



Orsaker till ljudkänslighet hos personer med autism - en systematisk litteraturstudie

The Causes for Sound Sensitivity in People with Autism Spectrum Disorder - a Systematic Review

Författare: **Tobias Norlén och Andrea Stridsman**

Termin 6 2018

Examensarbete: *Grundnivå, 15 hp*

Huvudområde: *Hörselvetenskap*

Audionomprogrammet

Institutionen för hälsovetenskaper, Örebro universitet.

Handledare: Peter Czigler, universitetslektor, Örebro Universitet

Examinator: Susanne Köbler, universitetslektor, Örebro Universitet

Abstrakt

Autism är en neuropsykiatrisk funktionsnedsättning som bland annat kännetecknas av hypo- eller hyperreaktivitet, särskilt hörselrelaterad. Litteraturen visar motsägande resultat om vad som orsakar detta. Denna litteraturstudie överblickar studier gjorda på det perifera såväl som det centrala hörselsystemet i syfte att utröna orsaken till hyperakusi hos personer med autism. Sammanlagt elva artiklar granskades. Resultatet uppvisar evidens för abnormaliteter i hörselsystemets alla led, men det kan inte uteslutas att confounding factors och heterogenitet i studiegrupperna har influerat resultaten. Detta överensstämmer med tidigare forskning. En slutsats är att framtida forskning som söker utröna orsakssamband mellan autism och hyperakusi bör bemöda sig om att kontrollera förekomsten av hyperakusi i den egna studiegruppen.

Abstract

Autism Spectrum Disorder is a neuropsychiatric disorder, among other things characterised by hypo- or hyperreactivity, particularly acoustic reactivity. The literature on possible causes is conflicting. This review surveys studies on the peripheral as well as the central auditory system, meaning to investigate the cause of hyperacusis in people with Autism Spectrum Disorder. Eleven articles were examined. The results show evidence for abnormalities in each station of the auditory system, but confounding factors and heterogeneity of the study samples having influenced the results cannot be ruled out. This is consistent with previous research. We suggest that future research seeking to investigate causation between Autism Spectrum Disorder and hyperacusis should strive to ensure whether the study samples suffer from hyperacusis or not.

Tack!

Vi vill rikta ett stort tack till handledare Peter Czigler för alla goda råd, stöd och vägledning med detta examensarbete. Vidare vill vi även tacka bibliotekarie Ulrika Johansson som gav goda råd och värdefull återkoppling i samband med litteratursökningen.

Innehållsförteckning

1. Förkortningar	3
2. Inledning	4
3. Bakgrund	4
3.1. Hyperakusi	4
3.1.1 Olika former av hyperakusi	4
3.1.2 Prevalens av hyperakusi	5
3.1.3 Orsaker till hyperakusi och relaterade sjukdomar	6
3.1.4 Kopplingen mellan hyperakusi och tinnitus	7
3.1.5 Behandlingsmetoder mot hyperakusi	7
3.2. Autism	8
3.2.1 Prevalens av hyperakusi hos personer med autism	9
3.2.2 Autism och hörselnedsättning	9
3.2.3 Autism och hjärnmätningar	10
3.2.4 Behandling av hyperakusi hos personer med autism	11
3.3. Ljudets väg genom hörselsystemet	12
3.3.1 Det perifera hörselsystemet	12
3.3.2 Det centrala hörselsystemet: Hörselbanorna och vidare	13
3.4. Olika sätt att mäta hörseln	14
3.4.1 Psykoakustiska och impedansaudiometriska test	14
3.4.2 Elektrofysiologiska test	14
4. Syfte	16
5. Metod	16
5.1. Sökprocessen	16
5.2. Sammanställning av sökresultatet och grovsällning	18
5.3. Inklusions- och exklusionskriterier	18
5.4. Granskning av artiklar	19
6. Resultat	20
6.1 Artkelmatris och tabeller	20
6.2 Resultatsammanfattning	25
7. Diskussion	28
7.1. Metoddiskussion	28
7.1.1 Val av databaser	28
7.1.2 Operationalisering av inklusions- och exklusionskriterierna	28
7.1.3 Artikelgranskning	29
7.2. Resultatdiskussion	30

7.2.1	Olika sätt att fastställa om normalhörande föreligger	30
7.2.2	Testdeltagare och kontrollgrupper	30
7.2.3	Bristande samstämmighet	31
7.2.4	Förekomst av hyperakusi i testgrupperna	31
8.	Slutsatser.....	32
9.	Referensförteckning	33
10.	Bilaga 1. Sökdokumentation.	39
11.	Bilaga 2. Granskade artiklar och orsaker till exkludering.....	43

1. Förkortningar

	<u>Engelsk term</u>	<u>Svensk term</u>
ABR	Auditory Brainstem Response	Hjärnstamsaudometri
AIT	Auditory Integration Training	En form av ljudterapi
AL	Absolute Latency	Absolut latens
AR	Acoustic Reflex	Stapediusreflex
AS	Asperger Syndrome	Aspergers syndrom
ASD	Autism Spectrum Disorder	Autism
DPOAE	Distortion Product Otoacoustic Emissions	Svensk term saknas
DSM	Statistics Manual of Mental Disorders	Mini-DSM (översättning)
EEG	Electroencephalography	Electroencefalografi
ERP	Event Related Potentials	Svensk term saknas
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging	Funktionell magnetröntgen
ICD	International Classification of Diseases and Related Health Problems	ICD-10-SE (översättning, senaste utgåvan)
IPL	Interpeak Latency	Interpeak-latens
ITD	Interaural Temporal Difference	Interaurala tidsskillnader
LDL	Loudness Discomfort Level	Obehagsnivå
MEG	Magnetoencephalography	Magnetoencefalografi
MMN	Mismatch Negativity	Svensk term saknas
MOC	Medial Olivocochlear Complex/System	Mediala olivocochleära komplexet
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Magnettröntgen
NT	Neurotypical	Neurotypisk
TEOAE	Transient Evoked Otoacoustic Emissions	Svensk term saknas

2. Inledning

Antalet människor som diagnostiseras med autism har i modern tid ökat markant (Idring et al., 2015; Lundström, Reichenberg, Anckarsäter, Lichtenstein & Gillberg, 2015). Då diagnosen är ett spektrumtillstånd råder stor heterogenitet vad gäller upplevda problemområden och funktionsvariation, även om beröringspunkter finns inom gruppen. Hyper- eller hyporeaktivitet (förhöjd respektive minskad sensorisk sensitivitet) är ett exempel på en sådan beröringspunkt, där även akustisk känslighet ingår (SBU, 2013). I takt med att nya forskningsrön uppdagas, och samhällets kunskap om autism breddas, ökar förståelsen för autistiska personers specifika förutsättningar och behov inom olika områden. Stödinsatser och behandlingsmetoder kan därmed förfinas och effektiviseras, och samhället bättre anpassas till dessa behov. Genom att sammanställa och granska evidens för en möjlig etiologi för ljudkänslighet hos denna grupp ökar även möjligheten till adekvat behandling och korrekt diagnosticering. Detta gäller vilka vårdinstanser som bör ta emot gruppen samt vilka behandlingsmetoder som bäst kan tänkas hjälpa. Vi menar att detta är av intresse, inte enbart för hörselvetenskapen, utan även för andra professioner som arbetar med denna grupp, samt inte minst för personer med autism och deras anhöriga.

3. Bakgrund

3.1. Hyperakusi

Ljudkänslighet, eller hyperakusi, som begrepp har beskrivits på många olika sätt, men det saknas i dag universellt accepterade definitioner (Tyler et al. 2014). Några av nämnda definitioner är: “en ökad ljudmedvetenhet”, “en abnormt stark respons mot måttligt starka ljud” eller en “en selektiv ljudkänslighet”. Jastreboff och Jastreboff (2001) utgår från en neurofysiologisk syn för att beskriva och finna orsaker till hyperakusi och definierar begreppet som “en abnormt stark reaktion mot ljud som uppstår inom hörselbanorna”. För att förenkla användningen av ordet kliniskt och inom forskningen föreslår Tyler et al. (2014) att fyra grundläggande former används: *loudness*, *annoyance*, *fear* och *pain*. Vidare delar författarna in hyperakusi i två huvudgrupper: hyperakusi orsakat av psykoakustiska eller emotionella orsaker.

3.1.1 Olika former av hyperakusi

Loudness hyperacusis, eller hörstyrkerelaterad hyperakusi, innebär primärt en psykoakustisk ljudkänslighet. Detta uppstår enligt Tyler et al. (2014) när måttligt starka ljud upplevs av den drabbade som mycket starka i jämförelse med hur en normalhörande person uppfattar samma ljudnivå. Detta kan ta sig ut på olika sätt. Hyperakusi råder om en stegring av den upplevda ljudstyrkan, och den maximala hörstyrkenivån (*loudness*), sker tidigare än för en normalhörande person vid samma ljudnivå. En annan variant av hörstyrkerelaterad hyperakusi är om svaga och medelstarka ljud upplevs mer intensivt än för normalhörande, men där den maximala upplevda hörstyrkenivån infinner sig på normala nivåer. Det senare fallet av hyperakusi förekommer dock sällan. Om en person upplever svaga och måttligt

starka ljud svagare än en normalhörande person, men med en likvärdig respons av maximal hörstyrka, benämns detta som "fullständig recruitment". Ingen hyperakusi existerar per definition alltså i det här fallet. Recruitment innebär en icke-linjär ökning av ljudstyrkeupplevelsen. Det är även möjligt att bara vissa typer av ljud, med olika spektrala egenskaper, resulterar i hörstyrkerelaterad hyperakusi. I detta fall skulle det dock även kunna handla om en mer emotionellt relaterad reaktion (ibid).

Annoyance hyperacusis är enligt Tyler et. al (2014) hyperakusi som framkallar irritation och är en negativ emotionell reaktion på ljud. Ljuden beskrivs av den drabbade ofta, men inte alltid, som starka och reaktionen kan vara specifikt relaterad till särskilda ljud eller ljudkategorier. Begreppet "misofoni" (*misophonia*), som myntades för första gången av Jastreboff och Jastreboff (2001), kan anses tillhöra denna kategori av hyperakusi (Bruxner, 2016). Jastreboff och Jastreboff (2001) beskriver begreppet som "ett starkt ogillande inför vissa ljud och en abnormt stark reaktion på dem i form av ilska eller till och med ursinne". Detta trots att endast mindre betydande eller ingen mätbar patologi i hörselsystemet kan påvisas. Det finns ännu få studier gjorda om detta begrepp (Edelstein, Brang, Rouw & Ramachandran, 2013).

Hur mycket irritation ett ljud väcker är enligt Tyler et al. (2014) samtidigt beroende av hur stor kontroll man upplever sig ha över ljudet. Ljud som en person upplever sig ha kontroll över upplevs följaktligen som mindre irriterande. Om det är en person i den drabbades närhet som orsakar oljudet har det betydelse vilken relation man har till personen samt kontexten i vilket ljudet uppstår.

Hyperakusi relaterat till rädsla (*fear hyperacusis*) är en negativ emotionell reaktion på ljud som orsakar starka reaktioner i det autonoma och limbiska nervsystemet. I likhet med misofoni sker detta utan att en (betydande) patologi i hörselsystemet kan påvisas. I gruppen hyperakusi relaterad till rädsla ingår begreppet "fonofobi" (*phonophobia*) som innebär, som namnet antyder, en inlärd rädsla för vissa ljud. Till skillnad från hörstyrkerelaterad hyperakusi beror reaktionen på dessa ljud endast delvis på det ljudets karaktär. Personens tidigare erfarenhet av ljudet, huruvida det uppfattas som ett hot eller något skadligt, hennes psykologiska profil samt i vilket kontext som ljudet presenteras är enligt Jastreboff och Jastreboff (2001) alla viktiga bidragande orsaker. Detta kan leda till att personen undviker platser där dessa ljud kan förekomma och i längden får en försämrad livskvalitet (Stiegler & Davis, 2010; Tyler et. al, 2014).

En del människor med hyperakusi kan uppleva faktisk smärta vid mycket lägre ljudnivåer än normalhörande personer, vilket benämns *pain hyperacusis*. Smärtan kan upplevas som mycket svår, men det är enligt Tyler et al. (2014) oklart om smärtan relaterar till en sänkning av den normala smärtröskeln eller beror på helt andra mekanismer. Det saknas emellertid smärtreceptorer i cochlean. Den här typen av hyperakusi bör inte förväxlas med smärta som kan upplevas i samband med olika öronrelaterade sjukdomar, men där externa ljud är frånvarande (ibid).

3.1.2 Prevalens av hyperakusi

Enligt Tyler et al. (2014) finns endast ett fåtal studier gjorda där man undersökte prevalensen av hyperakusi, men man hänvisar bland annat till en svensk enkätundersökning där man i den

undersökta vuxna populationen fann en prevalens på 8,6 %. I en större liknande studie gjord i Polen var prevalensen 15,2 %. Författarna poängterar samtidigt att utan en tydlig definition av begreppet hyperakusi är en stor variation mellan studier att förvänta.

3.1.3 Orsaker till hyperakusi och relaterade sjukdomar

Hyperakusi har många kända orsaker och associationer, men i de flesta fall är orsaken okänd (ibid). Ett flertal sjukdomar är kopplade till hyperakusi, exempelvis migrän, huvudskador, depression, posttraumatiskt stressyndrom, Williams syndrom, fibromyalgi, myasthenia gravis och autism. Liksom tinnitus kan hyperakusi härledas till både perifera och centrala faktorer, det vill säga i angränsning till, och inom, det centrala nervsystemet. I många fall har den som lider av hyperakusi också en cochleär hörselnedsättning, men relationen dessa emellan är oklar. Hyperakusi förekommer också hos normalhörande personer, det vill säga när persons hörsel underskrider hörtrösklar om 20 dB HL i ett tonaudiogram. I fall där hyperakusi framkallar irritation, rädsla eller smärta konstaterar Tyler et al. (2014) att det måste röra sig om centrala mekanismer.

Bullerexponering associeras ofta till en ökad risk för hyperakusi och tinnitus, även om data som bekräftar detta är begränsat. Vidare kan mottagligheten att utveckla en bullerorsakad hörselnedsättning och hyperakusi influeras av genetiska faktorer. Även plötsliga och starka ljud kan resultera i hyperakusi. Hyperakusi har i flera studier också visat sig vara vanligt förekommande både bland musiker och de som utsätter sig för hög musik (ibid).

Patologiska tillstånd i mellanörat eller i hjärnstammens hörselbanor kan orsaka hyperakusi (ibid). Vid avsaknad av stapediussreflex, eller vid bristfällig funktion i stapediussmuskeln, förlorar hörselsystemet till viss del förmågan att dämpa ljudnivån på plötsliga och starka ljud. Detta inkluderar även ljudet av den egna rösten och tuggljud. Hörselsystemet har även förmågan att, genom komplexa neurologiska banor i hjärnstammen och centrala hörselcortex, reglera känsligheten i cochleans yttre hårceller. På det här sättet sker en kontinuerlig "finjustering" av ljudupplevelsen efter nivån på ingående ljud samt efter behov (Møller, 2006; Plack, 2014; Tyler et al., 2014). Detta systems effektivitet kan enligt Tyler et al. (2014) variera mellan olika individer. Det har även föreslagits i ett antal studier att en försämrad eller förlorad förmåga att använda sig av detta system kan leda till hyperakusi. Enligt Møller (2006) kan hyperakusi och svår tinnitus vara associerat med neural plasticitet. En omfördelning av neurologiska banor som för aural information med sig, till hjärnområden som normalt inte är involverat i ljudprocessering, skulle kunna vara orsaken till upplevd ljudkänslighet eller tinnitus. Takfönsterssyndrom (avsaknad av bentäckning, alternativt benförtunning, över vestibularisorganets övre båggång) har också kopplats till hyperakusi, särskilt hos barn (Thabet, Abdel Khalek & Zaghoul, 2013; Tyler et al., 2014), vilket Tyler et al. (2014) benämner "konduktiv hyperakusi".

