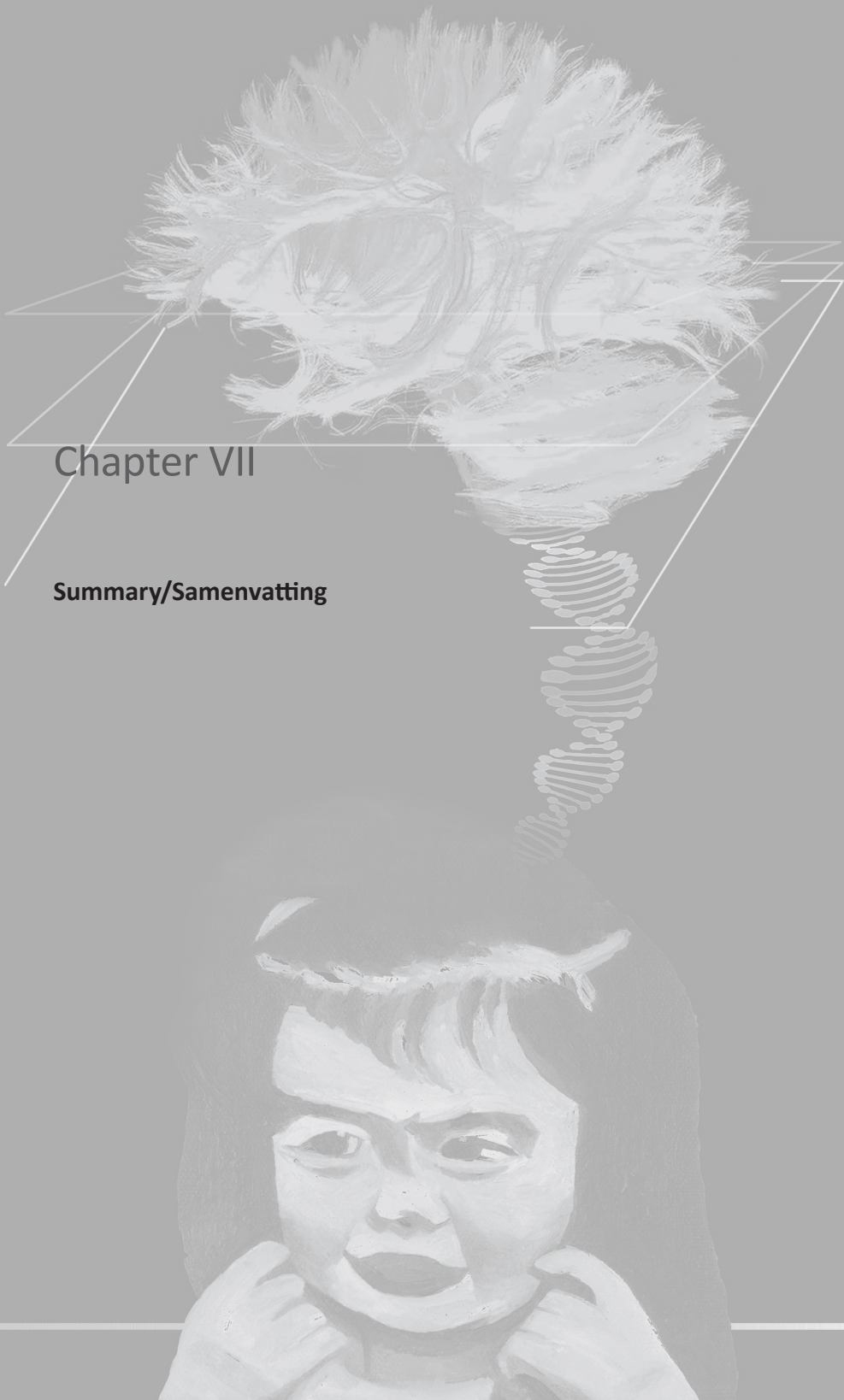




Chapter VII

Summary/Samenvatting

SUMMARY

Co-occurrence of mental disorders is widespread and studies have identified a general psychopathology factor reflecting vulnerability to experience a range of psychiatric problems (**Chapter II**). However, the biological mechanisms underlying the co-occurrence of child psychiatric symptoms remain unclear. The main question of this dissertation was: which biological factors are associated with child psychopathology in general and which biological factors are specific to certain psychopathology domains?

