





# **Bakgrund till ESSENCE: från MBD via DAMP till Early symptomatic syndromes eliciting neurodevelopmental clinical examinations**

- **Christopher Gillberg, MD, PhD**
- Gillberg Neuropsychiatry Centre at the Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg and Kochi University, and Queen Silvia Hospital (**Sweden and Japan**)
- University of Glasgow and University of Edinburgh, and Yorkhill Hospital (**Scotland**)
- Institute of Child Health, University College London, and Young Epilepsy (**England**)
- Faroe Islands
- UniResearch, Bergen (**Norway**)
- Institut Pasteur, Paris (**France**)



## Minimal Brain Dysfunction (MBD) och Deficits in Attention, Motor control and Perception (DAMP)

- In the 1970s, the first-ever population-based study of “MBD” started in Sweden under the leadership of Bengt Hagberg and sponsored by the National Educational and Health and Welfare Departments
- MBD operationally defined as “ADD” + “MPD”
- ADD = Attention Deficit Disorder (cross-situational)
- MPD = Motor-Perception Dysfunction



## DAMP-begreppet

- Moderate MBD = All non-severe MBD
- Severe MBD =
  - ADD +
  - Gross motor +
  - Fine motor +
  - Perceptual +
  - Speech/language dysfunctions



## DAMP-begreppet

- First paper from MBD/DAMP-study was published in 1982
- ADD in DSM-III had arrived
- MBD as label increasingly criticized including by ourselves and others (Gillberg & Rasmussen 1981, Rutter 1981, 1982)
- We therefore introduced the PMAD (Perceptual, Motor, and Attentional Deficits) concept (Gillberg et al 1982)



## DAMP-begreppet

- We found this (“PMAD”) to be too difficult to “say” and - in accordance with widespread ideas at the time - believed the attentional problems to be primary
- Hence, we changed the order of the letters to DAMP (Deficits in Attention, Motor control, and Perception)
- Since then, there have been at least 62 publications on the DAMP-syndrome, a handful of which derive from countries outside Scandinavia (Australia, Canada, Israel, the Netherlands)
- DAMP most commonly used in Sweden and Denmark



## DAMP-begreppet

- With the event of the DSM-III-R (and the DSM-IV) we looked back at our original cohorts and found that 85% of cases with DAMP met criteria for ADHD (mainly inattentive and combined subtypes)
- We also found that the MPD-label corresponded very well with DCD (Developmental Coordination Disorder):  
gross and/or fine motor function and coordination consistently below level expected for age and overall level of functioning + functionally disabling symptoms in everyday life
- DAMP is now “diagnosed” on the basis of ADHD according to the DSM-IV plus DCD according to the DSM-IV
- In individuals who do not meet criteria for cerebral palsy



## ADHD/DAMP överlappande tillstånd

- ADHD almost always associated with **comorbid (or rather “co-existing”)** problems (Kadesjö & Gillberg 2001):
- **DCD** 50% in both clinical and subclinical cases (ADHD + DCD = DAMP; in particular AD + DCD) and other learning disorders
- **ODD** in 60% of clinical cases, only 10% in subclinical cases; 60% at 3 years, 60% at 5 years, 60% at 7 years (more often HD + ODD); doubtful whether strong predictor of **CD** (Kadesjö et al 2001)
- **Affective and anxiety** disorders (more often AD and DAMP) (Piek et al 2007)
- **Tics** (more often HD)
- **Drug abuse** (from adolescence)
- **Injuries** (Lee et al 2007)





## ADHD/DAMP överlappande tillstånd

- **ADHD + DCD (=DAMP)** very often associated with **speech-language, reading-writing, and mathematics disorder** (Gillberg et al 1985, Landgren et al 1998, Kadesjö & Gillberg 1998, Watenberg et al 2007)
- **ADHD+DCD (=DAMP, particularly severe variant)** very often associated with **autism spectrum disorder/problems** (Gillberg 1983, Reiersen and Todd 2008)
- **ADHD+DCD (=DAMP) interactive effect** on learning problems and autistic features (Kadesjö & Gillberg 1999)



