odds, κάτι που μπορεί να μην ισχύει σε πολύπλοκα προβλήματα.

1.6.2 Παλινδρόμηση

Η παλινδρόμηση (regression) είναι μια επιβλεπόμενη εργασία μηχανικής μάθησης όπου ο στόχος είναι να προβλέψουμε μια συνεχή αριθμητική τιμή με βάση ένα σύνολο χαρακτηριστικών εισόδου [24]. Σε αντίθεση με την ταξινόμηση που προβλέπει διακριτές κατηγορίες, η παλινδρόμηση στοχεύει στην εκτίμηση συναρτησιακών σχέσεων μεταξύ μεταβλητών. Στη συνέχεια παρουσιάζονται τέσσερις σημαντικοί αλγόριθμοι παλινδρόμησης με τις μαθηματικές τους διατυπώσεις.

1.6.2.1 Symbolic Regression με PySR

Η Συμβολική Παλινδρόμηση (Symbolic Regression) είναι μια μέθοδος μηχανικής μάθησης που στοχεύει στην ανακάλυψη ερμηνεύσιμων συμβολικών μοντέλων [9]. Το PySR είναι μια βιβλιοθήκη ανοιχτού κώδικα που αναπτύχθηκε για να δημοκρατοποιήσει τη συμβολική παλινδρόμηση στις επιστήμες [9], χρησιμοποιώντας υψηλής απόδοσης backend στη Julia.

Ο στόχος είναι να βρεθεί μια συμβολική έκφραση $f(x)$ από ένα σύνολο βασικών τελεστών $\mathcal{O} = \{+, -, \times, \div, \sin, \cos, \exp, \log, \dots\}$ τέτοια ώστε:

$$\min_{f \in \mathcal{F}} [\mathcal{L}(f, \mathcal{D}) + \lambda \cdot \text{complexity}(f)] \quad (1.10)$$

όπου \mathcal{F} είναι ο χώρος των δυνατών συμβολικών εκφράσεων, \mathcal{L} είναι η συνάρτηση απώλειας, \mathcal{D} το σύνολο δεδομένων, και λ η παράμετρος ισορροπίας μεταξύ ακρίβειας και πολυπλοκότητας.

Ο εσωτερικός αλγόριθμος αναζήτησης του PySR είναι ένας εξελικτικός αλγόριθμος πολλαπλών πληθυσμών που αποτελείται από έναν μοναδικό βρόχο εξέλιξης-απλοποίησης-βελτιστοποίησης [9]:

1. **Εξέλιξη:** Νέες εκφράσεις δημιουργούνται μέσω μεταλλαγής και διασταύρωσης.
2. **Απλοποίηση:** Οι εκφράσεις απλοποιούνται συμβολικά.
3. **Βελτιστοποίηση:** Οι σταθερές βελτιστοποιούνται με μεθόδους βασισμένες σε διανύσματα (gradient-based methods).

Για παράδειγμα, για δεδομένα που ακολουθούν τη σχέση $y = 2 \cos(x_3) + x_0^2 - 2$, το PySR μπορεί να ανακαλύψει την ακριβή έκφραση αντί για προσέγγιση μαύρου κουτιού. Το κύριο πλεονέκτημα είναι η ερμηνευσιμότητα: το αποτέλεσμα είναι μια ρητή μαθηματική έκφραση που μπορεί να αναλυθεί και να χρησιμοποιηθεί για επιστημονική διερεύνηση.

1.6.2.2 Random Forest Regression

Το Random Forest είναι μια μέθοδος ensemble learning που συνδυάζει προβλέψεις από πολλαπλά δέντρα απόφασης για να παράγει πιο ακριβείς και σταθερές προβλέψεις [6]. Για προβλήματα παλινδρόμησης, το Random Forest κατασκευάζει M δέντρα απόφασης και υπολογίζει τον μέσο όρο των προβλέψεών τους.

Μαθηματικά, η πρόβλεψη ενός Random Forest regressor δίνεται από [6]:

$$\hat{f}(x) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M T_m(x) \quad (1.11)$$

όπου $T_m(x)$ είναι η πρόβλεψη του m -οστού δέντρου για την είσοδο x , και M είναι ο συνολικός αριθμός δέντρων στο δάσος.

Κάθε δέντρο T_m εκπαιδεύεται σε ένα bootstrap sample του αρχικού συνόλου δεδομένων, και σε κάθε κόμβο του δέντρου επιλέγονται τυχαία m_{try} χαρακτηριστικά από τα p συνολικά χαρακτηριστικά για να βρεθεί ο βέλτιστος διαχωρισμός [6]. Ο Breiman [6] συνιστά για προβλήματα παλινδρόμησης $m_{try} = p/3$.

To Mean Squared Error (MSE) για ένα Random Forest μπορεί να αποσυντεθεί ως [2]:

$$\text{MSE} = \mathbb{E}[(Y - \hat{f}(X))^2] = \bar{\rho}\sigma^2 + \frac{1 - \bar{\rho}}{M}\sigma^2 \quad (1.12)$$

όπου $\bar{\rho}$ είναι η μέση συσχέτιση μεταξύ των δέντρων και σ^2 είναι η διακύμανση ενός μεμονωμένου δέντρου. Αυτή η σχέση δείχνει ότι το Random Forest μειώνει το σφάλμα μειώνοντας τη συσχέτιση μεταξύ των δέντρων (μέσω της τυχαίας επιλογής χαρακτηριστικών) διατηρώντας παράλληλα χαμηλή διακύμανση.

To Random Forest είναι ανθεκτικό στην υπερπροσαρμογή καθώς ο αριθμός των δέντρων αυξάνεται, και προσφέρει εκτιμήσεις σπουδαιότητας χαρακτηριστικών (feature importance) που βοηθούν στην ερμηνεία του μοντέλου [6]. Το υπολογιστικό κόστος κλιμακώνεται γραμμικά με τον αριθμό των δέντρων, καθιστώντας το αποδοτικό για μεγάλα σύνολα δεδομένων.

1.6.2.3 Synthetic Minority Over-sampling Technique (SMOTE)

Η τεχνική SMOTE (Synthetic Minority Over-sampling Technique) αναπτύχθηκε από τους Chawla et al. [8] ως μια προηγμένη μέθοδος για την αντιμετώπιση του προβλήματος των ανισορροπημένων συνόλων δεδομένων (imbalanced datasets) στην ταξινόμηση. Σε αντίθεση με τις παραδοσιακές τεχνικές υπερ-δειγματοληψίας (oversampling) που απλώς αναπαράγουν υπάρχοντα παραδείγματα της μειοψηφούσας κλάσης, το SMOTE δημιουργεί συνθετικά παραδείγματα μέσω παρεμβολής μεταξύ υφιστάμενων περιπτώσεων της μειοψηφούσας κλάσης [8].

Ο αλγόριθμος λειτουργεί επιλέγοντας τυχαία ένα παράδειγμα από τη μειοψηφούσα κλάση και εντοπίζοντας τους k πλησιέστερους γείτονές του στον χώρο των χαρακτηριστικών, χρησιμοποιώντας συνήθως την Ευκλείδεια απόσταση. Στη συνέχεια, δημιουργεί συνθετικά δείγματα επιλέγοντας τυχαία έναν από αυτούς τους γείτονες και υπολογίζοντας σημεία στο

ευθύγραμμο τμήμα που συνδέει το αρχικό δείγμα με τον επιλεγμένο γείτονα [8]. Η παράμετρος k (συνήθως $k = 5$) καθορίζει τον αριθμό των πλησιέστερων γειτόνων που λαμβάνονται υπόψη κατά τη διαδικασία σύνθεσης.

Η αποτελεσματικότητα του SMOTE έχει αποδειχθεί σε πολλές εφαρμογές, ιδιαίτερα σε προβλήματα όπου η μειοψηφούσα κλάση είναι κρίσιμη για την πρόβλεψη, όπως στην ιατρική διάγνωση, την ανίχνευση απάτης και την ανάλυση πιστωτικού κινδύνου [8]. Ωστόσο, το SMOTE μπορεί να αντιμετωπίσει προκλήσεις όταν υπάρχει σημαντική επικάλυψη μεταξύ των κλάσεων ή όταν τα δεδομένα περιέχουν θόρυβο, καθώς μπορεί να δημιουργήσει συνθετικά δείγματα σε ασαφείς περιοχές του χώρου χαρακτηριστικών [8]. Για αυτό το λόγο, έχουν προταθεί πολλές παραλλαγές του αλγορίθμου, όπως το Borderline-SMOTE και το ADASYN, που στοχεύουν στη βελτίωση της απόδοσής του σε πιο σύνθετα σενάρια [8].

1.7 Τι εφαρμόζεται σήμερα

Το HRV (Heart Rate Variability) έχει εδραιωθεί ως ένα σημαντικό εργαλείο αξιολόγησης της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και εφαρμόζεται ήδη σε ποικίλες κλινικές περιπτώσεις. Όπως επισημάνει ο Karemaker [18], η ερμηνεία του HRV απαιτεί προσεκτική μεθοδολογική προσέγγιση, καθώς οι μετρήσεις επηρεάζονται από πολλαπλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των κυκαδικών ρυθμών και της φυσιολογικής κατάστασης του ατόμου.

1.7.1 Ο Ρόλος του Κυκαδικού Κύκλου

Ο κυκαδικός κύκλος αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες που επηρεάζουν την πορεία του HRV κατά τη διάρκεια του 24ώρου. Η μελέτη των Hirten et al. [16] αποδεικνύει ότι τα κυκαδικά πρότυπα του HRV διαφοροποιούνται σημαντικά μεταξύ περιόδων ύπνου και εγρήγορσης, καθώς και σε σχέση με την παρουσία φλεγμονώδους δραστηριότητας. Συγκεκριμένα, παρατηρούνται αλλαγές στα χαρακτηριστικά MESOR (midline-estimating statistic of rhythm – μέσος ρυθμός), amplitude (πλάτος κύματος) και acrophase (χρόνος επίτευξης μέγιστης τιμής) που καταγράφουν την ημερήσια διακύμανση της καρδιακής δραστηριότητας. Αυτή η κυκαδική μεταβλητότητα αντανακλά τη δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας.

1.7.2 Εφαρμογή σε Φλεγμονώδεις Παθήσεις του Εντέρου

Μία από τις πιο πρόσφατες και υποσχόμενες εφαρμογές του HRV αφορά στην παρακολούθηση ασθενών με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (Inflammatory Bowel Disease - IBD), όπως η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα. Η μελέτη των Hirten et al. [16] εφάρμοσε φορετές συσκευές (wearables) για τη συνεχή καταγραφή φυσιολογικών μετρήσεων σε 309 συμμετέχοντες κατανευμημένους σε 36 πολιτείες των Ηνωμένων Πολιτειών.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα κυκλοδικά πρότυπα του HRV διαφέρουν σημαντικά μεταξύ περιόδων φλεγμονώδους υποτροπής και ύφεσης. Συγκεκριμένα, η παράμετρος MESOR του κυκλοδικού προτύπου για το SDNN (standard deviation of NN intervals) ήταν χαμηλότερη κατά τη διάρκεια φλεγμονώδους υποτροπής (39.26 μς) σε σχέση με περιόδους ύφεσης (41.06 μς, $p < 0.0001$), αντανακλώντας αυξημένο συμπαθητικό τόνο. Παράλληλα, παρατηρήθηκαν αυξημένες τιμές καρδιακού ρυθμού (HR) και ρυθμού καρδιάς σε ηρεμία (RHR) κατά τις περιόδους φλεγμονώδους δραστηριότητας, ενώ ο αριθμός των καθημερινών βημάτων ήταν μειωμένος.

Ιδιαίτερα σημαντικό εύρημα αποτελεί η ικανότητα των φυσιολογικών μετρήσεων να διαχρίνουν την παρουσία υποκλινικής φλεγμονής και να προβλέπουν επερχόμενες υποτροπές. Τα δεδομένα έδειξαν ότι οι παράμετροι HRV, HR, RHR, steps και oxygenation μεταβάλλονταν σημαντικά έως και 7 εβδομάδες πριν την εκδήλωση φλεγμονώδους ή συμπτωματικής υποτροπής. Αυτή η προγνωστική ικανότητα ανοίγει νέες προοπτικές για την έγκαιρη παρέμβαση και τη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής αγωγής.

1.7.3 Η Ανάπτυξη του Πρωτοκόλλου FLIRT

Η ανάγκη για τυποποιημένη και επαναληψιμή μεθοδολογία στην επεξεργασία δεδομένων από φορετές συσκευές οδήγησε στην ανάπτυξη του πρωτοκόλλου FLIRT (Feature generation toolkit for wearable data). Όπως περιγράφουν οι Föll et al. [12], το FLIRT αποτελεί ένα ολοκληρωμένο σύστημα προεπεξεργασίας και εξαγωγής χαρακτηριστικών από φυσιολογικά δεδομένα, που αντιμετωπίζει τις ιδιαίτερες προκλήσεις των εμπορικών φορετών συσκευών.

Το πρωτόκολλο περιλαμβάνει αλγορίθμους για τον χειρισμό του αρχικού σήματος, όπως:

- **Καρδιαγγειακά δεδομένα:** Επεξεργασία inter-beat intervals (IBI) με τεχνικές ανίχνευσης artifacts που βασίζονται σε κανόνες (Malik, Kamath, Acar, Karlsson) και προσαρμοστική ανάλυση κατωφλίου για τον εντοπισμό ελλιπών χρονικών παραθύρων.
- **Ηλεκτροδερμική δραστηριότητα (EDA):** Εφαρμογή Extended Kalman Filter και Particle Filter για την απομάκρυνση θορύβου, καθώς και αλγορίθμων μηχανικής μάθησης (EDAexplorer, Ideas-Lab UT) για την ανίχνευση artifacts από κίνηση.

- **Επιταχυνσιομετρικά δεδομένα (ACC):** Χρήση low-pass φίλτρων για τη μείωση υορύβου και εξαγωγή χαρακτηριστικών στο πεδίο του χρόνου, της συχνότητας και του χρόνου-συχνότητας.

Η αξιολόγηση του FLIRT στο δημόσια διαθέσιμο σύνολο δεδομένων WESAD (Wearable Stress and Affect Detection) έδειξε βελτιωμένη απόδοση στην ταξινόμηση stress σε σχέση με την αρχική μεθοδολογία της μελέτης, επιβεβαιώνοντας τη σημασία της ενιαίας προεπεξεργασίας για την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.

1.7.4 Πιλοτική Μελέτη σε Ψωριασική Αρθρίτιδα

Μια πρώτη διερευνητική μελέτη των Gaydukova et al. [13] εξέτασε την αυτόνομη ρύθμιση της καρδιακής δραστηριότητας σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (PsA). Η μελέτη συμπεριέλαβε 38 ασθενείς με PsA χωρίς κλινικά εμφανή καρδιαγγειακά νοσήματα και 25 υγιείς μάρτυρες, ταιριασμένους ως προς την ηλικία, το φύλο και τους συμβατικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν σημαντική μείωση του HRV στους ασθενείς με PsA σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες:

- SDNN: 65.1 ± 66.8 ms έναντι 83.2 ± 43.3 μs ($p = 0.011$)
- pNN50: $12.9 \pm 15.4\%$ έναντι $20.6 \pm 17.1\%$ ($p = 0.035$)
- Total Power: $2,069.4 \pm 1,537.8$ μs^2 έναντι $2,942.5 \pm 1,734.2$ ms^2 ($p = 0.006$)

Παράλληλα, βρέθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση των παραμέτρων HRV με τη διάρκεια της νόσου και τους δείκτες φλεγμονώδους δραστηριότητας (ESR, fibrinogen, DAS). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η χρόνια συστηματική φλεγμονή που χαρακτηρίζει την PsA επηρεάζει δυσμενώς την αυτόνομη ρύθμιση της καρδιάς, κυρίως μέσω της μείωσης του παρασυμπαθητικού τόνου.

Αν και η μελέτη περιορίστηκε σε μικρό δείγμα και είχε διαστρωματικό σχεδιασμό χωρίς μακροχρόνια παρακολούθηση, τα αποτελέσματα είναι ελπιδοφόρα και ανοίγουν τον δρόμο για περαιτέρω διερεύνηση. Η μειωμένη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ακόμη και σε άτομα χωρίς κλινικές εκδηλώσεις καρδιαγγειακής νόσου. Συνεπώς, η μειωμένη HRV θα μπορούσε να αποτελέσει έναν από τους μηχανισμούς μέσω των οποίων η χρόνια φλεγμονή συμβάλλει στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που παρατηρείται στους ασθενείς με PsA.

1.8 Στη συγκεκριμένη διπλωματική

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, επιχειρούμε να συνδυάσουμε τις μεθοδολογικές προσεγγίσεις και τα ευρήματα των παραπάνω μελετών, με στόχο την επίτευξη του βέλτιστου δυνατού διαχωρισμού των φλεγμονώδων υποτροπών (flares) μέσω της εφαρμογής μεθόδων Μηχανικής Μάθησης (Machine Learning – ML). Το δείγμα μας αποτελείται από 111 ασθενείς ψωριασική αρθρίτιδας από την Ευρωπαϊκή Ένωση, στους οποίους έχει πραγματοποιηθεί συλλογή δεδομένων καρδιακών παλμών μέσω έξυπνου ρολογιού (smartwatch), καθώς και καταγραφή κλινικών μεταβλητών βάσει ερωτηματολογίων.

Για την επεξεργασία των δεδομένων, θα ακολουθήσουμε το πρωτόκολλο FLIRT [12] τόσο για την προεπεξεργασία του αρχικού συνόλου δεδομένων (dataset) όσο και για τον υπολογισμό των μετρικών HRV. Συγκεκριμένα, η μεθοδολογία μας περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια:

1. **Προεπεξεργασία δεδομένων:** Εφαρμογή των αλγορίθμων του FLIRT για τον καθαρισμό του σήματος, την ανίχνευση και απομάκρυνση artifacts, και τη δημιουργία ομοιόμορφων χρονικών παραθύρων ανάλυσης.
2. **Διαχωρισμός καταστάσεων δραστηριότητας:** Το δείγμα θα κατηγοριοποιηθεί σε περιόδους χαμηλής και υψηλής καρδιακής δραστηριότητας (low/high HR activity), προκειμένου να προσεγγίσουμε και να διαχρίνουμε τις φυσιολογικές καταστάσεις ύπνου και εγρήγορσης, όπως προτείνεται από τη μελέτη των Hirten et al. [16] σχετικά με τη σημασία των κυκαδικών προτύπων στην ανάλυση HRV.
3. **Υπολογισμός χαρακτηριστικών HRV:** Εξαγωγή μετρικών στο πεδίο του χρόνου (time-domain), της συχνότητας (frequency-domain) και μη-γραμμικών χαρακτηριστικών (non-linear features), σύμφωνα με τις προδιαγραφές του πρωτοκόλλου FLIRT.
4. **Ανάπτυξη μοντέλων Μηχανικής Μάθησης:** Εφαρμογή αλγορίθμων ML για τον διαχωρισμό και την πρόβλεψη κλινικών μεταβλητών που σχετίζονται με τη φλεγμονώδη δραστηριότητα. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις, δημογραφικές και κλινικές μεταβλητές (όπως το φύλο, η ηλικία, και η διάρκεια της νόσου) θα ενσωματωθούν στα μοντέλα ως συμμεταβλητές (covariates), ώστε να βελτιωθεί η προγνωστική ικανότητα για τις μεταβλητές-στόχους που αφορούν στη φλεγμονώδη δραστηριότητα και την εμφάνιση υποτροπών.

Μέσω αυτής της ολοκληρωμένης προσέγγισης, στοχεύουμε να αξιολογήσουμε την πρακτική εφαρμογή των φυσιολογικών μετρήσεων από φορετές συσκευές στην κλινική παρακολούθηση φλεγμονώδων παθήσεων, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη μη-επεμβατικών εργαλείων έγκαιρης ανίχνευσης και πρόβλεψης υποτροπών.

Κλείνοντας, είναι σημαντικό να υπερθεματίσουμε ότι η παρούσα έρευνα γίνεται μόνο σε νοσούντα υποκείμενα. Θα μελετηθεί, δηλαδή, η συμπεριφορά του HRV υπό το πρίσμα της υπάρχουσας νόσου.

Κεφάλαιο 2

Μεθοδολογία

2.1 Περιγραφή δεδομένων

PDPID preliminary dataset

Το προκαταρκτικό σύνολο δεδομένων PDPID περιλαμβάνει 111 ενήλικες ασθενείς με Ψωριασική Αρθρίτιδα (ΨΑ) από χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, οι οποίοι συμμετείχαν στη μελέτη μεταξύ Σεπτεμβρίου 2024 (έναρξη της μελέτης) και Απριλίου 2025.

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν προέρχονται από τρεις κύριες πηγές:

1. **Αυτοαναφερόμενα δεδομένα ασθενών:** Κάθε συμμετέχων συμπλήρωσε ερωτηματολόγιο με τα δημιουργαφικά και χλινικά του χαρακτηριστικά, καθώς και αποτελέσματα αναφερόμενα από τον ίδιο (Patient-Reported Outcomes - PROs), όπως αξιολόγηση πόνου, κόπωσης, ποιότητας ύπνου και λειτουργικής κατάστασης.
2. **Κλινική αξιολόγηση από ιατρό:** Για κάθε ασθενή, ο θεράπων ιατρός πραγματοποίησε λεπτομερή χλινική εκτίμηση κατά την πρώτη επίσκεψη (T0), καταγράφοντας τον φανότυπο της νόσου, τον αριθμό πρησμάτων και ευαίσθητων αρθρώσεων, δείκτες φλεγμονής (CRP), καθώς και σύνθετους δείκτες δραστηριότητας νόσου (DAPSA, PASDAS, MDA).
3. **Φυσιολογικά δεδομένα από φορετή τεχνολογία:** Κατά τη διάρκεια της μελέτης, οι ασθενείς φορούσαν έξυπνο ρολόι (smartwatch) που καταγράφει συνεχώς φυσιολογικά δεδομένα μέσω φωτοπληθυσμογραφίας (Photoplethysmography - PPG). Τα δεδομένα αυτά παρέχουν πληροφορίες για τα διαστήματα μεταξύ διαδοχικών καρδιακών παλμών (beat-to-beat intervals - BBI), με δειγματοληψία σε χρόνους της τάξεως των χιλιοστών του δευτερολέπτου (ms), επιτρέποντας την παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας και της αυτόνομης δραστηριότητας σε πραγματικό χρόνο.

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων από την πρώτη επίσκεψη (T0) παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.1 και τον Πίνακα 2.2 αντίστοιχα. Οι τιμές αναφέρονται ως πλήθος, διάμεσοι με ενδοτεταρτημοριακά εύρη (IQR) ή ποσοστά, ανάλογα με τον τύπο της μεταβλητής. Παρέχεται επίσης το ποσοστό των ελλειπουσών τιμών για κάθε μεταβλητή, προκειμένου να διασφαλιστεί η διαφάνεια και η ποιότητα των δεδομένων.

Η πολυπαραγοντική φύση του συνόλου δεδομένων—που συνδυάζει κλινικές μετρήσεις, αυτοαναφορές ασθενών και συνεχή φυσιολογικά δεδομένα—καθιστά το PDPID ένα πλούσιο και ολοκληρωμένο σύνολο δεδομένων για την ανάλυση και κατανόηση της Ψωριασικής Αρθρίτιδας.

ΠÍΝΑΚΑΣ 2.1: Demographic characteristics for the first PDPID study cohort at T0
(PDPID study cohort v1).