Kumar et al. (2017) genomförde mätningar med funktionell magnetröntgen (fMRI) samt olika fysiologiska test på 20 personer med misofoni och jämförde resultatet med en ålders- och könsmatchad kontrollgrupp. Deltagarna blev under de olika mätningarna utsatta för så kallade "trigger-ljud" (ljud som är kända för att framkalla negativa reaktioner hos personer med misofoni), mer allmänt ansedda obehagliga ljud samt behagliga ljudstimuli. Resultaten från de olika mätningarna visade att personer med misofoni hade en abnormt förhöjd

aktivitet i, och funktion av, områden i hjärnan som är viktiga för uppfattningen av interoceptiva signaler (signaler som uppstår inom en organism) samt processering och reglering av emotionella responser. Man kunde även se strukturella olikheter i hjärnan hos personerna med misofoni. De fysiologiska mätningarna visade även på en förhöjd autonomisk respons i kroppen i gruppen med misofoni.

3.1.4 Kopplingen mellan hyperakusi och tinnitus

Hyperakusi och tinnitus är ofta sammanlänkade. Tinnitus definieras som upplevelsen av ljud utan extern ljudkälla. Den tar sig olika uttryck, bland annat som ett tonalt, ringande, brusande eller tjutande ljud som ofta varierar i karaktär och intensitet men ibland är konstant (Andersson, Baguley, McKenna & McFerran, 2013). Tinnitusprevalensen är något osäker och varierar med mätmetod, men brukar i regel uppskattas till c:a 15 % av befolkningen. Tinnitus är särskilt vanligt bland hörselskadade - i synnerhet i samband med cochleär hörselnedsättning - även om tinnitus även förekommer hos personer med oskadad hörsel. Det är oftast inte möjligt att fastställa en exakt orsak hos individen, och mest troligt orsakas symptomen i de flesta fall av en kombination av flera skäl, vilket gör dem svårbehandlade (ibid). Prevalensen av tinnitus hos patienter med hyperakusi varierar i studier mellan 40 % och 86 %, med undantag för en svensk studie där resultaten mellan två stickprov var 21 % respektive 9 % (Tyler et al. 2014). Anledningen till den stora prevalensvariationen mellan studier antas till viss del bero på att olika definitioner och kriterier för tinnitus och hyperakusi har använts. Då mycket av litteraturen om tinnitus och hyperakusi kommer från tinnituskliniker är den eventuellt inte generaliserbar för den allmänna befolkningen (ibid).

3.1.5 Behandlingsmetoder mot hyperakusi

Enligt Pienkowski et al. (2014) följer många terapiformer för att behandla hyperakusi samma mönster som de som används för att behandla tinnitus. Exempel på dessa är *Hyperacusis Activities Treatment*, och kognitiv beteendeterapi (KBT). Behandlingen inbegriper utbildning, tillämpad avslappning, gradvis exponering mot ljud och kognitiv terapi för obehagliga tankar relaterade till ljud (ibid). En större randomiserad kontrollstudie visade på lovande resultat för den här typen av behandling (Jüris, Andersson, Larsen & Ekselius, 2014). KBT har även studerats som en möjlig behandlingsform specifikt för personer med misofoni med lovande resultat (Schröder, Vulink, van Loon & Denys, 2017).

En annan form av behandling inkluderar olika former av ljudterapi: att lyssna på olika ljudstimuli på låg nivå under flera månader kan vara ett effektivt sätt att behandla både tinnitus och hyperakusi (Pienkowski et al. 2014). För vissa patienter med hyperakusi kan ljudterapi verka kontraproduktivt och potentiellt orsaka stress. En uppenbar lösning vore att bära hörselskydd och därmed dämpa eller stänga ute obehagliga ljud. Ett flertal studier har dock visat att skydda hörseln på detta sätt snarare kan förvärra känsligheten för dessa ljud. Förutom att göra sig beroende av att ofta behöva skydda sin hörsel riskerar hörselskydden att isolera den drabbade från omvärlden. En lämpligare lösning är enligt Pienkowski et al. (ibid) att använda aktiva hörselskydd som dämpar starka ljud samtidigt som volymen på svaga och medelstarka ljud bibehålls.

3.2. Autism

Autism är en medfödd eller tidigt förvärvad neuropsykiatrisk funktionsnedsättning. Hyperakusi är särskilt förknippat hos personer i denna grupp. Trots detta är prevalens, etiologi och bäst lämpade behandlingsmetod omtvistad, och forskningen uppvisar motsägande och osäkra resultat (SBU, 2013).

I större delen av världen används American Psychiatric Association:s *Diagnostic and Statistics Manual of Mental Disorders* (DSM) som psykiatrisk diagnosmanual. Autism började klassificeras som en egen diagnos först i DSM-III som utgavs 1980, där den gavs namnet "infantil autism" (*childhood autism*) (Reichenberg, 2013). Här tilldelades Aspergers syndrom, Retts syndrom, atypisk autism och andra autismliknande tillstånd egna diagnoser, men i samband med den senaste upplagan av DSM, DSM-5 som utgavs 2013, har samtliga dessa diagnoser - med undantag av Retts syndrom, som numera klassificeras som en somatisk diagnos och därmed exkluderas från DSM - integrerats under diagnosen Autistic Spectrum Disorder (ASD, diagnoskod 299.00) (ibid). I Sverige används officiellt ICD (*International Classification of Diseases*) för klassifiering. Dess diagnoskoder motsvarar i stor grad de som återfinns i DSM. Den senaste upplagan av ICD, ICD-10, gavs ut 1992 och den svenska utgåvan (ICD-10-SE) benämner därmed fortfarande tillståndet som "infantil autism" med diagnoskod F84.0 (WHO, 1992). I den svenska översättningen av DSM, mini-DSM, används benämningen "autism", även om "autismspektrumstörning" (ASD) och "autismspektrumtillstånd" (AST) förekommer. Föreliggande studie utgår från DSM-5 och beskriver därmed autism (ASD) som en enhetlig diagnos, fränsett eventuella direktcitrat från litteratur som begagnar äldre terminologi.

Enligt DSM-5 skall följande kriterier uppfyllas för att diagnosen autism skall sättas:

- Begränsningar i social kommunikation och samspel, där samtliga symptom skall förekomma: begränsad social kommunikation; bristande icke-verbala kommunikationsfärdigheter; svårigheter att förstå relationer, exempelvis med att skapa, bibehålla och förstå beteendenyanser.
- Begränsade, repetitiva beteenden, intressen och aktivitet, där minst två av följande fyra kriterier skall uppfyllas: repetitiva motoriska rörelser; ritualiserade verbala eller icke-verbala beteenden; ovanligt intensiva och begränsade intressen; förhöjd eller hämmad sensitivitet för sensorisk stimulation (hyper- eller hyposensitivitet, även hyper- och hyporeaktivitet).

Utöver detta skall symptomen ha manifesterats i tidig barndom, alternativt först när de sociala kraven överstiger barnets förmåga; symptomen skall begränsa personen socialt; och symptomen skall inte bättre kunna förklaras av utvecklingsstörning, även om utvecklingsstörning kan uppträda komorbid med autism (Reichenberg, 2013).

Förhöjd eller hämmad sensitivitet för sensorisk stimulation är med andra ord inte ett kriterium som måste uppfyllas för att en autismdiagnos skall kunna ställas, även om det är ett vanligt förekommande symptom. Enligt Leekam, Nieto, Libby, Wing och Gould (2007)

förekommer någon form av hyper- eller hyposensitivitet hos 90 % av personer med autism, och sensoriska symptom har dokumenterats klinisk så tidigt som vid sex månaders ålder för denna grupp (Robertson & Baron-Cohen, 2017). Dessa sensoriska modaliteter inkluderar inte enbart hörsel, utan även exempelvis syn och känsel. Symptom kan innebära att personen reagerar mycket starkt på sensoriska stimuli (hyperreaktivitet eller -sensitivitet), eller att reaktionen tvärtom är hämmad (hyporeaktivitet eller -sensitivitet). Hörselrelaterad hyper- eller hyporeaktivitet är dock övergripande de mest vanliga sensoriska symptomen som förekommer mellan i 15 - 100 % av fallen, beroende på mätmetod (Gomes, Rotta, Pedroso, Sleifer & Danesi, 2004).

3.2.1 Prevalens av hyperakusi hos personer med autism

Hur stor prevalensen av hyperakusi är hos personer med autism varierar mellan studier. En anledning till denna variation kan vara att studierna utgått ifrån olika definitioner av hyperakusi samt begagnat olika mätmetoder (Beers, McBoyle, Kakande, Dar Santos & Kozak, 2014; Gomes et al, 2004). I en svensk studie av Rosenhall, Nordin, Sandström, Ahlsén & Gillberg (1999) utfördes ett flertal audiologiska tester på 199 barn och ungdomar med autism och resultaten jämfördes med en åldersmatchad kontrollgrupp. Författarna använde en behavioristisk respons till ett akustiskt klickstimuli för att definiera hyperakusi. I denna studie uppskattades att 18 % av den testade populationen led av hyperakusi. Mellan åren 1964-1994 samlade *Autism Research Institute* in över 17 000 enkätsvar från föräldrar till barn med autism över hela världen. I 40 % av svaren rapporterade föräldrarna en ljudkänslighet bland barnen (Rimland & Edelson, 1995). Beers et al. (2014) uppger att studier som undersöker prevalens av hörselrelaterade problem hos personer med autism rapporterar förekomst av hyperakusi i allt mellan 18 % - 53 % beroende på mätmetod. Dessa mätmetoder inbegriper allt från självrapportering, rapportering från vårdnadshavare, oförmåga att samverka i psykoakustiska test samt beteendeobservationer. Enligt Gomes et al. (2004) varierar prevalensen mellan 15 % - 40 % för kliniska mätningar; 16 % - 100 % för föräldraenkäter; omkring 30 % för lärarenkäter; och omkring 23.9 % vid blandade metoder. Standardiserade enkäter såsom DISCO, DSM-III och SIAPA-CV uppvisar resultat från 40 % , 53 % respektive 90 % .

3.2.2 Autism och hörselnedsättning

Det har föreslagits att perifer hörselnedsättning kan förklara, eller åtminstone bidra till, försenad tal- och kognitiv utveckling hos personer med autism (Szymanski, Brice, Lam, & Hotto, 2012). Konduktiv hörselnedsättning har en väldokumenterad hög prevalens hos denna grupp (ibid), och barn är särskilt utsatta för mellanöreåkommor såsom undertryck i mellanörat och/eller sekretorisk mediaotit jämfört med neurotypiska barn (Rafal, 2013). Tas, Yagiz, Tas, Esme, Uzun och Karasalihoglu (2007) dokumenterade sekretorisk mediaotit hos 23,5 % av studiedeltagarna, varav 18,3 % led av en påföljande konduktiv hörselnedsättning. Vidare hade 7,9 % av barnen lätt till måttlig hörselnedsättning, och 3,5 % svår till grav hörselnedsättning. Författarna poängterar dock att även om svår-grav hörselnedsättning var tio gånger vanligare i studiegruppen än i normalpopulationen kan autismsymptom inte enbart

härledas till hörselproblem, då ett tydligt orsakssamband mellan autismgrad och hörselnedsättningsgrad ej kan göras.

Vidare poängteras att audiometriska test kan ge missvisande resultat beroende på studiedeltagarnas förmåga att medverka, och att hörselnedsättningsprevalens och -grad av denna anledning kan överskattas (Tas et al., 2007). Av detta följer att de studier som sökt mäta sensorisk och retrocochleär funktion hos personer med autism uppvisar spridda resultat, till skillnad från den väldokumenterade, mer samstämda prevalensen av konduktiva nedsättningar. Där vissa studier ser en signifikant skillnad i hörselförmåga mellan personer med autism och neurotypiska kontrollgrupper - exempelvis Taylor, Rosenblatt och Linschotens studie (1982) där 44 % av de autistiska barnen uppvisade hörselnedsättning - visar andra, med samma standardiserade mätmetodik, ingen uppmätbar skillnad (Beers et al., 2014).

Utöver den redan påtalade svårigheten att säkerställa resultat med tonaudiometriska mätningar och andra test som kräver testpersonens aktiva medverkan, kommer objektiva mätmetoder med sin egen problematik. Rafal (2013) såg i sin studie på 100 barn med autism signifikant reducerade OAE-svar i mellanregistret hos studiegruppen, men poängterade samtidigt att OAE-mätningar kan vara oprecisa särskilt vid låtta till måttliga hörselnedsättningar, som därför riskerar att passera obemärkt förbi. Man bör dock ha i åtanke att normal hörsel i det perifera hörselsystemet inte ger någon indikation på den centrala funktionen, och därmed inte utesluter en kortikal problematik. Beers et al. (2013) betonar att många personer med autism med normala tontrösklar självrappporterat har svårigheter att uppfatta tal först i mer kognitivt krävande, ljudrika miljöer, och att det därför är att antaga att många autistiska personers hörselproblem inte är objektivt mätbara såvida inte det centrala hörselsystemet mäts specifikt.

3.2.3 Autism och hjärnmätningar

I likhet med mätresultat av det perifera hörselsystemet uppvisar hjärnmätningar av personer med autism spridda, motsägande resultat (Wang, Barstein, Ethridge, Mosconi, Takarae, & Sweeney, 2013). Ett konsekvent fynd är att personer med autism utan komorbid epilepsi ofta, i vissa studier i upp till 60 % av fallen, uppvisar epileptiform hjärnaktivitet (Boutros, Lajiness-O'Neill, Zillgitt, Richard & Bowyer, 2015). Vidare uppvisar personer med autism i en majoritet av studier en förhöjd aktivitet i vänster hemisfär jämfört med kontrollgrupper, samt en större sidoskillnad än vad som är typiskt för andra populationer (Wang et al., 2013). Dock uppvisar vissa studier motsatta resultat, eller ingen uppmätbar skillnad (Boutros et al., 2015; Wang et al., 2013). Förhöjd aktivitet i vänster hemisfär skulle dock, enligt Wang et al. (2013) kunna resultera i ett lägre signal-brus-förhållande (SNR) i språkrelaterade cortex, vilket kan vara en förklaring till såväl de språkstörningar som den hyperakusi som ofta förekommer hos personer med autism. Vidare har många studier uppvisat en minskad frontallobaktivitet hos personer med autism. Frontalloben är förknippad med ett flertal kognitiva, språkliga, sociala och emotionella funktioner. Även dessa resultat skulle, enligt Wang et al. (2013), kunna erbjuda en möjlig förklaring till många autismsymptom.

Ett flertal studier har visat på minskad aktivitet i uppgiftskopplade hjärnregioner (med förhöjd aktivitet när individen medvetet utför en uppgift) men förhöjd aktivitet i icke-

uppgiftskopplade dito. Olika studier har uppvisat skillnader hos personer med autism i limbiska systemet, cerebellum, samt i cortex kopplade till språkförståelse, arbetsminne och ansiktsigenkänning jämfört med kontrollgrupper. Wang et al (2013) poängterar att autismpopulationen är mycket heterogen och ofta svårsmitt, och att autism troligtvis har många skilda orsaker, vilket kan förklara de motsägande resultaten. Vidare menar de att, trots att många studier gjorts på ERP och ERF (det vill säga stimulus-framkallad hjärnaktivitet), finns relativt litet forskningsunderlag på hur autismpopulationens hjärnaktivitet förhåller sig till neurotypiska personers hjärnor i vilande tillstånd (*resting-state*). Att tyda uppmätta skillnader i uppgiftskopplad och stimulus-framkallad hjärnaktivitet mellan personer med autism och kontrollgrupper kan därmed vara problematiskt utan tillräcklig förståelse för vilka eventuella skillnader som finns mellan grupperna i vilande tillstånd.