## ADHD/DAMP och autistiska drag

- **Children with ADHD have much higher levels of autistic symptomatology than expected by chance** (Clark et al 1999, Reiersen et al 2007)
- Autism and ADHD segregate together in some families and have similar genetic background (Gillberg et al 1992, Reiersen and Todd 2008, Reiersen et al 2008)
- ADHD and DCD segregate together in many families; Swedish preliminary studies suggest that the link between ADHD and autism may be mediated by DCD (Martin et al 2006, Kadesjö and Gillberg 1999)



## **ADHD/DAMP prognos**

- **58% of children with ADHD+DCD have poor outcome at age 22 years (13% controls)**
- **Poor outcome = drug abuse, criminality, full time pension, major psychiatric disorder/autism spectrum disorder**
- **Autism and ADHD segregate together in some families (Rasmussen and Gillberg 2000, Ronald et al 2008)**



## ADHD/DAMP överlappning

- **1. Expect DCD in at least 50% of children with ADHD**
- 2. Expect this subgroup to have speech and language problems, learning difficulties, and autism spectrum disorders
- 3. Expect this subgroup to have less ODD than others with ADHD
- 4. Expect this subgroup to have academic failure and depression as “main” outcome in adult life
- 5. Expect this subgroup to have higher rate of co-existing medical disorders (22q11, NF1, Fragile X etc)
- 6. Tailor interventions to this knowledge
- 7. All new research projects in ADHD, DCD and ASD need to take the “DAMP concept” into account



## Utvecklingsneurologi-”neuropsykiatri”/ESSENCE

- **ESSENCE - Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations**
- **BarndomsESSENCE predicerar empatiproblem, misslyckande i skolan, psykiatriska problem, missbruk, kriminalitet, arbetslöshet, olyckor, fetma, ätstörningar, smärttillstånd, utbrändhet och för tidig död (men också inom mindre grupp kreativitet)**
  - **ADHD  $\pm$  ODD/CD** (Oppositional Defiant Disorder/Conduct Disorder)
  - **Language Disorder**
  - **DCD** (Developmental Coordination Disorder)
  - **Intellectual Disability/Intellectual Developmental Disorder (IDD)**
  - **Autism “Spectrum Disorder”**
  - **Tic Disorders/Tourette Syndrome/OCD (precursors)**
  - **BPS (Behavioural Phenotype Syndromes)**, (including FAS and VAS)
  - **Pediatric bipolar and other mood disorders**
  - **RAD (Reactive Attachment Disorder)?**
  - **PANS?**
  - **Epilepsy syndromes and other neurological disorders (HC, CP, neurometabolic): Landau-Kleffner Syndrome, CSWS, FS+, FS?**



## ASD: Autismerna

- Autism/autismerna är en grupp tillstånd med många olika orsaker som, om oro uppstår tidigt och diagnos ställs under de första åren ***ALLTID samexisterar med andra utvecklingsavvikelser eller neurologiska sjukdomar (språkstörning, utvecklingsstörning, ADHD, tics, tvång, epilepsi, andra medicinska sjukdomar).*** ***Det finns kanske lika många orsaker som det finns fall.*** Om komorbiditet saknas upptäcks autismen inte under de första åren (alternativt igenkänns som “ensamvarg”, “nörd”, “geek”, “konstig”, “genial”. Synaps och klockgener spelar en avgörande roll i många fall, men miljöfaktorer (som t ex vid prematuritet, toxisk påverkan under graviditet, infektioner, trauma, D-vitamin-brist) har också betydelse. Avvikelse i “the default network” i hjärnan liksom annorlunda konnektivitet är regel. Ansiktsperception avviker och det finns störd väckbarhet och sömnproblem i många fall. ***Det finns ingen skarp gräns mellan autism och autistiska drag eller mellan sådana drag och normalitet. Man växer inte ifrån autism när man blir äldre. Men funktionsnedsättningen kan öka eller minska, inte sällan spelar komorbiditeten störst roll i detta avseende. Inga övertygande belegg för att autism har blivit vanligare på senare år. Diagnosen ställs dock allt oftare – och kanske för ofta.***

- Iacoboni 2006, Buckner och Vincent 2007, Bourgeron 2007, Monk et al 2009, Gillberg 2010, Dinnstein et al 2010, Coleman och Gillberg 2012, Lundström et al 2012, Leblond et al 2012, Delorme et al 2013, Kocovska et al 2013, Zürcher et al 2013, Lundström et al 2014, Toro et al 2014



