



Min forskning: Vägen från det prenatala livet och symtom i barndomen till psykiatrisk vård – och från klassisk epidemiologi till datainlärning

DAVID GYLLENBERG

Många ungdomar och unga vuxna som lider av psykisk ohälsa har visat symtom tidigare under uppväxten eller har varit utsatta för riskfaktorer. Om vi med precision kan identifiera individer med högst risk för psykisk ohälsa, kan vi koncentrera de begränsade resurserna till dem för att förebygga psykiska problem. Med stora kohorter är det möjligt att kartlägga de symtom och riskfaktorer som förutspår psykisk ohälsa. Både symtom i tidig skolålder och prenatala riskfaktorer förutspår flera olika psykiatriska diagnoser under ungdomen och i ung vuxen ålder. Kombinationer av riskfaktorer eller symtom under uppväxten har i vissa studier visat de starkaste prediktiva värdena för psykisk ohälsa, men informationen är bristfällig. De möjliga kombinationerna är många, och en klar teoretisk bakgrund att välja de mest relevanta kombinationerna saknas ofta. Därför kan metoder inom datainlärning vara nyttiga för att identifiera riskfaktorkombinationer för psykisk ohälsa.

SKRIBENTEN

David Gyllenberg är född i Helsingfors 1981. Han är medicine doktor och disputerade 2012 med en avhandling om prediktiva faktorer i barndomen för psykiatrisk vård senare i livet. Åren 2013–2015 arbetade han som postdoktoral forskare vid Columbia-universitetet i New York med fokus på prenatala biologiska riskfaktorer för psykisk ohälsa samt funktionell dataanalys. Ett pågående projekt är att tillämpa datadrivna metoder för analys av prenatala faktorer och kognitiva avvikelser för att förutspå psykisk ohälsa. Han arbetar som klinisk forskare finansierad av Finlands Akademi vid Åbo universitet och som gästforskare vid Institutet för hälsa och välfärd. Dessutom specialiserar han sig i ungdomspsykiatri vid HUCS.

Psykisk ohälsa under ungdomen och i ung vuxen ålder är starkt kopplade till uteblivna arbetsår, förtidspensionering och mortalitet.

Trots det får majoriteten av barn och unga med psykisk ohälsa vård för sent eller så står de helt utanför hälso- och sjukvårdssystemet (1, 2) – också i Finland (3). De ungdomar och unga vuxna som får psykiatrisk vård har oftare uppvisat psykiska och beteenderelaterade problem redan vid åtta års ålder, jämfört med resten av befolkningen (4–6). Kunde tidiga interventioner riktade till familjerna förebygga psykiska problem i vuxen ålder? Familjebaserade interventioner minskar risken för fortsatta beteendeproblem (7), men bredden av den psykiatriska problematiken leder till att det inte räcker med en enda interventionsmodell: vi behöver olika interventioner för olika slags problem. Om vi kan identifiera riskgrupperna tillförlitligt, ger det oss möjligheten att koncentrera interventionerna till individer med de största behoven.

Med hjälp av stora prospektiva befolkningsbaserade studier får vi nyanserad och specifik kunskap om tidiga riskfaktorer och prediktiva faktorer, om sjukdomsförloppet

och om de grupper som bör ingå i interventionsstudierna. I denna artikel beskriver jag exempel från två viktiga kluster av predisponerande faktorer: symtom som infaller innan patienten är i vårdssystemet samt prenatala biologiska riskfaktorer. Därefter kommer jag att diskutera de mönster och utmaningar som förekommer inom den här forskningsgrenen. Slutligen vill jag diskutera vilka fördelar stora databaser – och de nya statistiska metoderna som förknippas med dem – har i arbetet med utmaningarna.

