

University of Groningen

Detecting nonlinearity in the associations between depression and cortisol

Toonen, Bart

DOI:
[10.33612/diss.930791328](https://doi.org/10.33612/diss.930791328)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2024

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Toonen, B. (2024). *Detecting nonlinearity in the associations between depression and cortisol*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.930791328>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse samenvatting (Dutch summary)

Stemmingsstoornissen behoren tot de meest voorkomende psychische aandoeningen. Wereldwijd krijgt 12% van de bevolking op enig moment met een stemmingsstoornis te maken. In Nederland ligt deze 'levensprevalentie' op 14,4% voor mannen en 26,1% voor vrouwen. Behalve dat stemmingsstoornissen een grote invloed op het welzijn van een persoon uitoefenen, vormen zij ook een zware last voor de samenleving als geheel. Volgens schattingen voor het jaar 2010 bedroeg de economische schade door stemmingsstoornissen alleen al in Europa meer dan 113 miljard euro.

Depressie is de meest voorkomende stemmingsstoornis. Depressie kenmerkt zich onder andere door een aanhoudende sombere stemming of een verlies van interesse of plezier in bijna alle activiteiten. Daarnaast zijn er meestal ook nog andere symptomen, zoals: gewichtsafname of -toename, afname of toename van de eetlust, slapeloosheid of overmatig slapen, veranderingen in de motoriek, vermoeidheid, gevoelens van waardeloosheid of schuldgevoelens, verminderde concentratie, besluiteloosheid en terugkerende suïcidale gedachten.

Depressie wordt veroorzaakt door een samenspel van genetische, biochemische, cognitieve en gedragsmatige factoren. Het bijnierschors hormoon *cortisol* is een van de biochemische factoren waarvan is aangetoond dat de concentraties afwijkend kunnen zijn bij personen met een depressie. Cortisol vormt een onderdeel van de Hypothalamus-Hypofyse-Bijnier-as (HHB-as). Dit systeem speelt een belangrijke rol in de totstandkoming van reacties op stressvolle gebeurtenissen. De afgifte van cortisol zorgt ervoor dat energie wordt vrijgemaakt en dat processen die niet direct nodig zijn voor een adequate reactie worden

onderdrukt, bijvoorbeeld spijsverteringsprocessen en seksuele activiteit. Naast de plotse-linge cortisolveranderingen tijdens een stressvolle gebeurtenis vertoont cortisol in gezonde personen ook een vast veranderpatroon gedurende de dag. Zo'n 30 tot 45 minuten na het ontwaken neemt de hoeveelheid cortisol sterk toe. Deze toename wordt de 'Cortisol Awakening Response' (CAR) genoemd. Gedurende de rest van de dag neemt cortisol vervolgens geleidelijk af. Uit een meta-analyse waarin honderden verschillende studies zijn gecombineerd bleek dat het cortisolniveau vaak hoger is bij mensen met een depressie. Dit wijst op een toegenomen activiteit van de HHB-as. Er zijn echter ook studies die wijzen op een afgenomen HHB-activiteit bij depressie, met name bij mensen met chronische of terugkerende depressie. Naast afwijkingen in de gemiddelde cortisolniveaus zijn er ook afwijkingen in het dagelijks cortisolpatroon gevonden, maar het onderzoek hiernaar is niet eenduidig. Sommige studies laten bij mensen met een depressie een afgevlakt patroon zien, met een kleiner verschil tussen de CAR en het cortisolniveau gedurende de rest van de dag, maar er zijn ook studies die juist een patroon met een scherpere CAR-piek hebben gevonden en in andere studies werd er geen enkele verandering geconstateerd. De precieze relatie tussen cortisol en depressie blijft dus onduidelijk.