Vanligt studerade ERP är P3a och P3b (det senare tidigare benämnt P300). Dessa är elektriska vågor som registreras i hjärnan, främst över frontal- och centralloben, som en reaktion på nytt stimuli. Dessa ERP är fördelaktiga att studera då de uppkommer oberoende av studiepersonens medverkan – personen behöver med andra ord inte medvetet uppmärksamma stimuli. Dessutom uppkommer de oberoende av stimulustyp - de framkallas med andra ord automatiskt, oavsett om stimuli är visuellt, auditivt, eller inom någon annan modalitet, med enda krav att studiepersonen perceptuellt varseblir det förändrade stimuli. Vanligtvis studeras dessa ERP i så kallade oddball-experiment, där en konstant stimulus varvas med ett avvikande. Den neurala responsen till denna avvikande stimulus registreras således (Chien, Hsieh & Gau, 2017). Förenklat tros P3a vara särskilt kopplad till ofrivilligt påkallad uppmärksamhet (Vlaskamp et al., 2017). Till skillnad från P3b habitueras P3a över tid och minskar därmed i intensitet som följd av att det avvikande stimuli fortsätter presenteras. P3b, å andra sidan, uppkommer endast om det avvikande stimuli är relaterat till det konstanta stimuli, exempelvis om båda stimuli är auditiva. P3b uppvisar större vågampplituder ju mer kognitivt krävande en arbetsuppgift är när den störs av ett avvikande stimulus och används därför ibland för att mäta just kognitiv ansträngning (Chien et al., 2017). P3a- och P3b-vågors latens, amplitud och lokalisation mäts med MMN (*mismatch negativity*); den förändrade neurala responsen mellan det konstanta och det avvikande stimuli (ibid).

En majoritet av de studier som studerat P3a- och P3b-vågor hos personer med autism visar på skillnader mellan denna grupp och kontrollgrupper: ett flertal visar på förhöjd amplitud såväl som förkortad latens på P3a vid auditivt stimuli (Chien et al., 2017). Detta indikerar att personer med autism i dessa studier reagerar snabbare och kraftigare på ljudstimuli än neurotypiska personer. Å andra sidan visar vissa studier på *minskad* P3a-respons vid *tal*stimuli. Detta kan, enligt Chien et al. (2017), möjligen härledas till språkstörningar. Dessa resultat är särskilt konsekventa vid studier på barn, medan liknande studier på vuxna och ungdomar med autism uppvisar mer spridda resultat. (ibid). Det bör dock poängteras att inte alla studier har gjorts med auditiva stimuli, och att detta i någon mån skulle kunna förklara de motsägande resultaten (Vlaskamp et al., 2017).

3.2.4 Behandling av hyperakusi hos personer med autism

Tidigare studier har hypotiserat att, om hyperakusi hos personer med autism går att bota genom olika former av terapi och träningsprogram, kan överkänsligheten för ljud följaktligen inte bero på fysiologiska abnormaliteter i hörselsystemet (Stiegler & Davis, 2010). Den här

övertygelsen grundar sig till stor del i ett antal fallstudier sammanfattade av Stiegler och Davis (ibid). I dessa fallstudier beskrivs framgångsrika behandlingssessioner med autistiska barn som tidigare reagerat negativt på vissa ljudstimuli (ibid). Författarna till denna studie fann ytterligare ett sådant exempel i samband med litteratursökningen (Dupuis, Lerman, Tsami & Shireman, 2015). Stiegler & Davis (2010) hävdar att barnet med rätt behandling kan lära sig att reagera på ett mindre socialt avvikande sätt och utöva en högre grad av självkontroll.

Även Lucker (2013) drar slutsatsen att ljudkänslighet hos barn med autism troligen inte har sitt ursprung i hörselsystemet. Detta efter att ha genomfört en större studie där LDL testades hos 50 barn med autism och jämförts med en neurotypisk kontrollgrupp. Resultatet visade visserligen en signifikant lägre toleransnivå mot de högsta ljudnivåerna hos autismgruppen även om skillnaden var betydligt mindre än författaren hade hypotetiserat. Lucker (ibid) förespråkar behandling genom *Desensitization training*, vars syfte är att minska kraftiga reaktioner inför ljud.

I föreliggande studie ställer sig författarna kritiska till denna tendens att presentera framgångsrik behandling som evidens för att hyperakusi saknar fysiologiska orsaker. Detta kan jämföras med tillstånd såsom ångest, depression och tinnitus, som alla uppvisar förbättring vid KBT-behandling men samtidigt ofta har klart fysiologiska orsaker (Andersson et al., 2013).

3.3. Ljudets väg genom hörselsystemet

Hörselsystemet kan delas in det ”perifera hörselsystemet”, som utgörs av ytter-, mellan- och inneröra samt hörselnerv, och det ”centrala hörselsystemet” som inkluderar de aurala neurologiska banorna i hjärnstammen samt hörselcortex och resten av hjärnan (Plack, 2014). Nedan följer en översiktlig sammanfattning av ljudets väg genom båda dessa system:

3.3.1 Det perifera hörselsystemet

Ljud består av tryckvariationer i luften vilka fångas upp och leds genom ytterörat fram till trumhinnan som sätts i svängning (Møller, 2006; Plack, 2014). Denna rörelseenergi förs vidare genom mellanörat via hörselbenskedjan som förstärker vibrationerna enligt hävstångsprincipen, och vidare till innerörat och cochlean. Inuti cochlean finns vätskefyllda kanaler i vilka vibrationerna orsakar vandrande vågrörelser, som resulterar i svängningar i det kortiska organet. I detta organ återfinns basilarmembranet populiserat av inre och yttre sinnesceller, eller hårceller. Basilarmembranet är uppdelat i ett flertal frekvenskritiska band där den totala bandbredden går från 20 Hz upp till 20 kHz. De yttre hårcellerna fyller en viktig funktion, dels i ljudets förstärkning, men även i hörselsystemets förmåga att kunna urskilja olika frekvensområden med hög precision. Det kortiska organets mekaniska rörelse aktiverar elektriska impulser, aktionspotentialer, i de inre hårcellerna. Dessa impulser skickas sedan via hörselnerven, där varje individuell hårcell har en egen förbindelse, till hörselbanorna i hjärnan (ibid).

3.3.2 Det centrala hörselsystemet: hörselbanorna och vidare

Det aurala nervsystemet består av såväl uppåtgående (afferenta) som nedstigande (efferenta) nervbanor som löper huvudsakligen parallellt genom hjärnstammens olika delar samt till och från hörselcortex. Enligt Møller (2006) är två afferenta system kända: de "klassiska" och det "icke-klassiska hörselbanorna". De klassiska hörselbanorna är uppbyggda enligt en tonotopisk princip vilket innebär att samlingar av nervfibrer är "stämda" och anatomiskt uppdelade efter distinkta frekvensområden. Denna uppdelning bibehålls genom hela hörselsystemet (Møller, 2006; Plack 2014). Møller (2006) hypotiserar att det icke-klassiska hörselsystemet kan liknas vid nervbanor i det somatosensoriska systemet (känsl) som reagerar på smärta. Hyperaktivitet i hörselsystemet, såsom tinnitus, skulle enligt denna hypotes kunna förklaras som en abnormal aktivering av de icke-klassiska hörselbanorna.

I hörselbanorna ingår ett flertal relästationer som fyller olika funktioner. Hörselnerven, som utgår från det kortiska organet i cochlean, för aktionspotentialerna vidare genom hörsel- och vestibularisnerven (kranialnerv VIII) till cochleariskärnorna (CK) lokaliserade i den nedre delen av hjärnstammen. Därefter förs strömimpulserna vidare till superiora olivocochleära komplexet, laterala lemnisken (LL), mediala knäkroppen (*Medial Geniculate Body*) och slutligen till hörselcortex i temporalloben och resten av hjärnan, där den faktiska ljudperceptionen sker. En stor andel av nervfibrerna i de uppåtgående hörselbanorna går även kontralateralt vilket, bland annat, fyller en viktig funktion i det binaurala hörandet (Møller, 2006; Plack, 2014).

Från den mediala delen av olivocochleära omkopplingsstationen (MOC) innerverar nervtrådarna cochleans yttre hårceller och fyller en viktig funktion i den aktiva förstärkande mekanismen (De Boer, Thornton & Krumbholz, 2012; Plack, 2014). När ett ljudstimuli uppgår till en måttlig eller medelstark ljudnivå (Plack, 2014) framkallar detta en reflexartad reaktion i MOC-systemet, vilket reducerar den aktiva förstärkningen i cochlean. Enligt De Boer, Thornton, och Krumbholz (2012) kan denna reaktion därför ses som ett komplement till stapediareflexen där båda dessa system skyddar hörseln mot överexponering.

Hörselcortex är lokaliserat i den övre delen av temporalloben och består av ett primärt och ett flertal andra angränsande fält (Plack, 2014). Det primära fältet är uppdelat enligt en tonotopisk princip där neuron med liknande karaktäristiska frekvenser är uppdelade i olika områden. Enligt Plack (ibid) kan detta även gälla för de angränsande fälten. De kortikala nervcellerna har förmågan att mycket detaljerat analysera ljudsignalens karaktäristiska egenskaper, där olika neuron har visat sig svara för särskilda händelser. Exempelvis har förändringar i ljudnivå visat sig aktivera vissa grupper av neuron samtidigt som aktiviteten i andra neuron minskat. Många kortikala neuron har komplexa binaurala egenskaper, och vissa neuron tycks vara särskilt känsliga för frekvensförändringar över tid (exempelvis när en låg ton som övergår till en hög ton). Mycket av de experiment som dessa forskningsrön grundar sig på har dock utförts på djur; det kan därmed inte med säkerhet sägas hur det förhåller sig hos människor. Bortom hörselcortex, troligen i temporal- eller parietalloben, kan signalerna från hörselcortex slutligen uppfattas som ord, melodier och andra typer av ljudobjekt, för att ihop med andra sensoriska intryck, skapa en sammanhängande uppfattning av verkligheten (ibid).

För en mer utförlig genomgång av hörselsystemets uppbyggnad och funktion, se Plack (2014) och Møller (2006).

3.4. Olika sätt att mäta hörseln

Det finns ett flertal standardiserade metoder som i dag används kliniskt och inom forskningen för att mäta hörselsystemet. Metoder av störst relevans för den här studien beskrivs nedan.

3.4.1 Psykoakustiska och impedansaudiometriska test

Tonaudiometri (*Pure Tone Audiometry*) tillhör gruppen psykoakustiska metoder (Almqvist, 1996). Enligt Plack (2014) definieras psykoakustik som studien av fysiska stimuli och sensationer. I ett tonaudiometriskt test förväntas patienten aktivt lyssna efter tonstimuli på olika ljudnivåer och frekvenser. Den lägsta nivån, hörtröskeln, där patienten uppfattar varje frekvens, noteras (Almqvist, 1996).

Obehagsmätning (*Loudness Discomfort Level, LDL*) är en annan form av psykoakustiskt test med tonstimuli (Almqvist, 1996). Målet med denna mätmetoden är att finna vid vilken ljudnivå patienten upplever ett presenterat stimuli som obehagligt och testet kan även användas för diagnostik av hörstyrkerelaterad hyperakusi. Nyttan av testet för detta ändamål har dock ifrågasatts av bland annat Zaugg, Thielman, Griest och Henry (2015). I en omfattande retrospektiv analytisk studie studerades sambandet mellan egenrapporterad hyperakusi hos amerikanska veteraner och uppmätta LDL med ton- och talstimuli. Studien visade endast på ett svagt samband mellan upplevd hyperakusi och uppmätt LDL. Författarna drar slutsatsen att en obehagsmätning inte tydligt representerar patientens förmåga att tolerera ljud i det dagliga livet.

Tympanometri (*Tympanometry*) eller impedansaudiometri (*Acoustic Impedance Test*) tillhör gruppen impedansaudiometriska test och mäter mellanörats akustiska impedans (Almqvist, 1996). Genom att variera lufttrycket i hörselgången kan trumhinnans admittans uppmätas. Impedansaudiometri används främst för att diagnostisera patologiska tillstånd i mellanörat. (Almqvist, 1996; Hunter, Sanford, 2015).

Stapediusmuskeln, belägen i mellanörat, kontraheras reflexartat vid starka ljudstimulin och denna reflex uppstår bilateralt oavsett i vilket öra ljudet registreras. Kontrahering påverkar rörligheten i hörselbenedjan och därmed också i trumhinnan. Stapediusreflexmätning (*Acoustic Reflex Test*) är utförbar ipsi- såväl som kontralateralt (Almqvist, 1996; Feeney & Schairer, 2015).

3.4.2 Elektrofysiologiska test

Otoakustiska emissioner (OAE) är mycket svaga ljud som genereras spontant av cochleans yttre hårceller, eller som en reaktion av ljudstimulering (Plack, 2014). Dessa ljud överförs vidare genom hörselbenedjan och trumhinnan där de sedan kan fångas upp av en känslig mikrofon och förstärkare för vidare analys. Ett normalt fungerande mellanöra är därför en förutsättning för att mätningen ska gå att genomföra. *Transient Evoked Otoacoustic Emissions* (TEOAE) och *Distortion Product Otoacoustic Emissions* (DPOAE) är två av de vanligaste teknikerna som används kliniskt och inom forskningen idag. TEOAE använder ett

regelbundet bredbandigt klickljud vilket framkallar vad som kan efterliknas ett slags “eko” från de yttre hårcellerna. DPOAE använder sig i stället av sekventiella tonpar som ljudstimuli vilket gör att hårcellerna skapar under- och övertoner som analyseras enligt liknande princip. OAE är ett viktigt verktyg i differentialdiagnostiken där man objektivt kan mäta cochleans funktion: goda OAE-svar tyder på god funktion hos de yttre hårcellerna (Plack, 2014; Prieve, Fitzgerald, 2015). Mätning av otoakustiska emissioner används enligt Tyler et al. (2014) ofta också som ett verktyg för att bedöma hörselsystemets förmåga att aktivt anpassa känsligheten i de yttre hårcellerna. Mätningen kan utföras såväl ipsi- som kontralateralt.

Hjärnstamsaudiometri, på engelska *Brainstem Response Audiometry (BRA)* (Almqvist, 1996) eller *Auditory Brainstem Response (ABR)* (Katz, 2015), tillhör gruppen elektrofysiologiska test (Almqvist, 1996). Gemensamt för dessa test är enligt Almqvist (ibid) att elektriska svar på olika ljudstimuli registreras på olika nivåer i hörselbanorna: aktivitet i hörselnerven, hjärnstamsaktivitet och kortikal aktivitet. Hjärnstamsaudiometri används vid otoneurologisk differentialdiagnostik samt vid utredning av vissa neurologiska sjukdomar (Almqvist, 1996; Musiek, Gonzalez, Baran, 2015). Metoden kan med fördel även användas som ett alternativ till konventionella psykoakustiska mätningar, såsom tonaudiometri, när patienten inte vill eller kan medverka vid sådana mätningar (Almqvist, 1996; Hood, 2015). Ljudstimuli, som är av bredbandig klicktyp, kan ges via hörtelefon eller högtalare. På skallen placeras elektroder som mäter den elektriska aktiviteten som av ljudstimulit framkallas i hörselbanorna där varje omkopplingsstation framkallar distinkta spänningstoppar varje gång klickljudet presenteras. Genom att mäta fördröjningen, latensen, av dessa toppar går det att uppskatta från vilken del av de olika omkopplingstationerna strömimpulsen kommer ifrån. Dessa strömimpulser registreras och förstärks av mätutrustningen för att därefter redovisas som grafer i den tillhörande datormjukvaran. I graferna uppenbarar sig vågformer där varje våg representerar en omkopplingsstation (Burkard & Don, 2015; Møller, 2006). Genom att analysera och jämföra amplitud och latens hos dessa vågor kan bedömning göras om huruvida abnormaliteter föreligger. Våg I, III och V är vanligtvis av störst intresse (Møller, 2006; Musiek, Gonzalez, Baran, 2015). Det finns olika teorier om vilka delar av hörselbanorna som de olika vågorna representerar där. Enligt Møller (2006) genereras våg I och II av hörselnerven, våg III i huvudsak av cochleariskärnorna och utskottet av våg V av den laterala lemniskan. Under analysen tittar man dels på durationen för respektive våg, den absoluta latensen (AL), tidsintervallet mellan vågorna, *Interpeak Latency (IPL)* samt den interaurala skillnaden mellan vågor, *Interaural Time Difference (ITD)*.