Characteristic	Value (Count or Median [IQR] or (%))	Missing (%)
No. Participants	111	
NL	29 (26%)	
UK	32 (29%)	
GR	50 (45%)	
Age	55 [45, 61]	0%
Sex (male)	57 (51%)	0%
Disease duration (years)	8 [4, 16]	9%
PsO History	69 (79%)	21%
BMI	28 [25, 34]	5%
BMI \geq 30	40 (38%)	5%
Smoking	35 (32%)	1%
Education (years)	13 [12, 16]	1%
Employed (yes)	42 (51%)	26%
Handedness	110	1%
Right-handed	94 (85%)	
Left-handed	14 (13%)	
Ambidextrousness	2 (2%)	
Typing tools usage (yes)*	29 (26%)	1%

Note: *Typing tools usage (yes): Participant reported using a handheld input tool—e.g., a stylus/digital pen—to type on the smartphone's virtual keyboard (vs. finger-only typing).

ΠÍΝΑΚΑΣ 2.2: Clinical characteristics and PROs for the first PDPIP study at T0

Characteristic	Value (Count or Median [IQR] or (%))	Missing (%)
Clinical assessment		
Disease phenotype	78	30%
Polyarticular	42 (54%)	
Oligoarticular	18 (23%)	
Monoarticular	5 (6%)	
Axial	9 (12%)	
Dactylitis	2 (3%)	
Enthesitis	2 (3%)	
SJC	0 [0, 1]	0%
Upper body (> 0) ^a	29 (26%)	
Lower body (> 0) ^b	16 (14%)	
Hands (> 0) ^c	28 (25%)	
TJC	1 [0, 7]	0%
Upper body (> 0) ^a	54 (49%)	
Lower body (> 0) ^b	50 (45%)	
Hands (> 0) ^c	44 (40%)	
CRP (mg/dL)	0.4 [0.2, 1]	23%
CRP (> 3 mg/dL) ^d	9 (11%)	23%
DAPSA	41 [21, 101]	49%
PASDAS	3.4 [2.3, 4]	43%
MDA (yes)	35 (52%)	39%
Flare (physician)	20 (19%)	4%
Nail dystrophy ^e	49 (49%)	9%
PROs		
Flare (patient)	12 (15%)	27%
HAQ	0.6 [0.1, 1.1]	25%
PsAID12	2 [1, 4]	26%
Pain (PsAID12)	2 [1, 5]	26%
Fatigue (PsAID12)	2 [1, 4]	26%
Sleep (PsAID12)	2 [0, 4]	26%
VAS Pain	22 [9, 50]	25%
Stiffness	3 [1, 6]	1%

Notes: ^aUpper body: sternoclavicular, acromioclavicular, glenohumeral (shoulders), elbows, wrists, and hand joints (MCP, PIP, DIP). ^bLower body: hips (tender only), knees, ankles, tarsus/midfoot, metatarsophalangeal (MTP), and toe interphalangeal/PIP joints. ^cHands: wrists and hand joints (MCP, PIP, DIP). ^dCRP (> 3 mg/dL): Inflammatory flare. ^eNail dystrophy (CASPAR): Typical psoriatic nail dystrophy (onycholysis, pitting, and hyperkeratosis on exam).

2.2 Toolkits

Για την υλοποίηση των αναλύσεων που θα ακολουθήσουν, καθώς και για τον χειρισμό και την προεπεξεργασία των δεδομένων, έχουν χρησιμοποιηθεί σύγχρονες βιβλιοθήκες και φραμεωρχς της γλώσσας προγραμματισμού Πύτηρον, οι οποίες αποτελούν το βιομηχανικό πρότυπο στον τομέα της επιστήμης δεδομένων και της ανάλυσης βιοϊατρικών σημάτων.

Η βιβλιοθήκη SciPy χρησιμοποιήθηκε για την εκτέλεση στατιστικών αναλύσεων και την εφαρμογή μαθηματικών πράξεων υψηλού επιπέδου. Παρέχει ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών για στατιστική συμπερασματολογία, όπως παραμετρικά και μη-παραμετρικά τεστ, υπολογισμούς κατανομών πιθανότητας, καθώς και εργαλεία για την επεξεργασία σημάτων και τη φασματική ανάλυση.

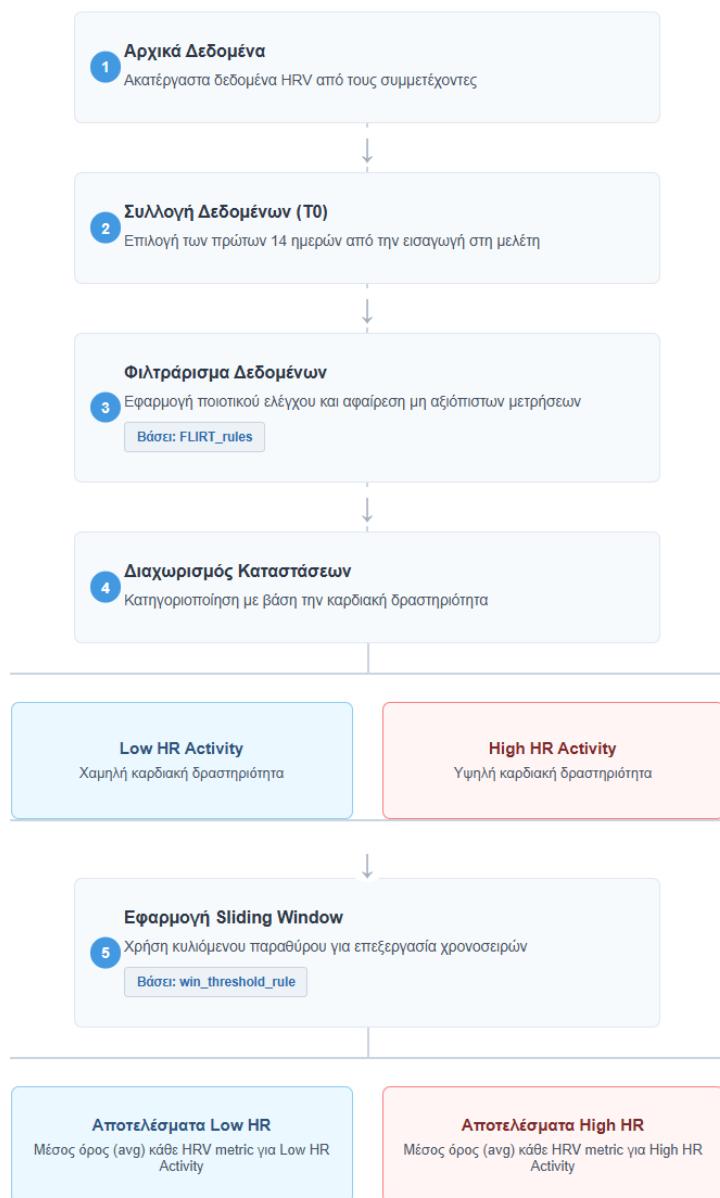
Για την ανάπτυξη και την αξιολόγηση των μοντέλων μηχανικής μάθησης αξιοποιήθηκε η βιβλιοθήκη scikit-learn (sklearn). Η συγκεκριμένη βιβλιοθήκη προσφέρει μια ολοκληρωμένη συλλογή αλγορίθμων επιβλεπόμενης και μη επιβλεπόμενης μάθησης, εργαλεία για την επιλογή χαρακτηριστικών, τεχνικές δροσο-αλιδατιον και μετρικές αξιολόγησης, διευκολύνοντας την εφαρμογή και τη σύγχριση διαφορετικών προσεγγίσεων ταξινόμησης και πρόβλεψης.

Τέλος, για τον εξειδικευμένο χειρισμό των διαστημάτων μεταξύ διαδοχικών παλμών (beat-to-beat intervals, BBI) και τον υπολογισμό των δεικτών μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (Heart Rate Variability, HRV) χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη NeuroKit2. Η βιβλιοθήκη αυτή έχει σχεδιαστεί ειδικά για την ανάλυση φυσιολογικών σημάτων και εφαρμόζει επιστημονικά τεκμηριωμένες μεθόδους για την εξαγωγή αξιόπιστων μετρήσεων στο πεδίο του χρόνου, της συχνότητας και μη γραμμικών δεικτών HRV, σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα και τις συστάσεις της επιστημονικής κοινότητας.

2.3 Προεπεξεργασία δεδομένων

Τα δεδομένα κλινικής αξιολόγησης και τα Αναφερόμενα από τον Ασθενή Αποτελέσματα (Patient-Reported Outcomes – PROs) παραμένουν χωρίς περαιτέρω επεξεργασία και χρησιμοποιούνται απευθείας για τις στατιστικές αναλύσεις.

Αντίθετα, τα Διαστήματα Μεταξύ Καρδιακών Παλμών (Beat-to-Beat Intervals – BBI), για κάθε ασθενή, που αποτελούν το βασικό σύνολο δεδομένων για τον υπολογισμό των μετρικών Μεταβλητότητας Καρδιακού Ρυθμού (Heart Rate Variability – HRV), υπόκεινται στην ακόλουθη διαδικασία προεπεξεργασίας και ανάλυσης:



ΣΧΗΜΑ 2.1: Data processing pipeline

2.3.1 Φιλτράρισμα βάσει FLIRT rules

Από το αρχικό σύνολο δεδομένων διατηρήθηκαν μόνο τα IBI (inter-beat intervals) που καταγράφηκαν κατά τις πρώτες 14 ημέρες από την ένταξη κάθε ασθενούς στην έρευνα. Για την απομάκρυνση των τεχνουργημάτων (artifacts) από τις χρονοσειρές IBI, εφαρμόστηκαν τέσσερις κανόνες αυτόματης ανίχνευσης τεχνουργημάτων, όπως προτείνονται από το FLIRT toolkit [12]:

Κανόνας	Περιγραφή
Malik	Κάθε IBI δεν πρέπει να διαφέρει περισσότερο από 20% σε σχέση με το προηγούμενο IBI.
Kamath	Κάθε IBI δεν πρέπει να αυξάνεται ή να μειώνεται περισσότερο από 32,5% ούτε περισσότερο από 24,5% σε σχέση με το προηγούμενο διάστημα.
Acar	Αφαιρούνται τα IBIs που διαφέρουν περισσότερο από 20% του μέσου όρου των τελευταίων εννέα IBIs.
Karlsson	Αφαιρούνται τα IBIs που διαφέρουν περισσότερο από 20% του μέσου όρου του προηγούμενου και του επόμενου IBI.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.3: Κανόνες ανίχνευσης τεχνουργημάτων IBI

Επιπλέον, εφαρμόστηκε φιλτράρισμα βάσει φυσιολογικού εύρους: αποκλείστηκαν IBIs εκτός του εύρους 250–2000 ms, που αντιστοιχεί σε καρδιακό ρυθμό 30–240 bpm. Αυτή η προσέγγιση εξασφαλίζει την αφαίρεση των προφανών εκτοπικών παλμών (ectopic beats) και των μετρήσεων εκτός φυσιολογικών ορίων, βελτιώνοντας την αξιοπιστία των μετρήσεων HRV που προκύπτουν από δεδομένα φορετών συσκευών.

Στην δική μας εκτέλεση, εφαρμόσαμε τους Malik, Acar και Karlsson αφού πρώτα φιλτράραμε βάσει του φυσιολογικού εύρους 250-2000 ms τα BBI.

2.3.2 Διαχωρισμός καταστάσεων Low/High Heart Rate (HR) activity

Δεδομένου ότι η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (HRV) μπορεί να παρακολουθήσει την συμπεριφορά του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ) - και συγκεκριμένα την ισορροπία μεταξύ του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού κλάδου του - χρίνεται σκόπιμο να χωρίσουμε τα δεδομένα μας σε χρονικά τμήματα που συμβαδίζουν με τον κιρκάδιο ρυθμό. Ο κιρκάδιος κύκλος, ως ο φυσικός βιολογικός ρυθμός των 24 ωρών, ρυθμίζει κρίσιμες σωματικές λειτουργίες όπως τον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης, τη θερμοκρασία του σώματος, την παραγωγή ορμονών (μελατονίνη, κορτιζόλη), τον μεταβολισμό, την πέψη και την αρτηριακή πίεση. Όλες αυτές οι λειτουργίες επηρεάζουν άμεσα την δραστηριότητα του ΑΝΣ και κατ' επέκταση το HRV.

Η προτεινόμενη προσέγγιση περιλαμβάνει τον διαχωρισμό του dataset σε διαστήματα χαμηλών και υψηλών καρδιακών παλμών, προσομοιάζοντας έτσι τις καταστάσεις ύπνου και εγρήγορσης αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια του ύπνου, το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα κυριαρχεί, οδηγώντας σε χαμηλότερους καρδιακούς παλμούς και υψηλότερο HRV, ενώ κατά την εγρήγορση το συμπαθητικό σύστημα ενεργοποιείται, αυξάνοντας τους παλμούς και τυπικά μειώνοντας το HRV. Αυτός ο διαχωρισμός θα επιτρέψει την καλύτερη κατανόηση των μεταβολών του ΑΝΣ σε σχέση με τον κιρκάδιο κύκλο και την εξαγωγή πιο ακριβών συμπερασμάτων από την ανάλυση των δεδομένων HRV.

Με αυτόν τον τρόπο, έχουμε τη δυνατότητα να μελετήσουμε την πορεία του HRV σε κάθε κατάσταση ξεχωριστά και να επικεντρωθούμε αποκλειστικά στην επίδραση της νόσου, απομονωμένη από τις φυσιολογικές μεταβολές που προκαλούνται λόγω των εναλλαγών των καταστάσεων του κιρκάδιου κύκλου. Ουσιαστικά, αφαιρώντας τη "φυσιολογική" διακύμανση του HRV που οφείλεται στον ημερήσιο βιορυθμό (π.χ. τις αναμενόμενες διαφορές μεταξύ ύπνου και εγρήγορσης), μπορούμε να εντοπίσουμε με μεγαλύτερη ακρίβεια τις παθολογικές αλλοιώσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος που προκαλούνται από την ασθένεια. Αυτή η μεθοδολογία επιτρέπει την αποσαφήνιση του πραγματικού αποτυπώματος της νόσου στο HRV, χωρίς την παρεμβολή των κιρκάδιων διακυμάνσεων που θα μπορούσαν να συγχύσουν τα αποτελέσματα.

Μέθοδος:

Έχοντας τους παλμούς του ασθενή κάθε χρονική στιγμή, είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε και τον μέσο καρδιακό ρυθμό (average HR) εντός του 24ώρου.

Θέτουμε τις ακόλουθες υποθέσεις:

1. Το υποκείμενο κοιμάται 8 ώρες την ημέρα [11].
2. Οι παλμοί σε σχέση με την κατάσταση εγρήγορσης μειώνονται κατά 11-30% κατά τη διάρκεια του ύπνου [1, 5].

Επιλέγουμε ένα όριο μείωσης κοντά στο 20%, που αντιστοιχεί σε μέσο όρο της αναφερόμενης περιοχής.

Ορίζουμε τις ακόλουθες μεταβλητές:

- HR_{avg} : Μέσος όρος HR ημέρας (24ώρου)
- HR_{low} : Μέσος όρος HR χαμηλής δραστηριότητας (ύπνος)
- HR_{high} : Μέσος όρος HR υψηλής δραστηριότητας (εγρήγορση)

Από την υπόθεση (1), ο μέσος καρδιακός ρυθμός του 24ώρου προκύπτει ως σταθμισμένος μέσος όρος των ωρών χαμηλής και υψηλής δραστηριότητας:

$$HR_{avg} = \frac{8 \cdot HR_{low} + 16 \cdot HR_{high}}{24} \quad (2.1)$$

Από την υπόθεση (2), ο καρδιακός ρυθμός κατά τη χαμηλή δραστηριότητα είναι κατά 20% χαμηλότερος από αυτόν της υψηλής δραστηριότητας:

$$HR_{low} = 0,8 \cdot HR_{high} \quad (2.2)$$

Αντικαθιστώντας την εξίσωση (2.2) στην εξίσωση (2.1):

$$HR_{avg} = \frac{8 \cdot (0,8 \cdot HR_{high}) + 16 \cdot HR_{high}}{24} = \frac{6,4 \cdot HR_{high} + 16 \cdot HR_{high}}{24} = \frac{22,4 \cdot HR_{high}}{24} = 0,933 \cdot HR_{high} \quad (2.3)$$

Από την εξίσωση (2.3) προκύπτει:

$$HR_{high} = \frac{HR_{avg}}{0,933} \approx 1,072 \cdot HR_{avg} \quad (2.4)$$

Συνδυάζοντας τις εξισώσεις (2.2) και (2.4):

$$HR_{low} = 0,8 \cdot HR_{high} = 0,8 \cdot 1,072 \cdot HR_{avg} \approx 0,858 \cdot HR_{avg} \quad (2.5)$$

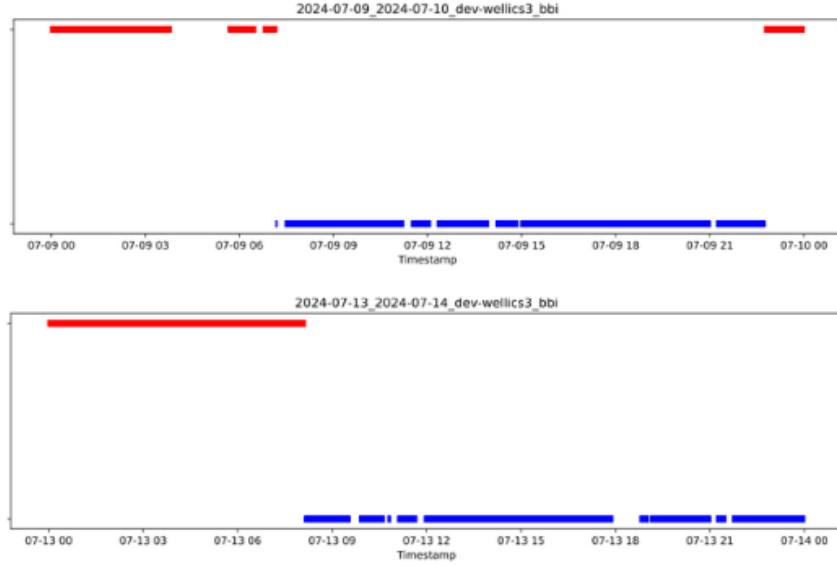
Επομένως, ο μέσος καρδιακός ρυθμός κατά τη χαμηλή δραστηριότητα είναι περίπου 86% του μέσου ημερήσιου καρδιακού ρυθμού.

Εμείς επιλέγουμε για τους υπολογισμούς μας, λίγο αυθαίρετα και τείνοντας προς την αυστηρότητα του χαρακτηρισμού της χαμηλής δραστηριότητας, το τελικό κατώφλι (threshold) σε 0,9:

$$HR_{low} = 0,9 \cdot HR_{avg} \quad (2.6)$$

Βάσει του παραπάνω κατώφλιου χαρακτηρίζουμε κάθε BBI ως low/high. Επειδή όμως οι έκτοποι χτύποι, δηλαδή παλμοί που μπορεί να είναι πιο αργοί ή γρηγορότεροι (ενδεχομένως και αρρυθμίες), αποτελούν σύνηθες φαινόμενο, επιλέγουμε να χαρακτηρίσουμε ένα διάστημα BBI ως low ή high μόνο αν για 3 λεπτά συνεχόμενα έχει BBI της κάθε κατάστασης.

Τα αποτελέσματα της παραπάνω διαδικασίας φαίνονται στο παρακάτω σχήμα:



ΣΧΗΜΑ 2.2: Χαρακτηρισμός διαστημάτων BBI ως κόκκινο (low) ή μπλε (high) δραστηριότητας με βάση το κατώφλι $0,9 \cdot HR_{avg}$ και χριτήριο συνέχειας 3 λεπτών.

2.3.3 Εφαρμογή sliding window στα πρότυπα του FLIRT

Βασιζόμενοι στη μεθοδολογία που περιγράφεται στο FLIRT paper, εφαρμόζουμε μια συστηματική προσέγγιση επεξεργασίας των δεδομένων BBI (beat-to-beat interval). Αφού ολοκληρωθεί η αρχική προεπεξεργασία και ο καθαρισμός των BBI για κάθε κατάσταση ξεχωριστά, προχωρούμε στη δημιουργία επικαλυπτόμενων χρονικών παραθύρων (sliding windows). Συγκεκριμένα, χρησιμοποιούμε ένα κυλιόμενο παράθυρο διάρκειας 90 λεπτών με βήμα μετατόπισης 30 λεπτών, το οποίο επιτρέπει τη λεπτομερή ανάλυση της χρονικής εξέλιξης των καρδιακών μετρήσεων διατηρώντας παράλληλα επαρκή χρονική επίλυση για την ανίχνευση μεταβολών.

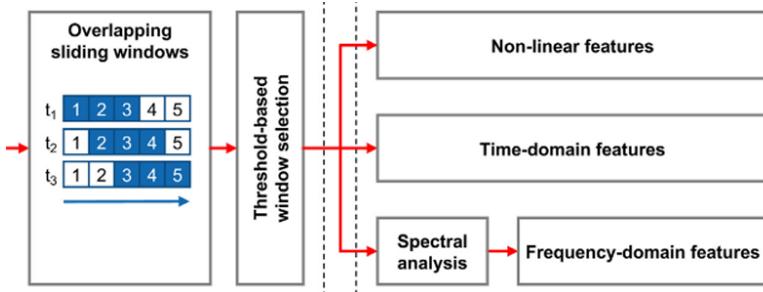
Για να διασφαλίσουμε την αξιοπιστία των μετρήσεων HRV, κάθε παράθυρο υποβάλλεται σε έλεγχο ποιότητας μέσω του χριτηρίου `win_threshold_rule`, όπως περιγράφεται στο FLIRT. Σύμφωνα με αυτόν τον κανόνα, ένα παράθυρο t θεωρείται έγκυρο αν ικανοποιεί την ανισότητα:

$$\text{thresh} \cdot \frac{L}{\mu_{\text{BBI}}^t} < N_t$$

όπου L είναι το μήκος του παραθύρου σε δευτερόλεπτα, N_t ο αριθμός των εντοπισμένων έγκυρων καρδιακών παλμών στο παράθυρο t , μ_{BBI}^t ο μέσος BBI του παραθύρου t σε δευτερόλεπτα, και $\text{thresh} \in [0, 1]$ το κατώφλι που μπορεί να επιλεγεί αναλόγως της εφαρμογής.

Όσο υψηλότερο είναι το κατώφλι, τόσο μεγαλύτερη αναλογία ανιχνευμένων καρδιακών παλμών απαιτείται σε σχέση με τον αναμενόμενο αριθμό παλμών, εξασφαλίζοντας έτσι την αξιοπιστία των υπολογιζόμενων χαρακτηριστικών.

Εμείς επιλέγουμε: $\text{thresh} = 0.5$



ΣΧΗΜΑ 2.3: Pipeline της εφαρμογής κυλιόμενου παραθύρου

Για κάθε παράθυρο που πληροί το κριτήριο ποιότητας και περιέχει επαρκή δεδομένα, υπολογίζονται οι μετρικές HRV τόσο στο πεδίο του χρόνου (time domain) όσο και στο πεδίο της συχνότητας (frequency domain), ακολουθώντας τις προδιαγραφές του FLIRT. Τελικά, για κάθε ασθενή και για την περίοδο των 14 ημερών συλλογής δεδομένων, υπολογίζεται ο μέσος όρος όλων των έγκυρων παραθύρων, καταλήγοντας σε μια ενοποιημένη αναπαράσταση των HRV μετρικών που αντικατοπτρίζει τη συνολική καρδιακή λειτουργία και μεταβλητότητα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Εδώ, λοιπόν, ολοκληρώνεται η προεπεξεργασία των BBI δεδομένων, έχοντας εξάγει για κάθε ασθενή τον μέσο όρο των HRV μετρικών για κάθε κατάσταση (low/high).