Moelijkheden bij het classificeren van psychische aandoeningen

Bij het stellen van een psychiatrische diagnose wordt meestal gebruik gemaakt van een systeem waarin psychische aandoeningen worden opgedeeld in verschillende categorieën en subcategorieën. Zo'n opdeling is echter niet gemakkelijk gemaakt. In de geschiedenis van de psychiatrie zijn er vaak wijzigingen in de opdeling gemaakt, waarbij sommige categorieën zijn verdwenen, andere zijn toegevoegd, of waarbij stoornissen onder een andere categorie zijn geplaatst. Het is erg lastig om stoornissen op zo'n manier in te delen dat er zo min mogelijk overlap is – zowel in symptomen als in oorzaken. Veel stoornissen vertonen een overlap in hun ontstaansgeschiedenis of treden tegelijkertijd met andere stoornissen op. Daarnaast blijken er veel verschillen aanwezig tussen patiënten met dezelfde stoornis: patiënten laten vaak andere symptomen zien, of de manier waarop de ziekte verloopt is anders, of patiënten reageren anders op een behandeling. Men spreekt dan van een hoge mate van heterogeniteit binnen de groep van patiënten met dezelfde diagnose.

De bovenbeschreven heterogeniteit bemoeilijkt het onderzoek naar de oorzaken van depressie. Dit hangt samen met de precieze vorm van kennis die men tracht te bereiken. In de sociale en medische wetenschappen onderscheidt men *nomothetische* en *idiografische* kennis. Nomothetische kennis is kennis die algemeen geldig is, onafhankelijk van het individu. Idiografische kennis is kennis die *júíst* van toepassing is op het individu, uitgaande van diens unieke eigenschappen en levensgeschiedenis. Veel medisch en psychologisch onderzoek richt zich op het verkrijgen van nomothetische kennis. Dit heeft een directe invloed op het soort onderzoek dat wordt verricht. In plaats van ieder individu afzonder-

lijk te beschouwen worden proefpersonen verdeeld over groepen die verschillen op basis van bepaalde kenmerken (bijvoorbeeld geslacht, leeftijd of de aanwezigheid van onderliggende aandoeningen) of de toegepaste behandelingsmethode. De statistische analyse van de onderzoeksresultaten veegt dan eerst alle individuele resultaten binnen een groep op een hoop – bijvoorbeeld door een gemiddelde te bepalen – en vergelijkt dan deze zogenoemde ‘geaggregeerde’ resultaten met die van de andere groep. Hierbij verdwijnt het zicht op de individuele verschillen. Vooral als er sprake is van een hoge mate van heterogeniteit binnen de groep verdwijnt hierdoor een grote hoeveelheid informatie. Het is dan de vraag in hoeverre de aldus verkregen nomothetische kennis nog gebruikt kan worden om de processen die binnen een uniek individu spelen te kunnen verklaren. Alleen als aan een aantal specifieke eisen is voldaan kan men zeggen dat een verband dat op groepsniveau is gevonden ook van toepassing is op het individu. De eerste eis is die van homogeniteit; die houdt in dat de statistische relaties binnen ieder individu hetzelfde moeten zijn. De tweede eis is die van stationariteit; die houdt in dat de statistische relaties niet mogen veranderen over de tijd. Voor beide eisen is het onwaarschijnlijk dat eraan wordt voldaan bij onderzoek in grote groepen mensen. De idiografische benadering is dan waarschijnlijk een betere keuze. De idiografische benadering, waarbij meer specifiek wordt gekeken naar het individu, heeft de laatste twintig jaar aan populariteit gewonnen. In een idiografisch onderzoek volgt men bijvoorbeeld proefpersonen gedurende een langere tijd – typisch in de orde van enkele tientallen dagen – en verricht men metingen met korte tussenpozen – typisch enkele metingen per dag. De verzameling van metingen die zo uiteindelijk wordt verkregen, wordt aangeduid als een *tijdreeks*. Omdat deze tijdreeksen uit meerdere metingen per dag bestaan, en omdat deze metingen gedurende een groot aantal opeenvolgende dagen worden uitgevoerd spreekt men hierbij ook wel van een *intensieve tijdreeks*.

Naast een verschuiving richting de idiografische benadering, heeft in de afgelopen jaren ook een verandering opgetreden in de manier waarop wordt gekeken naar de oorzaken en aard van psychische aandoeningen. In het verleden werd een psychische aandoening vooral gezien als een toestand die wordt veroorzaakt door verschillende factoren die onafhankelijk van elkaar opereren. Een aandoening kan dan worden gezien als het resultaat van de som van al die onafhankelijke factoren. Echter, in werkelijkheid zijn er maar weinig factoren te vinden die volledig onafhankelijk van elkaar opereren. Factoren kunnen elkaar versterken of verzwakken. Een psychische aandoening ontstaat dan door een ongunstig samenspel van die factoren.