Faktorer som förutspår psykisk ohälsa i vuxen ålder

Symtom i barndomen

Den första kontakten med det psykiatriska vårdssystemet infaller oftast i ungdomen eller i ung vuxen ålder. De första symtomen kan däremot iakttas flera år innan patienten är i vårdssystemet – ibland redan i barndomen. Det här väcker frågan om vi kan identifiera dessa individer tidigare och därigenom möjligen förhindra eller lindra problemen. Jag är trots allt av den åsikten att vi inte i onödan ska medikalisera symtom, särskilt inte sådana som vi inte har en klar riskprofil för och behandling att erbjuda för. Vid Centret för barnpsykiatrisk forskning vid Åbo universitet har vi arbetat med att identifiera de riskprofiler som i tidig skolålder förutspår psykiska problem i ungdomen och i ung vuxen ålder. Tack vare den landsomfattande 1981-kohorten har vi haft möjlighet att analysera närmare 6 000 barns psykiska symtom vid åtta års ålder (8). Symtomen var rapporterade av föräldrar, lärare och barnet självt och vi har följt upp kohorten med vårdregister.

De psykiska symtomen vid åtta års ålder är en heterogen grupp och barnen uppvisar ofta många olika slags symtom samtidigt. Med tillräckligt stora material är det trots det möjligt att studera i vilka konstellationer symtombilderna förekommer bland barnen. Vi visade bland annat att kombinationen av beteende- och ångestproblem medför den största risken för psykiatrisk sjukhusvård (4). En annan fråga är om risken för olika symtom är annorlunda för pojkar än för flickor. Vissa resultat i min doktorsavhandling visade att åttaåringars depressiva symtom förutspår sjukhusvård för depression i samma utsträckning för både pojkar och flickor (4). Däremot finns det skillnader mellan pojkar och flickor i risken för att förskrivas antidepressiva och

antipsykotiska mediciner (5, 6). Bland pojkar var beteendeproblem den största riskfaktorn medan ångest- och depressionssymtom var den starkaste prediktiva faktorn bland flickor. Detta borde beaktas inom elevvården för att på bästa möjliga sätt kunna stödja riskindivider.

Andra studier som jag har deltagit i med samma kohort har även visat samband med andra symtom och beteendemönster och psykisk ohälsa. Psykiska symtom vid åtta års ålder förutspådde självmord och allvarliga självmordsförsök (9), och mobbingsmönster visade samband med psykiatriska problem som krävt vård (10, 11). Det här pekar på att preventiva interventioner i tidig skolålder potentiellt sett kan minska flera olika slags problem i det långa loppet.

Prenatala biologiska faktorer

Under fosterutvecklingen är fostret utsatt för en stor del av de miljöfaktorer som modern möter under graviditeten, och många vanligt förekommande sjukdomar och kliniska entiteter utgör en risk för fostrets hjärnutveckling. Vid Columbiauniversitet i New York har det utförts mycket forskning om utvecklingen av serotoninssystemet, bland annat genetisk forskning, utbildningsstudier och djurexperiment. I ett musexperiment utsattes möss för fluoxetin under tidig utveckling och jämfördes med möss som utsattes för fysiologisk saltlösning (12). De fluoxetinxponerade mössen utforskade sin omgivning mindre aktivt och de hade en fördröjd flyktreaktion jämfört med kontrollmössen (12).

Inom ramen för min postdoktorala träning fick jag möjligheten att delta i ett samarbetsprojekt mellan Columbiauniversitet och Åbo universitet. Forskningen fokuserade på om SSRI-exponering under graviditeten har samband med beteendeförändringar hos barnen. Frågan har stor betydelse för folkhälsan eftersom det är vanligt att gravida kvinnor använder SSRI-preparat – prevalensen 2010 var i Finland 3,8 % (13). I en tidigare studie hade SSRI-exponering under graviditeten visat samband med diagnoser från autismspektret (6), men studier upp i ungdomsåren hade inte gjorts. I och med att incidensen för flera psykiatriska diagnoser stiger under åren efter puberteten, gjorde vi en registerstudie för att undersöka om SSRI-exponering visar samband med psykiatriska diagnoser. Vi följde upp barn till mödrar som hade köpt SSRI-preparat under graviditeten, från födseln till