In **Chapter III.A** we examined the contributions of maternal and paternal age on offspring externalizing and internalizing problems, this study analyzed problem behaviors at age 10-12 years from four Dutch population-based cohorts (N = 32,892). There was evidence of a robust negative linear relation between parental age and externalizing problems as reported by parents. Parental age had limited to no association with internalizing problems. Thus, in this large population-based study, either a beneficial or no effect of advanced parenthood on child problem behavior was observed.

In **Chapter III.B** we developed a model of childhood psychopathology that separates the unique and shared contribution of individual psychological symptoms into specific internalising, externalising and general psychopathology factors and assess how these general and specific factors predict long-term outcomes concerning criminal behaviour, academic achievement and affective symptoms. Child psychopathology was assessed repeatedly using a range of diagnostic and questionnaire-based measures, and multiple informants. As hypothesized, general psychopathology factor scores were predictive of all outcomes of later functioning, while internalising factor scores specifically predicted later internalising outcomes. Externalising factor scores, capturing variance not shared by any other psychological symptoms, were not predictive of later outcomes.

In **Chapter III.C** We defined a multi-informant general psychopathology factor in school-aged children and estimated its SNP heritability. The goal was to test the hypothesis that child behavioral and emotional problems are under the influence of highly pleiotropic common autosomal genetic variants that non-specifically increase the risk for different dimensions of psychopathology. Children were repeatedly assessed between ages 6-8 years. Child behavior problems were reported by parents, teachers and children. The general psychopathology factor showed a significant SNP heritability of 38%.

To identify the specific genetic variants underlying global childhood psychopathology, we then performed a genome-wide association study of a total psychiatric problem score (**Chapter III.D**). We analyzed 8,804,648 commonSNPs in 29,446 school-aged children from 16 population-based cohorts participating in the Early Genetics and

Lifecourse Epidemiology (EAGLE) consortium. Gene-based analyses revealed, that the myotonic dystrophy (DM1) gene cluster, previously implicated in neurodevelopment, was associated with the total psychiatric problem score. No individual SNP reached genome-wide significance.

In **chapter III.E** We tested the hypothesis that lower overall white matter microstructure is associated with higher levels of the general psychopathology factor in children and less with specific factors. Global white matter microstructure at age 10 years was related to general and specific psychopathology factors. These factors were estimated using a latent bifactor model with multiple informants and instruments between ages 6-10 years in 3030 children. Higher levels of global white matter were associated with lower general psychopathology. In contrast, more white matter microstructure predicted an increase of specific externalizing factor levels. No association was found with the specific internalizing and specific attention factor.

In **Chapter IV** We performed an epigenome-wide association study within the Pregnancy And Childhood Epigenetics (PACE) Consortium to identify DNA methylation sites associated with ADHD symptoms. As DNA methylation changes over time, we used two assessment periods: birth and school-age. We examined associations of DNA methylation in cord blood with repeatedly assessed ADHD symptoms (age range 4-15 years) in 2477 children from five cohorts and DNA methylation at school-age (age 7-9 years) with concurrent ADHD symptoms (age 7-11 years) in 2374 children from ten cohorts. We identified 9 probes at birth that were associated with later ADHD symptoms. In contrast, no probes reached genome-wide significance when ADHD was associated with school-age DNA methylation.

Cortisol concentrations in hair are used to create stress hormone profiles spanning months. However, this method may be biased by hair pigmentation. We tested the hypothesis that hair pigmentation gene variants are associated with varying cortisol levels independent of genetic ancestry (Chapter V.A). Hormone concentrations and genotype were measured in 1674 children from the Generation R cohort at age 6. We computed a polygenic score of hair color based on 9 single nucleotide polymorphisms. This score was used to predict hair cortisol concentrations, adjusted for genetic ancestry, sex, age and corticosteroid use. A higher polygenic score (darker hair) was associated with higher cortisol levels. This suggests that variation in hair cortisol concentrations is partly explained by local hair effects.