Causaliteit

Er bestaan verschillende indicatoren die een aanwijzing kunnen vormen voor de aanwezigheid van een *causaal verband* tussen factoren. Een *causaal verband* houdt in dat een verandering in de ene factor verantwoordelijk is voor de verandering in een andere. Een

belangrijke indicator is de aanwezigheid van een statistisch verband tussen de factoren – bijvoorbeeld een statistische correlatie. In groepsstudies vinden onderzoekers dat soort verbanden door de waarden van verschillende factoren te vergelijken voor alle personen in een groep. De factor tijd speelt hierbij niet noodzakelijkerwijs een rol – de analyse bestaat dan uit een momentopname van meerdere personen. In idiografische studies maakt men vaak gebruik van *tijdreeksanalyse*. Met behulp van de tijdreeksen van verschillende factoren is het dan mogelijk om te analyseren of binnen een individu een verband bestaat tussen die factoren. Een andere indicator van een mogelijk causaal verband is een verandering in de waarden van een factor in de aanwezigheid van verschillende condities. Gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) maken hiervan gebruik door verschillende groepen te bestuderen, waarbij op iedere groep andere condities worden toegepast – bijvoorbeeld de toediening van een medicijn of van een placebo. Een idiografische tijdreeksanalyse biedt de mogelijkheid om beide indicatoren te bestuderen: het is mogelijk om de statistische verbanden tussen factoren in kaart te brengen en het is mogelijk om verschillende condities toe te passen – binnen een individu of binnen een groep van individuen. Naast de bovengenoemde indicatoren biedt een idiografisch tijdreeksanalyse ook de mogelijkheid om een speciale vorm van causaliteit te onderzoeken – de zogeheten *Granger Causaliteit* (GC). Een GC-analyse vergelijkt het gedrag van factoren in de aan- of afwezigheid van eerdere waarden uit de tijdreeks van een andere factor. Op die manier is het mogelijk om een verband in de tijd aan te tonen tussen de aan- of afwezige factor en de andere factoren. In een GC-studie naar de invloed van bijvoorbeeld *Negatief Affect* (NA) op cortisol wordt eerst bepaald in hoeverre een cortisolwaarde voorspeld kan worden met behulp van eerdere waarden uit de tijdreeksdata waarin NA is weggelaten. Als blijkt dat de voorspelbaarheid toeneemt als ook eerdere waarden van NA worden toegevoegd dan is dat een indicatie voor een mogelijke invloed van NA op cortisol.

Nonlineariteit

Groepsstudies, maar ook tijdreeksanalyses, maken van oudsher gebruik van *lineaire* statistische technieken. Deze technieken gaan ervan uit dat een verandering in een factor het resultaat is van een gewogen optelsom van de veranderingen in de andere factoren. Hierbij wordt iedere factor vermenigvuldigd met een constante die de sterkte van de invloed weerspiegelt. Zo'n relatief eenvoudige optelsom is niet altijd gerechtvaardigd. Veel natuurlijke systemen blijken *nonlineair* van aard te zijn. Dit betekent dat veranderingen in een factor niet het resultaat zijn van een simpele optelsom, maar dat er ingewikkelder berekeningen nodig zijn. Denk hierbij bijvoorbeeld aan het vermenigvuldigen van factoren met elkaar. Het toepassen van lineaire statistische technieken op gegevens die gebaseerd zijn op nonlineaire systemen kan leiden tot onbetrouwbare resultaten. Een lineaire techniek kan dan een statistisch verband tussen factoren aantonen terwijl zo'n verband in het systeem niet aanwezig is, en omgekeerd. In dit proefschrift heb ik daarom gebruik gemaakt