## ADHD

- ADHD är till stor del genetiskt och samexisterar **NÄSTAN ALLTID MED ANDRA PROBLEM (ODD, DCD, IDD, TICS, TVÅNG, ASD, ÅNGEST, EPILEPSI, ANDRA MEDICINSKA SJUKDOMAR) i sådana fall som har kliniskt relevant problematik i tidig barndom.** Liknande problem kan uppstå efter olika typer av skador uppkomna efter miljöpåverkan (prematuritet, toxiner, infektioner, asfyxi). Atypisk utveckling av hjärnan vid ADHD. Dopaminerga belöningssystem påverkade vid ADHD. Default network och konnektivitet troligen också avvikande. Exekutiv funktion kraftigt nedsatt, men fångas inte nödvändigtvis med tester bara. Väckbarhetsproblem och sömn/dygnsrytmstörningar vanligt. Upptäcker inte begångna fel. ADHD och ASD genetiskt kopplade i vissa släkter. Bipolär sjukdom och Tourettes syndrom i andra. Ingen skarp gräns mellan ADHD och normalitet. **Man växer inte ifrån ADHD, men funktionsnedsättningsgraden kan öka eller minska. Fortsatt kraftigt underdiagnostiserat i hela världen.**
- Boonstra et al 2007, Curatolo et al 2008, Strang-Karlsson et al 2008, Melke et al 2008, Mulligan et al 2009, Kopp et al 2009, Sharp et al 2009, Shaw et al 2009, Volkow et al 2009, Bourgeron et al 2010, Humble et al 2010, Chabernaud et al 2012, Shen et al 2012, Berwid et al 2013, Biederman et al 2013, Bourgeron et al 2013, Gillberg 2013



## Vad borde vi göra om ESSENCE misstänks?

- Observation på förskola/skola och klinik
- Föräldra- (och lärar-) frågeformulär plus uppföljande intervju (t ex baserad på bl a ESSENCE-Q, FTF, eller ATAC, SDQ, SNAP, ASSQ) hos läkare/psykolog
- Medicinsk undersökning av barnet
- Hörsel, syn, längd, vikt, huvudomfång, MPA-screening, genetikdiskussion, screena för thyreoidea och metaboliska sjukdomar, inte sällan EEG.
- *Alltid neuropsykologisk bedömning (kognitiv funktion, språk)*
  - Kadesjö et al 2004, Hansson et al 2005, Coleman och Gillberg 2012, Miniscalco et al 2013, Gillberg 2014





## Hur behandlar man ESSENCE på bästa sätt?

- Alla problemen måste uppmärksammas - **inte bara autismen eller bara ADHD eller bara Tourettes syndrom** och **alla problemen måste åtgärdas (individuellt) genom livet**
- Föräldrautbildning och pedagogisk plan för barnet troligen det viktigaste av allt
- Föräldrars egen ESSENCE-problematik måste tas med i beräkningen
- Tänk alltid på att risken för syskon att också ha ESSENCE är c:a 50%
- ADHD “per se” är nästan alltid behandlingsbart (mediciner, datorbaserad träning, sport, fysisk träning, omega-3 mm)
- DCD kan behandlas med motoriska träningsprogram
- Epilepsi skall behandlas, sorgligt bortglömt kapitel
- Sömnstörningar kan behandlas, annat bortglömt kapitel
- Våldsamt beteende och självskada kan någon gång motivera lågdosneuroleptika och/eller lamotrigin/valproat
- Behandla inte tics som inte är extrema
- Behandla inte autism med medicin (Bumetanid? Oxytocin?)
- **Psykoedukativa insatser, tydliggörande pedagogik, ESSENCE-vänlig miljö, anpassning av skola och arbetsplats, kognitiv beteendeterapi först och främst genom hela livet, ibland med stöd av medicin**