In **Chapter V.B** Our aim was to estimate the amount of cortisol variance explained by common single nucleotide polymorphisms, i.e. the SNP heritability. We analyzed morning plasma ($n=5,705$) and saliva levels ($n=1,717$), as well as diurnal saliva levels ($n=1,541$), in the Rotterdam Study and data from the CORNET consortium on morning plasma cor-

tisol (n=12,597) and saliva cortisol (n=7,703). No significant SNP heritability was detected for any cortisol measure, sample or analysis approach. Point estimates ranged from 0% to 9%. Morning plasma cortisol in the CORNET cohorts, the sample with the most power, had a 6% SNP heritability. The results consistently suggest a low SNP heritability of these acute and short-term measures of cortisol.

Finally, **Chapter VI** discusses overarching findings, methodological consideration and the implications of the study results.

SAMENVATTING

Het gelijktijdig voorkomen van psychische stoornissen is wijdverbreid en studies hebben een algemene psychopathologische factor geïdentificeerd die de kwetsbaarheid voor een reeks aan psychiatrische problemen weerspiegelt (**Hoofdstuk II**). De biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan de co-aanwezigheid van kinderpsychiatrische symptomen blijven echter onduidelijk. De hoofdvraag van dit proefschrift was: welke biologische factoren zijn geassocieerd met kinderpsychopathologie in het algemeen en welke biologische factoren zijn specifiek voor bepaalde psychopathologische domeinen?

In **Hoofdstuk III.A** onderzochten we de bijdragen van de leeftijd van moeders en vaders aan de externaliserende en internaliserende problemen van nakomelingen. Deze studie analyseerde problematisch gedrag op de leeftijd van 10-12 jaar van vier Nederlandse algemene bevolkings cohorten (N = 32.892). Er was bewijs voor een robuust negatieve lineaire associatie tussen leeftijd van de ouders en externaliserende problemen zoals gerapporteerd door ouders. De leeftijd van de ouders was niet geassocieerd met internaliserende problemen. Dus, in dit grote algemene bevolkingsonderzoek, werd ofwel een voordelig of geen effect van vergevorderd ouderschap op het gedrag van het kind-probleem waargenomen.

In **Hoofdstuk III.B** hebben we een model ontwikkeld voor kinderpsychopathologie dat de unieke en gedeelde bijdrage van individuele psychologische symptomen scheidt in specifieke internaliserende, externaliserende en algemene psychopathologische factoren en evalueert hoe deze algemene en specifieke factoren psychiatrische diagnoses, crimineel gedrag en academisch prestatie in late adolescentie en jonge volwassenheid voorspellen. Kinderpsychopathologie werd herhaaldelijk beoordeeld aan de hand van een reeks diagnostische en op vragenlijst gebaseerde metingen verkregen van meerdere informanten. Zoals verondersteld, waren de algemene psychopathologie factorscores voorspellend voor alle uitkomsten van het latere functioneren, terwijl internaliserende factorscores specifiek latere internaliserende uitkomsten voorspelden. Externaliserende factorscores, waarin variantie werd gevangen die niet werd gedeeld door andere psychologische symptomen, waren niet voorspellend voor latere uitkomsten.

In **Hoofdstuk III.C** hebben we een multi-informante algemene psychopathologische factor gedefinieerd in schoolgaande kinderen en de SNP-erfelijkheid ervan geschat. Het doel was om de hypothese te testen dat gedrags- en emotionele problemen bij kinderen onder invloed zijn van zeer pleiotrope vaak voorkomende autosomale genetische varianten die niet-specifiek het risico verhogen voor verschillende dimensies van psychopathologie. Kinderen werden herhaaldelijk beoordeeld tijdens de leeftijd 6-8 jaar.

Problemen met het gedrag van het kind werden gemeld door ouders, leerkrachten en kinderen. De algemene psychopathologische factor vertoonde een significante SNP-erfelijkheidsgraad van 38%.

Om de specifieke genetische varianten te identificeren die ten grondslag liggen aan algemene psychopathologie bij kinderen, hebben we vervolgens een genomwijde associatietudie uitgevoerd over een totaalscore van psychiatrisch problemen (**Hoofdstuk III.D**). We analyseerden 8.804.648 vaak voorkomende SNP's in 29.446 schoolgaande kinderen uit 16 populatie-gebaseerde cohorten die deelnamen in het Early Genetics and Lifecourse Epidemiology (EAGLE) consortium. Analyse op basis van genen onthulde dat het myotone dystrofie (DM1) -cluster, welke betrokken is in de neurologische ontwikkeling, geassocieerd was met de totaalscore van psychiatrische problemen. Geen enkele individuele SNP bereikte genomwijde significantie.