van nieuwere technieken, die wel in staat zijn om nonlineaire verbanden te detecteren. De technieken in dit proefschrift maken gebruik van zogeheten nonlineaire *embeddings*. In het kader van dit proefschrift is zo'n embedding het beste voor te stellen als een pad dat is uitgezet in een ruimte van factoren die een rol spelen in het systeem. Iedere factor is dan een aparte as in het bijbehorende assenstelsel. Zo zou er bijvoorbeeld een tweedimensionale embedding kunnen worden geconstrueerd met op de x-as de hoeveelheid NA en op de y-as de hoeveelheid cortisol in de urine. Ieder punt op het pad representeert dan een bepaalde combinatie van factorwaarden op een punt in de tijd. Het pad ontstaat door al die punten op chronologische volgorde met elkaar te verbinden (zie Figuur 1.1). De factor tijd is niet expliciet als as aanwezig maar is impliciet aanwezig in het verloop van het pad. Door naar het volgende punt te gaan schuift de tijd één stapje op. Het is hierbij ook mogelijk dat het pad weer vlak in de buurt komt van een punt waar het pad zich al eerder heeft bevonden. Ieder punt kan dus burens hebben van hele verschillende tijdstippen. Veel nonlineaire systemen hebben als eigenschap dat paden door buurpunten over een korte afstand een traject afleggen dat lijkt op het traject door het punt ertussen. Met behulp van de paden van de buurpunten is het dan mogelijk om het verloop van het pad door het punt ertussen te reconstrueren, en daarmee om de toekomst van het systeem te voorspellen. Op basis van deze eigenschap is een aantal technieken ontwikkeld die verbanden binnen nonlineaire systemen kunnen detecteren. Deze technieken waren al met succes toegepast in andere onderzoeksgebieden (bijvoorbeeld in de ecologie) maar nog niet in het psychofysiologisch onderzoek. Dit proefschrift beschrijft de toepassing van deze technieken op systemen die bestaan uit NA en cortisol. Het doel van dit onderzoek is om meer inzicht te krijgen in de verbanden tussen cortisol en depressie en in de toepasbaarheid van dit soort technieken binnen dit type onderzoek.

Opzet van de studies

Databronnen

De studies in dit proefschrift maken gebruik van tijdreeksdata uit twee verschillende andere studies – studies die gebruik maakten van lineaire methoden voor de tijdreeksanalyse. De eerste is een studie onder 10 proefpersonen (7 vrouwen, 3 mannen, leeftijd tussen 19 en 58 jaar) waarin op twee momenten per dag urine werd verzameld, gedurende een tijdsduur van 63 dagen. Daarnaast vulden de proefpersonen iedere avond voor het slapengaan een dagboek in, met daarin een aantal vragenlijsten. Deze studie leverde onder andere tijdreeksdata op voor cortisolniveaus in de urine en voor dagboekdata van NA. De tweede studie betreft de Mood and Movement in Daily life (MOOVD) studie. De tijdreeksen die uit deze studie werden overgenomen waren verkregen bij 30 proefpersonen (15 met depressie en 15 zonder depressie). De studie duurde 30 dagen en iedere dag werden 3 metingen

afgenomen. Bij zo'n meting namen de proefpersonen speeksel af en vulden een elektronische vragenlijst in. Deze studie leverde onder andere tijdreeksdata op voor cortisol-niveaus in speeksel en voor NA-niveaus.

Technieken

De technieken die ik in dit proefschrift gebruikte beschrijf ik hieronder.

CCM

Convergent Cross Mapping (CCM) is een techniek die in staat is om causale verbanden te detecteren tussen factoren in nonlineaire dynamische systemen. Als twee factoren tot hetzelfde systeem behoren en nonlineair aan elkaar zijn gerelateerd, dan is het mogelijk om de waarde van de ene factor te voorspellen met behulp van de waarden van de andere factor. Hoe meer punten uit de embedding van de voorspellende factor worden gebruikt, hoe nauwkeuriger de voorspelling. CCM past deze eigenschap toe door de te voorspellen factor te berekenen door steeds meer punten uit de voorspellende embedding te gebruiken en te berekenen of de voorspelling aan nauwkeurigheid toeneemt. Als deze toenemende nauwkeurigheid inderdaad wordt waargenomen dan is dat een aanwijzing voor een nonlineair causaal verband.

Dewdrop embeddings

Als een aantal tijdreeksen afkomstig zijn uit hetzelfde systeem is het mogelijk om die tijdreeksen te combineren tot één embedding. Hiertoe wordt eerst een embedding gemaakt van iedere afzonderlijke tijdreeks. Daarna worden de punten uit de afzonderlijke embeddings gecombineerd tot een grotere embedding. Omdat deze grotere embedding meer punten bevat dan iedere afzonderlijke embedding is het ook mogelijk om hiermee nauwkeuriger voorspellingen te doen.