# Tidiga varningssignaler

- **Försenad språkutveckling**
  - 2-6% av alla 2.5-åringar har språkförsening/störning
  - **Screen positiva 2.5 år gamla barn med konfirmerad språkförsening/störning har ESSENCE (ADHD, ASD, DCD, IDD, BIF) i 70% när de undersöks i 7-års-åldern – dyslexi också mycket vanligt ytterligare några år senare**
  - **Alla barn med försenad språkutveckling måste följas noga**
    - Miniscalco et al 2005, 2009, Nygren et al 2012, Sims et al 2014



## Tidiga varningssignaler forts.

- **Misstanke om ADHD före 5 års ålder**
  - **ADHD diagnos vid 3 års ålder innebär 60% risk för ODD och 50% risk för DCD**
  - **ADH med ODD = stor risk för antisocial utveckling om behandling inte erbjuds tidigt**
  - **ADHD med DCD = stor risk för skolmisslyckande om behandling inte erbjuds tidigt**
  - **ADHD med DCD = stor risk för språkstörning och autismspektrumproblem**
  - Kadesjö & Gillberg 2000, Kadesjö et al 2003



# Tidiga varningssignaler forts.

## • ASD misstanke i 2-3-års-åldern

- Barn som uppfyller autismkriterier vid 2-3-års ålder har ESSENCE 1, 2 och 6 år senare i så gott som samtliga fall.
- 10-25% uppfyller “nästa gång” inte alla kriterier för ASD
- Många av dessa uppfyller ASD-kriterier igen ytterligare några år senare
- *Autismdiagnos i tidiga barnaår innebär nästan alltid att det är fråga om AUTISM PLUS och inte AUTISM ONLY! Kanske är det bara AUTISM PLUS som vi behöver “bry oss om”?*
  - Gillberg et al 1990, Fernell et al 2009, 2011, Gillberg och Fernell 2014



## ESSENCE preliminära slutsatser I

- **ESSENCE är inte en diagnos i sig!!!**
- ADHD, ASD, Tourettes syndrom, IDD, SLI, DCD etc. överlappar varandra genom hela livet och kan ofta inte enkelt skiljas åt före 3-5 års ålder
- Alla med ESSENCE måste följas upp i många år
- Även fast detaljerad diagnos måste ställas i samtliga fall kan det initialt vara rimligt att säga att det handlar om ESSENCE **MEN ESSENCE ÄR ALLTSÅ INTE I SIG EN EGEN DIAGNOS**
- Säg inte att han/hon kommer att växa ifrån problemen!



## **ESSENCE preliminära slutsatser II**

- *ESSENCE (men inte AUTISM ONLY) är en extrem riskfaktor för social utslagning, skolmisslyckande, problem på arbetsplatsen, antisocial personlighetsutveckling, ångest, depression och kriminalitet och mycket mera*
- *ESSENCE går inte över*
- *Vi vet för lite om tidig intervention*
- *Fokus på autism har gått för långt*
- *Vi kan screena och ibland behandla*
- *Alla länder måste öka och sprida kunskap om ESSENCE, inte bara om autism*
- *I forskning och klinik måste hela ESSENCE alltid tas med i beräkningen, räcker inte att studera en av problemtyperna*



## Till sist

- **ASD och ADHD är bara två tillstånd inom ESSENCE-gruppen; de överlappar genetiskt och ifråga om andra bakgrundsfaktorer, men också när det gäller symptom**
- ESSENCE kvarstår och ger symptom genom hela livet
- ADHD är vanligt (c. 5%), liksom språkproblem, ASD är inte ovanligt (c. 1%), andra ESSENCE inte heller ovanliga
- Andra psykiatriska problem utvecklas och blir “diagnostiserbara” längre fram i livet – det är dessa diagnoser som ställs av vuxenpsykiatriker
- **Autism har en annorlunda prognos, inte nödvändigtvis “dålig”, överfokuseringen på autism är troligen ett stort misstag**
- **IDD har dålig prognos, ADHD också (t ex fetma, kronisk smärta, drogbruk, kriminalitet, utslagning från arbetsmarknaden, MCI?) has “poor” outcome, ADHD probably has worse outcome (including obesity, pain syndrome, substance use, MCI?) than ASD “in itself”, SLI may also have partly “poor outcome”**
- Flickor/kvinnor missas och feldiagnostiseras
- Tidig diagnos gör skillnad
- Skolan är betydelsefull för alla barn – inte minst för barn med ESSENCE