2.4 Αναλύσεις

Αξιοποιώντας τους δείκτες μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (HRV metrics), όπως προέκυψαν μέσω της προαναφερθείσας διαδικασίας προεπεξεργασίας, επιχειρείται η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων και προγνωστικών σχέσεων με τις μεταβλητές στόχου της μελέτης. Οι μεταβλητές αυτές κατηγοριοποιούνται σε δύο διακριτές ομάδες: τις αναλογικές μεταβλητές και τις διαδικές – binary, προκειμένου να εξεταστούν με κατάλληλες μεθοδολογίες ανάλογα με τη φύση τους.

Για τις διαδικές μεταβλητές, διερευνάται η διακριτική ικανότητα των δεικτών HRV μέσω στατιστικών τεστ και ανάλυσης των διαφορών μεταξύ των ομάδων. Επιπλέον, αναπτύσσονται μοντέλα ταξινόμησης με στόχο τη δημιουργία αυτοματοποιημένων μηχανισμών αναγνώρισης συγκεκριμένων κλινικών καταστάσεων, που περιγράφονται από τις μεταβλητές αυτές, όπως

για παράδειγμα η εμφάνιση έξαρσης της φλεγμονής (flare) σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα. Η προσέγγιση αυτή αποσκοπεί στην ανάπτυξη εργαλείων έγκαιρης ανίχνευσης και παρακολούθησης της νόσου.

Αναφορικά με τις αναλογικές μεταβλητές, η ανάλυση επικεντρώνεται στην εξαγωγή ποσοτικών σχέσεων και συσχετίσεων μεταξύ των δεικτών HRV και των τιμών των μεταβλητών στόχου. Μέσω τεχνικών παλινδρόμησης και στατιστικής ανάλυσης, επιδιώκεται η κατανόηση του βαθμού στον οποίο οι μεταβολές της καρδιακής λειτουργίας, όπως αυτές αποτυπώνονται στα HRV metrics, μπορούν να ερμηνεύσουν ή να προβλέψουν τη μεταβλητότητα των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων που εξετάζονται.

Τέλος, πριν γίνουν οποιεσδήποτε αναλύσεις υπολογίσαμε την συσχέτιση – collinearity μεταξύ των ίδιων των HRV metric, ώστε να έχουμε καλύτερη εικόνα της φύσης των μεταβλητών, καθώς επίσης και να διαισθανθούμε τυχόντα λάθη στα μοντέλα που οφείλονται στο collinearity των ανεξάρτητων μεταβλητών

2.4.1 Δυαδικές μεταβλητές – Binary

2.4.1.1 Hypothesis Tests

Στο πλαίσιο της στατιστικής ανάλυσης, μελετώνται οι ανεξάρτητες μεταβλητές που αντιστοιχούν στους δείκτες μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (HRV metrics: HRV_RMSSD, HRV_SDNN, HRVHTI, HRVULF, HRVVLF, HRVLF, HRVHF, HRVVHF, HRVTP, HRVLFFH, HRVLFn, HRVHFn, HRVLnHF) σε σχέση με τις διαδικές μεταβλητές στόχους. Οι εξεταζόμενες δυαδικές μεταβλητές περιλαμβάνουν το βιολογικό φύλο (DEMOGR_SEX), το ιστορικό καπνίσματος (PAT_SMOKE_PAST_H), την παρουσία έξαρσης της νόσου όπως καταγράφηκε από τον ιατρό (DOC_FLARE), την αυτοαναφερόμενη έξαρση από τον ασθενή (PAT_FLARE), και τη δραστηριότητα της νόσου όπως αξιολογήθηκε κλινικά (DOC_DIS_ACT).

Για κάθε συνδυασμό δείκτη HRV και διαδικής μεταβλητής, το δείγμα κατατέμνεται σε δύο ανεξάρτητες ομάδες: την ομάδα όπου η διαδική μεταβλητή λαμβάνει την τιμή 1 (HRV_metric - binary_target(1)) και την ομάδα όπου λαμβάνει την τιμή 0 (HRV_metric - binary_target(0)). Η επιλογή του κατάλληλου στατιστικού τεστ βασίζεται στην κατανομή των δεδομένων σε κάθε ομάδα.

Συγκεκριμένα, εφαρμόζεται αρχικά έλεγχος κανονικότητας των κατανομών για κάθε ομάδα μέσω κατάλληλων τεστ (όπως το Shapiro-Wilk test). Εάν και οι δύο ομάδες ακολουθούν κανονική κατανομή, εφαρμόζεται το παραμετρικό τεστ t-test για ανεξάρτητα δείγματα (independent samples t-test), το οποίο εξετάζει τη μηδενική υπόθεση ότι οι μέσες τιμές

των δύο ομάδων δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά. Σε περίπτωση που τουλάχιστον μία από τις δύο ομάδες δεν ακολουθεί κανονική κατανομή, εφαρμόζεται το μη-παραμετρικό τεστ Mann-Whitney U (επίσης γνωστό ως Wilcoxon rank-sum test), το οποίο συγκρίνει τις διάμεσες τιμές των δύο ομάδων και είναι κατάλληλο για δεδομένα που δεν πληρούν τις προϋποθέσεις των παραμετρικών τεστ. Τα αποτελέσματα των ελέγχων αυτών επιτρέπουν την αξιολόγηση της διαχριτικής ικανότητας κάθε δείκτη HRV ως προς τις εξεταζόμενες κλινικές καταστάσεις.

2.4.1.2 Logistic Regression

Για τη μοντελοποίηση της σχέσης μεταξύ των δεικτών μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού και των διαδικών μεταβλητών στόχου, αναπτύχθηκε ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression). Ως ανεξάρτητες μεταβλητές πρόβλεψης επιλέχθηκαν οι δείκτες HRV: HRV_RMSSD, HRV_SDNN, HRV_HTI, HRV_ULF, HRV_VLF, HRV_LF, HRV_HF, HRV_VHF, HRV_TP, HRV_LFHF, HRV_LFn, HRV_HFn, HRV_LnHF. Επιπλέον, για τον εμπλουτισμό του μοντέλου και τον έλεγχο πιθανών συγχτικών παραγόντων, συμπεριλήφθηκαν κλινικές και δημογραφικές μεταβλητές (covariates): η ηλικία (DEMOGR_AGE), το βιολογικό φύλο (DEMOGR_SEX – FEMALE = 0, MALE = 1), το ιστορικό καπνίσματος (PAT_SMOKE_PAST_H – No = 0, Yes = 1), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP_mg_dL), και ο δείκτης μάζας σώματος (DOC_PAT_BMI).

Λόγω των σημαντικών διαφορών στις τάξεις μεγέθους μεταξύ των μεταβλητών (π.χ. ηλικία σε έτη έναντι δεικτών HRV σε διαφορετικές μονάδες), εφαρμόστηκε κανονικοποίηση με τη μέθοδο StandardScaler, η οποία μετασχηματίζει κάθε μεταβλητή ώστε να έχει μέσο όρο μηδέν και τυπική απόκλιση ένα. Αυτή η προεπεξεργασία είναι κρίσιμη για τη σταθερότητα και τη σύγκλιση του αλγορίθμου βελτιστοποίησης της λογιστικής παλινδρόμησης, καθώς εξασφαλίζει ότι όλες οι μεταβλητές συνεισφέρουν ισότιμα στο μοντέλο ανεξάρτητα από τις αρχικές τους κλίμακες μέτρησης.

Ένα από τα βασικά προβλήματα που αντιμετωπίστηκε ήταν η έντονη ανισορροπία των κλάσεων (class imbalance) στις μεταβλητές στόχου, όπου ο αριθμός των παρατηρήσεων της μειοψηφούσας κλάσης ήταν σημαντικά μικρότερος από αυτόν της πλειοψηφούσας. Για την αντιμετώπιση αυτού του ζητήματος, εφαρμόστηκε η τεχνική SMOTE (Synthetic Minority Over-sampling Technique), η οποία δημιουργεί συνθετικά δείγματα της μειοψηφούσας κλάσης μέσω παρεμβολής μεταξύ υφιστάμενων παρατηρήσεων, βελτιώνοντας έτσι την ικανότητα του μοντέλου να αναγνωρίζει τη σπανιότερη κατηγορία χωρίς να εισάγει πραγματικά νέα δεδομένα.

Για την επιλογή των πιο πληροφοριακών χαρακτηριστικών, εφαρμόστηκε η μέθοδος forward feature selection, μια επαναληπτική διαδικασία που ξεκινά με ένα κενό σύνολο χαρακτηριστικών και προσθέτει διαδοχικά, σε κάθε βήμα, τη μεταβλητή που βελτιώνει περισσότερο την απόδοση του μοντέλου σύμφωνα με το F1-score χριτήριο αξιολόγησης. Αρχικά, το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης εκπαιδεύτηκε με κανονικοποίηση Elastic Net, η οποία συνδυάζει τις ποινές L1 και L2 για τον έλεγχο της υπερπροσαρμογής, με σταθερές υπερπαραμέτρους: παράμετρο κανονικοποίησης $C=1.0$, αναλογία μεταξύ L1 και L2 $l1_ratio=0.5$, και σταθμισμένες κλάσεις (`class_weight='balanced'`) για την αντιστάθμιση της ανισορροπίας. Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας επιλογής χαρακτηριστικών, πραγματοποιήθηκε εκτενής αναζήτηση των βέλτιστων υπερπαραμέτρων μέσω της μεθόδου Grid Search, δοκιμάζοντας συστηματικά διάφορους συνδυασμούς τιμών και επιλέγοντας εκείνους που μεγιστοποιεί την απόδοση του μοντέλου.

Για την αξιόπιστη εκτίμηση της προβλεπτικής ικανότητας του μοντέλου, το σύνολο δεδομένων διαιρέθηκε σε υποσύνολα εκπαίδευσης και δοκιμής με αναλογία 80-20. Ωστόσο, για τις περιπτώσεις όπου πραγματοποιήθηκε βελτιστοποίηση του κατωφλίου απόφασης (decision threshold optimization), υιοθετήθηκε μια τριμερής διαίρεση του συνόλου δεδομένων σε υποσύνολα εκπαίδευσης (training set), επικύρωσης (validation set), και δοκιμής (test set). Στην τριμερή προσέγγιση, το σύνολο εκπαίδευσης χρησιμοποιήθηκε για την εκπαίδευση του μοντέλου και την επιλογή χαρακτηριστικών, το σύνολο επικύρωσης για τη βελτιστοποίηση του κατωφλίου της σιγμοειδούς συνάρτησης (sigmoid function) βάσει του F1-score, ενώ το σύνολο δοκιμής παρέμεινε πλήρως ανεξάρτητο για την τελική αξιολόγηση. Αντί της προεπιλεγμένης τιμής 0.5, το βέλτιστο κατώφλι προσδιορίστηκε μέσω συστηματικής αναζήτησης, επιτρέποντας την ευθυγράμμιση του σημείου αποκοπής της ταξινόμησης με τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του προβλήματος και λαμβάνοντας υπόψη την ανισορροπία των κλάσεων.

Η τελική αξιολόγηση του μοντέλου πραγματοποιήθηκε στο ανεξάρτητο σύνολο δοκιμής, εξασφαλίζοντας μια αμερόληπτη εκτίμηση της προβλεπτικής ικανότητας και την αποφυγή υπερβολικά αισιόδοξων εκτιμήσεων λόγω υπερπροσαρμογής, παρέχοντας μια ρεαλιστική εικόνα της γενίκευσης του μοντέλου σε νέα, ανέτα δεδομένα.

2.4.2 Αναλογικές Μεταβλητές

Για τη διερεύνηση των σχέσεων μεταξύ των δεικτών μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού και των συνεχών κλινικών μεταβλητών, πραγματοποιήθηκε αρχικά έλεγχος συσχέτισης (correlation test) μεταξύ κάθε δείκτη HRV (HRV_RMSSD, HRV_SDNN, HRV_HTI, HRV_ULF, HRV_VLF, HRV_LF, HRV_HF, HRV_VHF, HRV_TP, HRV_LFFH, HRV_LFn, HRV_HFn, HRV_LnHF) και κάθε αναλογικής μεταβλητής στόχου. Οι εξεταζόμενες συνεχείς μεταβλητές περιλαμβάνουν τον δείκτη μάζας σώματος (DOC_PAT_BMI),

το σκορ DAPSA (Disease Activity index for Psoriatic Arthritis), το σκορ PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score), το τελικό σκορ PSAID (Psoriatic Arthritis Impact of Disease), τα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP_mg_dL), την ηλικία του ασθενούς (DEMOGR_AGE) και τη συνολική βαθμολογία HAQ (Health Assessment Questionnaire). Η ανάλυση συσχέτισης επιτρέπει την αναγνώριση γραμμικών σχέσεων μεταξύ των μεταβλητών και την αρχική εκτίμηση της ισχύος της σύνδεσης μεταξύ της καρδιακής αυτόνομης λειτουργίας και των κλινικών παραμέτρων της νόσου.

Μετά την ανάλυση συσχέτισης, υλοποιήθηκαν μοντέλα μηχανικής μάθησης (machine learning models) με στόχο τον εντοπισμό πιθανών μη-γραμμικών σχέσεων και την ανάπτυξη προβλεπτικών μοντέλων που συνδέουν τους δείκτες HRV με τις αναλογικές μεταβλητές στόχου. Η χρήση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης επιτρέπει την αποτύπωση πολύπλοκων, μη-γραμμικών σχέσεων που ενδέχεται να μην ανιχνεύονται από τις κλασικές στατιστικές μεθόδους συσχέτισης, καθώς και την ταυτόχρονη αξιοποίηση πολλαπλών προγνωστικών μεταβλητών για την πρόβλεψη των κλινικών καταστάσεων.

Η προσέγγιση αυτή αποσκοπεί στην ανάπτυξη ποσοτικών προβλεπτικών μοντέλων που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη για την εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου, της λειτουργικής ικανότητας, και άλλων σημαντικών κλινικών παραμέτρων με βάση τη μέτρηση της καρδιακής αυτόνομης λειτουργίας.

2.4.2.1 Symbolic Regression

Για την ανακάλυψη μη-γραμμικών μαθηματικών σχέσεων μεταξύ των δεικτών HRV και των αναλογικών μεταβλητών στόχου, εφαρμόστηκε η τεχνική της συμβολικής παλινδρόμησης (symbolic regression) με τη χρήση της βιβλιοθήκης PySR (Python Symbolic Regression).

Οι ανεξάρτητες μεταβλητές πρόβλεψης χρησιμοποιήθηκαν οι δείκτες μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού: HRV_RMSSD, HRV_SDNN, HRV_HTI, HRV_ULF, HRV_VLF, HRV_LF, HRV_HF, HRV_VHF, HRV_TP, HRV_LFHF, HRV_LFn, HRV_HFn, και HRV_LnHF. Οι μεταβλητές στόχου που εξετάστηκαν περιλαμβάνουν: τον δείκτη μάζας σώματος (DOC_PAT_BMI), το σκορ δραστηριότητας της νόσου DAPSA (Disease Activity index for Psoriatic Arthritis), το σκορ PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score), το τελικό σκορ επιδρασης της νόσου PSAID (Psoriatic Arthritis Impact of Disease), τα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP_mg_dL), τη συνολική βαθμολογία λειτουργικής ικανότητας και HAQ (Health Assessment Questionnaire). Σημειώνεται ότι στην παρούσα ανάλυση δεν συμπεριλήφθηκαν συμμεταβλητές (covariates) όπως δημογραφικά ή κλινικά χαρακτηριστικά, καθώς ο στόχος ήταν η διερεύνηση των άμεσων σχέσεων μεταξύ των δεικτών HRV και των κλινικών καταστάσεων.

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε ξεχωριστά για δύο διαφορετικές καταστάσεις καρδιακής δραστηριότητας: την κατάσταση χαμηλής καρδιακής συχνότητας (low HR activity), που αντιστοιχεί σε περιόδους ύπνου, και την κατάσταση υψηλής καρδιακής συχνότητας (high HR activity), που αντιστοιχεί σε περιόδους εγρήγορσης. Αυτός ο διαχωρισμός επιτρέπει την ανακάλυψη διαφορετικών μαθηματικών σχέσεων που ενδέχεται να ισχύουν υπό διαφορετικές συνθήκες φυσιολογικής κατάστασης του οργανισμού.

Πριν από την εκπαίδευση του μοντέλου, τα δεδομένα υποβλήθηκαν σε προαιρετική προεπεξεργασία που περιλαμβάνει τρία στάδια:

- **Κανονικοποίηση (StandardScaler):** Προαιρετικά, εφαρμόστηκε κανονικοποίηση των χαρακτηριστικών ώστε να έχουν μέση τιμή $\mu = 0$ και τυπική απόκλιση $\sigma = 1$.

Ο αλγόριθμος PySR διαμορφώθηκε με τις ακόλουθες υπερπαραμέτρους:

- niterations = 40: Αριθμός επαναλήψεων του εξελικτικού αλγορίθμου
- binary_operators = {+, -, ×, /}: Δυαδικοί μαθηματικοί τελεστές
- unary_operators = {square, cube, √, log, exp}: Μοναδιαίες συναρτήσεις
- populations = 15: Αριθμός παράλληλων πληθυσμών
- population_size = 33: Μέγεθος κάθε πληθυσμού
- maxsize = 10: Μέγιστο μέγεθος εξίσωσης σε κόμβους
- parsimony = 0.01: Παράμετρος απλότητας για έλεγχο πολυπλοκότητας
- ncyclesperiteration = 550: Αριθμός κύκλων ανά επανάληψη
- weight_optimize = 0.001: Βάρος βελτιστοποίησης συντελεστών
- timeout_in_seconds = 300: Χρονικό όριο ανά μεταβλητή στόχο
- parallelism = 'serial': Σειριακή εκτέλεση
- random_state = 42: Σπόρος τυχαιότητας για αναπαραγωγιμότητα

Για κάθε κλινική μετρική-στόχο και κάθε κατάσταση δραστηριότητας, ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία:

1. Συγχώνευση των δεδομένων HRV με τις αντίστοιχες κλινικές μετρικές με βάση το αναγνωριστικό ασθενούς.

2. Αφαίρεση παρατηρήσεων με ελλιπείς τιμές στη μεταβλητή-στόχο.
3. Διαχωρισμός των δεδομένων σε σύνολα εκπαίδευσης (80%) και ελέγχου (20%).
4. Εκτέλεση του εξελικτικού αλγορίθμου για την ανακάλυψη μαθηματικών εξισώσεων.
5. Επιλογή της βέλτιστης εξίσωσης από το μέτωπο Pareto με βάση το κριτήριο model_selection="best".
6. Αξιολόγηση της απόδοσης με τη χρήση των μετρικών:
 - R^2 (Coefficient of Determination): Αναλογία της διασποράς που εξηγείται από το μοντέλο
$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}$$

όπου y_i είναι οι πραγματικές τιμές, \hat{y}_i οι προβλεπόμενες τιμές και \bar{y} ο μέσος όρος των πραγματικών τιμών.

 - RMSE (Root Mean Squared Error): Ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος

Ο αλγόριθμος παράγει ένα σύνολο εξισώσεων που βρίσκονται στο μέτωπο Pareto, όπου κάθε εξίσωση αντιπροσωπεύει μια βέλτιστη ισορροπία μεταξύ πολυπλοκότητας και σφάλματος πρόβλεψης. Και οι δύο μετρικές υπολογίστηκαν τόσο για το σύνολο εκπαίδευσης όσο και για το σύνολο ελέγχου, επιτρέποντας την αξιολόγηση της ικανότητας γενίκευσης των μοντέλων.

2.4.2.2 Random Forest Regression

Ως ανεξάρτητες μεταβλητές πρόβλεψης χρησιμοποιήθηκαν οι δείκτες μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού: HRV_RMSSD, HRV_SDNN, HRV_HTI, HRV_ULF, HRV_VLF, HRV_LF, HRV_HF, HRV_VHF, HRV_TP, HRV_LFHF, HRV_LFn, HRV_HFn, και HRV_LnHF. Οι μεταβλητές στόχου που εξετάστηκαν περιλαμβάνουν: τον δείκτη μάζας σώματος (DOC_PAT_BMI), το σκορ δραστηριότητας της νόσου DAPSA (Disease Activity index for Psoriatic Arthritis), το σκορ PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score), το τελικό σκορ επίδρασης της νόσου PSAID (Psoriatic Arthritis Impact of Disease), τα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP_mg_dL), τη συνολική βαθμολογία λειτουργικής ικανότητας και HAQ (Health Assessment Questionnaire). Σημειώνεται ότι στην παρούσα ανάλυση δεν συμπεριλήφθηκαν συμμεταβλητές (covariates) όπως δημογραφικά ή κλινικά χαρακτηριστικά, καθώς ο στόχος ήταν η διερεύνηση των άμεσων σχέσεων μεταξύ των δεικτών HRV και των κλινικών καταστάσεων.

Για την πρόβλεψη των κλινικών μετρικών των ασθενών με βάση τα χαρακτηριστικά HRV, εφαρμόστηκε αλγόριθμος Random Forest Regression. Το μοντέλο αναπτύχθηκε ζεχωριστά

για κάθε κατάσταση δραστηριότητας (low/high HR activity), επιτρέποντας τη σύγκριση της προβλεπτικής ικανότητας των HRV μετρικών υπό διαφορετικές συνθήκες.

Πριν από την εκπαίδευση του μοντέλου, τα δεδομένα υποβλήθηκαν σε προαιρετική προεπεξεργασία που περιλαμβάνει τρία στάδια:

- **Κανονικοποίηση (StandardScaler):** Προαιρετικά, εφαρμόστηκε κανονικοποίηση των χαρακτηριστικών ώστε να έχουν μέση τιμή $\mu = 0$ και τυπική απόκλιση $\sigma = 1$.

Το μοντέλο Random Forest διαμορφώθηκε με τις ακόλουθες υπερπαραμέτρους:

- `n_estimators = 200`: Αριθμός δέντρων απόφασης στο δάσος
- `max_depth = 10`: Μέγιστο βάθος κάθε δέντρου
- `min_samples_split = 5`: Ελάχιστος αριθμός δειγμάτων για διάσπαση κόμβου
- `min_samples_leaf = 2`: Ελάχιστος αριθμός δειγμάτων σε φύλλο
- `random_state = 42`: Σπόρος τυχαιότητας για αναπαραγωγιμότητα

Για κάθε κλινική μετρική-στόχο και κάθε κατάσταση δραστηριότητας, ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία:

1. Συγχώνευση των δεδομένων HRV με τις αντίστοιχες κλινικές μετρικές με βάση το αναγνωριστικό ασθενούς.
2. Αφαίρεση παρατηρήσεων με ελλιπείς τιμές στη μεταβλητή-στόχο.
3. Διαχωρισμός των δεδομένων σε σύνολα εκπαίδευσης (80%) και ελέγχου (20%) με τη χρήση `train_test_split`.
4. Εκπαίδευση του μοντέλου στο σύνολο εκπαίδευσης.
5. Αξιολόγηση της απόδοσης με τη χρήση των μετρικών:

- **R^2 (Coefficient of Determination):** Αναλογία της διασποράς που εξηγείται από το μοντέλο

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}$$

όπου y_i είναι οι πραγματικές τιμές, \hat{y}_i οι προβλεπόμενες τιμές και \bar{y} ο μέσος όρος των πραγματικών τιμών.