Magnetoencefalografi (MEG) mäter de magnetiska fält som genereras av elektrisk neuronaktivitet i hjärnan, främst intracellulär aktivitet (Singh, 2014). Aktiviteten mäts i ERF (*event-related field*), magnetiska fält framkallade av en stimulus, vanligen med den känsliga magnetometern supraledande kvantinterferensenhet (SQUID) för att möjliggöra registrering av de små magnetfälten. Mätningen används kliniskt preoperativt, ofta tillsammans med fMRI, för att upptäcka abnormaliteter, inom epilepsikirurgi, samt i forskningssyfte för att utröna hjärnans funktioner. Den spatiala och temporal upplösningen är hög, och till skillnad från EEG passerar MEG-fält genom hjärnan utan distorsion. Indikationer finns på att MEG av hörselcortex kan vara behjälpligt för att tidigt diagnosticera autism (ibid).

Elektroencefalografi (EEG) mäter elektriska fält som genereras av neuronaktivitet i hjärnan, främst extracellulär sådan, genom placering av ett antal elektroder på skallen (Singh, 2014). Aktiviteten mäts i ERP (*event-related potential*), elektrofysiologiskt svar på stimulus. Detta förfarande resulterar i mer omfattande mätomfång samt bättre temporal upplösning än MEG.

Resultaten riskerar dock att bli mer svårtolkade då de elektriska fälten förvrängs då de passerar genom skallen och omkringliggande vävnad. EEG används bland annat inom anestesi, epilepsi- och autismforskning, samt inom forskning för att undersöka hjärnans kognitiva och perceptuella funktioner, däribland auditiva sådana (Erik, Louis, Lauren, Lauren & Frey, 2016).

4. Syfte

Syftet är att utforska förekomst av abnormaliteter i hörselsystemet som kan förklara hyperakusi hos personer med autism.

5. Metod

5.1. Sökprocessen

Innan den slutgiltiga sökprocessen kan påbörjas rekommenderar SBU (2014) att en testsökning utförs. Detta för att få en föräning om hur stora sökmängder som kan förväntas i huvudsökningen, hur artiklar har blivit indexerade och vilka termer som används i titel och abstrakt samt om frågeställningen är tillräckligt väl definierad. I den aktuella studien konstruerades ett antal preliminära sökblock, som är en samlad sökning med relevanta söktermer inom ett givet huvudämne. SBU (ibid) rekommenderar att en litteratursökning görs i minst två databaser.

Testsökningen gjordes i databaserna Pubmed, Cinahl och PsycINFO med samma söktermer. Grundat i resultatet av de första testsökningarna påbörjades sedan en operationalisering av söktermer och utveckling av sökblocken. I denna process ingick även att identifiera relevanta indexeringstermer för varje ämnesområde i respektive databas. Majoriteten av artiklarna som registreras i databaser indexerades (ibid). Syftet med indexeringstermer är att på ett mer systematiskt och enhetligt sätt kategorisera och beskriva artiklar efter specifika huvud- och undertermer (SBU, 2014; Wong & Hickson, 2012). En fördel med detta upplägg är att hänsyn inte behöver tas till synonymer eller olika stavningsalternativ under sökprocessen. I vissa fall kan dock den tillgängliga indexeringstermen vara för allmän och bred, vilket kan leda till en större mängd irrelevanta artiklar. I det här fallet kan fritexttermer vara att föredra, och det rekommenderas att en kombination av indexerings- och fritexttermer används för att fånga in så många relevanta studier som möjligt. Detta gäller särskilt om målet med sökningen är att få fram många nyare, kanske ej ännu indexerade, studier. Termerna och sökblocken kombineras genom så kallade booleska operatörer, såsom AND, OR, och NOT (SBU, 2014). Det är även viktigt att termerna i respektive sökblock matchas i största möjliga mån mellan databaserna för att uppnå likartad validitet i samtliga sökningar (ibid). I samband med den ovan beskrivna processen konsulterades även bibliotekarie Ulrika Johansson som gav goda råd och värdefull återkoppling på sökblocken inför huvudsökningen.

Den ovan nämnda processen mynnade ut i fem sökblock: Autism; Hyperakusi; Behandlingsmetoder; Mätmetoder av det perifera hörselsystemet; Hjärna,

hjärnstamsaudiometri, hörselbanorna, ljudperception. Inför huvudsökningen formulerades även ett antal grundläggande inklusions- och exklusionskriterier. Dessa kom under grovsållningen att utökas med ett flertal nya kriterier, som presenteras i sin fullständiga form senare i detta avsnitt. Huvudsökningen utfördes med samtliga sökblock och i samma kombinationer i alla tre databaser under ett och samma datum. Tabell 1-3 redovisar en översikt av resultatet:

Tabell 1. För fullständig sökdokumentation, se bilaga 1.

Databas: Pubmed	
<u>Sökblock och kombinationer</u>	<u>Antal träffar</u>
[Autism] AND [Hyperakusi]	33
[Hyperakusi] AND [Behandlingsmetoder]	44
[Autism] AND [Mätmetoder av det perifera hörselsystemet]	30
[Autism] AND [Hyperakusi] AND [Hjärna, hjärnstamsaudiometri, hörselbanorna, ljudperception]	22
Totalt antal träffar	129

Tabell 2. För fullständig sökdokumentation, se bilaga 1.

Databas: Cinahl	
<u>Sökblock och kombinationer</u>	<u>Antal träffar</u>
[Autism] AND [Hyperakusi]	15
[Hyperakusi] AND [Behandlingsmetoder]	16
[Autism] AND [Mätmetoder av det perifera hörselsystemet]	32
[Autism] AND [Hyperakusi] AND [Hjärna, hjärnstamsaudiometri, hörselbanorna, ljudperception]	9
Totalt antal träffar	72

Tabell 3. För fullständig sökdokumentation, se bilaga 1.

Databas: PsycINFO	
<u>Sökblock och kombinationer</u>	<u>Antal träffar</u>
[Autism] AND [Hyperakusi]	11
[Hyperakusi] AND [Behandlingsmetoder]	16
[Autism] AND [Mätmetoder av det perifera hörselsystemet]	22
[Autism] AND [Hyperakusi] AND [Hjärna, hjärnstamsaudiometri, hörselbanorna, ljudperception]	7
Totalt antal träffar	56

5.2. Sammanställning av sökresultatet och grovsällning

Resultatet från samtliga sökningar (n = 257) exporterades och sammanställdes i referenshanteringsprogrammet Zotero. 99 dubletter exkluderades, vilket resulterade i 158 återstående artiklar (se figur 1). Utöver dessa tillkom 31 manuellt insamlade artiklar vilket innebär att totalt 189 artiklar grovsällades individuellt. Efter att resultatet av sällningen hade jämförts och diskuterats författarna emellan utmynnade detta i 93 artiklar. Artiklarna var publicerade i ett 50-tal vetenskapliga tidskrifter med ett tidsspann mellan år 1975 till 2018. För att begränsa antalet till en hanterbar mängd behövde därmed fler och tydligare inklusions- och exklusionskriterier fastställas. Efter en långvarig process av fortsatt sällning av artiklar, diskussioner mellan författarna och handledare och ett flertal revideringar av inklusions- och exklusionskriterierna resulterade detta slutligen i 31 artiklar. De slutgiltiga inklusions- och exklusionskriterierna listas i tabell 4.

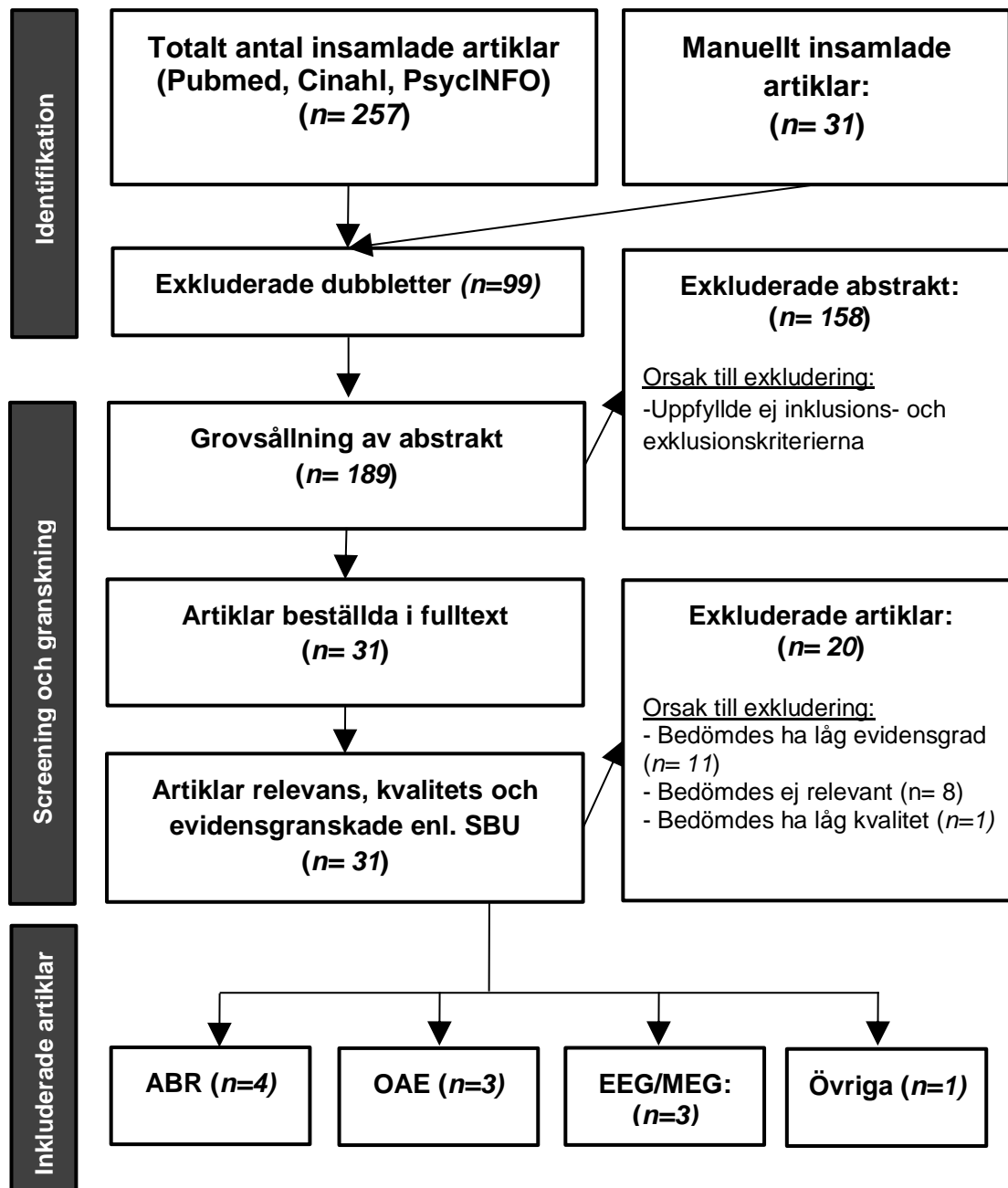
5.3. Inklusions- och exklusionskriterier

Tabell 4. Inklusions- och exklusionskriterier.

Inklusionskriterier	Exklusionskriterier
Studien ska undersöka orsaker till hyperakusi hos personer med autism, eller anknyta sina resultat till detta	Studier som enbart behandlar prevalens av hyperakusi eller hörselnedsättning hos personer med autism
Definitionen av autism skall vara enligt DSM-III, DSM-IV, DSM-5 eller ICD-10	Studier där interventionen främst behandlar andra modaliteter än ljudrelaterade sådana
Artikeln ska vara skriven på engelska, svenska, norska eller danska	Inga testdeltagare med hörselnedsättning
Endast artiklar som blivit peer-reviewed	Litteraturstudier
Etiskt prövade studier	Fallstudier

5.4. Granskning av artiklar

De återstående 31 artiklarna granskades enligt SBU:s (2014) mall för bedömning av relevans individuellt av varje författare. Åtta artiklar bedömdes ej relevanta, vilket ledde till att 23 artiklar gick vidare för evidensgradering enligt SBU:s (ibid) rekommendationer. 11 artiklar exkluderades då evidensgraden bedömdes låg. Slutligen genomfördes en kvalitetsgranskning av de återstående 12 artiklarna enligt SBU:s (ibid) mall för kvalitetsgranskning av observationsstudier. 11 artiklar höll tillräckligt hög kvalitet för att inkluderas i studien. Se Bilaga 2 för en översikt av vilka artiklar som ingick i granskningsprocessen och varför de exkluderades.



Figur 1. Sökprocessen.

6. Resultat

6.1 Artikelmatris och tabeller

Nedan följer en översiktlig sammanfattning av de inkluderade artiklarna i tabellform. Varje artikel tilldelas ett nummer (se tabellen direkt nedan, vänster kolumn) som används för att beteckna artikeln ifråga i samtliga efterföljande tabeller.