14 års ålder. Även psykisk ohälsa hos modern under graviditeten är en betydande risk för barnets psykiska välbefinnande. Vi beaktade moderns psykiska ohälsa genom att ha tre kontrollkohorter bestående av 1) barn vars mödrar hade blivit behandlade för psykiatriska störningar, men inte köpt antidepressiva eller antipsykotika under graviditeten, 2) barn vars mödrar hade avslutat SSRI-medicinering före graviditeten och 3) barn vars mödrar inte hade använt antidepressiva eller antipsykotika eller blivit behandlade för psykiatriska störningar. Huvudfyndet var en 1,8 gånger större risk för behandling av depression bland de SSRI-exponerade barnen jämfört med de barn vars mödrar hade blivit behandlade för psykiatriska störningar, men inte köpt preparat under graviditeten (14). Bland de barn som hade fyllt 12–14 år vid slutet av uppföljningen var incidensen för behandling av depression 181/10 000 i SSRI-gruppen jämfört med 35/10 000 i gruppen vars mödrar hade en psykiatrisk diagnos, men inte fick medicinering. Däremot sågs det inget samband beträffande diagnoser tillhörande autismspektret eller hyperaktivitetsstörning (adhd) bland barnen. Skillnaden i risk för flera av de psykiska störningarna var ändå mest markant i jämförelse med barn till friska mödrar (kohort 3). Detta gällde såväl de SSRI-exponerade barnen som barn till mödrar med psykiatrisk diagnos men utan antidepressiv eller antipsykotisk medicinering. För att bekräfta fynden behövs det vidare forskning i ämnet med längre uppföljningstid eftersom de äldsta barnen i kohorterna hade nyligen nått en ålder för depressionsrisk. (14).

Tack vare den etablerade finländska prenatala studien om schizofreni (FiPS-S), som också är ett samarbete mellan Columbiauniversitetet och Åbo universitet, kunde jag även delta i det projektet under min postdoktorala träning. Miljöfaktorer, i bemärkelsen icke-genetiska faktorer, påverkar fostrets utveckling genom modern och har samband med en ökad risk för flera olika psykiska problem. Exempel på sådana miljöfaktorer är stress, immunaktivering och rökning hos modern. Avvikelse i sköldkörtelhormonhalten hos modern har länge studerats som en riskfaktor för kognitiva problem hos barn, men sambandet med schizofreni har varit oklart. Vi visade att serologiskt definierad hypotyroxinemi i början av graviditeten ökar risken för schizofreni bland avkomman (15). Hypotyroxinemi definieras som låg nivå av sköldkörtelhormon (fri T4) och normal