SMAP

Veel embeddings hebben de eigenschap dat binnen een nabije omgeving van een punt in de embedding het toch mogelijk is om lineaire technieken toe te passen. Binnen deze kleine omgeving gelden dan dezelfde statistische parameters. Technieken om die parameters te bepalen maken dan alleen gebruik van de punten binnen zo'n omgeving. De grootte van die omgeving kan worden gezien als een maat voor de hoeveelheid nonlineariteit. In een embedding van een volledig lineair systeem gelden rondom alle punten dezelfde statistische parameters. Deze parameters kunnen dan worden bepaald door alle punten van de embedding te gebruiken. Echter, in een embedding van een nonlineair systeem gelden rondom ieder punt andere parameters. Om deze parameters te bepalen kunnen nu enkel

nabije punten uit een kleine omgeving worden gebruikt. Sequentially weighted logistic maps (SMAP) is een techniek die deze eigenschap toepast. De techniek varieert de grootte van de omgeving waarbinnen de parameters worden bepaald. Als het toepassen van kleine omgevingen de beste resultaten oplevert dan is dat een indicatie voor de mogelijke aanwezigheid van nonlineariteit. Omvat de omgeving met de beste resultaten juist de volledige embedding, dan is dat een aanwijzing voor de afwezigheid van nonlineariteit. In dit proefschrift is deze techniek ook toegepast om de invloed van een factor (namelijk NA) op het systeem te bepalen. Hiertoe werden de statistische parameters voor het systeem bepaald met weglating of toevoeging van de tijdreeks van deze factor. Als de resultaten verbeterden als de factor werd toegevoegd dan werd dit beschouwd als een aanwijzing dat de factor een onderdeel was van het systeem.

Bundle embeddings

Twee verschillende systemen kunnen aan elkaar gekoppeld zijn. In dat geval kan een fenomeen optreden dat bekend staat als *synchronisatie*. Vaak is dan een van de systemen dominant. Dit systeem beïnvloedt dan de dynamica van het andere systeem. Als er sprake is van periodieke processen (bijvoorbeeld de invloed van het ogenschijnlijke draaien van de zon om de aarde op biologische processen) dan bepaalt het dominante systeem de periode van het andere – het aangedreven – systeem. De tijdreeksen van het aangedreven systeem (in het voorgaande voorbeeld: de biologische processen) vertonen dan een periodiek patroon. In de statistische analyse dient hiermee rekening te worden gehouden. Bij lineaire technieken gebeurt dit door in de analyse een factor toe te voegen die de fase van de cyclus bijhoudt (bijvoorbeeld het tijdstip van de dag). Bij de nonlineaire technieken die gebruik maken van embeddings is dat niet mogelijk. Er moet dan op een andere manier worden omgegaan met de periodiciteit van de data. De *bundle-embeddingstechniek* is een van de manieren waarop dit kan. Deze techniek splitst de embedding van het aangedreven systeem op basis van de toestand van het aandrijvende systeem. Op deze manier ontstaan meerdere zogeheten bundle-embeddings. Iedere bundle-embedding kan daarna als een opzichzelfstaande embedding worden behandeld en geanalyseerd.

Uitkomsten

Hoofdstuk 2 gaat in op de vraag of er nonlineaire verbanden aanwezig zijn tussen NA en cortisolniveaus in de urine. Hiervoor werden de tijdreeksen gebruikt uit de eerste studie die is beschreven onder ‘Databronnen’. De analyse van de tijdreeksdata gebeurde met CCM en dewdrop embeddings. De CCM-analyse leverde bij enkele proefpersonen aanwijzingen op voor de mogelijke aanwezigheid van nonlineaire verbanden. Een aanvullende analyse liet echter zien dat de CCM-techniek erg gevoelig is voor ruis. Een definitieve conclusie is

daarom lastig. Eerst dient meer inzicht te worden verkregen in de exacte invloed van ruis op de uitkomsten. Daarnaast is CCM niet in staat om de aard van het verband te achterhalen. CCM laat alleen zien óf er een verband is, maar niet of de richting van dat verband positief of negatief is. De dewdrop-analyse liet geen sterkere verbanden zien na het combineren van tijdreeksen van verschillende proefpersonen. Een mogelijke interpretatie van deze uitkomst is dat er heterogeniteit aanwezig is tussen de proefpersonen. Dit betekent dat er niet wordt voldaan aan de eis van homogeniteit, die noodzakelijk is om resultaten uit groepsstudies te generaliseren naar het individu.