Nr.	Författare	Titel	År	Antal	Ålder	Använda test
1.	Dabbous, Abeir Osman	<i>Characteristics of auditory brainstem response latencies in children with autism spectrum disorders.</i>	2012	n= 25 NT= 25	1,5-3 år	ABR
2.	Fujikawa-Brooks S; Isenberg AL; Osann K; Spence MA; Gage NM	<i>The effect of rate stress on the auditory brainstem response in autism: a preliminary report.</i>	2010	n= 20 NT= 20	7-13 år	ABR. DPOAE
3.	Gomot, Marie; Giard, Marie-Hélène; Adrien, Jean-Louis; Barthelemy, Catherine; Bruneau, Nicole	<i>Hypersensitivity to acoustic change in children with autism: Electrophysiological evidence of left frontal cortex dysfunctioning</i>	2002	n= 15 NT= 15	5-9 år	EEG, MRI
4.	Gravel, Judith S.; Dunn, Michelle; Lee, Wei Wei; Ellis, Martha Anne	<i>Peripheral audition of children on the autistic spectrum.</i>	2006	n= 37, NT= 37	6-12 år	Tonaudiometri, tympanometri, AR, TEOAE, DPOAE
5.	Kaf, Wafaa A.; Danesh, Ali A.	<i>Distortion-product otoacoustic emissions and contralateral suppression findings in children with Asperger's Syndrome.</i>	2013	n= 18 pojkar NT= 18 pojkar	6-16 år	DPOAE
6.	Khalfa, Stéphanie; Bruneau, N.; Rogé, B.; Georgieff, N.; Veuillet, E.; Adrien, J. -L.; Barthélémy, C.; Collet, L.	<i>Peripheral auditory asymmetry in infantile autism.</i>	2001	n= 22 / 18 NT= 22 / 18	4-18 år	TEOAE
7.	Lepistö, Tuulia; Kujala, Teija; Vanhala, Raija; Alku, Paavo; Huotilainen, Minna; Näätänen, Risto	<i>The discrimination of and orienting to speech and non-speech sounds in children with autism.</i>	2005	n= 15 NT= 15	7-11 år	EEG
8.	Matsuzaki, Junko; Kagitani-Shimono, Kuriko; Sugata, Hisato; Hirata, Masayuki; Hanaie, Ryuzo; Nagatani, Fumiyo; Tachibana, Masaya; Tominaga, Koji; Mohri, Ikuko; Taniike, Masako	<i>Progressively increased M50 responses to repeated sounds in autism spectrum disorder with auditory hypersensitivity: A magnetoencephalographic study.</i>	2014	n= 12 med hyperakusi, 9 utan NT= 15	9,4 år (m)	MEG
9.	Rosenhall U; Nordin V; Brantberg K; Gillberg C	<i>Autism and auditory brain stem responses.</i>	2003	n= 101 NT= 59	4-21 år	ABR
10.	Wilson, Uzma S.; Sadler, Kate M.; Hancock, Kenneth E.; Guinan, John J. Jr.; Lichtenhan, Jeffery T.	<i>Efferent inhibition strength is a physiological correlate of hyperacusis in children with autism spectrum disorder.</i>	2017	n= 18 pojkar NT= 14	10-16 år	TEOAE
11.	Wong, Virginia; Wong, Sik Nin	<i>Brainstem Auditory Evoked Potential Study in Children with Autistic Disorder.</i>	1991	n= 147 NT= 20	1,5-8 år	ABR

Tabell 6. Abnormaliteter.

Använda test	Studienummer	Studier som fann abnormaliteter	Studier som ej fann abnormaliteter
OAE (TEOAE, DPOAE)	4, 5, 6, 10	5, 6, 10	4
ABR	1, 2, 9, 11	1, 2, 9, 11	
EEG/MEG	3, 7, 8	3, 7, 8	
Övriga (AR, tonaudiometri, tympanometri)	4		4

Tabell 7. Resultat ABR.

Studie nr.	Skillnader AL	Skillnader IPL	ITD	Övriga avvikelser
1.	Signifikant fördröjd AL våg III. Pojkar uppvisade signifikant längre våg V-latenser än flickor förutom på höga intensiteter, men ingen signifikant korrelation mellan detta och våg V-sluttning.	Längre IPL våg I-III, kortare IPL våg IV- V.	Nej.	
2.	Fördröjda AL på våg I, III och V, särskilt på vänster öra.	Nej.	Nej.	Snabb klickhastighet resulterade i fördröjda latenser för båda grupperna, men särskilt ASD, särskilt höger öras våg V.
9.	Förlängd AL våg I och V.	Signikant förlängda IPL	Förekomst av ITD i autismgruppen	Abnormala svar i 58 % av ASD.
11.	Signifikant längre AL våg V	Längre IPL våg I-III, III-V, I-V		Längre IPL i jämförelse med gruppen med förståndshandikapp

Tabell 8. Resultat OAE.

Studie	TEOAE	DPOAE
6	Signifikant amplitudskillnad mellan ASD och kontroll samt bättre resultat på höger öra. Minskad amplitud som en funktion av stigande ålder.	Ej mätt.
10	Signifikanta skillnader på samtliga frekvenser mellan ASD och kontrollgrupp. Signifikant korrelation i MOC-reflex och grad av hyperakusi hos ASD.	Ej mätt.
4	ASD och kontroll signifikant bättre resultat på höger öra än vänster. Ingen signifikant skillnad mellan grupperna. Signifikant sämre resultat på 1.5k Hz och 3k Hz jämfört med andra frekvenser, men ingen signifikant skillnad mellan grupperna.	Inga signifikanta skillnader.
5	Ej mätt.	Inga signifikanta skillnader mellan ASD och kontroll. Yngre studiedeltagare signifikant bättre resultat på höger öra. Större suppression på samtliga frekvenser undantaget 4031 Hz jämfört med äldre. Yngre AS signifikant större suppression på 2672 Hz samt något bättre resultat på vänster öra jämfört med äldre AS.

Tabell 9. Resultat EEG och MEG.

Studie	Testmetod	Typ av stimuli	Resultat
3	EEG	Toner	Förkortade latenser på Fz vid MMN. P3a-våg genererades hos ASD. SP visade signifikanta skillnader. Tidigare aktivitet i vänster hemisfär hos ASD samt abnormal vänster frontalcortexaktivitet.
7	EEG	Tal, talvägt brus	Minskad amplitud i ljudrepetition hos ASD. MMN signifikant förbättrad i förhållande till tonhöjdsuppfattning, dock en försämrad förmåga att skilja ut duration. Försämrad orienteringsförmåga till talstimulin.
8	MEG	Toner	Signifikant ökning av M50-dipolmoment i temporalstudie hos ASD med hyperakusi. Pojkar med ASD och hyperakusi visade även förlängd responsfördröjning.

6.2 Resultatsammanfattning

Dabbous (2012) genomförde en studie på 25 barn med autism mellan åldrarna 1,5 - 3,33 år och jämförde dessa med en kontrollgrupp på 25 barn. Samtliga deltagare var normalhörande vilket bekräftades genom en hörtröskeluppskattning med ABR. Målet med studien var att utröna om abnormal hörstyrketillväxt förelåg i autismgruppen genom jämförelse mellan gruppernas ABR-responstider och -amplituder. 44 % av gruppen med autism uppvisade lägre tröskelnivåer än kontrollgruppen. De visade också signifikant förlängda AL på våg III men inom det normala på våg V, längre IPL våg I-III och kortare III-V (se Tabell 7, studie 1). Medelvärden på sluttningen på intensiteten i våg V skilde sig inte mellan autism- och kontrollgruppen vilket bekräftar att en normal hörstyrketillväxt förelåg hos alla deltagare. Pojkarna med autism visade signifikant längre latenser av våg V än flickorna men ingen skillnad i hörstyrketillväxt uppvisades. Författaren drar slutsatsen att de autistiska barnens abnormala reaktion mot ljud kan bero på fonofobi, en problematik i de efferenta hörselbanorna eller en mer central patologi som behöver utforskas vidare. Författaren hypotiserar även att retrocochleär dysfunktion vara relaterad till de kommunikationssvårigheter som förekommer hos barn med autism.

Fujikawa-Brooks et al. (2010) konstaterar i artikelns bakgrund att de ansträngningar som har gjorts för att finna samband mellan neurofysiologisk funktion och den abnormala perceptuella förmågan hos personer med autism hittills har resulterat i spridda resultat, vilket reflekterar den höga grad av heterogenitet inom gruppen. I studien användes ABR för att ta reda vilken effekt ett klickstimuli av hög hastighet har på hörselsystemet hos 20 barn med autism jämfört med kontrollgruppen. Studien visade på förlängda AL på våg I, II och V i studiegruppen, särskilt på höger öra (se Tabell 7, studie 2). Hos barnen med autism var de förlängda svaren av våg V korrelerade med försämrad verbal förmåga. Enligt författarna innebär dessa resultat en preliminär evidens för försämrad synaptisk effektivitet i hörselbanorna hos barn med autism. Detta kan ligga till grund för neurologisk sensorisk reaktivitet och nedsatt språklig förmåga.

Gomot et al. (2002) testade de olika mekanismer i hjärnan som är involverade i den automatiska detektionen av frekvensförändringar i ljudstimuli med EEG hos 15 barn med autism jämfört med kontrollgruppen. Resultatet visade på förkortade latenser på Fz¹ vid MMN hos gruppen med autism, där det även genererades en P3a-våg. SP visade signifikanta skillnader (se Tabell 9, studie 3). Vidare visade resultaten en tidigare aktivitet i vänster hemisfär hos studiegruppen samt abnormal vänster frontalcortexaktivitet. I studien dras slutsatsen att det elektrofysiologiska mönster som visade sig hos autismgruppen indikerar en dysfunktion i vänster frontalcortex som skulle kunna relatera till de kognitiva och beteendemässiga svårigheter som utmärker denna grupp.

Gravel et al. (2006) genomförde en studie där målet var att fastställa om hörselmätningar av det perifera hörselsystemet hos barn med autism skiljde sig kvantitativt resultatmässigt från kontrollgruppen. I studien ingick 37 barn med autism samt en kronologiskt åldersmatchad kontrollgrupp som testades med konventionell tonaudiometri och *Computer-Assisted Threshold Measurement*, tympanometri och stapediusreflex, TEOAE samt DPOAE. Studien fann inga signifikanta skillnader mellan barnen med autism och kontrollgruppen i varken de

¹ Särskild elektrodplacering över frontalloben, på mittlinjen mellan de två hemisfärerna.

behavioristiska eller fysiologiska mätningarna. Författarna konkluderar att inga bevis finns för skillnader i det perifera hörselsystemet hos barn med autism som skulle kunna förklara den nedsättning i auditiv processering och ljudkänslighet som ofta observeras i denna grupp.

Kaf & Danesh (2013) sammanfattar i artikelns bakgrund att barn med Aspergers syndrom ofta uppvisar en överkänslighet för ljud och dålig auditiv förmåga i bullriga miljöer. Författarna hypotiserar att dessa beteenden kan vara kopplade till cochleär dysfunktion och abnormal MOC-aktivitet. Syftet med studien var att undersöka DPOAE med och utan kontralateralt vitt brus för att utvärdera aktiviteten i de yttre hårcellerna och i MOC hos 18 barn med AS jämfört med en kontrollgrupp. Det kontralaterala bruset höll en nivå på 30 dB SL, vilket ligger långt under den ljudnivå som vanligtvis krävs för att aktivera stapediusreflexen. I tyst tillstånd fann författarna inga signifikanta skillnader mellan grupper eller öron i DPOAE-SNR. Ej heller mätningar med kontralateralt brus uppvisade signifikanta skillnader mellan grupperna. Yngre studiedeltagare hade signifikant bättre resultat på höger öra. Större suppression på samtliga frekvenser förekom undantaget 4031 Hz jämfört med äldre. Yngre barn med AS hade signifikant större suppression på 2672 Hz samt något bättre resultat på vänster öra jämfört med de äldre (se Tabell 7, studie 5). Sammanfattningsvis indikerar resultaten på mindre skillnader i DPOAE samt DPOAE med kontralateral suppression/förbättring mellan grupperna. Författarna drar slutsatsen att auditiv processering i temporalloben, limbiska systemet och det autonoma nervsystemet kan vara relaterat till hyperakusi och svårigheter att ta till vara verbal information i bullriga miljöer hos barn med AS.

Khalfa et al. (2001) genomförde en studie där målet var att utvärdera den aktiva mekanismen i MOC-systemet hos 22 barn med autism jämfört med kontrollgruppen. För att undersöka detta användes TEOAE med och utan kontralateralt brus. Samtliga barn var högerhänta för att öka homogeniteten i gruppen. Utvärderingen av MOC-systemet gjordes på 18 av barnen i respektive grupp. Resultatet visade en signifikant amplitudskillnad mellan barnen med autism och kontrollgruppen samt bättre resultat på höger öra hos alla barnen (se Tabell 7, studie 6). Man observerade även en minskad amplitud som en funktion av stigande ålder hos barnen med autism. Författarna hypotiserar att abnormaliteter i lateralisering i det perifera hörselsystemet indirekt kan härledas till en problematik i auditiv processering på högre nivå hos den berörda gruppen. Att OAE från autismgruppen visade på en minskad amplitud som en funktion av ålder antar författarna har ett samband med gradvis minskad ljudkänslighet ju äldre barnen blir.

Lepistö et al. (2005) genomförde en EEG-studie där målet var att utröna hur olika nivåer av den kortikala auditiva processeringen (ljudinkodning, -diskriminering och -orientering) påverkas hos barn med autism. ERP mättes hos 15 barn med autism samt en kontrollgrupp. EEG registrerades för tonhöjds-, durations- och vokalförändringar i olika talstimuli, och för relaterade förändringar i icke-tal-stimuli. Amplitudsvaren på repeterande ljudstimuli minskade hos barn med autism, vilket enligt författarna tyder på en nedsatt inkodning av ljud. MMN var förbättrad hos autismgruppen när det gällde tonhöjdsförändringar (se Tabell 9, studie 7). Detta resultat är koncist med tidigare studier som har rapporterat om auditiv hyperkänslighet och god förmåga att urskilja tonhöjdsförändringar hos personer med autism, liksom med teorier som föreslår förbättrade perceptuella egenskaper på lokala platser i hjärnan och hörselsystemet hos dessa barn. Däremot var förmågan att processera durationsförändringar nedsatt i studiegruppen. Slutligen var den ofrivilliga, och kognitivt obundna, förmågan att orientera sig mot ljudförändringar (MMN) mer nedsatt för talstimuli

mot icke-talstimuli hos barnen med autism. Detta antyder enligt författarna en koppling till bristande social förmåga som förekommer hos personer med autism.

Målet med studien av Matsuzaki et al. (2014) var att med hjälp av MEG undersöka den auditiva kortikala responsen på repeterande ljudstimuli hos barn med autism som även uppvisat hyperakusi. I undersökningen ingick 21 pojkar med autism (12 med och 9 utan hyperakusi) och 15 neurotypiska barn som kontrollgrupp. Författarna genomförde MRI på samtliga barn på vilka resultaten från MEG kom att appliceras för vidare analys. Resultatet visade på en signifikant ökning av M50-dipolmoment i en temporalstudie hos autismgruppen med hyperakusi. Pojkarna med autism och hyperakusi visade även mer förlängd responsfördröjning i jämförelse med de andra grupperna. Responsfördröjningen hade en signifikant korrelation med graden av hyperakusi hos barnen med autism (se Tabell 9, studie 8). Författarna föreslår att hyperakusi i studiegruppen är associerat till en försämrad inhiberingsprocessering, vilket skulle kunna vara resultatet av ett abnormalt fungerande "grindsystem" eller en dysfunktion i de inhibitoriska interneuromen.

Rosenhall et al. (2003) genomförde ABR på 101 normalhörande individer mellan 4-21 år under en tolvårsperiod. Kontrollgruppen bestod av 59 neurotypiska barn. Resultatet visade signifikant förlängda IPL hos både pojkar och flickor med autism i jämförelse med kontrollgruppen. AL av våg I och V var också signifikant förlängda i autismgruppen. De individuella testresultaten visade att mer än hälften av deltagarna i autismgruppen hade abnormaliteter i en eller flera av de studerade parametrarna. De vanligast observerade abnormaliteterna var en förlängning av AL på våg V och på IPL våg I-V. Abnormala ITD förekom hos 18 % av studiegruppen (se Tabell 7, studie 9). Författarna nämner lesion i hjärnstammen, en svårupptäckt cochleär dysfunktion eller en involvering av det cochleära efferenta systemet som möjliga faktorer som kan förklara de funna abnormaliteter hos studiegruppen.

Wilson et al. (2017) konstaterar i artikelns bakgrund att tidigare forskning har uppvisat att den efferenta MOC-reflexen är starkare hos neurotypiska vuxna med hyperakusi än i kontrollgrupper. Trots att MOC-mätningar har gjorts på barn med autism har dessa studier inte kontrollerat om barnen led av hyperakusi eller ej, och författarnas ambition är därför att undersöka om förhöjd MOC-reflex hos personer med autism är en funktion av hyperakusi snarare än autism. Studiegrupperna bestod av 5 autistiska pojkar med svår hyperakusi, 12 autistiska pojkar utan svår hyperakusi samt en kontrollgrupp om 13 pojkar. Författarna mätte MOC-reflexen ipsilateralt på frekvenser mellan 500-8000 Hz medelst TEOAE där reflexen aktiveras med kontralateralt brus. Signifikant korrelation uppmättes i autismgruppernas MOC-svar och deras grad av hyperakusi jämfört med kontrollgruppen, där autismgruppen med svår hyperakusi uppvisade omkring dubbelt så starka reflexsvar över alla frekvensband som kontrollgruppen och gruppen utan svår hyperakusi (se Tabell 8, studie 10). Författarna diskuterar brister i sin egen uppskattning av barnens hyperakusi, men föreslår likväl att hyperakusi kan vara separerat från autism.