- **RMSE (Root Mean Squared Error):** Ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος

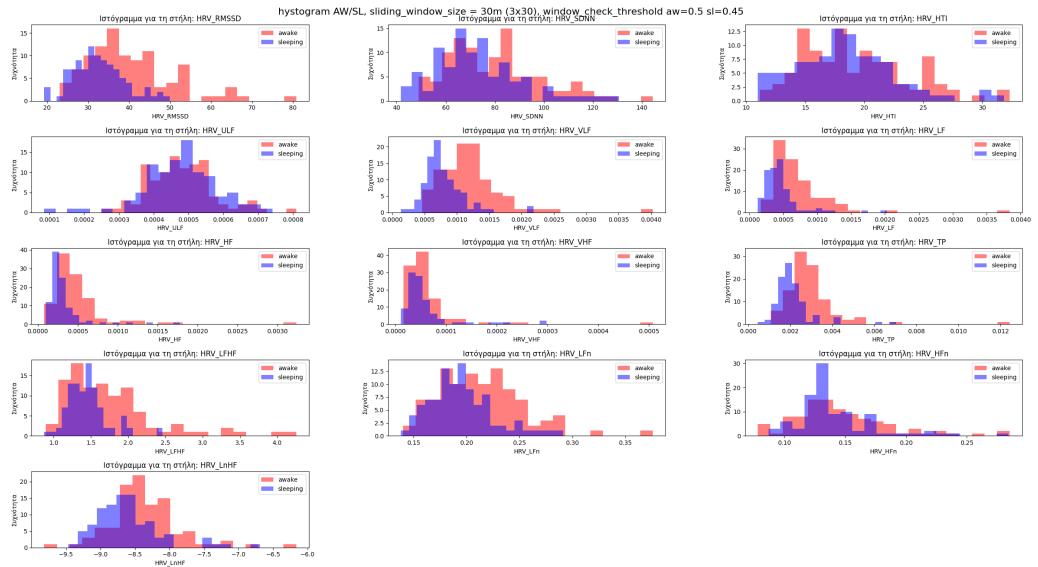
- MAE (Mean Absolute Error): Μέσο απόλυτο σφάλμα

Για κάθε εκπαιδευμένο μοντέλο, υπολογίστηκε η σημαντικότητα κάθε χαρακτηριστικού (feature importance) βασιζόμενη στη μέση μείωση της ακαθαρσίας (mean decrease in impurity) που προκαλεί κάθε μεταβλητή κατά τη διάσπαση των κόμβων των δέντρων. Αυτή η ανάλυση επιτρέπει τον εντοπισμό των πιο σημαντικών HRV μετρικών για την πρόβλεψη κάθε κλινικής μετρικής.

Κεφάλαιο 3

Αποτελέσματα

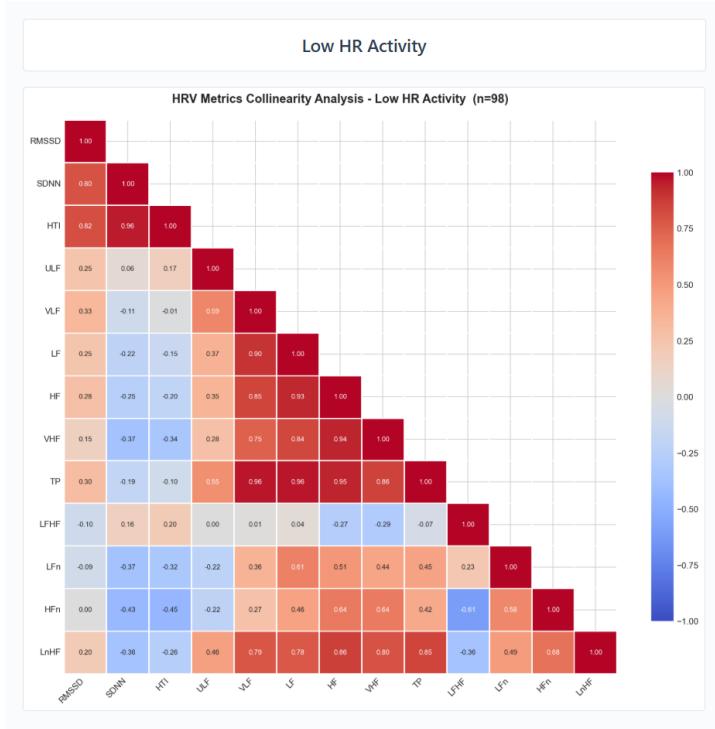
3.1 Ιστόγραμμα HRV μετρικών στο παράθυρο 90 λεπτών



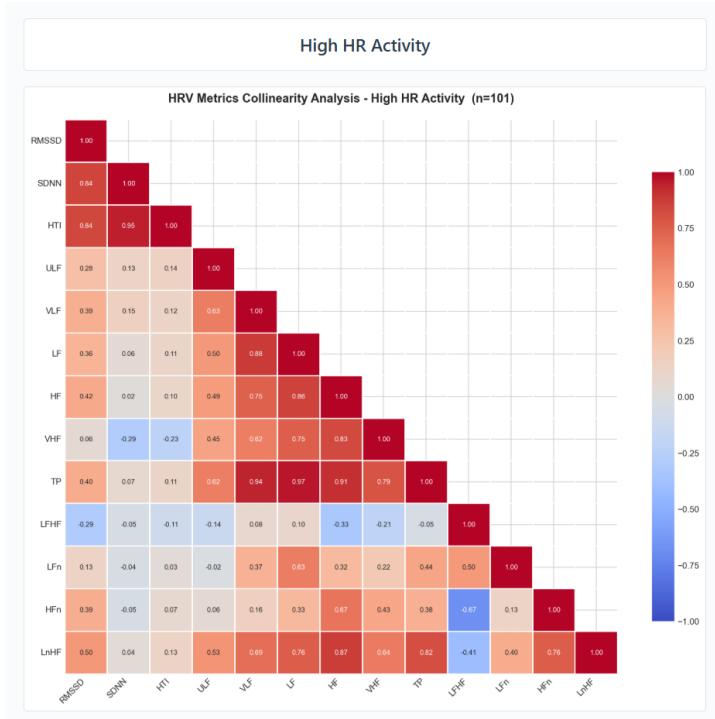
ΣΧΗΜΑ 3.1: HRV metrics Hystogram, window = 90m

3.2 Collinearity

Αρχικά παραθέτουμε το collinearity map των HRV μετρικών μεταξύ τους:



ΣΧΗΜΑ 3.2: Χάρτης συγγραμμικότητας (collinearity map) των HRV μετρικών Low HR activity και δεξιά –High HR activity–



ΣΧΗΜΑ 3.3: Χάρτης συγγραμμικότητας (collinearity map) των HRV μετρικών High HR activity

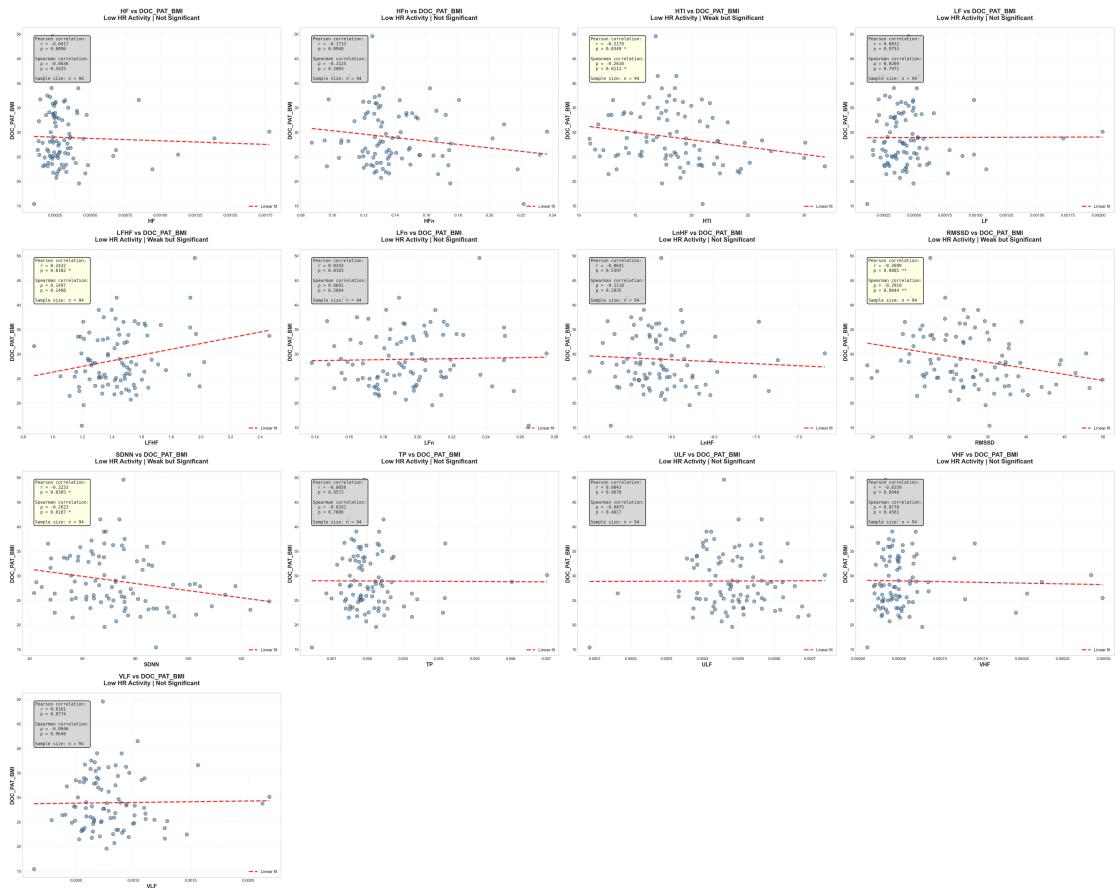
3.3 Αναλογικές Μεταβλητές – Regression Models

3.3.1 Correlations

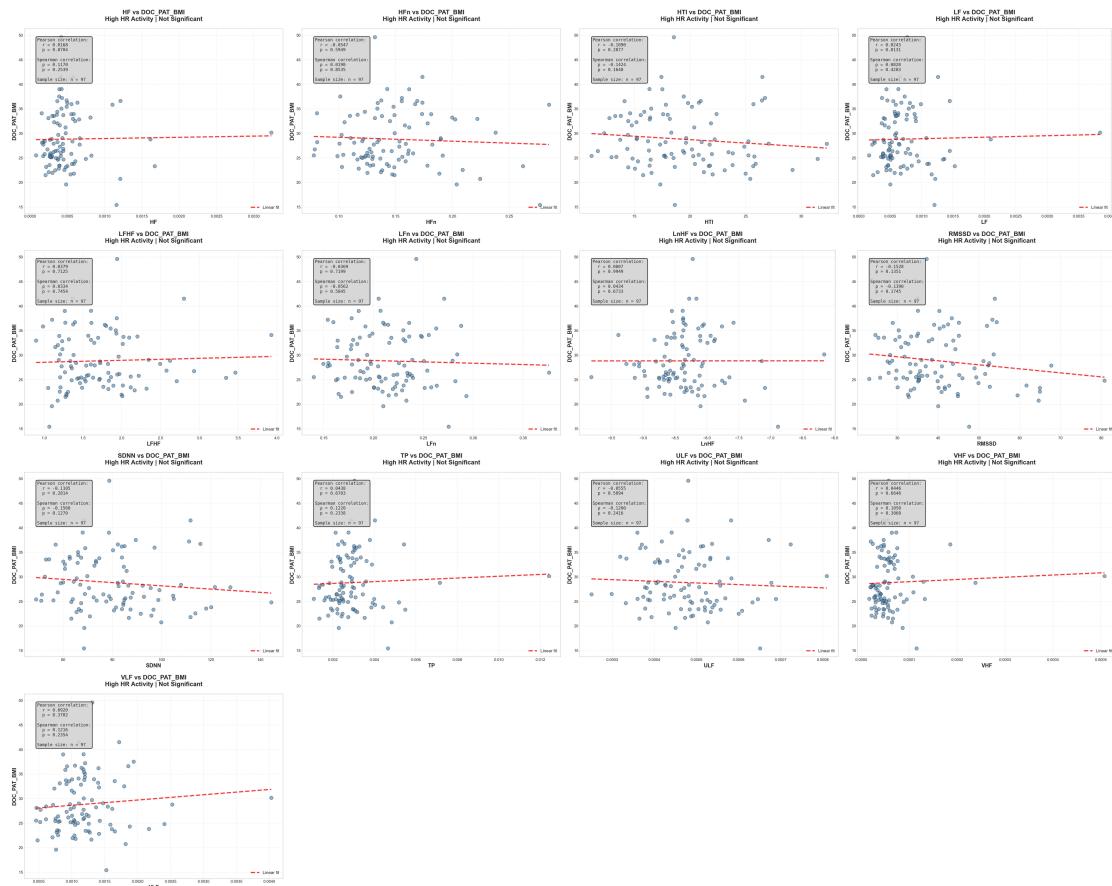
3.3.1.1 DOC_PAT_BMI

sample **Low HR activity:** $n = 94$

sample **High HR activity:** $n = 97$



ΣΧΗΜΑ 3.4: Correlation plots BMI - HRV, Low HR activity



ΣXHMA 3.5: Correlation plots BMI - HRV, High HR activity

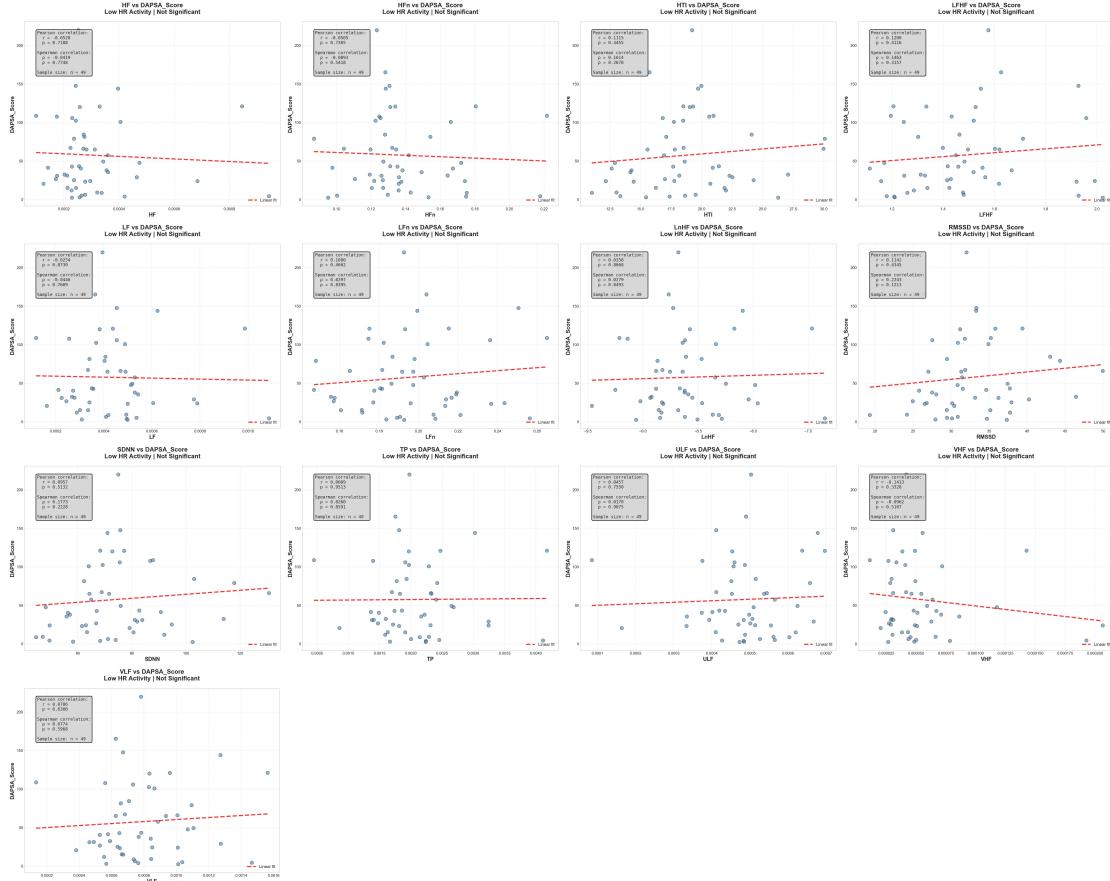
HRV Metric	Low HR - r	Low HR - p	High HR - r	High HR - p
RMSSD	-0.270 SIG	0.0085	-0.153 NS	0.1351
SDNN	-0.223 SIG	0.0305	-0.110 NS	0.2814
HTI	-0.218 SIG	0.0349	-0.109 NS	0.2877
ULF	0.004 NS	0.9670	-0.055 NS	0.5894
VLF	0.016 NS	0.8774	0.092 NS	0.3702
LF	0.003 NS	0.9753	0.024 NS	0.8131
HF	-0.042 NS	0.6896	0.017 NS	0.8704
VHF	-0.026 NS	0.8040	0.045 NS	0.6646
TP	-0.006 NS	0.9572	0.044 NS	0.6703
LFHF	0.243 SIG	0.0182	0.038 NS	0.7125
LFn	0.024 NS	0.8165	-0.037 NS	0.7199
HFn	-0.173 NS	0.0948	-0.055 NS	0.5949
LnHF	-0.064 NS	0.5397	0.001 NS	0.9949

ΣXHMA 3.6: Correlation table BMI - HRV

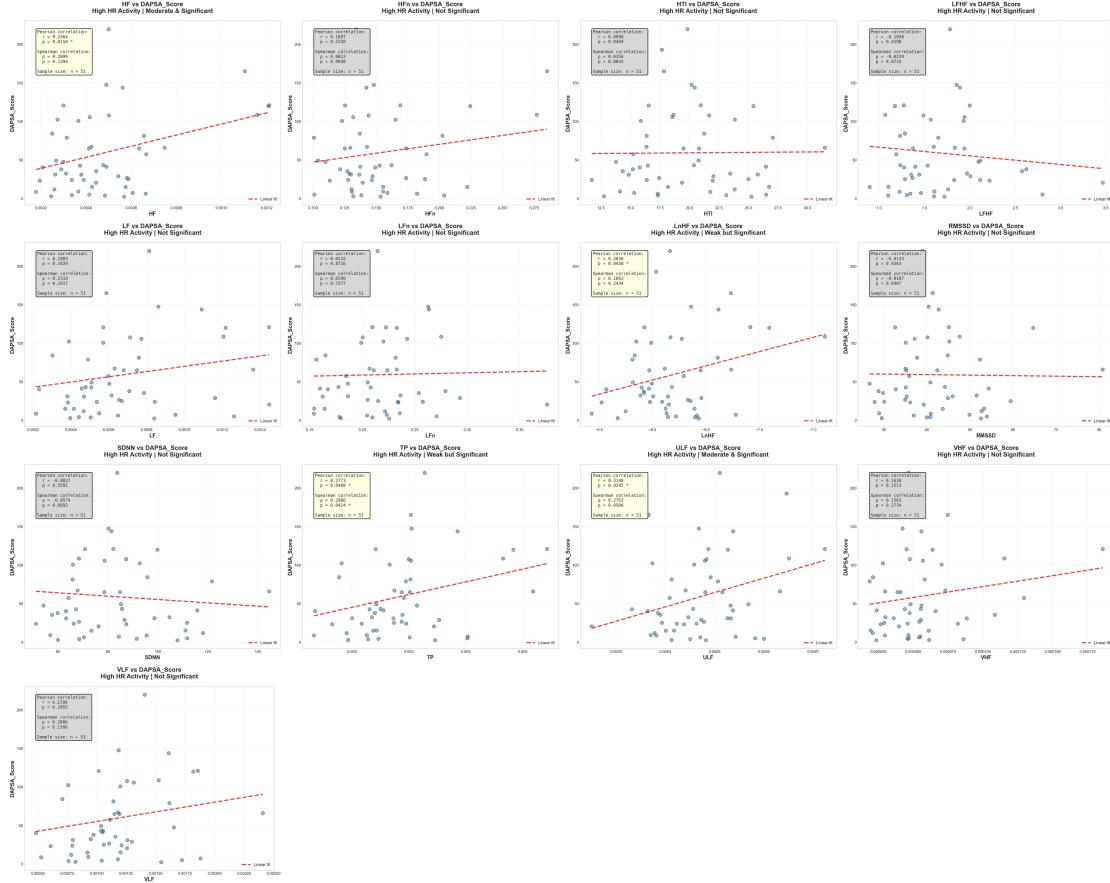
3.3.1.2 DAPSA_Score

sample **Low HR activity**: $n = 49$

sample **High HR activity**: $n = 51$



ΣXHMA 3.7: Correlation plots DAPSA - HRV, Low HR activity



ΣXHMA 3.8: Correlation plots DAPSA - HRV, High HR activity

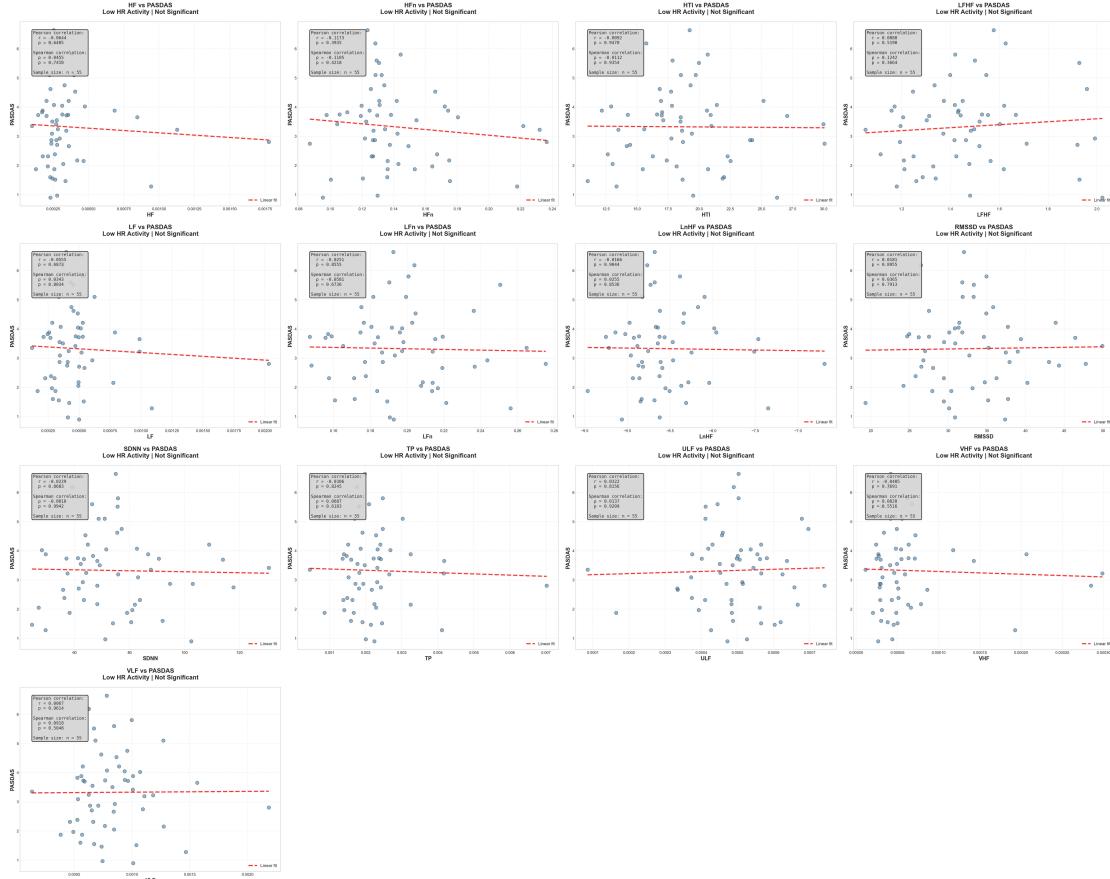
HRV Metric	Low HR - r	Low HR - p	High HR - r	High HR - p
RMSSD	0.114 NS	0.4345	-0.013 NS	0.9263
SDNN	0.096 NS	0.5132	-0.084 NS	0.5591
HTI	0.112 NS	0.4455	0.010 NS	0.9469
ULF	0.046 NS	0.7550	0.315 SIG	0.0245
VLF	0.071 NS	0.6300	0.180 NS	0.2065
LF	-0.023 NS	0.8730	0.198 NS	0.1629
HF	-0.053 NS	0.7188	0.336 SIG	0.0158
VHF	-0.141 NS	0.3328	0.164 NS	0.2513
TP	0.009 NS	0.9513	0.277 SIG	0.0488
LFHF	0.120 NS	0.4116	-0.106 NS	0.4598
LFn	0.108 NS	0.4602	0.023 NS	0.8716
HFn	-0.050 NS	0.7305	0.170 NS	0.2338
LnHF	0.036 NS	0.8068	0.284 SIG	0.0438