Hoofdstuk 3 bevat een analyse van de data uit de MOOVD-studie. De relatie tussen speekselcortisol en NA werd bepaald met SMAP. Bij bijna de helft van de proefpersonen gaven embeddings waarin beide factoren waren opgenomen betere resultaten dan embeddings die waren geconstrueerd met maar een van de factoren. Een mogelijke interpretatie van deze uitkomst is dat cortisol en NA onderdeel zijn van hetzelfde systeem. Het bleek dat deze uitkomst gemiddeld het sterkst aanwezig was in de groep van proefpersonen met een depressie, maar in zowel de depressieve als de controlegroep was een hoge mate van heterogeniteit aanwezig. Er zijn dus aanwijzingen voor een verband tussen NA en cortisol, vooral bij personen met een depressie, maar er bestaan grote individuele verschillen. Uit deze studie bleek verder ook dat het dagelijkse patroon in de cortisoltijdreeks de analyse moeilijker maakte. De studie uit het volgende hoofdstuk haakte daarop in.

Hoofdstuk 4 combineert SMAP met bundle-embeddings om te bestuderen in hoeverre deze combinatie bruikbaar is bij de analyse van tijdreeksen met een periodieke component. Hiervoor werden de tijdreeksen voor cortisolniveaus in de urine gebruikt uit de eerste studie die is beschreven onder 'Databronnen'. Een vergelijking tussen de gebundelde analyse, een ongebundelde analyse en een analyse die gebruik maakte van een lineaire correctiemethode liet zien dat de gebundelde aanpak waardevolle inzichten kan opleveren die niet met de andere twee methoden kunnen worden gevonden. Een van die inzichten was dat het aantal benodigde embedding-dimensies groter was in de bundle-embeddings voor de dag dan in die voor de nacht. Dit zou kunnen betekenen dat er gedurende de dag andere processen een rol spelen dan gedurende de nacht. In een analyse waarin geen bundle-embeddings werden gebruikt, maar waarin op een lineaire manier werd gecorrigeerd voor periodiciteit, was dit verschil afwezig.

Hoofdstuk 5 bouwt voort op de combinatie van SMAP en bundle-embeddings, maar nu in een multivariate opzet. De beschreven analyse maakte gebruik van de data voor speekselcortisol en NA uit de MOOVD studie. Uit de resultaten bleek dat een embedding met zowel cortisol als NA betere voorspellingen voor ochtendcortisol opleverde dan een embedding zonder NA. Voor middag- en avondcortisol gold echter dat de embedding zonder NA de beste voorspelling opleverde. Een mogelijke interpretatie van deze uitkomst is dat NA vooral van invloed is op de beginwaarde van cortisol, waarna cortisol geleidelijk uit zich-

zelf afneemt gedurende dag. Dit zou in overeenstemming zijn met de anticipatiehypothese van de CAR. Deze stelt dat een verhoogde CAR het individu voorbereidt op de verwachte situaties en omstandigheden van de dag. Een verhoogde NA-score op de voorafgaande dag kan hierbij een rol spelen.

Discussie

Nonlineariteit

De resultaten laten samen geen eenduidig beeld zien met betrekking tot de aanwezigheid van nonlineariteit. De CCM-studie uit hoofdstuk 2 liet in ieder geval bij één proefpersoon een uitkomst zien die duidt op nonlineariteit. Bij deze studie was echter nog geen rekening gehouden met het periodieke patroon in de tijdreeksen. Het is nog onduidelijk in hoeverre zo'n patroon de uitkomst beïnvloedt. De studie in hoofdstuk 5 hield wel rekening met deze periodiciteit. De SMAP-analyse voor ochtendcortisol liet uitkomsten zien die een aanwijzing kunnen zijn voor de aanwezigheid van nonlineariteit. Wanneer de studies uit hoofdstuk 2 tot en met 5 samen worden beschouwd mag wel de conclusie worden getrokken dat lineaire methoden niet bij voorbaat de meest voor de hand liggende keuze zijn om psychofysiologische tijdreeksdata te analyseren.