Wong och Wong (1991) jämförde ABR-svar mellan 38 barn med autism, 19 barn med förståndsnedläggning och en kontrollgrupp om 20 barn. Studiens syfte var att utröna huruvida hjärnstamsabnormaliteter relaterar till autism eller utvecklingsstörning med större studiegrupper än tidigare liknande forskning har begagnat sig av. Resultaten analyserades med hänsyn till korrelation till ålder, kön, antal deltagare per grupp och autismgrad, där endast autismgrad resulterade i en signifikant skillnad. Studiegruppen uppvisade signifikant

längre AL på våg V samt förlängda IPL våg I-III, III-V och I-V jämfört med kontrollgruppen. Studieggruppen med förståndsnedsetta barn uppvisade endast förlängda IPL mellan våg I-V jämfört med kontrollgruppen (se Tabell 7, studie 11). Författarna diskuterar svårigheten i att separera autism från komorbid förståndsnedsetning och spekulerar i att förlängda latenser i viss mån kan förklara autismsymptom, försenad språkutveckling samt hyperakusi hos personer med autism.

7. Diskussion

7.1. Metoddiskussion

7.1.1 Val av databaser

Val av databaserna Pubmed och Cinahl baserades på Wong och Hicksons (2012) rekommendationer på lämpliga databaser inom hörselvetenskap. I föreliggande studie ansågs databasen PsycINFO särskilt lämplig med tanke på att den undersökta gruppen har en psykiatrisk diagnos.

7.1.2 Operationalisering av inklusions- och exklusionskriterierna

Under det första skeendet av grovsällningen reviderades dåvarande inklusions- och exklusionskriterier för att få fram ett mer riktat studieresultat. Till att börja med exkluderades studier vars syfte enbart handlade om att undersöka prevalensen av hyperakusi hos personer med autism, då dessa inte gav svar på forskningsfrågan. Vidare valde författarna att enbart inkludera artiklar vars studieupplägg på något sätt behandlade hyperakusi hos personer med autism. Resultatet av den första grovsällningen visade på en stor bredd av studier som testade allt ifrån taluppfattningsförmåga till spatial perception. Många av dessa artiklar valdes bort då den använda interventionen, eller resultatdiskussionen, inte relaterade direkt till hyperakusi hos personer med autism. I ett större arbete hade även studier som på ett mer allmänt sätt testade för perceptuella abnormaliteter i hörselsystemet hos personer med autism varit intressanta att ta i beaktande.

Vidare valde författarna att helt bortse från studier som tog upp behandling av hyperakusi, med motiveringen att olika behandlingsmetoder endast indikerar hur patienterna hanterar den kraftiga reaktionen på dessa ljudintryck. Även om patienten, efter att ha genomgått en behandling för ljudkänslighet, har slutat reagera lika starkt negativt på ljudstimuli är det svårt att fastställa om detta beror på att man lyckats komma åt källan till problematiken, eller enbart lärt patienten att bättre hantera dessa sinnesintryck. En annan viktig bidragande orsak till att författarna övergav studier om behandling av hyperakusi var att merparten av dessa bedömdes ha en låg evidensgrad. Vidare var ett flertal fallstudier vilket skulle ha gjort det svårt att jämföra dem på ett konstruktivt sätt med det stora antalet kliniska studier som författarna hade fått fram, där man hade använt sig av objektiva mätmetoder och kontrollgrupper.

Ett annat exklusionskriterium som tillkom efter den första artikelsällningen gällde studier där interventionen främst behandlar andra modaliteter än ljudrelaterade sådana. Anledningen till

denna exkludering var att författarna ville utesluta att icke ljudbaserade interventioner påverkade resultatet i dessa studier. Studier på andra än normalhörande valdes bort eftersom det är allmänt känt att det finns tydliga samband mellan en sensorineural hörselnedsättning och hörstyrkebaserad hyperakusi (Tyler et al. 2014). Således är det svårt att veta säkert om förekomsten av hyperakusi hos den testade autismgruppen beror på egenskaper relaterade till autismdiagnosen eller enbart på en eventuell sensorisk hörselnedsättning.

Författarna övervägde under grovsällningen att införa en åldersavgränsning på testdeltagarna. Det visade sig dock svårt att finna studier som hade ett likartat åldersspann på studiedeltagarna att jämföra med. I ett flertal av studierna förekom exempelvis både barn och vuxna. Ett exklusionskriterium för barn under två år kunde däremot ha varit en lämplig åldersavgränsning, då hörselbanorna i hjärnstammen inte är fullt utvecklade före denna ålder (Rosenhall et al. 2003).

Vidare övervägdes även att exkludera studier äldre än 10-15 år som ett effektivt sätt att minska mängden material att bearbeta. Författarna valde ändå i slutändan att inte införa någon tidsavgränsning, då det är omotiverat att välja bort äldre studier av hög kvalitet enbart på grund av ålder. Vidare visade sig majoriteten av de insamlade experimentella studierna använda sig av standardiserade och kliniskt väl beprövade mätinstrument såsom ABR, TEOAE, DPOAE eller tonaudiometri. Den tekniska utveckling dessa instrument har genomgått de senaste decennierna bedömdes inte heller signifikant påverka överförbarheten. Trots en ständig utveckling av nya och bättre fungerande mätinstrument, har tillvägagångssätt och hur resultaten tolkas trots allt inte förändrats på ett betydande sätt under årens lopp.

7.1.3 Artikelgranskning

Åtta artiklar bedömdes som ej relevanta, 11 artiklar bedömdes ha låg evidensgrad och en artikel låg kvalitet. Anledningen till att studier exkluderades var bland annat att användning av en unik intervention eller mätmetod, vilket försämrade överförbarheten (Visser et al. 2013), samt att kontrollgruppen var dåligt matchad, eller helt saknades, vilket sänkte reliabiliteten (Dunlop, Enticott, & Rajan, 2016; Gomes, Rotta, Pedroso, Sleifer, & Danesi, 2004; Lukose, Brown, Barber, & Kulesza, 2013). En studies testgruppen var uppseendeväckande homogen med hänsyn till den heterogenitet som råder inom autismpopulationen (Dunlop, Enticott, & Rajan, 2016). En annan studie hade ett lågt deltagarantal med hänsyn till den stora åldersspridningen inom gruppen samt, dessutom, en tydlig skillnad i resultat beroende av ålder (Tecchio et al., 2003). Studien av Lucker (2013) exkluderades på grund av att studiekvaliteten bedömdes vara låg. Detta då den tillämpade metodiken ansågs okonventionell och närmast etiskt tvivelaktig i sitt genomförande. Att författaren konkluderar studien med att rekommendera en behandlingsform han själv är utbildad och yrkesverksam terapeut inom, och dessutom hänvisar till flera privata kliniker som praktiserar metoden, ökar även risken för bias.

Vidare visade sig ett flertal artiklar, efter en djupare granskning, ej uppfylla inklusions- eller exklusionskriterierna (Brandwein et al., 2015; Møller, Kern & Grannemann, 2005; Orekhova, Stroganova, Prokofyev, Nygren, Gillberg & Elam, 2008; Ornitz, Lane, Sugiyama, de Traversay, 1993; Osman 2016; Thabet, Abdel Khalek, Zaghoul, 2013; Tharpe, Bess, Sladen, Schissel, Couch & Schery, 2006).

7.2. Resultatdiskussion

7.2.1 Olika sätt att fastställa om normalhörande föreligger

Ansatsen med denna studie var att utesluta hörselnedsättning, och därmed eventuell cochleär recruitment, som confounding factor. Trots att samtliga inkluderade artiklar rapporterar normal hörsel hos sina studiedeltagare finns skillnader studierna emellan hur detta har fastställts. Matsuzaki et al. (2014) och Khalfa et al. (2001) uppger sig ej ha funnit dokumenterad hörselnedsättning i studiedeltagarnas journalanteckningar eller rapporterad hörselnedsättning från vårdnadshavare. Lepistö et al. (2005) redovisar ej hur studiedeltagarnas hörsel har fastställts. Wong och Wong (1991) fastställer detta medelst ABR med screeningnivå 30 dB nHL på våg V; Dabbous (2012) och Rosenthal et al. (2003) använder screeningnivå 20 dB nHL. I övriga studier gjordes fullständig tonaudiometri eller audiometrisk hörtröskelscreening (samt eventuellt kompletterande mellanörekontroller), dock med varierande screeningnivåer mellan 15-20 dB HL. Fujikawa-Brooks et al. (2010) redovisar ej den använda screeningnivån. Kaf och Danesh (2013) har dessutom endast screenat frekvenser mellan 500-4000 Hz, men redovisar DPOAE upp till 8000 Hz. Det kan alltså inte uteslutas att orapporterad hörselnedsättning föreligger i vissa av studierna, som i någon mån kan förklara de uppmätta resultaten.

7.2.2 Testdeltagare och kontrollgrupper

Ett övergripande tema i de inkluderade artiklarna är de relativt små studiegrupperna. Med undantag av Gravel et al. (2006), Rosenhall et al. (2003) samt Wong och Wong (1991) har samtliga studier färre än 30 deltagare i studiegruppen, vilket problematiserar överförbarheten. Skillnader studierna emellan förekommer angående hur väl man matchat studie- och kontrollgrupp. Wilson et al. (2017), Rosenhall et al. (2003) samt Wong och Wong (1991) har ej matchat antalet kontroldeltagare med antalet studiedeltagare; Rosenhall et al. (2003) har ej heller könsmatchat sina grupper; Fujikawa-Brooks et al. (2010) samt Gravel et al. (2006) redovisar ej om grupperna är könsmatchade. Gravel et al. (2006) samt Gomot et al. (2002) rapporterar att inga deltagare i varken studie- eller kontrollgruppen led av några kända sjukdomar eller brukade medicin som skulle kunna påverka resultatet. Dabbous (2012) samt Fujikawa-Brooks et al. (2010) rapporterar sina kontrollgrupper som fria från kända sjukdomar och mediciner, men i övriga studier framgår ej om detta har tagits i beaktande eller ej. Även skillnader i autismgrad och eventuell komorbid utvecklingsstörning inom studiegruppen skulle kunna resultera i heterogenitet i den studerade gruppen, i de studier där detta inte redovisas och tas med i den statistiska beräkningen.

Samtliga inkluderade artiklar behandlar i huvudsak barn. Trots detta är åldersspannet stort (1,5-21 år). Rosenhall et al. (2003) har det största åldersspannet (4-21 år) inom en individuell studie. Även om cochlean är färdigväxt redan vid födseln är det känt att nervbanor och hjärnan utvecklas med åldern, och därmed även ljudprocesseringen (Møller, 2006). Kaf & Danesh (2013) diskuterar åldersaspekten som en möjlig inverkan och delar därför upp sin studiegrupp i yngre (6-9 år) och äldre (10-16 år) barn. Rosenhall et al. (2003) diskuterar förlängda absoluta våglängder som en funktion av ofullständig myelinisering i nervsystemet, vilket förbättras med stigande ålder med start i femårsåldern och fortsätter upp i vuxen ålder. Även i de studier där resultaten har analyserats som en funktion av ålder kan

inte det stora åldersspannet, och den omfattande mognadsprocess som hörselsystemet genomgår under detta spann, räknas bort som en möjlig confounding factor för resultaten.

Wilson et al. (2017), Matsuzaki et al. (2014) samt Kaf och Danesh (2013) inkluderar enbart pojkar i sina studier, antingen med motiveringen att utesluta kön som en möjlig confounding factor eller med att autism är upp till fyra gånger så vanligt hos pojkar som hos flickor. Även om det är allmänt vedertagen praxis att könsmatcha studie- och kontrollgrupper kan bruket att systematiskt undvika forskning på flickor och kvinnor på grund av att dessa anses mindre representativa ifrågasättas. Vidare studeras flickors autismsymptom, som ofta skiljer sig från pojkars, i betydligt lägre grad (SBU, 2013). Det vore därför önskvärt att inkludera fler flickor med autism i forskningssammanhang.

7.2.3 Bristande samstämmighet

På grund av den stora spridningen i mätmetoder i de inkluderade artiklarna är det inte möjligt att dra konkreta slutsatser av de sammanvägda resultaten, i synnerhet med tanke på studiegruppernas storlek och heterogenitet samt risken för confounding factors. Dock finns en samstämmighet i samtliga ABR-studier om förlängda absoluta latenser hos personer med autism, särskilt på våg V (Dabbous, 2012; Fujikawa-Brooks et al, 2010; Rosenhall et al., 2003; Wong et al., 1991). Gravel et al. (2006) sticker ut som den studie som ej kunde uppvisa några signifikanta skillnader i mätresultat mellan studie- och kontrollgrupp (se tabell 6). Bland de inkluderade artiklarna är denna den studie som mest rigoröst har kontrollerat studiegruppens hörtrösklar.

7.2.4 Förekomst av hyperakusi i testgrupperna

Samtliga inkluderade artiklar indexeras i sina respektive databaser med "*hyperacusis*" eller motsvarande, uttrycker en ambition att finna orsakssamband mellan hörselsystemsabnormaliteter och hyperakusi, och/eller diskuterar sina resultat i förhållande till hyperakusi hos sin studiegrupp. Detta till trots har endast Wilson et al. (2017) och Matsuzaki et al. (2014) kontrollerat om studiedeltagarna upplever hyperakusi. En förklaring till detta kan vara att flertalet studier har undersökt mycket små barn, där uppskattning av hyperakusi kan vara särskilt problematisk. Det bör dock hållas i åtanke att hyperakusi inte med nödvändighet uppträder hos alla med autism, och att även när abnormal ljudprocessering föreligger kan det hos vissa komma till uttryck som *hyporeaktivitet* snarare än *hyperreaktivitet* (Beers et al., 2014; Gomes et al., 2004). Det kan därför inte uteslutas att heterogenitet i studiegruppernas ljudprocessering har verkat som en confounding factor i studierna. Intressant i sammanhanget är att Matsuzaki et al. (2014) kunde uppmäta signifikanta skillnader i ljudprocessering hos autistiska pojkar med hyperakusi jämfört med autistiska pojkar utan hyperakusi. Då denna studie är den enda av de inkluderade studierna som gör denna uppdelning är det inte möjligt att dra konkreta slutsatser från detta resultat, men det är likväl en indikator på den heterogenitet som finns i autismpopulationen.

8. Slutsatser

Åtskilliga studier har gjorts för att undersöka prevalensen av hörselnedsättning hos personer med autism, prevalensen av hyperakusi hos denna grupp samt orsakerna till detta, med motstridiga resultat (Beers et al., 2014; Gomes et al., 2004). Denna motstridighet har tillskrivits svårighet att utföra sedvanliga behavioristiska hörselmätningar på personer med autism. Även oprecisa mätmetoder och metodologiska skillnader i testförfarande nämns som möjliga orsaker. Vidare kan även heterogenitet i autismpopulationen, samt confounding factors såsom medicinering, komorbid psykisk sjukdom, hörsel- eller utvecklingsstörning spela in (ibid). Ett ökat fokus på objektiva mätmetoder såsom ABR har föreslagits för att generera säkrare resultat (Beers et al., 2014; Rosenblum, Arick, Krug, Pelson, Stubbs & Young, 1980; Taylor et al., 1982). Det har föreslagits att, allteftersom instrument såsom EEG och MEG förfinas, fler studier bör göras som undersöker den centrala ljudprocesseringen hos personer med autism för att utröna eventuell central patologi (Gomes et al., 2004).