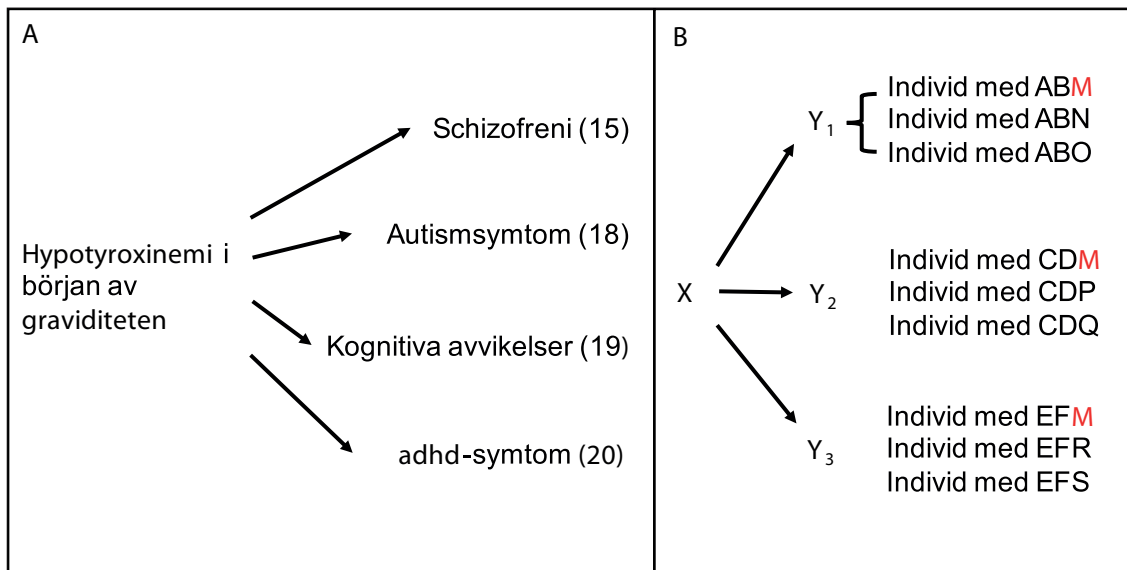
nivå av sköldkörtelstimulerande hormon (TSH). Hypotyroxinemi skiljer sig alltså i en laboratoriemässig definition från klinisk och subklinisk hypotyreoos, där TSH är förhöjt. Personer med hypotyroxinemi i regel är även symtomfria. Vi fokuserade på hypotyroxinemi, eftersom hypotyroxinemi under tidiga skeden av graviditet har förutspått liknande kognitiva problem bland barnen som också kan ses hos personer som utvecklar schizofreni. Dessutom har prekliniska studier visat att experimentellt inducerad hypotyroxinemi bland gnagare leder till neurohistologiska avvikelser, bland annat avvikande distributioner av neuroner i hippokampus. Det är relevant för schizofreni eftersom patienter med schizofreni ofta har morfologiska och funktionella avvikelser i hippokampus. Inga rekommendationer för klinisk praxis kan emellertid ges utgående från studien, men som det senare har sagts har vi förlängt listan över potentiellt modifierbara riskfaktorer för schizofreni (16).

Konklusion

Tre återkommande mönster kan ses i de ovannämnda studierna och i flera andra studier inom psykiatrisk epidemiologi. För det första spelar riskfaktorer i många faser av uppväxten en viktig roll. I exemplen ovan behandlade jag två perioder under uppväxten, men riskfaktorerna under övriga tidsperioder är också viktiga. Det genomgående mönstret är att riskfaktorer allt från fosterutveckling till sen ungdom förutspår psykisk ohälsa. Vilken är då den mest "kritiska perioden" som förutspår psykisk ohälsa? Det beror i hög grad på vilken riskfaktor som studeras. Det mest gynnsamma tillvägagångssättet är antagligen att ta i beaktande flera delar av uppväxten.

Vidare har kombinationer av riskfaktorer de största prediktiva värdena. Vi visade att kombinationen av beteende- och ångestproblem vid åtta års ålder var den största predisponerande faktorn för psykiatrisk sjukhusvård bland de faktorer vi undersökte (4). Andra studier har även visat att närvaron av riskfaktorer under flera utvecklingsperioder ökar risken synergistiskt för psykisk ohälsa senare i livet. Ett exempel är att låga Apgarpoäng vid födelsen och försenad utveckling under det första levnadsåret ökar risken för schizofreni synergistiskt (17).

Slutligen kan vi se att samma riskfaktor ofta förutspår flera olika störningar, det vill säga vi kan se pleiotropiska samband. En riskfaktor som sannolikt är pleiotropisk är



Figur 1. Hypothyroxinemi i början av graviditeten förutspår schizofreni men även flera andra diagnoser och karakteristika (A). Siffrorna inom parentes hänvisar till referenser. I del B visas en schematisk bild, där riskfaktor X förutspår flera av diagnoserna Y1–Y3. Diagnoserna är heterogena och består av individer med olika karakteristika som beskrivs av A–S. Gemensamt för Y1–Y3 är att alla innehåller individer med karakteristika M, vilket potentiellt kan förklara sambandet mellan X och samtliga diagnoser Y1–Y3.