In **Hoofdstuk III.E** hebben we de hypothese getest dat een lagere globale witte stof microstructuur in kinderen geassocieerd is met hogere niveaus van de algemene psychopathologische factor en minder met specifieke factoren. Globale witte stof microstructuur op de leeftijd van 10 jaar werd gerelateerd aan algemene en specifieke psychopathologische factoren. Deze factoren werden geschat met behulp van een latent bifactor model met meerdere informant en instrumenten op de leeftijd van 6-10 jaar bij 3030 kinderen. Hogere niveaus van globale witte stof waren geassocieerd met lagere algemene psychopathologie. Daarentegen voorspelde een hogere microstructuur van witte stof een toename van specifieke factoren voor externaliserende factoren. Er werd geen associatie gevonden met de specifieke internaliserende of specifieke aandachtsfactor.

In **Hoofdstuk IV** voerden we een epigenome-wide association study uit in het Pregnancy And Childhood Epigenetics (PACE) Consortium om DNA-methylatie locaties geassocieerd met ADHD-symptomen te identificeren. Omdat DNA-methylatie verandert over de tijd, hebben we twee beoordelingsperiodes gebruikt: geboorte en schoolleeftijd. We onderzochten associaties van DNA-methylatie in navelstrengbloed met herhaaldelijk vastgestelde ADHD-symptomen (leeftijd 4-15 jaar) bij 2477 kinderen uit vijf cohorten en DNA-methylatie op schoolleeftijd (leeftijd 7-9 jaar) met gelijktijdige ADHD-symptomen (leeftijd 7-11 jaar) in 2374 kinderen uit tien cohorten. We identificeerden 9 locaties bij de geboorte die geassocieerd waren met latere ADHD-symptomen. Daarentegen bereikten geen probes een genomwijde significantie wanneer ADHD werd geassocieerd met DNA-methylatie op schoolleeftijd.

Cortisolconcentraties in het haar worden gebruikt om stresshormoonprofielen te creëren die voorgaande maanden representeren. Deze methode kan echter beïnvloed worden door haarpigmentatie. We testten de hypothese dat varianten van haarpigmen-

tatiegenen geassocieerd zijn met cortisolspiegels onafhankelijk van genetische afstamming (**Hoofdstuk V.A**). Hormoonconcentraties en genotype werden gemeten in 1674 kinderen uit het Generation R-cohort op de leeftijd van 6. We berekenden een polygene score van haarkleur op basis van 9 single-nucleotide polymorfismen. Deze score werd gebruikt om haarcortisolconcentraties te voorspellen, gecorrigeerd voor genetische afkomst, geslacht, leeftijd en gebruik van corticosteroïden. Een hogere polygene score (donkerder haar) was geassocieerd met hogere cortisolspiegels. Dit suggereert dat de variantie in cortisolconcentraties in het haar gedeeltelijk kan worden verklaard door lokale haareffecten.

In **Hoofdstuk V.B**, was ons doel om de hoeveelheid cortisolvariantie te schatten, verklaard door algemene single-nucleotide polymorfismen, dat wil zeggen de SNP erfelijkheid. We analyseerden ochtendplasma ($n = 5.705$) en speekspiegels ($n = 1.717$), evenals dagelijkse speekselwaarden ($n = 1.541$), in de Rotterdam Study en ochtendplasma cortisol ($n = 12.597$) en speeksel cortisol ($n = 7.703$) in het CORNET-consortium. Er werd geen significante SNP erfelijkheid gedetecteerd onafhankelijk van cortisol-meting, populatie of analysebenadering. Puntchattingen varieerden van 0% tot 9%. Ochtendplasma cortisol in de CORNET cohorten, de populatie met de meeste power, had een SNP erfelijkheid van 6%. Deze consistente resultaten suggereren een lage SNP-erfelijkheid van deze acute en kortdurende metingen van cortisol.

Ten slotte bespreekt **Hoofdstuk VI** overkoepelende bevindingen, methodologische overwegingen en de implicaties van de studieresultaten.