Förhoppningen inför denna studie var att, genom att fokusera enbart på studier som undersöker möjliga fysiologiska orsaker till hyperakusi hos studiegruppen, förekomsten av confounding factors såsom hörselnedsättning och andra komorbida sjukdomar skulle minska. Detta har inte införlivats, och det har inte varit möjligt att tydligt särskilja resultat kopplade till hyperakusi från andra möjliga inverkande faktorer. Denna studie bekräftar dock tidigare motsägande resultat. En slutsats, såväl som avslutande uppmaning, är att forskare som ämnar undersöka och koppla sina resultat till hyperakusi specifikt bör ta i beaktande om hyperakusi förekommer i den egna studiegruppen eller ej.

9. Referensförteckning

- Almqvist, B. (1996). *Metodbok i praktisk hörselmätning*. (2. uppl. ed.). Bromma: Tegnér.
- Andersson, G., Baguley, D., McKenna, L., McFerran, D. (2013). *Tinnitus: A multidisciplinary approach*. London: Whurr Publishers Ltd.
- Beers, A. N., McBoyle, M., Kakande, E., Dar Santos, R. C., & Kozak, F. K. (2014). Autism and peripheral hearing loss: a systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(1), 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.10.063>
- De Boer, J., Thornton, A. R. D., & Krumbholz, K. (2012). What is the role of the medial olivocochlear system in speech-in-noise processing? *Journal of Neurophysiology*, 107(5), 1301–1312. <http://doi.org/10.1152/jn.00222.2011>
- Boutros, N., Lajiness-O'Neill, R., Zillgitt, A., Richard, A. & Bowyer, S. (2015). EEG changes associated with autistic spectrum disorders. *Neuropsychiatric Electrophysiology*, 1:3. <https://doi.org/10.1186/s40810-014-0001-5>
- Brandwein, A., Foxe, J., Butler, J., Frey, H.-P., Bates, J., Shulman, L., & Molholm, S. (2015). Neurophysiological Indices of Atypical Auditory Processing and Multisensory Integration are Associated with Symptom Severity in Autism. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 45(1), 230–244. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2212-9>
- Bruxner, G. (2016). 'Mastication rage': a review of misophonia – an under-recognised symptom of psychiatric relevance? *Australasian Psychiatry*, 24(2), 195–197. <https://doi.org/10.1177/1039856215613010>
- Burkard, R., Don, M. (2015). Introduction to Auditory Evoked Potentials. In B. Katz, J. (Ed.), *Handbook of Clinical Audiology* (pp 187-206). Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
- Chien, YL., Hsieh, M.H. & Gau, S.SF. (2017). Mismatch Negativity and P3a in Adolescents and Young Adults with Autism Spectrum Disorders: Behavioral Correlates and Clinical Implications. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48(5), 1684-1697. <https://doi-org.db.ub.oru.se/10.1007/s10803-017-3426-4>
- Dabbous, A. O. (2012). Characteristics of auditory brainstem response latencies in children with autism spectrum disorders. *Audiological Medicine*, 10(3), 122–131. <https://doi.org/10.3109/1651386X.2012.708986>
- Dunlop, W. A., Enticott, P. G., & Rajan, R. (2016). Speech discrimination difficulties in high-functioning autism spectrum disorder are likely independent of auditory hypersensitivity. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10.
- Dupuis, D. L., Lerman, D. C., Tsami, L., & Shireman, M. L. (2015). Reduction of aggression evoked by sounds using noncontingent reinforcement and time-out. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 48(3), 669–674. <https://doi.org/10.1002/jaba.220>

- Edelstein, M., Brang, D., Rouw, R., & Ramachandran, V. S. (2013). Misophonia: physiological investigations and case descriptions. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00296>
- Erik, K., Louis, S. T., Lauren, M. D., Lauren C., & Frey, M. D. (Ed.) (2016). *Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants*. Chicago: American Epilepsy Society.
- Feeney, M. P., Schairer, K. S. (2015). *Acoustic Stapedius Reflex Measurements* In B. Katz, J. (Ed.), *Handbook of Clinical Audiology* (pp 165- 186). Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
- Fujikawa-Brooks, S., Isenberg, A.L., Osann, K., Spence, M.A., & Gage, N.M. (2010). The effect of rate stress on the auditory brainstem response in autism: a preliminary report. *International Journal of Audiology*, 49(2), 129–140. <https://doi.org/10.3109/14992020903289790>
- Gomes, E., Rotta, N. T., Pedroso, F. S., Sleifer, P., & Danesi, M. C. (2004). Auditory hypersensitivity in children and teenagers with autistic spectrum disorder. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 62(3B), 797–801. <https://doi.org/S0004-282X2004000500011>
- Gomot, M., Giard, M.-H., Adrien, J.-L., Barthelemy, C., & Bruneau, N. (2002). Hypersensitivity to acoustic change in children with autism: Electrophysiological evidence of left frontal cortex dysfunctioning. *Psychophysiology*, 39(5), 577–584. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3950577>
- Gravel, J. S., Dunn, M., Lee, W. W., & Ellis, M. A. (2006). Peripheral audition of children on the autistic spectrum. *Ear and Hearing*, 27(3), 299–312. <https://doi.org/10.1097/01.aud.0000215979.65645.22>
- Hood, L. (2015), *Auditory Brainstem Response: Estimation of Hearing Sensitivity*. In B. Katz, J. (Ed.), *Handbook of Clinical Audiology* (pp. 249-266). Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
- Hunter, L. L., Sanford, C. A. (2015). *Tympanometry and Wideband Acoustic Immitance*. In B. Katz, J. (Ed.), *Handbook of Clinical Audiology* (pp 137-165). Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
- Idring, S., Lundberg, M., Sturm, H. Dalman, C., Gumpert, C., Rai, D., . . . Magnusson, C. (2015). Changes in Prevalence of Autism Spectrum Disorders in 2001–2011: Findings from the Stockholm Youth Cohort. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(6), 1766–1773. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2336-y>
- Jastreboff, M., Jastreboff, P. (2001) Hyperacusis. Hämtad från <https://www.audiologyonline.com/articles/hyperacusis-1223>, 2018-02-20
- Jüris, L., Andersson, G., Larsen, H. C., & Ekselius, L. (2014). Cognitive behaviour therapy for hyperacusis: A randomized controlled trial. *Behaviour Research and Therapy*, 54, 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.01.001>

- Kaf, W. A., & Danesh, A. A. (2013). Distortion-product otoacoustic emissions and contralateral suppression findings in children with Asperger's Syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 77(6), 947–954. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.03.014>
- Katz, Chasin, English, Hood, Tillery, Katz, Jack, . . . Tillery, Kim L. (2015). *Handbook of Clinical Audiology* (7. uppl.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
- Khalifa, S., Bruneau, N., Rogé, B., Georgieff, N., Veuillet, E., Adrien, J.-L., . . . Collet, L. (2001). Peripheral auditory asymmetry in infantile autism. *European Journal of Neuroscience*, 13(3), 628–632. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2001.01423.x>
- Kumar, S., Tansley-Hancock, O., Sedley, W., Winston, J. S., Callaghan, M. F., Allen, M., . . . Griffiths, T. D. (2017). The Brain Basis for Misophonia. *Current Biology*, 27(4), 527–533. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.12.048>
- Leekam, S. R., Nieto, C., Libby, S. J., Wing, L., & Gould, J. (2007). Describing the Sensory Abnormalities of Children and Adults with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(5), 894–910. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0218-7>
- Lepistö, T., Kujala, T., Vanhala, R., Alku, P., Huotilainen, M., & Näätänen, R. (2005). The discrimination of and orienting to speech and non-speech sounds in children with autism. *Brain Research*, 1066(1–2), 147–157. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.10.052>
- Lucker, J. R. (2013). Auditory Hypersensitivity in Children With Autism Spectrum Disorders. *Focus on Autism & Other Developmental Disabilities*, 28(3), 184–191. <https://doi.org/10.1177/1088357613475810>
- Lukose, R., Brown, K., Barber, C. M., & Kulesza, R. J. J. (2013). Quantification of the stapedal reflex reveals delayed responses in autism. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 6(5), 344–353. <https://doi.org/10.1002/aur.1297>
- Lundström, S., Reichenberg, A., Anckarsäter, H., Lichtenstein, P. & Gillberg, C. (2015). Autism phenotype versus registered diagnosis in Swedish children: prevalence trends over 10 years in general population samples. *BMJ*, 350:h1961. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1961>
- Matsuzaki, J., Kagitani-Shimono, K., Sugata, H., Hirata, M., Hanaie, R., Nagatani, F., . . . Taniike, M. (2014). Progressively increased M50 responses to repeated sounds in autism spectrum disorder with auditory hypersensitivity: A magnetoencephalographic study. *PLoS ONE*, 9(7).
- Musiek, F., Gonzalez, J., Baran, J. (2015), *Auditory Brainstem Response: Differential Diagnosis*. In B. Katz, J. (Ed.), *Handbook of Clinical Audiology* (pp. 231-248). Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
- Møller, A. (2006). *Hearing: Anatomy, Physiology, and Disorders of the Auditory System*. Burlington: Elsevier Inc.

- Møller, A. R., Kern, J. K., & Grannemann, B. (2005). Are the non-classical auditory pathways involved in autism and PDD? *Neurological Research*, 27(6), 625–629. <https://doi.org/10.1179/016164105X25117>
- Orekhova, E. V., Stroganova, T. A., Prokofyev, A. O., Nygren, G., Gillberg, C., & Elam, M. (2008). Sensory gating in young children with autism: relation to age, IQ, and EEG gamma oscillations. *Neuroscience Letters*, 434(2), 218–223. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.01.066>
- Ornitz, E. M., Lane, S. J., Sugiyama, T., & de Traversay, J. (1993). Startle modulation studies in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 23(4), 619–637. <https://doi.org/10.1007/BF01046105>
- Osman Dabbous, A. (2016). Cochlear microphonics recording during ABR threshold testing in children. *Hearing, Balance & Communication*, 14(4), 163–182. <https://doi.org/10.1080/21695717.2016.1237414>
- Pienkowski, M., Tyler, R. S., Roncancio, E. R., Jun, H. J., Brozoski, T., Dauman, N., ... Moore, B. C. J. (2014). A review of hyperacusis and future directions: part II. Measurement, mechanisms, and treatment. *American Journal of Audiology*, 23(4), 420–436. https://doi.org/10.1044/2014_AJA-13-0037
- Plack, C. (2014). *The Sense of Hearing*. (2. uppl.). New York: Psychology Press.
- Prieve, B., Fitzgerald, T. (2015) Otoacoustic Emissions. In B. Katz, J. (Ed.), *Handbook of Clinical Audiology* (pp 357-379). Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
- Rafal, Z. (2013). Conductive hearing loss in children with autism. *European Journal of Pediatrics*, 172(8), 1007–1010. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-1980-0>
- Reichenberg, L. W. (2013). *DSM-5 Essentials: The Savvy Clinician's Guide to the Changes in Criteria*. New York: John Wiley & Sons, Incorporated.
- Rimland, B., & Edelson, S. M. (1995). Brief report: A pilot study of auditory integration training in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 25(1), 61–70. <https://doi.org/10.1007/BF02178168>
- Robertson, E. & Baron-Cohen, S. (2017). Sensory perception in autism. *Nature Reviews Neuroscience*, 18, pages 671–684. doi:10.1038/nrn.2017.112
- Rosenblum, S. M., Arick, J. R., Krug, D. A., Stubbs, E. G., Young, N. B., & Pelson, R. O. (1980). Auditory brainstem evoked responses in autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 10(2), 215–225. <https://doi.org/10.1007/BF02408472>
- Rosenhall, U., Nordin, V., Brantberg, K., & Gillberg, C. (2003). Autism and auditory brain stem responses. *Ear & Hearing* (01960202), 24(3), 206–214.
- Rosenhall, U., Nordin, V., Sandström, M., Ahlsén, G., & Gillberg, C. (1999). Autism and hearing loss. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29(5), 349–357. <https://doi.org/10.1023/A:1023022709710>

Schröder, A. E., Vulink, N. C., van Loon, A. J., & Denys, D. A. (2017). Cognitive behavioral therapy is effective in misophonia: An open trial. *Journal of Affective Disorders*, 217, 289–294. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.017>

Singh, S. (2014). Magnetoencephalography: Basic principles. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 17(Suppl 1): S107–S112. doi: 10.4103/0972-2327.128676

Stiegler L, & Davis R. (2010). Understanding sound sensitivity in individuals with autism spectrum disorders. *Focus on Autism & Other Developmental Disabilities*, 25(2), 67–75. <https://doi.org/10.1177/1088357610364530>

Statens beredning för medicinsk utvärdering. (SBU) (2014). *Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok*. (2. uppl.). Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU).

Statens beredning för medicinsk utvärdering. (SBU) (2013). *Autismspektrumtillstånd. Diagnostik och insatser, vårdens organisation och patientens delaktighet: En systematisk litteraturoversikt*. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU).

Szymanski, C., Brice, P., Lam, K., & Hotto, S. (2012). Deaf Children with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 42(10), 2027–2037. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1452-9>

Tas, A., Yagiz, R., Tas, M., Esme, M., Uzun, C., & Karasalihoglu, AR. (2007). Evaluation of hearing in children with autism by using TEOAE and ABR. *Autism: The International Journal of Research & Practice*, 11(1), 73–79.

Taylor, M. J., Rosenblatt, B., & Linschoten, L. (1982). Auditory Brainstem Response Abnormalities in Autistic Children. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 9(4), 429–433. <https://doi.org/10.1017/S0317167100044346>

Thabet, E., Abdel Khalek, A., Zaghloul, H. (2013). Superior semicircular canal dehiscence syndrome as assessed by oVEMP and temporal bone computed tomography imaging. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 269:1545–1549 doi: 10.1007/s00405-011-1893-3

Tharpe, A. M., Bess, F. H., Sladen, D. P., Schissel, H., Couch, S., & Schery, T. (2006). Auditory characteristics of children with autism. *Ear and Hearing*, 27(4), 430–441. <https://doi.org/10.1097/01.aud.0000224981.60575.d8>

Tecchio, F., Benassi, F., Zappasodi, F., Gialloreti, L. E., Palermo, M., Seri, S., & Rossini, P. M. (2003). Auditory sensory processing in autism: a magnetoencephalographic study. *Biological Psychiatry*, 54(6), 647–654.

Tyler, R. S., Pienkowski, M., Roncancio, E. R., Jun, H. J., Brozoski, T., Dauman, N., ... Moore, B. C. J. (2014). A review of hyperacusis and future directions: part I. Definitions and manifestations. *American Journal of Audiology*, 23(4), 402–419. https://doi.org/10.1044/2014_AJA-14-0010

Vlaskamp, V., Oranje, B., Falcher Madsen, G., Møllegaard Jepsen, J., Durston, S., Cantio, C., ... Bilenberg, N. (2017). Auditory Processing in Autism Spectrum Disorder: Mismatch Negativity Deficits. *Autism Research*, 10, 1857–1865. doi: 10.1002/aur.1821

Wang, J., Barstein, J., Ethridge, L., Mosconi, M., Takarae, Y., & Sweeney, J. (2013). Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 5(1), 24. doi: 10.1186/1866-1955-5-24

Wilson, U. S., Sadler, K. M., Hancock, K. E., Guinan, J. J. J., & Lichtenhan, J. T. (2017). Efferent inhibition strength is a physiological correlate of hyperacusis in children with autism spectrum disorder. *Journal of Neurophysiology*, 118(2), 1164–1172. <https://doi.org/10.1152/jn.00142.2017>

Visser, E., Zwiers, M. P., Kan, C. C., Hoekstra, L., van Opstal, A. J., & Buitelaar, J. K. (2013). Atypical vertical sound localization and sound-onset sensitivity in people with autism spectrum disorders. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 38(6), 398–406. <https://doi.org/10.1503/jpn.120177>

Wong, L., & Hickson, L. (2012). *Evidence-based practice in audiology*. In B. Wong, L. & Hickson, L. (Ed.), *Evidence-based practice in audiology*. (pp. 3-22) San Diego: Plural Publishing.