hypothyroxinemi under graviditeten. Hypothyroxinemi i början av graviditeten förutspådde schizofreni i vår studie (15), medan samma riskfaktor har förutspått lindriga kognitiva problem, autismsmörning samt aktivitets- och uppmärksamhetsstörning i övriga studier (18–20) (Figur 1A). Det tyder på att hypothyroxinemi har samband med hjärnutvecklingen på ett bredare plan, vilket i sin tur potentiellt ökar risken för flera olika slags psykiska problem, inte endast för schizofreni. En möjlighet är att hypothyroxinemi hos modern är en riskfaktor för en undergrupp av schizofreni, exempelvis den del av patienterna som har premorbida kognitiva svårigheter. Genom att studera specifika undergrupper av heterogena diagnoser kan man potentiellt erhålla mer specifik information. Ett första steg är att studera om kombinationen av riskfaktor och karakteristika förutspår diagnosen. Om man hade information om undergrupper i flera diagnostiska grupper, kunde man identifiera de specifika karakteristika som sammanför en riskfaktor med flera diagnoser (Figur 1B).

Utmaningen

Är det möjligt att i kohortdata beakta flera tidsperioder, riskfaktorer och kombinationer av riskfaktorer samt att ta hänsyn till att riskfaktorerna spänner över flera diagnostiska ka-

tegorier? De potentiella sambanden blir i så fall massiva och svårtolkade. Ett traditionellt tillvägagångssätt vore att ställa en hypotes om att kombinationen av två riskfaktorer under två tidperioder förutspår en diagnos. Om det finns en tydlig bakomliggande teori är det så klart en bra strategi. Tyvärr finns det mycket få tydliga teorier för att identifiera kombinationer av riskfaktorer som förutspår komplexa drag kopplade till psykisk ohälsa. Om man på subjektiv basis väljer ut några kombinationer av riskfaktorer och utelämnar andra, är risken stor att kliniskt och biologiskt relevanta samband förbises. Finns det något alternativt till det strikta hypotesdrivna tillvägagångssättet?

Vad data lär oss

Inom media läser man ofta om intåget av "Big Data". Samhället genererar konstant massiva mängder data och de utnyttjas på olika sätt. Inom företagsvärlden används informationen till exempel för att skraddarsy tjänster, få kunderna att tillbringa mera tid med tjänsterna och slutligen för att generera vinst. Facebook förutspår hurdana länkar du ofta klickar på, Netflix föreslår vilka filmer du kanske tycker om och diverse företag riktar sin reklam utgående från digitala fotavtryck kopplade till din IP-adress.

Definitionen på Big Data varierar – eventuellt på grund av att termen används brett i icke-akademiska branscher och inom flera olika vetenskapliga grenar. En användbar definition är att Big Data består av stora mängder data som samlats in på förhand utan att det exakta syftet för insamlingen är förutbestämt. Företagsvärlden är flera steg före hälsovårdssektorn i att effektivt utnyttja Big Data, och speciellt i USA är frånvaron av information på individnivå en av orsakerna till den snäva användningen inom hälso- och sjukvård (21). I Finland har man i årtal samlat in stora mängder hälsorelaterad information i register, elektroniska sjukjournaler och biobanker, och all information är sammankopplad till personbeteckningen. Tack vare registren har vi en stark tradition av registerforskning i Finland. I finländsk registerforskning har det alltså i årtionden funnits inslag av det som idag kallas Big Data. Det nya som Big Data-tankesättet har fört med sig är de datadrivna metoder som möjliggör att registerinformationen kan användas i ett bredare perspektiv. Dessutom introducerar metoderna ett nytt tillvägagångssätt att förutspå sjukdomar i stället för hypotesdrivna tillvägagångssätt.