ΣXHMA 3.9: Correlation table DAPSA - HRV

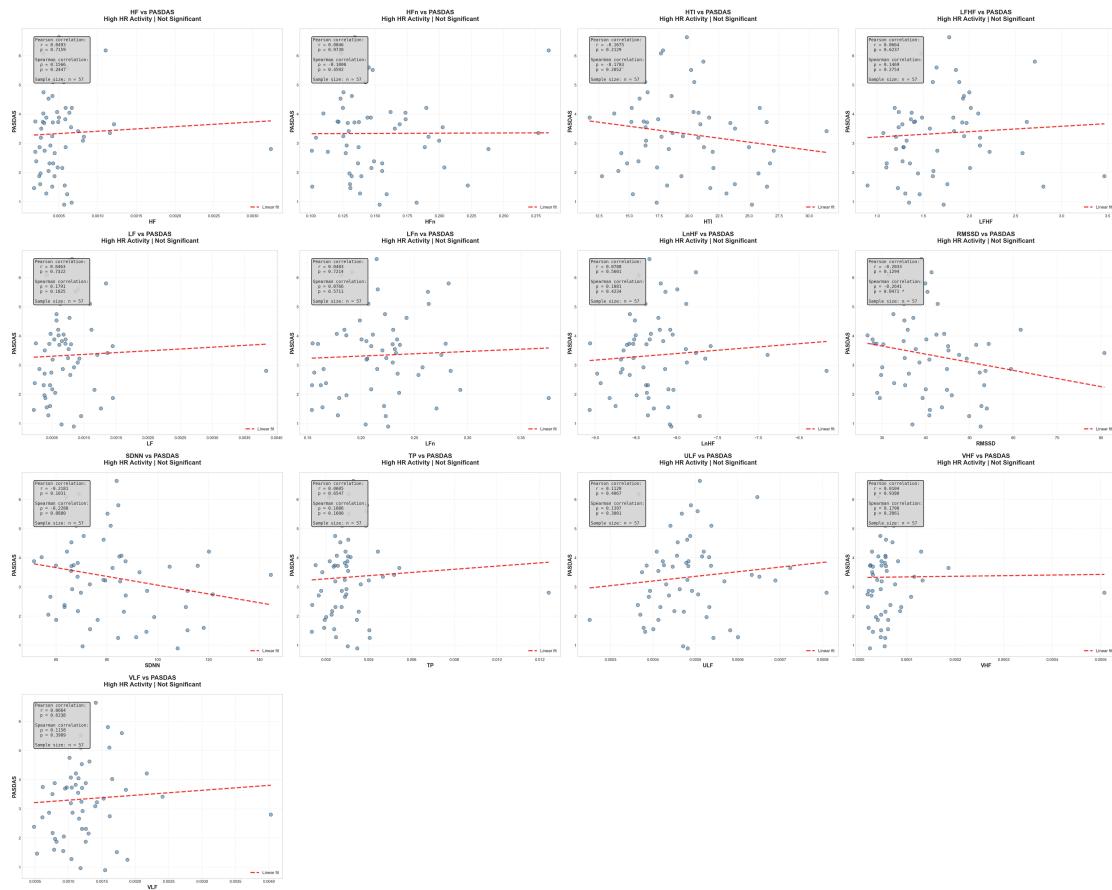
3.3.1.3 PASDAS

sample **Low HR activity:** $n = 55$

sample **High HR activity:** $n = 57$



Σ XHMA 3.10: Correlation plots PASDAS - HRV, Low HR activity



ΣXHMA 3.11: Correlation plots PASDAS - HRV, High HR activity

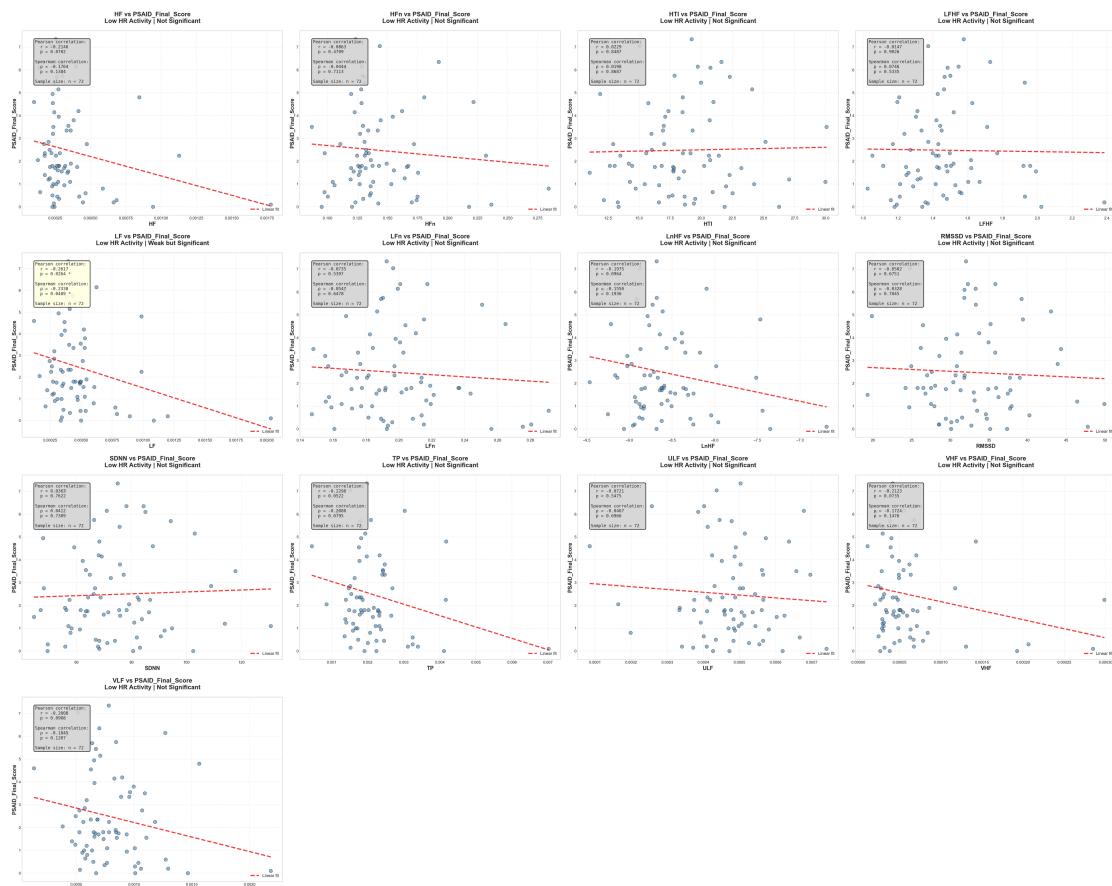
HRV Metric	Low HR - r	Low HR - p	High HR - r	High HR - p
RMSSD	0.018 NS	0.8955	-0.203 NS	0.1294
SDNN	-0.023 NS	0.8683	-0.218 NS	0.1031
HTI	-0.009 NS	0.9470	-0.168 NS	0.2129
ULF	0.032 NS	0.8156	0.112 NS	0.4067
VLF	0.007 NS	0.9614	0.066 NS	0.6238
LF	-0.056 NS	0.6873	0.046 NS	0.7322
HF	-0.064 NS	0.6405	0.049 NS	0.7159
VHF	-0.040 NS	0.7691	0.010 NS	0.9390
TP	-0.031 NS	0.8245	0.061 NS	0.6547
LFHF	0.089 NS	0.5190	0.066 NS	0.6237
LFn	-0.025 NS	0.8555	0.048 NS	0.7214
HFn	-0.117 NS	0.3935	0.005 NS	0.9730
LnHF	-0.017 NS	0.9044	0.079 NS	0.5601

ΣXHMA 3.12: Correlation table PASDAS - HRV

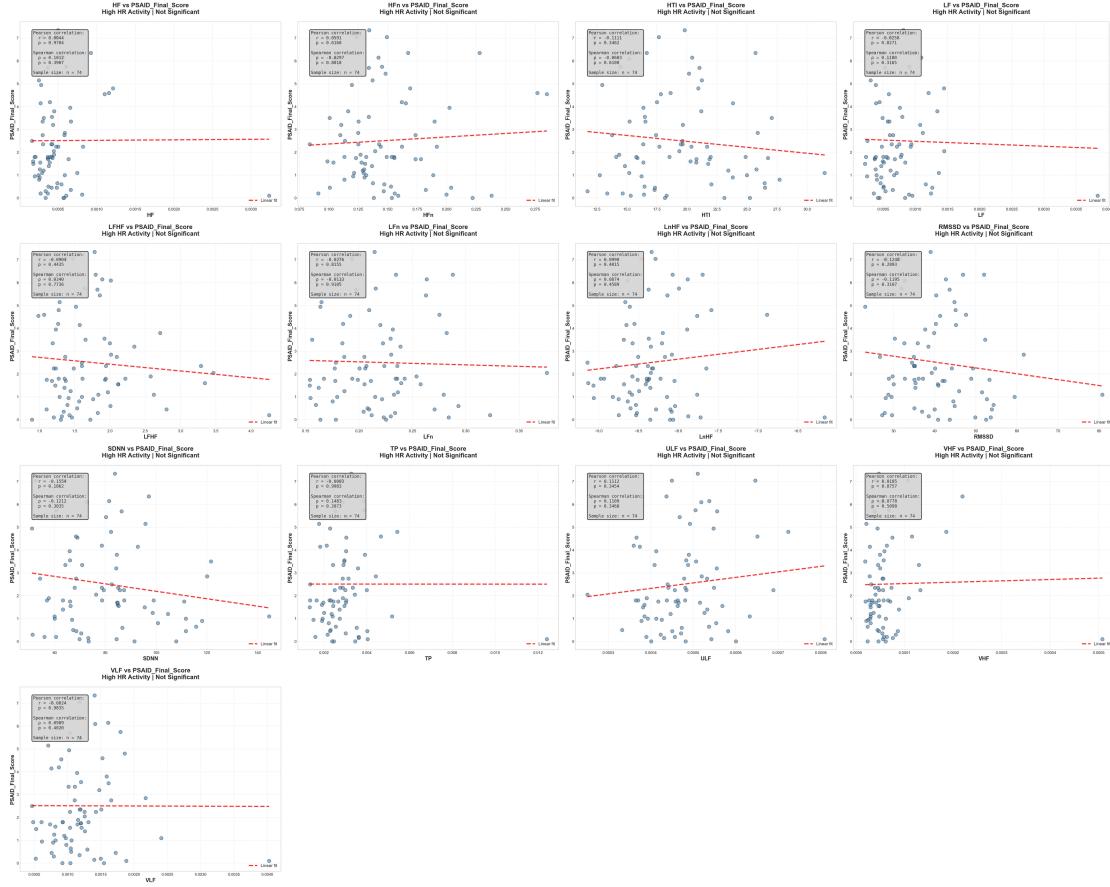
3.3.1.4 PSAID_Final_Score

sample **Low HR activity**: $n = 72$

sample **High HR activity**: $n = 74$



ΣXHMA 3.13: Correlation plots PSAID - HRV, Low HR activity



ΣXHMA 3.14: Correlation plots PSAID - HRV, High HR activity

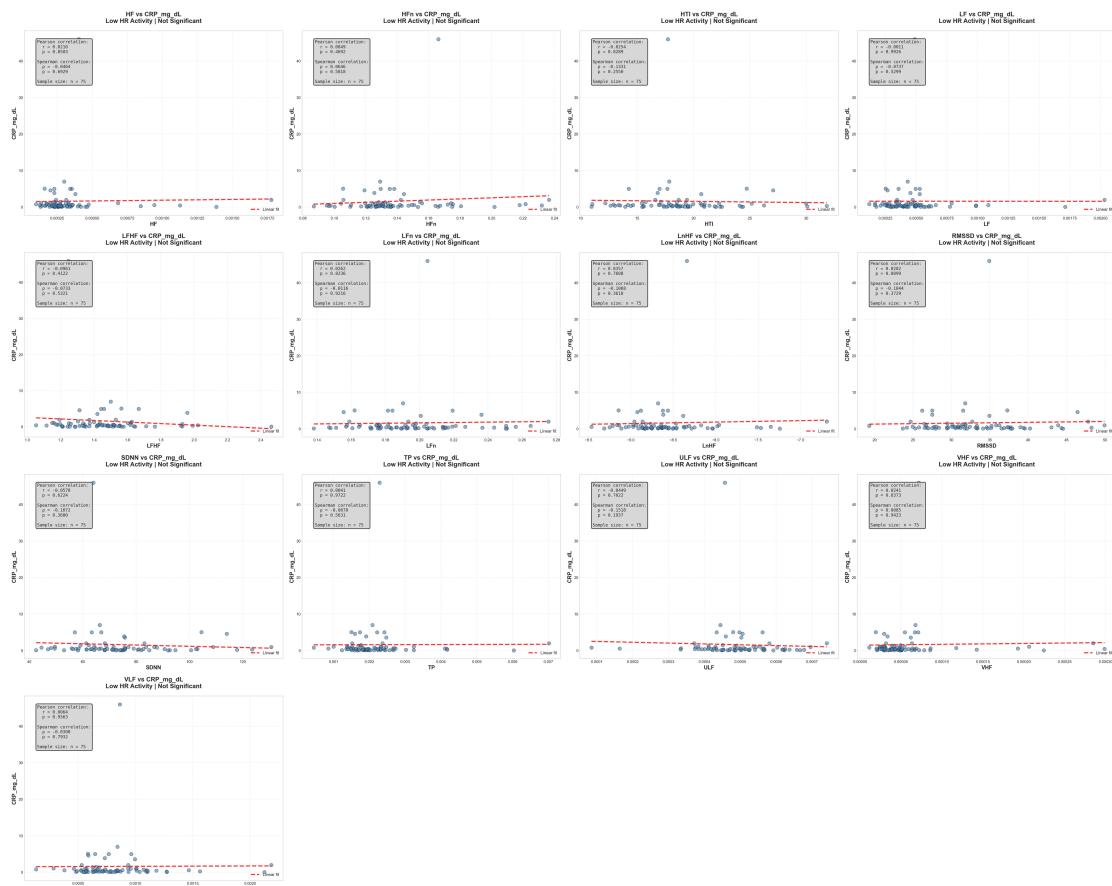
HRV Metric	Low HR - r	Low HR - p	High HR - r	High HR - p
RMSD	-0.050 NS	0.6751	-0.125 NS	0.2893
SDNN	0.036 NS	0.7622	-0.155 NS	0.1862
HTI	0.023 NS	0.8487	-0.111 NS	0.3462
ULF	-0.072 NS	0.5475	0.111 NS	0.3454
VLF	-0.201 NS	0.0908	-0.002 NS	0.9835
LF	-0.262 SIG	0.0264	-0.026 NS	0.8271
HF	-0.215 NS	0.0702	0.004 NS	0.9704
VHF	-0.212 NS	0.0735	0.018 NS	0.8757
TP	-0.230 NS	0.0522	-0.000 NS	0.9983
LFHF	-0.015 NS	0.9026	-0.090 NS	0.4435
LnLf	-0.073 NS	0.5397	-0.028 NS	0.8155
HFn	-0.086 NS	0.4709	0.059 NS	0.6168
LnHF	-0.197 NS	0.0964	0.099 NS	0.4015

ΣXHMA 3.15: Correlation table PSAID - HRV

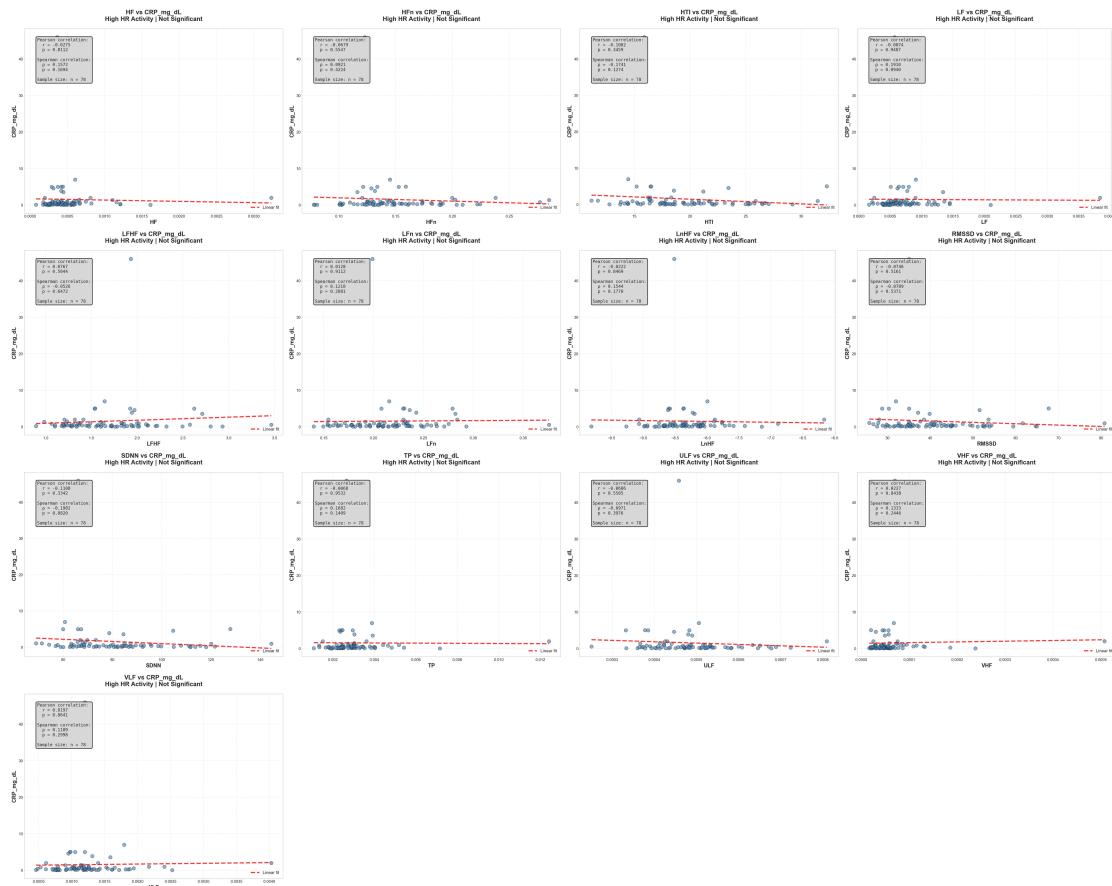
3.3.1.5 CRP_mg_dL

sample **Low HR activity:** $n = 75$

sample **High HR activity:** $n = 78$



ΣXHMA 3.16: Correlation plots CRP - HRV, Low HR activity



ΣXHMA 3.17: Correlation plots CRP - HRV, High HR activity

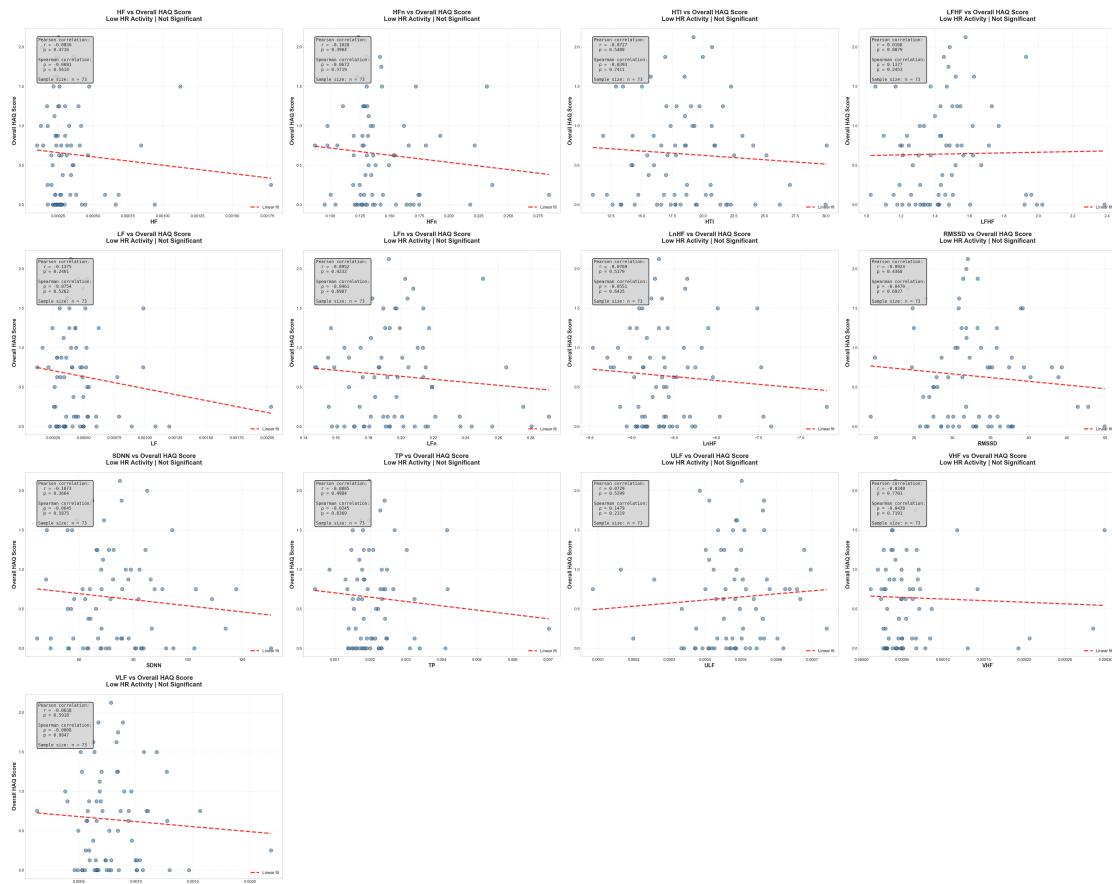
HRV Metric	Low HR - r	Low HR - p	High HR - r	High HR - p
RMSSD	0.028 NS	0.8099	-0.075 NS	0.5161
SDNN	-0.058 NS	0.6224	-0.111 NS	0.3342
HTI	-0.025 NS	0.8289	-0.108 NS	0.3459
ULF	-0.045 NS	0.7022	-0.069 NS	0.5505
VLF	0.006 NS	0.9563	0.020 NS	0.8641
LF	-0.001 NS	0.9926	-0.007 NS	0.9487
HF	0.021 NS	0.8583	-0.027 NS	0.8112
VHF	0.024 NS	0.8373	0.023 NS	0.8438
TP	0.004 NS	0.9722	-0.007 NS	0.9532
LFHF	-0.096 NS	0.4122	0.077 NS	0.5044
LFn	0.026 NS	0.8236	0.013 NS	0.9112
HFn	0.085 NS	0.4692	-0.068 NS	0.5547
LnHF	0.036 NS	0.7608	-0.022 NS	0.8469