Wong, V., & Wong, S. N. (1991). Brainstem Auditory Evoked Potential Study in Children with Autistic Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 21(3), 329–340.

World Health Organization. (1992). *ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Albany: World Health Organization.

Zaugg, T. L., Thielman, E. J., Griest, S., & Henry, J. A. (2016). Subjective Reports of Trouble Tolerating Sound in Daily Life versus Loudness Discomfort Levels. *American Journal of Audiology*, 25(4), 359–363. https://doi.org/10.1044/2016_AJA-15-0034

10. Bilaga 1. Sökdokumentation.

Databas: Pubmed Leverantör: Medline Datum för sökning: 20180222	
<u>Avgränsningar:</u> [english, swedish, norwegian, danish]	
1. Population: Autism (((autistic spectrum disorder[MeSH Terms]) OR autistic disorder[MeSH Terms])) OR "Pervasive developmental disorder, unspecified" OR "asperger's syndrome" OR "childhood autism" OR "Other pervasive developmental disorders" OR "atypical autism" OR "Other childhood disintegrative disorder")	Antal träffar 26 861
2. Population: Hyperakusi (((((((misophonia) OR phonophobia) OR sound sensitivity)) OR ((hyperacusis[MeSH Terms]) OR hyperacusis)))) OR "auditory hypersensitivity"	8 579
3. Population: Behandlingsmetoder ((((Behavior Therapy[MeSH Terms]) OR "cognitive therapy"[MeSH Terms] OR Desensitization, Psychologic[MeSH Terms] OR Applied Behavior Analysis[MeSH Terms] OR "intensive behavioral therapy")) OR "pivotal response treatment" OR "Emotion Focused Therapy" OR "Systematic Desensitization Therapy" OR "Aversion Therapy" OR "Exposure Therapy" OR "Reality Therapy"	60 885
4. Population: Mätmetoder av det perifera hörselsystemet ((((((((otoacoustic emission, spontaneous[MeSH Terms]) OR tympanometry[MeSH Terms]) OR acoustic reflex[MeSH Terms]) OR distortion product otoacoustic emissions) OR transient evoked otoacoustic emissions) OR audiometry, pure tone[MeSH Terms] OR audiometry, impedance[MeSH Terms]) OR detection, loudness recruitment[MeSH Terms]) OR loudness discomfort level)	13 421
5. Population: Hjärna, hjärnstamsaudiometri, hörselbanorna, ljudperception (("Electroencephalography"[Mesh] OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR "Spectroscopy, Near-Infrared"[Mesh] OR "event related optical signal" OR "functional magnetic resonance imaging" OR "Positron Emission Tomography Computed Tomography"[Mesh] OR "magnetic resonance imaging"[Mesh] OR "Positron Emission Tomography Computed Tomography"[Mesh] OR "Magnetoencephalography"[Mesh] OR "Single Photon Emission Computed Tomography Computed Tomography"[Mesh] OR "Tomography, Emission-Computed, Single-Photon"[Mesh])) OR "Brain Mapping"[Mesh] OR "auditory threshold"[MeSH Terms] OR "Auditory Pathways"[Mesh] OR "medial olivocochlear system" OR "auditory threshold"[MeSH Terms] OR "auditory perception"[MeSH Terms])) OR "auditory filtering" OR "contralateral suppression" OR "medial olivocochlear system" OR "Cochlear Nucleus"[Mesh] OR "cochlear nucleus" OR "cochlear nerve" OR "Efferent Pathways"[Mesh] OR "Efferent Pathways" OR "efferent activity" OR "auditory brain stem response"[MeSH Terms] OR "auditory brain stem response" OR "auditory brain stem evoked response"[MeSH Terms] OR "Auditory Steady State Response" OR ("brain stem"[MeSH Terms] OR "lateralization" OR "auditory filtering" OR "Auditory Perceptual Disorders"[Mesh] OR "Neuropsychological Tests"[Mesh] OR "Auditory Perceptual Disorders" OR "skin conductance response" OR "Galvanic Skin Response"[Mesh] OR "Limbic System"[Mesh] OR "Autonomic Nervous System"[Mesh] OR "Central Nervous System"[Mesh]	1 639 362

Population: 1 AND 2	33
Population: 2 AND 3	44
Population: 1 AND 4	30
Population: 1 AND 2 AND 5	22

Databas: Cinahl	
Leverantör: EBSCO	
Datum för sökning: 20180222	
*Avgränsningar: peer review, [english, swedish, norwegian, danish]	
1. Population: Autism (MH autistic disorder OR "autistic disorder" OR "autism spectrum disorder" OR "asperger* syndrome" OR "autism")	<u>Antal träffar *</u> 18 072
2. Population: Hyperacusis (MH hyperacusis) OR "phonophobia" OR "auditory hypersensitivity" OR "misophonia" OR "sound sensitivity" OR "hyperacusis"	468
3. Population: Behandlingsmetoder (MH "Behavior therapy") OR "desensitizing" OR (MH "Desensitization, Psychologic") OR (MH "Cognitive Therapy") OR (MH "Applied Behavior Analysis") OR "intensive behavioral therapy" OR "pivotal response treatment" OR "Emotion Focused Therapy" OR "Aversion Therapy" OR "Exposure Therapy" OR (MH "Reality Therapy")	21 518
4. Population: Mätmetoder av det perifera hörselsystemet ((MH "Audiometry, Pure-Tone") OR (MH "Audiometry, Evoked Response") OR (MH "Audiometry") OR (MH "Acoustic Impedance Tests") OR audiometry OR tympanometry OR ("acoustic reflex" OR (MM "Reflex, Acoustic/AE/PF/PH/MT")) OR ((MM "Loudness Perception/EV/MT") OR "loudness discomfort level") OR ((MH "Otoacoustic Emissions, Evoked") OR (MH "Otoacoustic Emissions, Spontaneous")) OR "otoacoustic emissions") OR "distortion product otoacoustic emissions" OR "transient evoked otoacoustic emissions" OR "loudness recruitment"	7 906
5. Population: Hjärna, hjärnstamsaudiometri, hörselbanorna, ljudperception (MH "Evoked Potentials, Auditory, Brainstem") OR (MH "Evoked Potentials, Auditory") OR (MH "Auditory Steady-State Response") OR (MH "Audiometry, Evoked Response") OR "auditory brain stem response" OR "auditory brain stem evoked response" OR (MH "Magnetic Resonance Imaging") OR (MH "Electroencephalography") OR (MH "Electroneurodiagnostic Technologists") OR "magnetoencephalography" OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging" OR (MH "Spectroscopy, Near-Infrared") OR ("functional magnetic resonance imaging") OR ("Positron Emission Tomography Computed Tomography") OR (MH "Tomography, Emission-Computed, Single-Photon") "event related optical signal" OR (MH "Auditory Perception") OR (MH "Auditory Perceptual Disorders") OR (MH "Speech Perception") OR (MH "Spatial Perception") OR (MH "Auditory Threshold") OR (MH "Auditory Neuropathy") OR (MH "Auditory Diseases, Central") OR (MH "Pitch Perception") OR (MH "Auditory Cortex") OR (MH "Cochlear Nerve") OR (MH "Sound Localization") OR (MH "Brain Stem") OR "auditory threshold" OR "auditory brain stem response" OR "auditory cortex" OR "auditory pathways" OR "auditory perception" OR "auditory	148 009

brain stem evoked response" OR "neuroimaging" OR "brain mapping" OR (MH "Central Nervous System") OR (MH "Autonomic Nervous System") OR (MH "Limbic System") OR "skin conductance response" OR OR "Galvanic Skin Response" OR (MH "Auditory Perceptual Disorders") OR (MH "Neuropsychological Tests") OR "auditory filtering" OR "Efferent Pathways" OR "contralateral suppression"	
Population: 1 AND 2	15
Population: 2 AND 3	16
Population: 1 AND 4	32
Population: 1 AND 2 AND 5	9

Databas: PsycINFO Leverantör: EBSCO Datum för sökning: 20180222	
*Avgränsningar: peer reviewed, [english, swedish, norwegian, danish]	
1. Population: Autism	<u>Antal träffar*</u>
MA autistic disorder OR "autistic disorder" OR "autism spectrum disorder" OR "asperger* syndrome" OR "Other childhood disintegrative disorder") OR "Other pervasive developmental disorders") OR "atypical autism") OR "childhood autism")	20 515
2. Population: Hyperacusis	
MA hyperacusis OR hyperacusis OR misophonia OR "sound sensitivity" OR phonophobia OR "auditory hypersensitivity"	508
3. Behandlingsmetoder	
DE "Cognitive Therapy" OR DE "Cognitive Behavior Therapy" OR DE "Behavior Therapy" OR DE "Emotion Focused Therapy" OR DE "Aversion Therapy" OR DE "Systematic Desensitization Therapy" OR DE "Exposure Therapy" OR DE "Reality Therapy" OR "applied behavior analysis" OR "intensive behavior therapy" "pivotal response treatment" OR "desensitizing"	46 959
4. Population: Mätmetoder av det perifera hörselsystemet	
(MM "Audiometry" OR MM "Acoustic Reflex" OR MM "Loudness" OR MM "Loudness Perception") OR "otoacoustic emissions" OR "distortion product otoacoustic emissions" OR "transient evoked otoacoustic emissions" OR "pure tone audiometry" OR tympanometry OR "loudness discomfort level" OR "acoustic reflex" OR "audiometry" OR "impedance audiometry" OR DE "Loudness Perception"	5 987
5. Population: Hjärna, hjärnstamsaudiometri, hörselbanorna, ljudperception	
"auditory brain stem response" OR "auditory brain stem evoked response" OR MM "Auditory Evoked Potentials" OR "Auditory Steady-State Response" OR (DE "Magnetoencephalography" OR DE "Functional Magnetic Resonance Imaging" OR DE "Magnetic Resonance Imaging" OR DE "Limbic System" OR DE "Electroencephalography" OR DE "Acoustic Nerve") OR (DE "Single Photon Emission Computed Tomography" OR DE "Tomography" OR DE "Neuroimaging")	233 999

OR "Near-Infrared Spectroscopy" OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging" OR DE "Positron Emission Tomography" OR "event related optical signal" OR "auditory threshold" OR "auditory cortex" OR "auditory pathways" OR "auditory perception" OR MM "Brain Stem" OR MM "Acoustic Nerve" OR MM "Auditory Cortex" OR MM "Auditory Thresholds" OR MM "Auditory Neurons" OR MM "Auditory Masking" OR MM "Auditory Feedback" OR MM "Auditory Perception" OR MM "Auditory Localization" OR MM "Auditory Discrimination" OR DE "Auditory Acuity" OR MM "Neuropsychology" OR MM "Neuroimaging" OR "medial olivocochlear system" OR "contralateral suppression" OR "Cochlear Nucleus" OR DE "Acoustic Nerve" OR DE "Efferent Pathways" "efferent activity" OR "lateralization" OR "Auditory Perceptual Disorders" OR "Neuropsychological Tests" OR "skin conductance response" OR DE "Galvanic Skin Response" OR DE "Limbic System" DE "Autonomic Nervous System" DE "Central Nervous System"	
Population: 1 AND 2	11
Population: 2 AND 3	16
Population: 1 AND 4	22
Population: 1 AND 2 AND 5	7

11. Bilaga 2. Granskade artiklar och orsaker till exkludering.

Författare	Titel	Årtal	Orsak till exkludering
Bennetto, Keith, Allen, Luebke	<i>Children with autism spectrum disorder have reduced otoacoustic emissions at the 1 kHz mid-frequency region.</i>	2017	Låg evidensgrad
Brandwein, Foxe, Butler, Frey, Bates, Shulman, Molholm	<i>Neurophysiological Indices of Atypical Auditory Processing and Multisensory Integration are Associated with Symptom Severity in Autism</i>	2015	Ej relevant
Danesh, Kaf	<i>DPOAEs and contralateral acoustic stimulation and their link to sound hypersensitivity in children with autism.</i>	2012	Låg evidensgrad
Dunlop, Enticott, Rajan	<i>Speech discrimination difficulties in high-functioning autism spectrum disorder are likely independent of auditory hypersensitivity.</i>	2016	Ej relevant
Gomes, Rotta, Pedroso, Sleifer, Danesi	<i>Auditory hypersensitivity in children and teenagers with autistic spectrum disorder.</i>	2004	Låg evidensgrad
Gravel, Dunn, Lee, Ellis	<i>Peripheral audition of children on the autistic spectrum.</i>	2006	Ej relevant
Khalfa, Bruneau, Roge, Georgieff, VeUILlet, Adrien, Barthelemy, Collet	<i>Increased perception of loudness in autism.</i>	2004	Låg evidensgrad
Lawson, Aylward, White, Rees	<i>A striking reduction of simple loudness adaptation in autism.</i>	2015	Låg evidensgrad
Lucker	<i>Auditory Hypersensitivity in Children With Autism Spectrum Disorders.</i>	2013	Låg kvalitet
Lukose, Brown, Barber, Kulesza	<i>Quantification of the stapedial reflex reveals delayed responses in autism</i>	2013	Låg evidensgrad
Møller, Kern, Grannemann	<i>Are the non-classical auditory pathways involved in autism and PDD?</i>	2005	Ej relevant
Orekhova, Elena V.; Tsetlin, Marina M.; Butorina, Anna V.; Novikova, Svetlana I.; Gratchev, Vitaliy V.; Sokolov, Pavel A.; Elam, Mikael; Stroganova, Tatiana A.	<i>Auditory cortex responses to clicks and sensory modulation difficulties in children with autism spectrum disorders (ASD).</i>	2012	Låg evidensgrad
Orekhova, Stroganova, Prokofyev, Nygren, Gillberg, Elam	<i>Sensory gating in young children with autism: relation to age, IQ, and EEG gamma oscillations.</i>	2008	Ej relevant

Ornitz, Lane, Sugiyama, de Traversay	<i>Startle modulation studies in autism.</i>	1993	Ej relevant
Osman	<i>Cochlear microphonics recording during ABR threshold testing in children.</i>	2016	Ej relevant
Tecchio, Benassi, Zappasodi, Gialloreti, Palermo, Seri, Rossini	<i>Auditory sensory processing in autism: a magnetoencephalographic study</i>	2003	Låg evidensgrad
Thabet	<i>Ocular vestibular evoked myogenic potentials n10 response in autism spectrum disorders children with auditory hypersensitivity: an indicator of semicircular canal dehiscence.</i>	2014	Ej relevant
Thabet, Zaghloul	<i>Auditory profile and high resolution CT scan in autism spectrum disorders children with auditory hypersensitivity.</i>	2013	Ej relevant
Tharpe, Bess, Sladen, Schissel, Couch, Schery	<i>Auditory characteristics of children with autism.</i>	2006	Ej relevant
Visser, Zwiers, Kan, Hoekstra, van Opstal, Buitelaar	<i>Atypical vertical sound localization and sound-onset sensitivity in people with autism spectrum disorders.</i>	2013	Ej relevant