Det finns en samling termer som är kopplade till datadrivna metoder. Ofta varierar terminologin beroende på vem man talar med: en akademisk statistiker, en forskare i artificiell intelligens och en programmerare på ett företag använder olika termer för att beskriva inlärning av data. Maskininlärning (eng. machine learning) härstammar från datavetenskapen medan statistisk inlärning (eng. statistical learning) är en gren inom statistiken; kunskapsområdena har ändå väldigt mycket gemensamt (22). Maskininlärning är en datadriven metod. Med hjälp av en del av data programmerar man algoritmen att ”lära sig” utföra en uppgift, exempelvis att kategorisera personer som är sannolikt sjuka eller sannolikt friska. I inlärningsskedet kan man programmera algoritmen att ta i beaktande drag som är typiska för komplexa prediktiva mönster, till exempel högdimensionell information, icke-linjära samband och interaktio-

ner. Algoritmen tillämpas sedan på resten av data för att validera modellen. Med noggrant planerade replikeringsförfaranden kan ett datadrivet tillvägagångssätt vara nyttigt för att identifiera kliniskt och biologiskt relevanta samband, som annars kunde förbises i ett strikt hypotesdrivet tillvägagångssätt.

Slutord

Datadrivna metoder förutsätter stora mängder känslig hälsorelaterad information, som i sin tur kräver strikta datasäkerhetsprotokoll. Det behövs alltså en tillräcklig omfattande forskningsinfrastruktur med statistiker och annan personal som kan handskas med sådana data. Vidare krävs det betydande resurser att rensa registerbaserade och biomedicinska data innan den kan analyseras. Det handlar alltså om ett teamarbete. Jag har haft möjlighet att arbeta i grupper med lång erfarenhet av registerforskning och stora material: André Souranders grupp vid Åbo universitet och Mika Gisslers grupp vid Institutet för hälsa och välfärd. Det gör det möjligt att tillämpa datadrivna metoder i existerande kohorter med stora mängder insamlade data. I ett pågående projekt tillämpas maskininlärningsmetoder för att studera vilka kombinationer av prenatala och kognitiva avvikelser som förutspår schizofreni.

Forskning med datadrivna metoder i min bransch kräver dels fackkunskap inom psykiatri, epidemiologi och statistik, dels färdighet att koda. Precis som en grundforskare lär sig att arbeta i ett laboratorium bör en forskare som tillämpar datadrivna metoder kunna koda och ha kunskaper i statistik. Jag har haft lyckan att ha utomordentliga mentorer både under doktorandstudierna och i min postdoktorala träning. De har väglett mig genom inlärningsprocessen och de har uppmuntrat mig att skaffa den palett av kunskaper och färdigheter som behövs för den forskning jag nu bedriver.