ΣXHMA 3.18: Correlation table CRP - HRV

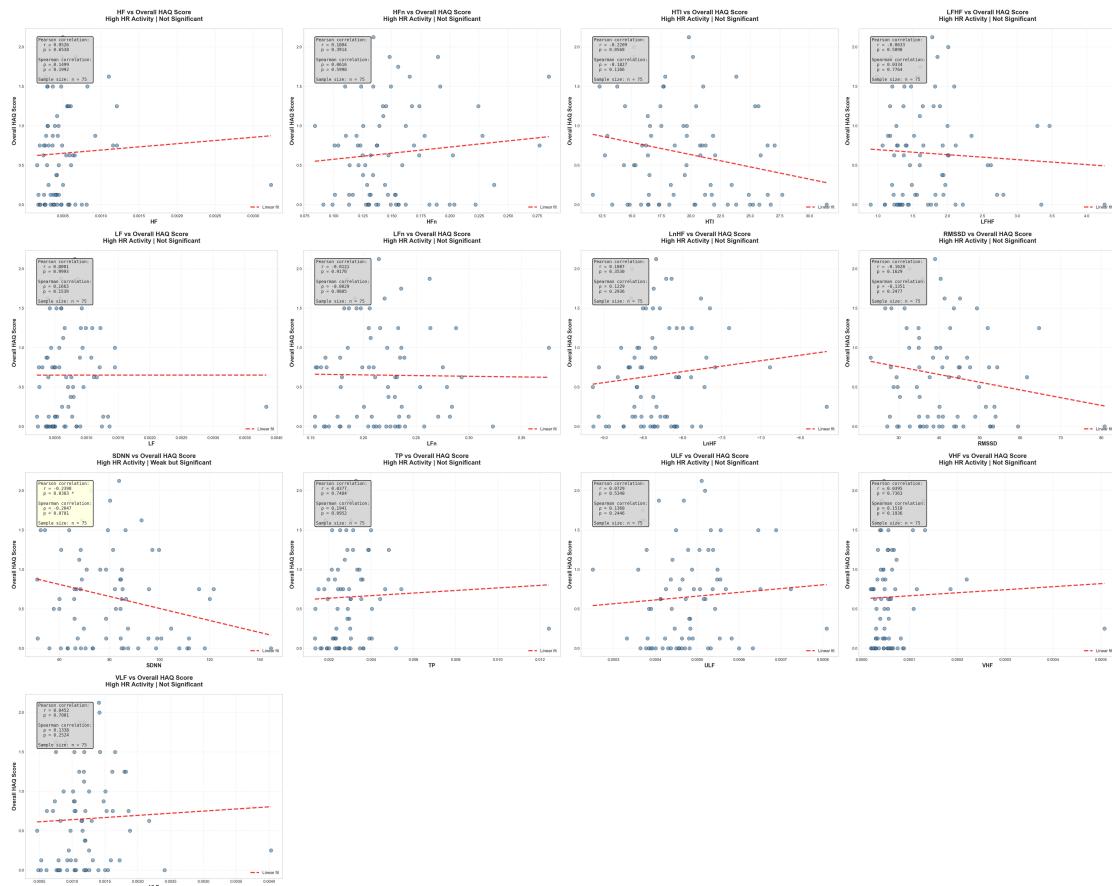
3.3.1.6 Overall HAQ Score

sample **Low HR activity:** $n = 73$

sample **High HR activity:** $n = 75$



ΣXHMA 3.19: Correlation plots HAQ - HRV, Low HR activity



ΣXHMA 3.20: Correlation plots HAQ - HRV, High HR activity

HRV Metric	Low HR - r	Low HR - p	High HR - r	High HR - p
RMSSD	-0.092 NS	0.4368	-0.163 NS	0.1629
SDNN	-0.107 NS	0.3664	-0.240 SIG	0.0383
HTI	-0.073 NS	0.5408	-0.221 NS	0.0568
ULF	0.073 NS	0.5399	0.073 NS	0.5340
VLF	-0.064 NS	0.5918	0.045 NS	0.7001
LF	-0.137 NS	0.2461	0.000 NS	0.9993
HF	-0.086 NS	0.4716	0.053 NS	0.6538
VHF	-0.035 NS	0.7701	0.040 NS	0.7363
TP	-0.080 NS	0.4984	0.038 NS	0.7484
LFHF	0.017 NS	0.8879	-0.063 NS	0.5898
LFn	-0.095 NS	0.4232	-0.012 NS	0.9176
HFn	-0.102 NS	0.3904	0.100 NS	0.3914
LnHF	-0.077 NS	0.5179	0.109 NS	0.3530

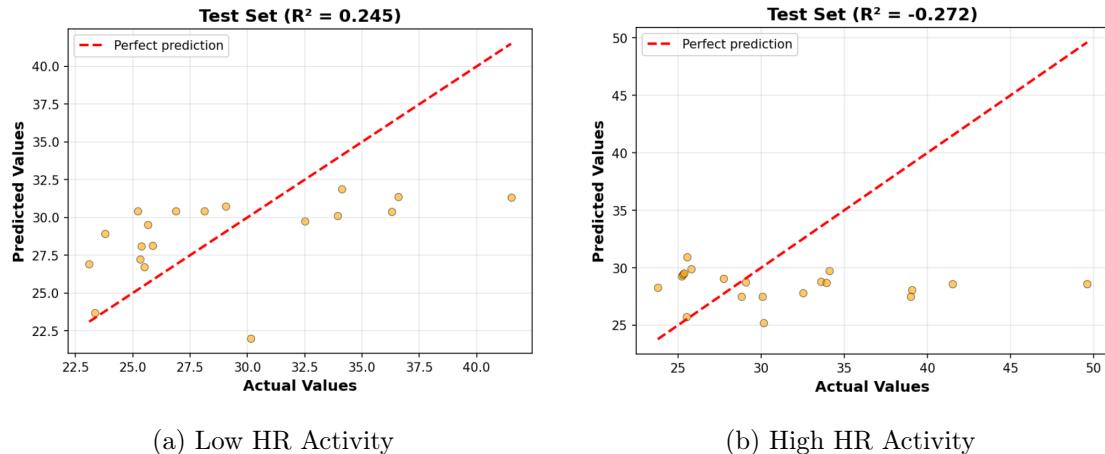
ΣXHMA 3.21: Correlation table HAQ - HRV

3.3.2 Symbolic regression results

3.3.2.1 DOC_PAT_BMI

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1: DOC_PAT_BMI Symbolic Regression Results

Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Samples	94	97
<i>Best Equation:</i>		
	$38.20 + \frac{\text{HRV_HTI}}{-0.27/\text{HRV_HFn}} - \frac{\text{HRV_RMSSD}}{\text{HRV_HTI}/(-3.68)} + 35.96$	
<i>Performance Metrics:</i>		
Train R^2	0.1064	0.0331
Test R^2	0.2452	-0.2716
Train RMSE	5.5805	5.1861
Test RMSE	4.4795	7.4354

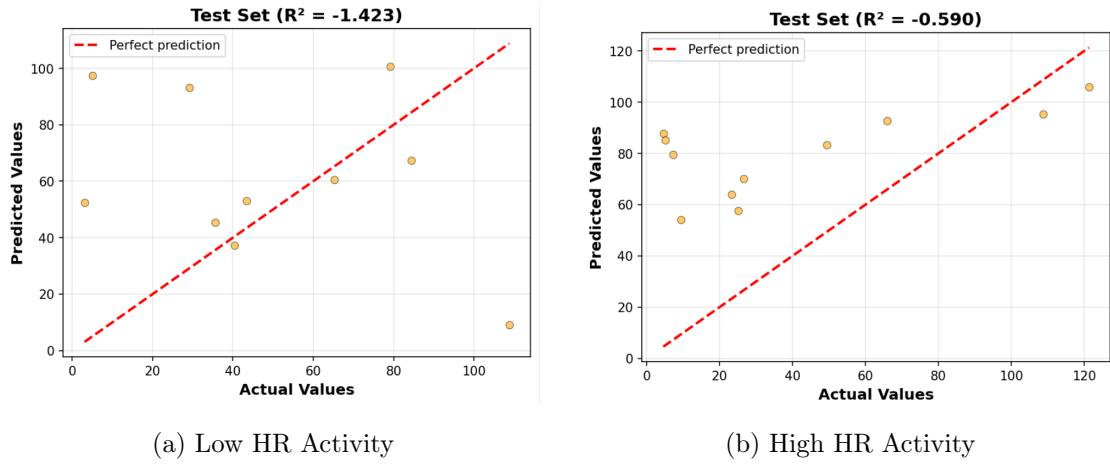


ΣΧΗΜΑ 3.22: DOC_PAT_BMI Symbolic Regression Predictions

3.3.2.2 DAPSA_Score

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.2: DAPSA_Score Symbolic Regression Results

Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Samples	49	51
<i>Best Equation:</i>		
	HRV_ULF · 89342 · HRV_LFHF	HRV_ULF · 146388
<i>Performance Metrics:</i>		
Train R^2	0.0628	0.1156
Test R^2	-1.4228	-0.5895
Train RMSE	50.6077	50.7979
Test RMSE	50.9598	49.9415



ΣΧΗΜΑ 3.23: DAPSA_Score Symbolic Regression Predictions

3.3.2.3 PASDAS

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.3: PASDAS Symbolic Regression Results

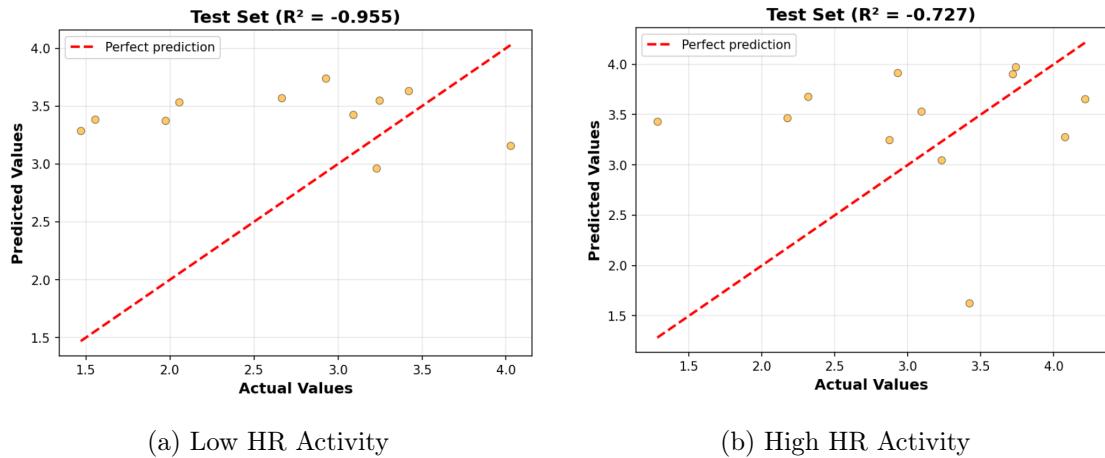
Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Samples	55	57

Best Equation:

$$\text{HRV_LFHF} \cdot (3.87 - \text{HRV_LFHF}) - 5.27 + \text{HRV_RMSSD} \cdot (-0.045)$$

Performance Metrics:

Train R^2	0.0335	0.0744
Test R^2	-0.9552	-0.7272
Train RMSE	1.3535	1.4245
Test RMSE	1.1020	1.0702

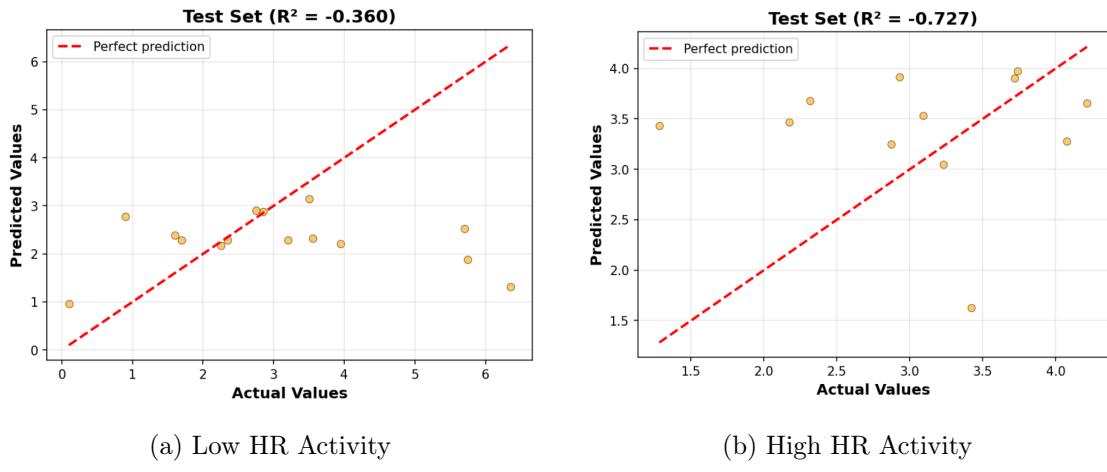


ΣΧΗΜΑ 3.24: PASDAS Symbolic Regression Predictions

3.3.2.4 PSAID_Final_Score

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4: PSAID_Final_Score Symbolic Regression Results

Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Samples	72	74
<i>Best Equation:</i>		
	$\log \left(\frac{\text{HRV_ULF}}{\text{HRV_VHF}} \right)$	$\frac{\text{HRV_TP}}{\text{HRV_VLF}}$
<i>Performance Metrics:</i>		
Train R^2	0.0369	0.0216
Test R^2	-0.3596	-0.0878
Train RMSE	1.9174	1.9733
Test RMSE	2.0187	2.1079

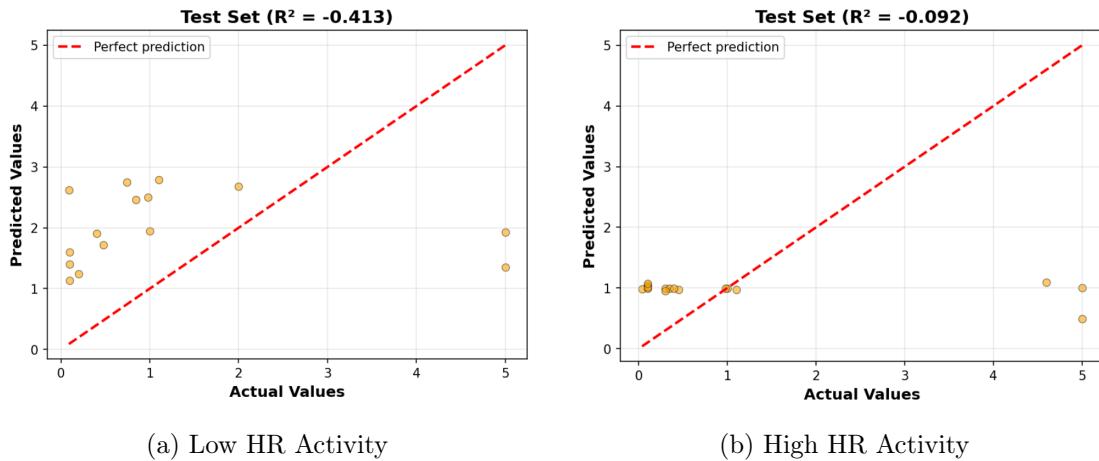


ΣΧΗΜΑ 3.25: PSAID_Final_Score Symbolic Regression Predictions

3.3.2.5 CRP_mg_dL

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.5: CRP_mg_dL Symbolic Regression Results

Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Samples	75	78
<i>Best Equation:</i>		
$(\text{HRV_LFHF} - 2.83)^2 \cdot \exp\left(\frac{3 \cdot \text{HRV_TP}}{\log((\text{HRV_LFHF} - 0.93)^2)}\right)$		
<i>Performance Metrics:</i>		
Train R^2	0.0125	0.9371
Test R^2	-0.4128	-0.0920
Train RMSE	5.8999	1.4624
Test RMSE	1.8662	1.8516

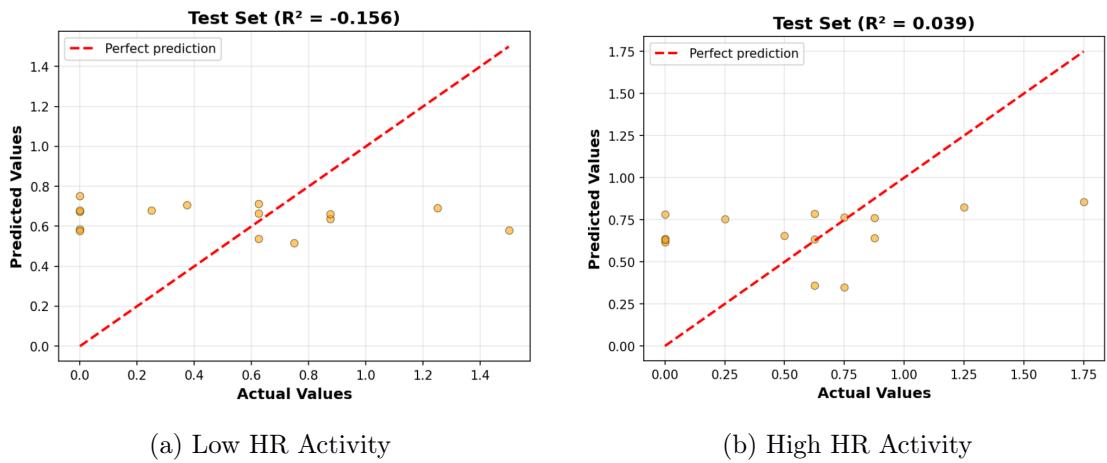


ΣΧΗΜΑ 3.26: CRP_mg_dL Symbolic Regression Predictions

3.3.2.6 Overall HAQ Score

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.6: Overall HAQ Score Symbolic Regression Results

Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Samples	73	75
<i>Best Equation:</i>		
	$\frac{5.63}{\sqrt{\text{HRV_SDNN}}}$	$\frac{\text{HRV_SDNN}}{-127.52} + 1.30$
<i>Performance Metrics:</i>		
Train R^2	0.0151	0.0567
Test R^2	-0.1564	0.0392
Train RMSE	0.6270	0.6129
Test RMSE	0.5026	0.4745



ΣΧΗΜΑ 3.27: Overall HAQ Score Symbolic Regression Predictions

3.3.3 Random Forest

3.3.3.1 DOC_PAT_BMI

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.7: DOC_PAT_BMI Random Forest Results

Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Samples	94	97
<i>Training Performance:</i>		
Train R^2	0.0972	0.1283
Train RMSE	5.6104	4.9255
Train MAE	3.8904	3.8763
<i>Testing Performance:</i>		
Test R^2	-0.2127	-0.3125
Test RMSE	5.6796	7.5595
Test MAE	4.1059	5.5968

3.3.3.2 DAPSA_Score

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.8: DAPSA_Score Random Forest Results

Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Samples	49	51
<i>Training Performance:</i>		
Train R^2	-0.1172	-0.0595
Train RMSE	55.2455	55.5894
Train MAE	43.0750	39.7411
<i>Testing Performance:</i>		
Test R^2	-1.4997	-0.8823
Test RMSE	51.7518	54.3461
Test MAE	37.2182	38.8269

3.3.3.3 PASDAS

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.9: PASDAS Random Forest Results

Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Samples	55	57
<i>Training Performance:</i>		
Train R^2	-0.1331	0.0263
Train RMSE	1.4659	1.4607
Train MAE	1.0643	1.1151
<i>Testing Performance:</i>		
Test R^2	-0.5892	-0.6972
Test RMSE	0.9938	1.0612
Test MAE	0.7782	0.8526

3.3.3.4 PSAID_Final_Score

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.10: PSAID_Final_Score Random Forest Results

Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Samples	72	74
<i>Training Performance:</i>		
Train R^2	0.0040	0.0223
Train RMSE	1.9505	1.9719
Train MAE	1.5467	1.5726
<i>Testing Performance:</i>		
Test R^2	-0.7019	-0.2746
Test RMSE	2.2596	2.2815
Test MAE	1.7467	1.8177

3.3.3.5 CRP_mg_dL

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.11: CRP_mg_dL Random Forest Results

Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Samples	75	78
<i>Training Performance:</i>		
Train R^2	0.0131	0.1084
Train RMSE	5.8983	5.5082
Train MAE	3.8661	3.9011
<i>Testing Performance:</i>		
Test R^2	-0.5009	-0.1951
Test RMSE	1.9234	1.9369
Test MAE	1.4584	1.5330

3.3.3.6 Overall HAQ Score

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.12: Overall HAQ Score Random Forest Results

Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Samples	73	75
<i>Training Performance:</i>		
Train R^2	0.0111	-0.0179
Train RMSE	0.6282	0.6369
Train MAE	0.4799	0.4935
<i>Testing Performance:</i>		
Test R^2	-0.2838	-0.1227
Test RMSE	0.5294	0.5127
Test MAE	0.4059	0.3972

3.4 Δυαδικές Μεταβλητές – Classification Models

3.4.1 Hypothesis Tests

Interpretation Guide	
$p < 0.05$	Significant difference
$p \geq 0.05$	No significant difference
Method: t-test (normal) or Mann-Whitney U (non-normal)	
Values: Mean \pm SD (t-test) or Median [IQR] (Mann-Whitney U)	

3.4.1.1 Gender Comparison (Male vs Female)

Metric	Low HR Activity			High HR Activity		
	p	Male (n=53)	Female (n=45)	p	Male (n=54)	Female (n=47)
RMSSD	0.875	31.83 [6.39]	31.81 [9.45]	0.680	39.14 [11.96]	36.93 [11.81]
SDNN	0.690	71.70 [12.49]	69.13 [23.52]	0.360	82.13 [22.77]	70.85 [20.70]
HTI	0.332	18.01 [4.07]	18.52 [5.39]	0.671	19.46 [6.79]	17.70 [5.38]
ULF	0.847	4.8e-4 [1.3e-4]	4.8e-4 [9.6e-5]	0.115 [†]	4.9e-4 \pm 1.0e-4	4.6e-4 \pm 8.0e-5
VLF	0.042	7.8e-4 [3.9e-4]	6.8e-4 [2.5e-4]	*0.001	1.24e-3 [5.0e-4]	1.02e-3 [3.8e-4]
LF	0.010	4.5e-4 [2.1e-4]	3.6e-4 [1.6e-4]	0.011	6.9e-4 [4.5e-4]	5.3e-4 [2.3e-4]
HF	0.114	2.8e-4 [1.5e-4]	2.5e-4 [8.2e-5]	0.420	3.9e-4 [2.3e-4]	4.2e-4 [2.6e-4]
VHF	0.087	5.0e-5 [3.6e-5]	4.1e-5 [1.9e-5]	0.830	4.8e-5 [2.5e-5]	4.8e-5 [3.4e-5]
TP	0.033	2.13e-3 [7.4e-4]	1.82e-3 [5.7e-4]	0.009	2.94e-3 [1.1e-3]	2.46e-3 [7.4e-4]
LFHF	0.254	1.48 [0.33]	1.43 [0.20]	*0.001	1.86 [0.64]	1.38 [0.45]
LFn	0.019	0.199 [0.038]	0.184 [0.023]	0.008	0.227 [0.056]	0.200 [0.039]
HFn	0.831	0.134 [0.033]	0.131 [0.021]	*0.001	0.130 [0.041]	0.153 [0.047]
LnHF	0.343	-8.62 [0.51]	-8.71 [0.35]	0.485	-8.44 [0.55]	-8.37 [0.47]

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.13: HRV metrics comparison by gender. [†]t-test; all others Mann-Whitney U.