Sterktes en beperkingen

Het onderzoek uit dit proefschrift maakt gebruik van nonlineaire methoden om intensieve idiografische tijdreeksdata te analyseren. Het gebruik van nonlineaire methoden, intensieve tijdreeksdata en het idiografische aspect mogen als sterke punten worden aange merkt. Een ander sterk punt is het feit dat deze methoden *nonparametrisch* zijn: ze nemen niet aan dat er een specifiek onderliggend model met te schatten parameters is, maar gebruiken enkel de embeddings om voorspellingen te doen. Dat betekent dat de uitkomsten niet negatief kunnen worden beïnvloed door een verkeerde modelkeuze vooraf. Een belangrijke sterkte van SMAP is dat het de mogelijkheid biedt om analyses uit te voeren bij verschillende gradaties van verwachte nonlineariteit. Het biedt zelfs de mogelijkheid om de analyse volledig lineair uit te voeren. Het gebruik van bundle-embeddings is ook een sterkte, omdat het de mogelijkheid biedt om tijdreeksdata met terugkerende patronen te bestuderen op non-lineaire verbanden zonder dat deze data op een lineaire manier gecorrigeerd hoeven te worden. Dezelfde factoren die als sterke punten mogen worden beschouwd zorgen ook voor beperkingen van dit onderzoek. De gebruikte methoden zijn nog nieuw in het psychofysiologisch onderzoek en er is nog veel onbekend over de invloed van meetonzekerheid, ruis en invloedrijke punten in de tijdreeksdata. Ook is er op technisch vlak nog veel onbekend over wat de optimale keuzes zijn bij het toepassen van de gebruikte

technieken (bijvoorbeeld: de dimensie en tijdsintervallen die worden gebruikt voor de embeddings). Het gebruik van intensieve tijdreeksdata kan ook tot beperkingen leiden. Het verkrijgen van zulke tijdreeksen kan bijvoorbeeld belastend zijn voor proefpersonen, met name als zij lijden aan psychische klachten.

Conclusies en aanbevelingen

Op embeddings gebaseerde nonlineaire methoden zijn een nuttige toevoeging aan het arsenaal van methoden voor tijdreeksanalyse. De studies uit dit proefschrift leiden tot een aantal gevolgtrekkingen. Ten eerste, CCM liet mogelijke nonlineaire associaties zien tussen NA en cortisolniveaus in de urine. Ten tweede, dewdrop embeddings lieten geen gemeenschappelijke dynamiek zien tussen de proefpersonen. Ten derde, deze nonlineaire methoden zijn gevoelig voor ruis en invloedrijke punten. Ten vierde, de SMAP resultaten leverden een indicatie op voor een gemeenschappelijke dynamiek van speekselcortisol en NA. Ten vijfde, de combinatie van SMAP en bundle-embeddings bieden een nieuwe manier om tijdreeksen met periodieke componenten te analyseren. En ten zesde, met behulp van deze combinatie van SMAP en bundle-embeddings is een mogelijke aanwijzing gevonden voor een invloed van NA op de ochtendwaarde van speekselcortisol, maar niet op de middagen avondwaarde. Dit resultaat is in overeenstemming met de anticipatiehypothese van de CAR.

Om meer inzicht te verkrijgen in de invloed van ruis is verder onderzoek met gesimuleerde tijdreeksdata noodzakelijk. Zodoende kan de relatie tussen de lengte van de tijdreeks, de hoeveelheid ruis en de betrouwbaarheid van de uitkomsten beter gespecificeerd worden. Dit is belangrijk om meer inzicht te verkrijgen in de bruikbaarheid van de beschreven methoden. Daarnaast kan deze kennis helpen om onderzoeksdesigns te optimaliseren, bijvoorbeeld door het geven van een ondergrens aan het aantal benodigde tijdreekspunten. Dit kan helpen om het ongemak voor proefpersonen zoveel mogelijk te beperken. Het verkrijgen van intensieve tijdreeksen kan belastend zijn; het is dus zaak om niet meer metingen te verrichten dan noodzakelijk. Recente ontwikkelingen op het gebied van monsterneming bieden hoop op het verkrijgen van langere tijdreeksen bij een lagere belasting. Het wordt aanbevolen om zoveel mogelijk gebruik te maken van deze nieuwe methoden. Daarmee wordt ook de toepasbaarheid van nonlineaire methoden steeds beter.