David Gyllenberg
david.gyllenberg@helsinki.fi

Referenser

1. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swendsen J, Avenevoli S, Case B, et al. Service utilization for lifetime mental disorders in U.S. adolescents: results of the National Comorbidity Survey-Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50:32–45.
2. Ford T. Practitioner review: How can epidemiology help us plan and deliver effective child and adolescent mental health services? *J Child Psychol Psychiatry*. 2008;49:900–914.
3. Gyllenberg D, Gissler M, Malm H, Artama M, Hinkka-Yli-Salomäki S, Brown AS, et al. Specialized service use for psychiatric and neurodevelopmental disorders by age 14 in Finland. *Psychiatr Serv*. 2014;65:367–373.
4. Gyllenberg D, Sourander A, Niemelä S, Helenius H, Sillanmäki L, Piha J, et al. Childhood predictors of later psychiatric hospital treatment: findings from the Finnish 1981 birth cohort study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19:823–833.
5. Gyllenberg D, Sourander A, Niemelä S, Helenius H, Sillanmäki L, Ristkari T, et al. Childhood predictors of use and costs of antidepressant medication by age 24 years: findings from the Finnish nationwide 1981 birth cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50:406–415.e1.
6. Gyllenberg D, Sourander A, Helenius H, Sillanmäki L, Huttunen J, Piha J, et al. Childhood predictors of antipsychotic use among young people in Finland. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21:964–971.
7. Sourander A, McGrath PJ, Ristkari T, Cunningham C, Huttunen J, Lingley-Pottie P, et al. Internet-Assisted Parent Training Intervention for Disruptive Behavior in 4-Year-Old Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:378–387.
8. Almqvist F, Ikäheimo K, Kumpulainen K, Tuompo-Johansson E, Linna SL, Puura K, et al. Design and subjects of a Finnish epidemiological study on psychiatric disorders in childhood. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1999;8 Suppl 4(Journal Article):3–6.
9. Sourander A, Klomek AB, Niemelä S, Haavisto A, Gyllenberg D, Helenius H, et al. Childhood predictors of completed and severe suicide attempts: findings from the Finnish 1981 Birth Cohort Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:398–406.
10. Sourander A, Rønning J, Brunstein-Klomek A, Gyllenberg D, Kumpulainen K, Niemelä S, et al. Childhood bullying behavior and later psychiatric hospital and psychopharmacologic treatment: Findings from the Finnish 1981 birth cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:1005–12.
11. Sourander A, Gyllenberg D, Brunstein Klomek A, Sillanmäki L, Ilola AM, Kumpulainen K. Association of Bullying Behavior at 8 Years of Age and Use of Specialized Services for Psychiatric Disorders by 29 Years of Age. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:159–165.
12. Ansorge MS, Zhou M, Lira A, Hen R, Gingrich JA. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science (New York, NY)*. 2004;306:879–881.
13. Malm H, Artama M, Brown AS, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, et al. Infant and childhood neurodevelopmental outcomes following prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: overview and design of a Finnish Register-Based Study (FinESSI). *BMC Psychiatry*. 2012;12:217.
14. Malm H, Brown AS, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, et al. Gestational Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Offspring Psychiatric Disorders: A National Register-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55:359–366.
15. Gyllenberg D, Sourander A, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, Brown AS. Hypothyroxinemia During Gestation and Offspring Schizophrenia in a National Birth Cohort. *Biol Psychiatry*. 2016;79:962–970.
16. Tiemeier H, Korevaar TI. A New Modifiable Risk Factor for Schizophrenia? *Biol Psychiatry*. 2016;79:950–951.
17. Clarke MC, Tanskanen A, Huttunen M, Leon DA, Murray RM, Jones PB, et al. Increased Risk of Schizophrenia From Additive Interaction Between Infant Motor Developmental Delay and Obstetric Complications: Evidence From a Population-Based Longitudinal Study. *Am J Psychiatry*. 2011;168:1295–302.
18. Roman GC, Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Jaddoe VW, Hofman A, de Rijke YB, et al. Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk. *Ann Neurol*. 2013;74:733–742.
19. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4227–34.
20. Modesto T, Tiemeier H, Peeters RP, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, et al. Maternal Mild Thyroid Hormone Insufficiency in Early Pregnancy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children. *JAMA Pediatr*. 2015;169:838–845.
21. Weber GM, Mandl KD, Kohane IS. Finding the missing link for big biomedical data. *JAMA*. 2014;311:2479–80.
22. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. *The Elements of Statistical Learning*. 2nd ed: Springer; 2009.745 p.

Summary

My research: the path from prenatal life to childhood symptoms and psychiatric care - and from classic epidemiology to learning from data

Identifying risk factors for psychiatric problems early makes it possible to direct limited resources toward those individuals at highest risk. Large cohort studies play a crucial role in this work. Both symptoms during childhood and prenatal risk factors have shown associations with psychiatric disorders in adolescence and young adulthood. The combination of symptoms or of risk factors has, in some studies, shown the largest predictive values, but information is scarce. A clear theoretical background for choosing the most relevant combinations is often lacking. Data-driven methods may therefore prove useful in identifying combinations of risk factors that predict psychiatric disorders.