3.4.1.2 Past Smoking History (Yes vs No)

Metric	p	Low HR Activity		High HR Activity		
		Yes (n=27)	No (n=41)	p	Yes (n=28)	No (n=41)
RMSSD	0.810 [†]	32.68 ± 7.35	33.08 ± 6.01	0.656	37.56 [15.91]	40.10 [10.08]
SDNN	0.106	68.12 [22.76]	75.49 [14.87]	0.737	84.12 [34.00]	80.61 [18.24]
HTI	0.259 [†]	17.75 ± 4.87	18.93 ± 3.67	0.700	20.62 [9.37]	19.48 [5.26]
ULF	0.910	4.8e-4 [1.6e-4]	4.9e-4 [1.1e-4]	0.403	4.6e-4 [1.1e-4]	4.8e-4 [1.1e-4]
VLF	0.547	7.2e-4 [3.6e-4]	8.0e-4 [3.0e-4]	0.033	9.7e-4 [4.0e-4]	1.18e-3 [4.7e-4]
LF	0.735	4.2e-4 [2.2e-4]	4.4e-4 [1.8e-4]	0.019	5.1e-4 [3.8e-4]	6.8e-4 [4.0e-4]
HF	0.515	2.7e-4 [1.6e-4]	2.8e-4 [1.2e-4]	0.012	3.5e-4 [1.7e-4]	4.3e-4 [1.9e-4]
VHF	0.698	4.9e-5 [3.5e-5]	4.9e-5 [2.8e-5]	0.116	4.0e-5 [2.7e-5]	4.8e-5 [2.7e-5]
TP	0.783	1.97e-3 [7.0e-4]	2.09e-3 [6.5e-4]	0.016	2.34e-3 [1.0e-3]	2.92e-3 [1.1e-3]
LFHF	0.011	1.33 [0.26]	1.49 [0.27]	0.985	1.71 [0.49]	1.76 [0.85]
LFn	0.616	0.201 [0.035]	0.191 [0.033]	0.130 [†]	0.209 ± 0.039	0.223 ± 0.036
HFn	0.018	0.144 [0.039]	0.130 [0.014]	0.258	0.133 [0.032]	0.144 [0.061]
LnHF	0.101	-8.55 [0.48]	-8.67 [0.42]	0.027	-8.52 [0.39]	-8.32 [0.47]

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.14: HRV metrics comparison by past smoking history. [†]t-test; all others Mann-Whitney U.

3.4.1.3 Doctor-Reported Flare (Yes vs No)

Metric	p	Low HR Activity		High HR Activity		
		Flare (n=17)	No Flare (n=78)	p	Flare (n=18)	No Flare (n=80)
RMSSD	0.152	31.80 [6.42]	32.05 [9.29]	0.031	34.57 [7.31]	40.19 [12.99]
SDNN	0.112	66.37 [20.08]	72.09 [18.29]	0.040	68.61 [21.48]	79.76 [25.60]
HTI	0.212	17.76 [4.69]	18.33 [5.01]	0.084	17.04 [4.38]	18.96 [6.40]
ULF	0.004	4.3e-4 [8.4e-5]	4.9e-4 [1.3e-4]	0.738	4.9e-4 [8.5e-5]	4.7e-4 [1.2e-4]
VLF	0.022	6.6e-4 [1.9e-4]	7.7e-4 [3.5e-4]	0.759	1.03e-3 [3.6e-4]	1.13e-3 [4.4e-4]
LF	0.019	3.4e-4 [5.4e-5]	4.4e-4 [2.2e-4]	0.690	5.5e-4 [3.5e-4]	6.0e-4 [3.6e-4]
HF	0.173	2.5e-4 [5.7e-5]	2.7e-4 [1.2e-4]	0.916	4.1e-4 [2.0e-4]	4.1e-4 [2.5e-4]
VHF	0.694	4.2e-5 [9.7e-6]	4.9e-5 [3.5e-5]	0.412	5.1e-5 [2.7e-5]	4.8e-5 [3.0e-5]
TP	0.015	1.77e-3 [3.6e-4]	2.01e-3 [7.7e-4]	0.656	2.44e-3 [9.8e-4]	2.74e-3 [8.7e-4]
LFHF	0.055	1.37 [0.20]	1.45 [0.27]	0.438	1.54 [0.43]	1.62 [0.68]
LFn	0.544	0.190 [0.022]	0.193 [0.038]	0.573	0.206 [0.043]	0.210 [0.051]
HFn	0.064	0.143 [0.023]	0.131 [0.028]	0.923	0.140 [0.040]	0.138 [0.044]
LnHF	0.506	-8.68 [0.36]	-8.63 [0.51]	0.974	-8.38 [0.38]	-8.38 [0.53]

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.15: HRV metrics comparison by doctor-reported flare. All tests: Mann-Whitney U.

3.4.1.4 Patient-Reported Flare (Yes vs No)

Metric	Low HR Activity			High HR Activity		
	p	Flare (n=10)	No Flare (n=62)	p	Flare (n=11)	No Flare (n=64)
RMSSD	0.069 [†]	29.20 ± 5.16	32.92 ± 6.02	0.038	33.21 [7.15]	40.58 [10.95]
SDNN	0.064 [†]	63.73 ± 14.86	74.78 ± 17.58	0.009	67.89 [8.91]	81.77 [27.39]
HTI	0.074 [†]	16.36 ± 3.68	18.94 ± 4.24	0.023[†]	16.69 ± 2.54	19.92 ± 4.46
ULF	0.004	4.2e-4 [6.9e-5]	4.9e-4 [1.2e-4]	0.863 [†]	4.8e-4 ± 1.0e-4	4.8e-4 ± 9.1e-5
VLF	0.043	6.7e-4 [2.2e-4]	7.4e-4 [3.1e-4]	0.805	1.04e-3 [1.9e-4]	1.11e-3 [4.1e-4]
LF	0.006	3.2e-4 [9.4e-5]	4.2e-4 [2.2e-4]	0.946	5.9e-4 [2.2e-4]	5.8e-4 [3.2e-4]
HF	0.116	2.4e-4 [5.6e-5]	2.6e-4 [1.2e-4]	0.564	4.2e-4 [1.5e-4]	4.0e-4 [2.6e-4]
VHF	0.726	4.5e-5 [7.8e-6]	4.5e-5 [2.7e-5]	0.092	5.6e-5 [2.4e-5]	4.7e-5 [2.8e-5]
TP	0.013	1.73e-3 [4.8e-4]	1.97e-3 [6.9e-4]	0.840	2.50e-3 [5.9e-4]	2.73e-3 [8.0e-4]
LFHF	0.016	1.31 [0.19]	1.48 [0.24]	0.079	1.38 [0.42]	1.60 [0.66]
LFn	0.349	0.181 [0.018]	0.193 [0.037]	0.605	0.196 [0.030]	0.207 [0.051]
HFn	0.032	0.145 [0.020]	0.130 [0.027]	0.342	0.149 [0.026]	0.141 [0.042]
LnHF	0.341	-8.72 [0.22]	-8.63 [0.48]	0.627	-8.38 [0.21]	-8.38 [0.54]

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.16: HRV metrics comparison by patient-reported flare. [†]t-test; all others Mann-Whitney U.

3.4.1.5 Summary of Significant Findings

Variable	Low HR Activity	High HR Activity
Gender	VLF, LF, TP, LFn	VLF, LF, TP, LFHF, LFn, HFn
Past Smoking	LFHF, HFn	VLF, LF, HF, TP, LnHF
Doctor Flare	ULF, VLF, LF, TP	RMSSD, SDNN
Patient Flare	ULF, VLF, LF, TP, LFHF, HFn	RMSSD, SDNN, HTI

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.17: Summary of statistically significant HRV metrics per clinical variable ($p < 0.05$).

Note: Values presented as Median [IQR] for Mann-Whitney U test and Mean ± SD for t-test. Green highlighting indicates statistical significance ($p < 0.05$).

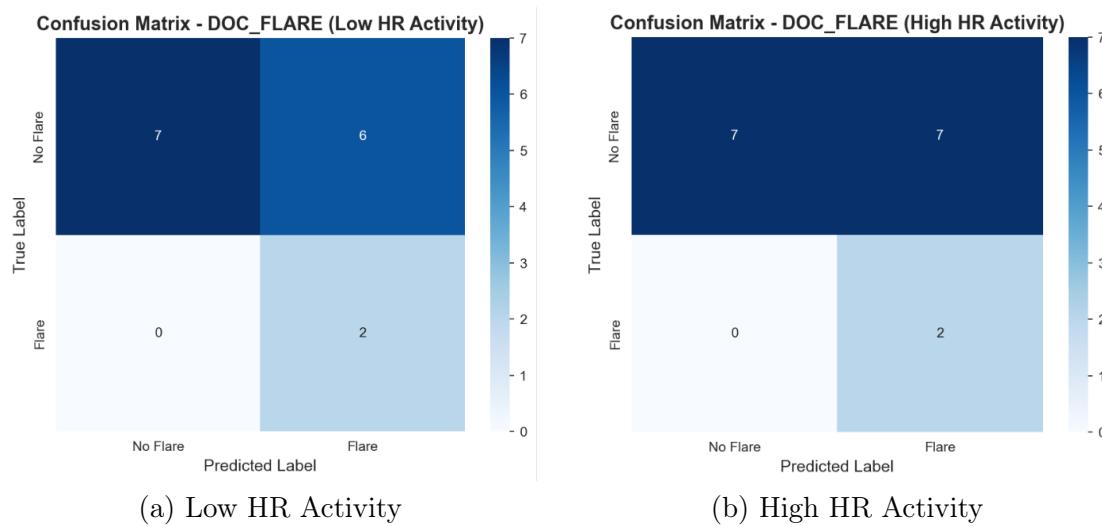
3.4.2 Logistic regression

3.4.2.1 Παρουσία έξαρσης της νόσου όπως καταγράφηκε από τον ιατρό (DOC_FLARE)

Threshold optimization: OFF „SMOTE: OFF

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.18: DOC_FLARE Logistic Regression Results by HR Activity Level, Threshold: No, Smote: No

Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Samples	74	77
Features Used	3	5
<i>Selected Features (β coefficients):</i>		
DEMOGR_SEX ($\beta = -0.36$)	DEMOGR_SEX ($\beta = -1.18$)	
HRV_ULF ($\beta = -0.30$)	HRV_SDNN ($\beta = -0.11$)	
DOC_PAT_BMI ($\beta = 0.00$)	HRV_VLF ($\beta = 0.90$)	
	HRV_RMSSD ($\beta = -0.82$)	
	HRVHTI ($\beta = 0.43$)	
<i>Performance Metrics:</i>		
Train Accuracy	0.712	0.705
Test Accuracy	0.600	0.562
Precision	0.250	0.222
Recall	1.000	1.000
F1-Score	0.400	0.364
ROC-AUC	0.923	0.929

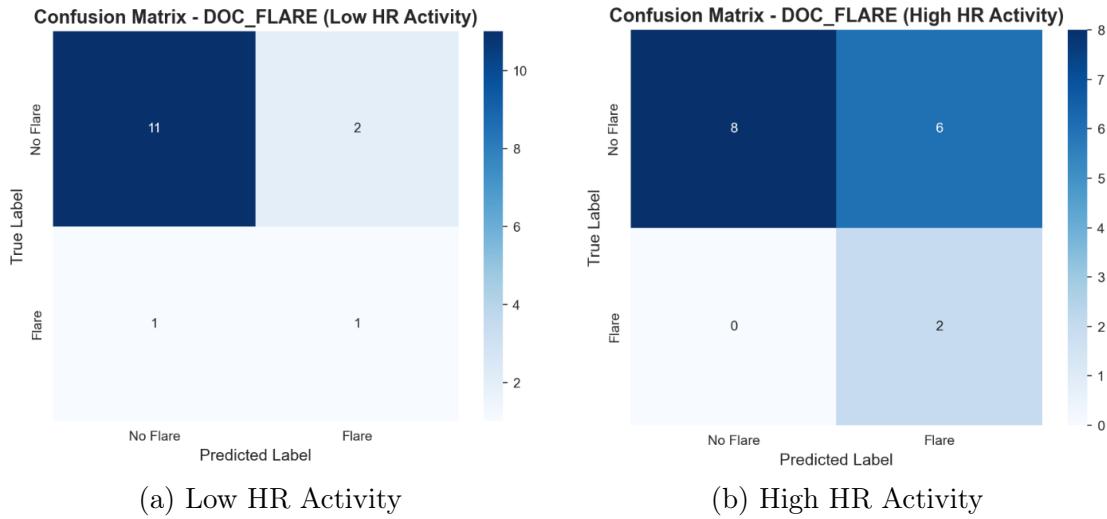


SXHMA 3.28: DOC_FLARE Confusion Matrix, threshold: off, smote: off

Threshold optimization: OFF „ SMOTE: YES

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.19: DOC_FLARE Logistic Regression Results by HR Activity Level, Threshold: No, Smote: Yes

Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Samples	74	77
Features Used	5	4
<i>Selected Features (β coefficients):</i>		
	DEMOGR_SEX ($\beta = -0.71$) HRV_ULF ($\beta = -1.24$) HRV_SDNN ($\beta = -0.45$) HRV_LF ($\beta = -4.77$) HRV_VLF ($\beta = 3.63$)	DEMOGR_SEX ($\beta = -1.53$) HRV_SDNN ($\beta = -0.35$) HRV_LFHF ($\beta = 0.51$) PAT_SMOKE_PAST_H ($\beta = 0.42$)
<i>Performance Metrics:</i>		
Train Accuracy	0.746	0.705
Test Accuracy	0.800	0.625
Precision	0.333	0.250
Recall	0.500	1.000
F1-Score	0.400	0.400
ROC-AUC	0.846	0.786



ΣΧΗΜΑ 3.29: DOC_FLARE Confusion Matrix, threshold: off, smote: Yes

Threshold optimization: Yes „SMOTE: OFF

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.20: DOC_FLARE Logistic Regression Results by HR Activity Level, Threshold: Yes, Smote: No

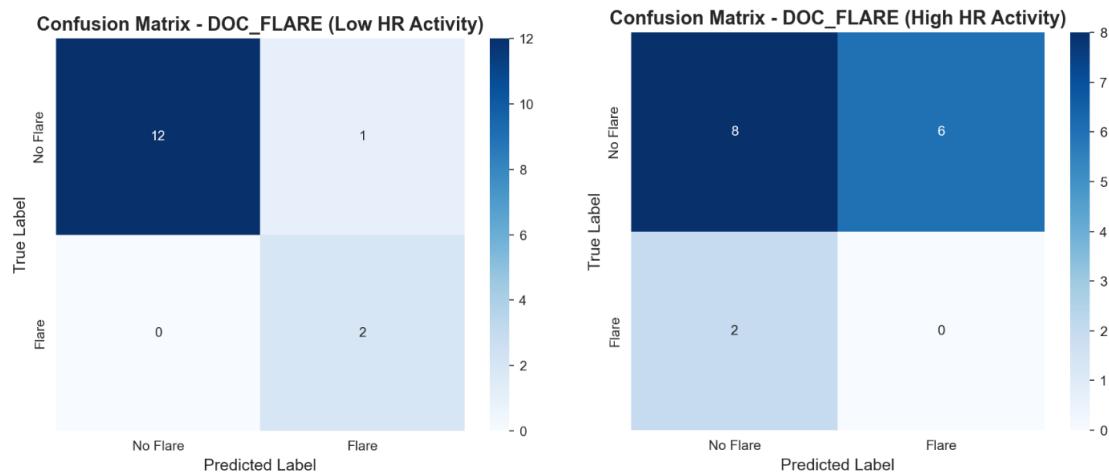
Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Train Samples	44	46
Val Samples	15	15
Test Samples	15	16
Features Used	3	5
Optimal Threshold	0.15	0.70

Selected Features (β coefficients):

DEMOGR_SEX ($\beta = -1.09$)	DEMOGR_SEX ($\beta = -1.67$)
HRV_ULF ($\beta = -0.87$)	HRV_SDNN ($\beta = -0.50$)
DOC_PAT_BMI ($\beta = 0.71$)	HRV_VLF ($\beta = 1.55$)
	HRV_RMSSD ($\beta = -1.12$)
	HRVHTI ($\beta = 0.81$)

Performance Metrics:

Train Accuracy	0.886	0.804
Test Accuracy	0.933	0.500
Precision	0.667	0.000
Recall	1.000	0.000
F1-Score	0.800	0.000
ROC-AUC	0.923	0.571



ΣΧΗΜΑ 3.30: DOC_FLARE Confusion Matrix, threshold: Yes, smote: No

Threshold optimization: Yes „SMOTE: Yes

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.21: DOC_FLARE Logistic Regression Results by HR Activity Level, Threshold: Yes, Smote: Yes

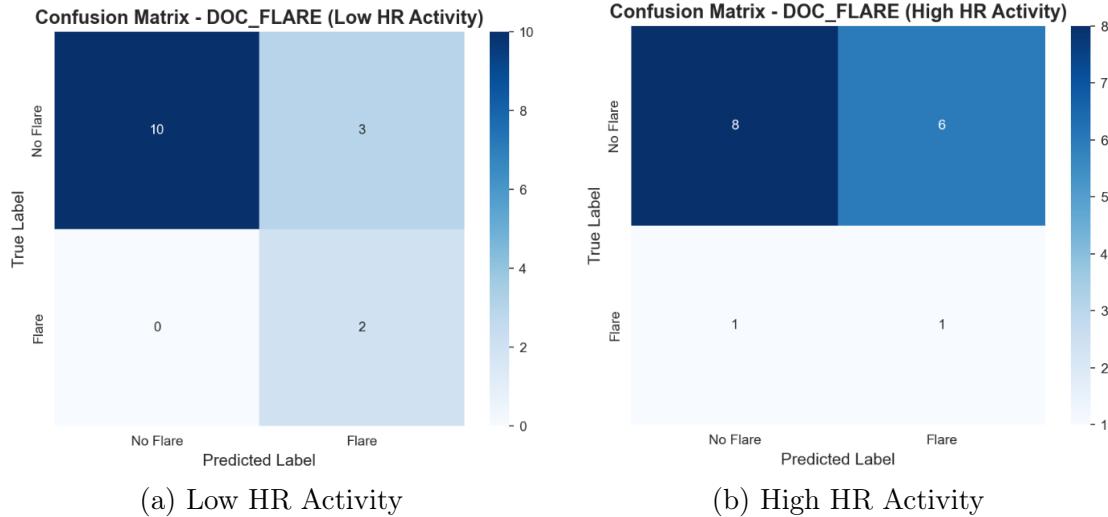
Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Train Samples	44	46
Val Samples	15	15
Test Samples	15	16
Features Used	5	4
Optimal Threshold	0.60	0.45

Selected Features (β coefficients):

DEMOGR_SEX ($\beta = -1.66$)	DEMOGR_SEX ($\beta = -0.79$)
HRV_ULF ($\beta = -0.91$)	HRV_SDNN ($\beta = -0.27$)
HRV_SDNN ($\beta = -0.77$)	HRV_LFHF ($\beta = -0.24$)
HRV_LF ($\beta = -1.31$)	PAT_SMOKE_PAST_H ($\beta = -0.15$)
HRV_VLF ($\beta = 0.91$)	

Performance Metrics:

Train Accuracy	0.795	0.739
Test Accuracy	0.800	0.562
Precision	0.400	0.143
Recall	1.000	0.500
F1-Score	0.571	0.222
ROC-AUC	0.962	0.286



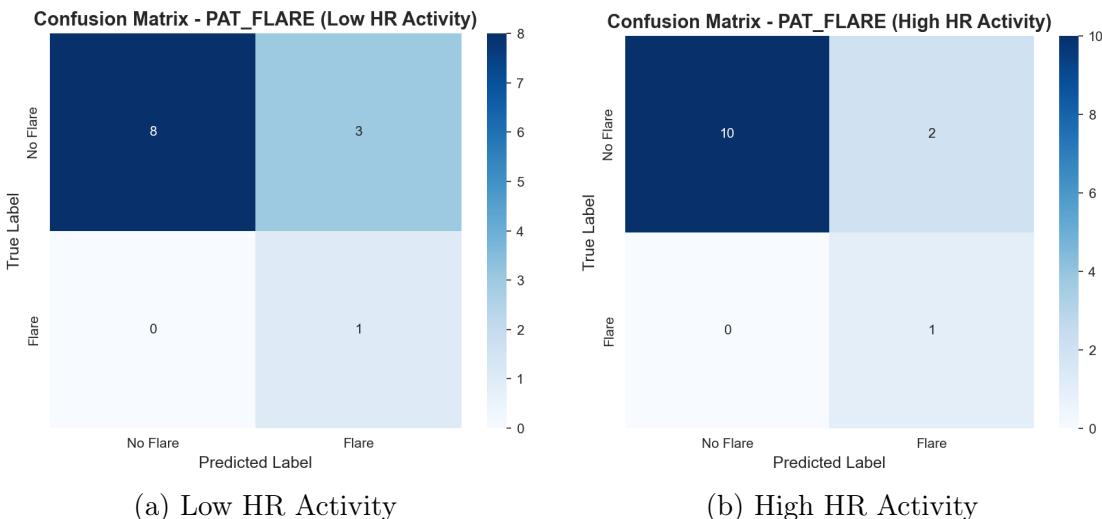
ΣΧΗΜΑ 3.31: DOC_FLARE Confusion Matrix, threshold: Yes, smote: Yes

3.4.2.2 Αυτοαναφερόμενη έξαρση από τον ασθενή (PAT_FLARE)

Threshold optimization: No „SMOTE: No

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.22: PAT_FLARE Logistic Regression Results by HR Activity Level, Threshold: No, Smote: No

Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Samples	58	61
Features Used	3	5
<i>Selected Features (β coefficients):</i>		
HRV_LF ($\beta = -0.17$)	DEMOGR_SEX ($\beta = -0.63$)	HRV_SDNN ($\beta = -0.44$)
DEMOGR_SEX ($\beta = -0.21$)	HRV_HF ($\beta = -0.07$)	HRV_LnHF ($\beta = 0.58$)
HRV_SDNN ($\beta = 0.00$)	HRV_LFn ($\beta = -0.34$)	
<i>Performance Metrics:</i>		
Train Accuracy	0.630	0.771
Test Accuracy	0.750	0.846
Precision	0.250	0.333
Recall	1.000	1.000
F1-Score	0.400	0.500
ROC-AUC	0.818	0.917

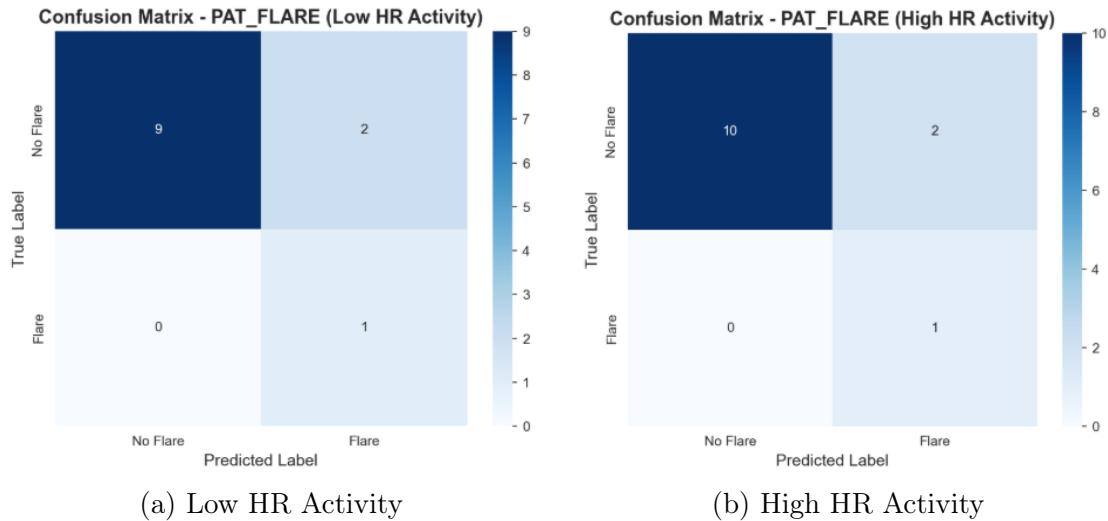


ΣΧΗΜΑ 3.32: PAT_FLARE Confusion Matrix, threshold: No, smote: No

Threshold optimization: No „SMOTE: Yes

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.23: PAT_FLARE Logistic Regression Results by HR Activity Level, Threshold: No, Smote: Yes

Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Samples	58	61
Features Used	4	3
<i>Selected Features (β coefficients):</i>		
	HRV_TP ($\beta = -0.00$)	DEMOGR_SEX ($\beta = -1.15$)
	DEMOGR_SEX ($\beta = -1.31$)	HRVHTI ($\beta = -0.62$)
	PAT_SMOKE_PAST_H ($\beta = 0.46$)	HRV_LFHF ($\beta = -0.65$)
	HRV_LF ($\beta = -1.99$)	
<i>Performance Metrics:</i>		
Train Accuracy	0.696	0.729
Test Accuracy	0.833	0.846
Precision	0.333	0.333
Recall	1.000	1.000
F1-Score	0.500	0.500
ROC-AUC	0.818	0.917



ΣΧΗΜΑ 3.33: PAT_FLARE Confusion Matrix, threshold: No, smote: Yes

Threshold optimization: Yes „SMOTE: No

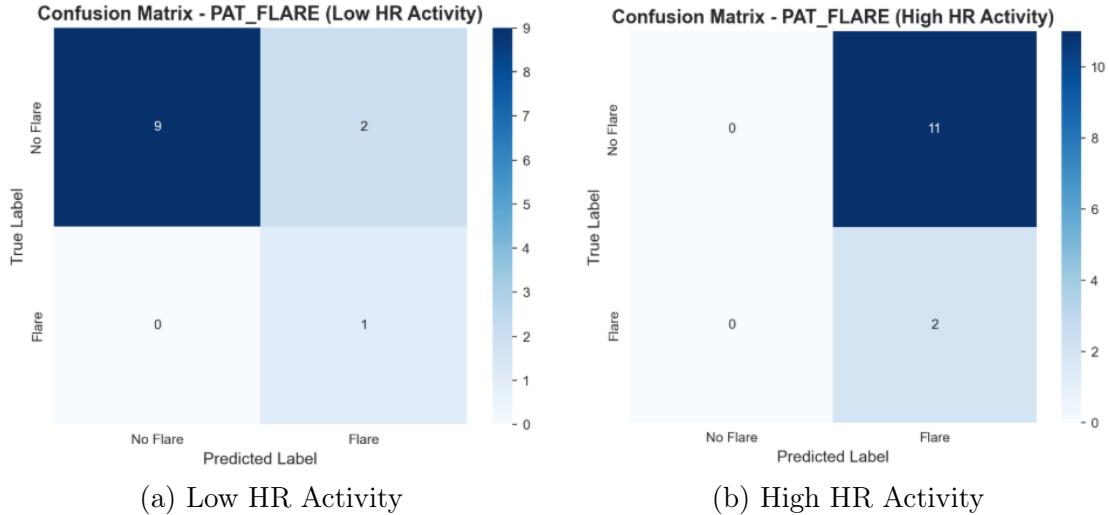
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.24: PAT_FLARE Logistic Regression Results by HR Activity Level, Threshold: Yes, Smote: No

Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Train Samples	34	36
Val Samples	12	12
Test Samples	12	13
Features Used	3	5
Optimal Threshold	0.55	0.10

<i>Selected Features (β coefficients):</i>	
HRV_LF ($\beta = -0.26$)	DEMOGR_SEX ($\beta = 0.00$)
DEMOGR_SEX ($\beta = -0.29$)	HRV_SDNN ($\beta = 0.00$)
HRV_SDNN ($\beta = 0.00$)	HRV_HF ($\beta = 0.00$)
	HRV_LnHF ($\beta = 0.00$)
	HRV_LFn ($\beta = 0.00$)

Performance Metrics:

Train Accuracy	0.676	0.111
Test Accuracy	0.833	0.154
Precision	0.333	0.154
Recall	1.000	1.000
F1-Score	0.500	0.267
ROC-AUC	0.818	0.500

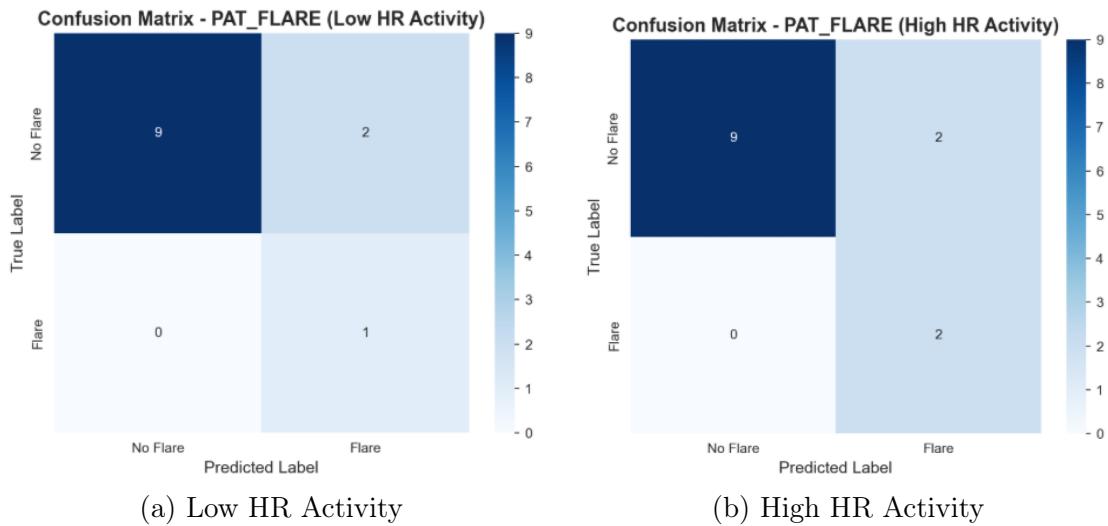


ΣΧΗΜΑ 3.34: PAT_FLARE Confusion Matrix, threshold: Yes, smote: No

Threshold optimization: Yes „SMOTE: Yes

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.25: PAT_FLARE Logistic Regression Results by HR Activity Level, Threshold: Yes, Smote: Yes

Metric	Low HR Activity	High HR Activity
Train Samples	34	36
Val Samples	12	12
Test Samples	12	13
Features Used	4	3
Optimal Threshold	0.60	0.50
<i>Selected Features (β coefficients):</i>		
HRV_TP ($\beta = -1.33$)		
DEMOGR_SEX ($\beta = -1.00$)		
PAT_SMOKE_PAST_H ($\beta = 0.19$)		
HRV_LF ($\beta = -0.39$)		
<i>Performance Metrics:</i>		
Train Accuracy	0.706	0.667
Test Accuracy	0.833	0.846
Precision	0.333	0.500
Recall	1.000	1.000
F1-Score	0.500	0.667
ROC-AUC	0.818	0.864



ΣΧΗΜΑ 3.35: PAT_FLARE Confusion Matrix, threshold: Yes, smote: Yes

Κεφάλαιο 4

Επίλογος

4.1 Σύνοψη

Η παρούσα εργασία παρουσίασε τη νόσο της ψωριασικής αρθρίτιδας, τις φλεγμονές που προκαλεί και τον θεωρητικό τρόπο με τον οποίο οι φλεγμονές αυτές συνδέονται με τη μεταβλητότητα του καρδιακού παλμού. Έγινε, ακόμα, αναφορά στον τρόπο που το HRV χρησιμοποιείται σήμερα και σε ποια αποτελέσματα έχει ήδη οδηγήσει στην ερμηνεία διαφόρων νόσων. Έχοντας πρόσβαση στα δεδομένα 111 Ευρωπαίων ασθενών, μελετήθηκε και **επιβεβαιώθηκε** η διακριτική ικανότητα του HRV στην αναγνώριση φλεγμονών σε πάσχοντα άτομα από ΨΑ. Τέλος, για τα κλινικά δεδμένα DOC_PAT_BMI, DEMOGR_AGE, CRP, PASDAS, PDAID_FINAL_SCORE, Overall HAQ score, το HRV σε κυλιόμενα παραθυρά 90 λεπτών δεν βρέθηκε να μπορεί να περιγράψει, με την παρουσα μεθοδολογία, τα υπάρχοντα δεδομένα.

4.2 Περιγραφή αποτελεσμάτων

Για τα ήδη νοσούντα άτομα, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι στην κατάσταση χαμηλής δραστηριότητας (low HR activity) οι εξάρσεις φλεγμονών διαχωρίζονται με στατιστική σημαντικότητα, τόσο όπως αυτές αξιολογούνται από τον θεράποντα ιατρό (DOC_FLARE: ULF - p=0.004, VLF - p=0.022, LF - p=0.019) όσο και όπως τις αντιλαμβάνεται ο ίδιος ο ασθενής (PAT_FLARE: ULF - p=0.004, VLF - p=0.043, LF - p=0.006). Σε όλες τις περιπτώσεις, η ομάδα που βιώνει έξαρση φλεγμονών εμφανίζει χαμηλότερες τιμές στις χαμηλές συχνότητες του HRV. Αυτό ενδεχομένως ερμηνεύεται από τη μειωμένη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού συστήματος, η οποία μπορεί να οφείλεται στη μακροχρόνια έκθεση του οργανισμού σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, με αποτέλεσμα την ασθενή ενεργοποίηση του πνευμονογαστρικού νεύρου (vagus nerve) και τη μειωμένη έκχριση ακετυλοχολίνης, η

οποία θα μπορούσε να περιορίσει τις φλεγμονές. Επιπλέον, τα RMSSD και SDNN στις καταστάσεις εγρήγορσης (high HR activity) διαχωρίζουν επίσης τις εξάρσεις φλεγμονών (DOC_FLARE, PAT_FLARE), με τις ομάδες σε έξαρση να εμφανίζουν και πάλι χαμηλότερους μέσους. Επιβεβαιώνεται, έτσι, ότι η χαμηλότερη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού συνδέεται με δυσλειτουργική οργανική κατάσταση.

Συμπληρωματικά, το HRV στις χαμηλές συχνότητες μπόρεσε να διαχωρίσει το φύλο και στις δύο καταστάσεις δραστηριότητας. Επίσης, η προβλεπτική ικανότητα των μοντέλων για τις εξάρσεις των φλεγμονών είναι σημαντική και πολλά υποσχόμενη, με test accuracy έως 0.93 (low HR act, Thresh: Yes, SMOTE: No). Ακόμα τα logistic regression μοντέλα δείχνουν ότι το φύλο επηρεάζει πολύ τις φλεγμονές, με τις γυναίκες να περισσότερο επιφρεπείς σε εξάρσεις.

Τέλος, όσον αφορά τις κλινικές μεταβλητές DOC_PAT_BMI, DEMOGR_AGE, CRP, PASDAS, PDAID_FINAL_SCORE, Overall HAQ score, τα correlation plots υποδεικνύουν μια ασαφή σχέση μεταξύ αυτών και των δεικτών HRV. Παράλληλα, οι μέθοδοι symbolic regression και random forest δεν απέδωσαν σημαντικά αποτελέσματα, γεγονός που μάλλον αποδίδεται στην απουσία συσχέτισης μεταξύ των μεταβλητών HRV και των μεταβλητών-στόχων. Δεν αποκλείεται η ύπαρξη σύνθετων, μη γραμμικών σχέσεων όπως αλληλεπιδράσεις μεταξύ πολλαπλών μεταβλητών HRV, ωστόσο η διερεύνηση τους απαιτεί μεγαλύτερο όγκο δεδομένων.

4.3 Περιορισμοί μελέτης

Οι περιορισμοί της έρευνας προκύπτουν κυρίως από το μέγεθος του δείγματος. Μοντέλα με υψηλή προβλεπτική ικανότητα, όπως τα random forest και symbolic regression, απαιτούν τυπικά από εκατοντάδες έως και δεκάδες χιλιάδες δείγματα για να αποδώσουν αξιόπιστα αποτελέσματα. Στην παρούσα εργασία, το διαθέσιμο δείγμα ήταν περιορισμένο (<50 εγγραφές σε ορισμένες περιπτώσεις), γεγονός που δυσχέρανε την ανίχνευση σύνθετων μη γραμμικών σχέσεων μεταξύ των μεταβλητών HRV και των κλινικών δεικτών.

4.4 Μελλοντικά βήματα

Οι χαμηλές συχνότητες φαίνεται να διαδραματίζουν καίριο ρόλο στη συσχέτιση με τα κλινικά δεδομένα. Η χρήση μεγαλύτερων χρονικών παραθύρων (>10 ωρών) θα επέτρεπε καλύτερη δειγματοληψία σε αυτό το φασματικό εύρος και πιθανώς ισχυρότερες συσχετίσεις.

Ακόμη, η παρούσα εργασία κατηγοριοποίησε τα δεδομένα σε καταστάσεις χαμηλής/υψηλής δραστηριότητας, όμως, το πώς μπορούμε να διαχωρίσουμε με σιγουριά τις καταστάσεις ύπνου-εγρήγορσης μέσω HR είναι ερώτημα άξιο μελέτης.

Κλείνοντας, ο περιορισμένος αριθμός δειγμάτων αυξάνει τον κίνδυνο υπερπροσαρμογής (overfitting) και μειώνει τη γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων. Μελλοντικές έρευνες με μεγαλύτερο και πιο ποικιλόμορφο δείγμα θα μπορούσαν να επιβεβαιώσουν ή να επεκτείνουν τα ευρήματα της παρούσας εργασίας.

Βιβλιογραφία

- [1] ... 2024. Sleep deprivation and sleep intensity exert distinct effects on cerebral vasomotion and brain pulsations driven by the respiratory and cardiac cycles. *PLOS Biology* (2024). doi:10.1371/journal.pbio.3003500
- [2] G. Biau. 2012. Analysis of a random forests model. *Journal of Machine Learning Research* 13 (2012), 1063–1095.
- [3] C. M. Bishop. 2006. *Pattern Recognition and Machine Learning*. Springer, New York.
- [4] L. V. Borovikova, S. Ivanova, M. Zhang, H. Yang, G. I. Botchkina, L. R. Watkins, H. Wang, N. Abumrad, J. W. Eaton, and K. J. Tracey. 2000. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 405, 6785 (2000), 458–462. doi:10.1038/35013070
- [5] G. Brandenberger et al. 1994. Heart rate dynamics during human sleep. *Physiology & Behavior* 55 (1994), 785–791. doi:10.1016/0031-9384(94)90058-2
- [6] L. Breiman. 2001. Random Forests. *Machine Learning* 45, 1 (2001), 5–32. doi:10.1023/A:1010933404324
- [7] A. L. Carvalho and C. M. Hedrich. 2021. The Molecular Pathophysiology of Psoriatic Arthritis—The Complex Interplay Between Genetic Predisposition, Epigenetics Factors, and the Microbiome. *Frontiers in Molecular Biosciences* 8 (2021), 662047. doi:10.3389/fmolsb.2021.662047
- [8] Nitesh V Chawla, Kevin W Bowyer, Lawrence O Hall, and W Philip Kegelmeyer. 2002. SMOTE: Synthetic minority over-sampling technique. *Journal of Artificial Intelligence Research* 16 (2002), 321–357.
- [9] M. Cranmer. 2023. Interpretable Machine Learning for Science with PySR and SymbolicRegression.jl. arXiv preprint arXiv:2305.01582. <https://arxiv.org/abs/2305.01582>

- [10] Gamze Dilek, Melek Kalcik Unan, and Kemal Nas. 2025. Immune response and cytokine pathways in psoriatic arthritis: A systematic review. *Archives of Rheumatology* 40, 1 (2025), 144–156. doi:10.46497/ArchRheumatol.2025.10934
- [11] Lawrence Epstein et al. 2021. How does sleep affect your heart rate? *Harvard Health Blog* (2021). <https://www.health.harvard.edu/blog/how-does-sleep-affect-your-heart-rate>
- [12] S. Föll, M. Maritsch, F. Spinola, V. Mishra, F. Barata, T. Kowatsch, E. Fleisch, and F. Wortmann. 2021. FLIRT: A feature generation toolkit for wearable data. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 212 (2021), 106461. doi:10.1016/j.cmpb.2021.106461
- [13] I. Gaydukova, A. Rebrov, N. Nikitina, and D. Poddubnyy. 2012. Decreased heart rate variability in patients with psoriatic arthritis. *Clinical Rheumatology* 31, 9 (2012), 1377–1381. doi:10.1007/s10067-012-2015-3
- [14] H. H. Gezer, S. Acer Kasman, and M. T. Duruöz. 2022. Autonomic dysfunction and cardiovascular risk in psoriatic arthritis. *Clinical Rheumatology* 42, 3 (2022), 597–612. doi:10.1007/s10067-022-06484-6
- [15] A. Haensel, P. J. Mills, R. A. Nelesen, M. G. Ziegler, and J. E. Dimsdale. 2008. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology* 33, 10 (2008), 1305–1312. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.08.007
- [16] R. P. Hirten, M. Danieletto, M. Sanchez-Mayor, J. K. Whang, K. W. Lee, K. Landell, M. Zweig, D. Helmus, T. J. Fuchs, Z. A. Fayad, G. N. Nadkarni, L. Keefer, M. Suarez-Farinás, and B. E. Sands. 2025. Physiological Data Collected From Wearable Devices Identify and Predict Inflammatory Bowel Disease Flares. *Gastroenterology* (2025), 1–13. doi:10.1053/j.gastro.2024.12.024 Article in press.
- [17] A. J. Holman and E. Ng. 2008. Heart rate variability predicts anti-tumor necrosis factor therapy response for inflammatory arthritis. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 143, 1-2 (2008), 58–67. doi:10.1016/j.autneu.2008.05.005
- [18] J. M. Karemaker. 2020. Interpretation of Heart Rate Variability: The Art of Looking Through a Keyhole. *Frontiers in Neuroscience* 14 (2020), 609570. doi:10.3389/fnins.2020.609570
- [19] R. E. Kleiger, P. K. Stein, and Jr. Bigger, J. T. 2005. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 10, 1 (2005), 88–101. doi:10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x

- [20] K. Koizumi, N. Terui, M. Kollai, and C. M. Brooks. 1982. Functional significance of coactivation of vagal and sympathetic cardiac nerves. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 79, 6 (1982), 2116–2120. doi:10.1073/pnas.79.6.2116
- [21] Henry B. Mann and Donald R. Whitney. 1947. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of Mathematical Statistics* 18, 1 (1947), 50–60. doi:10.1214/aoms/1177730491
- [22] T. M. Mitchell. 1997. *Machine Learning*. McGraw-Hill, New York.
- [23] Karl Pearson. 1896. Mathematical contributions to the theory of evolution. III. Regression, heredity and panmixia. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series A* 187 (1896), 253–318. doi:10.1098/rsta.1896.0007
- [24] C. E. Rasmussen. 2004. Gaussian Processes in Machine Learning. In *Advanced Lectures on Machine Learning*, O. Bousquet, U. von Luxburg, and G. Rätsch (Eds.). Lecture Notes in Computer Science, Vol. 3176. Springer, Berlin, Heidelberg, 63–71. doi:10.1007/978-3-540-28650-9_4
- [25] C. T. Ritchlin, R. A. Colbert, and D. D. Gladman. 2017. Psoriatic Arthritis. *New England Journal of Medicine* 376, 10 (2017), 957–970. doi:10.1056/NEJMra1505557
- [26] G. Schett, P. Rahman, C. Ritchlin, I. B. McInnes, D. Elewaut, and J. U. Scher. 2022. Psoriatic arthritis from a mechanistic perspective. *Nature Reviews Rheumatology* 18 (2022), 311–325. doi:10.1038/s41584-022-00776-6
- [27] O. Simeone. 2018. A Brief Introduction to Machine Learning for Engineers. *Foundations and Trends in Signal Processing* 12, 3-4 (2018), 200–431. doi:10.1561/2000000102
- [28] Charles Spearman. 1904. The proof and measurement of association between two things. *American Journal of Psychology* 15, 1 (1904), 72–101. doi:10.2307/1412159
- [29] S. Sperandei. 2014. Understanding logistic regression analysis. *Biochimia Medica* 24, 1 (2014), 12–18. doi:10.11613/BM.2014.003
- [30] J. C. Stoltzfus. 2011. Logistic Regression: A Brief Primer. *Academic Emergency Medicine* 18, 10 (2011), 1099–1104. doi:10.1111/j.1553-2712.2011.01185.x
- [31] Student. 1908. The probable error of a mean. *Biometrika* 6, 1 (1908), 1–25. doi:10.1093/biomet/6.1.1
- [32] A. Syngle, I. Verma, N. Garg, and P. Krishan. 2013. Autonomic dysfunction in psoriatic arthritis. *Clinical Rheumatology* 32, 7 (2013), 1059–1064. doi:10.1007/s10067-013-2239-x

- [33] J. Tan, S. Akin, M. Beyazova, V. Sepici, and E. Tan. 1993. Sympathetic skin response and R-R interval variation in rheumatoid arthritis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 72, 4 (1993), 196–203. doi:10.1097/00002060-199308000-00004
- [34] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. 1996. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal* 17, 3 (1996), 354–381.
- [35] J. F. Thayer and J. E. Fischer. 2009. Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine and C-reactive protein: Evidence for the cholinergic anti-inflammatory pathway in healthy human adults. *Journal of Internal Medicine* 265, 4 (2009), 439–447. doi:10.1111/j.1365-2796.2008.02023.x
- [36] V. Tiwari and L. H. Brent. 2024. Psoriatic Arthritis. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547710/>
- [37] E. Toussirot, G. Serratrice, and P. Valentin. 1993. Autonomic nervous system involvement in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 20, 9 (1993), 1508–1514.
- [38] K. J. Tracey. 2002. The inflammatory reflex. *Nature* 420, 6917 (2002), 853–859. doi:10.1038/nature01321
- [39] T. van der Poll, S. M. Coyle, K. Barbosa, C. C. Braxton, and S. F. Lowry. 1996. Epinephrine inhibits tumor necrosis factor-alpha and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia. *Journal of Clinical Investigation* 97, 3 (1996), 713–719. doi:10.1172/JCI118469
- [40] D. J. Veale and U. Fearon. 2018. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *The Lancet* 391, 10136 (2018), 2273–2284. doi:10.1016/S0140-6736(18)30830-4
- [41] Bernard L. Welch. 1947. The generalization of ‘Student’s’ problem when several different population variances are involved. *Biometrika* 34, 1–2 (1947), 28–35. doi:10.2307/2332510