

10046

10062

# Autistiske menneskers smerte og berøringssensitivitet

Bacheloroppgave i Fysioterapiutdanningen Tunga NTNU

Veileder: Unsgaard-Tøndel, Monica

Januar 2022



10046

10062

# **Autistiske menneskers smerte og berøringssensitivitet**

Bacheloroppgave i Fysioterapiutdanningen Tunga NTNU  
Veileder: Unsgaard-Tøndel, Monica  
Januar 2022

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Fakultet for medisin og helsevitenskap  
Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap



Kunnskap for en bedre verden



## **Sammendrag**

Tittel: Autistiske menneskers smerte- og berøringssensitivitet.

Hensikt: Utforske kunnskapen som finnes om smerte- og berøringssensitivitet, forekomst og bakgrunns mekanismer, og drøfte fenomenets mulige betydning for klinisk fysioterapipraksis, slik at praksisen kan gjenspeile en mer individsentrert og skreddersydd behandlingsplan.

Metode: Litteraturstudie. Det ble utført litteratursøk i databasene: PubMed og Oria, det endelige søket ble gjennomført 10.11.2021 i begge databaser.

Resultat: Resultatene fra inkluderte studier viser at kunnskapen som finnes om autisters smerte- og berøringssensitivitet fortsatt er ufullstendig. Studiene hadde ulike resultater for mekanisk smerteterskel, lavere deteksjons terskel for mekanisk stimuli og lavere deteksjonsterskel for elektrisk- og kuldestimuli. Gruppen med autistiske deltakere hadde normal initial nevralt smertesignatur, men endret nevralt smertesignatur ved vedvarende smerte – med lavere aktivitet i områder knyttet til kognitive mestringsstrategier. Studiene fant ingen signifikante forskjeller mellom gruppene for sentral smertemodulerings-effekt, smertetoleranse, endogen inhibitorisk smertemodulerings-effekt og BOLD-signal under påføring av smertestimuli.

Konklusjon: Etter å ha gjennomgått de samlede funnene, ser vi en antydning til at forskjellen i smerte- og berøringssensitivitet ligger i bearbeidingen og faktorer som påvirker opplevelsen, og videre hvordan opplevelsen mestres. For fysioterapeuter kan det bety at det å ha mer fokus på undersøkelse og læring av mestringsstrategier og tilpasninger av undersøkelse og behandling av pasienter med autisme.

Nøkkelord: autisme, ASF, smerte, sensitivitet, sensibilitet, taktil & berøring.

## **Abstract**

**Title:** Autistic people's pain- and touch sensitivity.

**Aim:** Explore the knowledge that exists about pain and touch sensitivity, incidence, to understand the background mechanisms and discuss the possible significance of the phenomenon for clinical physiotherapy, so that the practice can reflect a more individual-centered and customized treatment plan.

**Methods:** Literature study. Several literature searches were performed in the databases: PubMed and Oria, the final search was conducted on 10.11.2021 in both databases.

**Results:** The results from the included studies are showing incomplete existing knowledge on autistic pain and touch sensitivity. The studies found conflicting results for mechanical pain threshold, lower threshold for mechanical stimuli and lower detection threshold for electrical and cold stimuli. The ASF group had a normal initial neural pain signature but altered neural pain signature during sustained pain - with lower activity in areas related to cognitive coping strategies. The studies found no significant differences between the groups for central pain modulation effect, pain tolerance, endogenous inhibitory pain modulation effect and BOLD signal during application of pain stimuli.

**Conclusion:** Overall, the findings might suggest that the difference in pain and touch sensitivity lies in factors of processing and associating the sensory experience, and further how to cope with the experience. This implies that the physiotherapists should primarily focus on coping strategies and adaptations of examination and treatment of patients with autism.

**Key words:** autism, ASD, pain, sensitivity, sensibility, tactile & touch.

# Innholdsfortegnelse

1.0 Definisjon av sentrale begreper.....	
2.0 Innledning.....	
2.1 Problemstilling.....	
3.0 Teori – autisme, smerte og berøring .....	
3.1 Forekomst og nærmere om autisme.....	
3.1.1 Begrepsavklaring.....	
3.1.2 Forekomst av autisme.....	
3.1.3 Nærmere om autisme.....	
3.2 Smerte og berøring.....	
4.0 Metode.....	
4.1 Søkestrategi.....	
4.1.1 Inklusjonskriterier.....	
4.1.2 Eksklusjonskriterier.....	
4.1.3 Etiske betraktninger.....	
5.0 Resultat.....	
5.1 Inkluderte studier.....	
5.2 Studienes design og metode.....	
5.3 Deltakere.....	
5.4 Testmetoder.....	
Gruppeforskjeller for smertesensitivitet.....	
5.4.1 Smerteterskel.....	
5.4.2 Smertetoleranse.....	
5.5 Gruppeforskjeller for berøringssensitivitet/taktil terskel.....	
5.6 Gruppeforskjeller for smertemodulering, fMRI resultater og mestring .....	
6.0 Diskusjon.....	
6.1 Resultatdiskusjon.....	
6.1.1 Hovedresultat.....	
6.1.2 Studienes resultater .....	
6.2 Metodediskusjon.....	
6.3 Implikasjoner for fysioterapi.....	
7.0 Konklusjon.....	
8.0 Referanseliste.....	

9.0 Vedlegg.....

9.1 Resultattabell.....



# 1.0 Definisjon av sentrale begreper

## 1.1 Terminologi

**Autisme** er en nevrologisk utviklingsforstyrrelse som ifølge DSM-Vs diagnosekriterier gir kommunikasjons- og sosiale vansker. Alvorlighetsgraden vurderes etter hvor store sosiale kommunikasjonsmangler, atferds begrensninger og repetitive mønster personen har, diagnosekode 299.00: (American Psychiatric Association, 2013).

**DSM-5:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5<sup>th</sup> edition.

**ICD-11:** International Classification of Diseases 11th revision.

**Smerteterskel** er minimum stimulus som skal til for å oppfatte smerte (Argoff, 2019) et al.

**Smertetoleranse** er hvor lenge en klarer å holde ut en smertefull stimulus (Argoff, 2019) et al.

**Smertemodulering:** smerte kan moduleres (inhiberes eller eksiteres) endogent ved for eksempel placeboanalgesi, hypertensjon, diffus nociseptiv inhiberende kontroll, mosjonsindusert analgesi eller distraksjon (Nilsen, 2010) et al.

**Smerteportteorien:** er en teori om smertemodulering. Stimulering av tykke myeliniserte A $\beta$ -fibre vil inhibere den synaptiske overgangen mellom tynne A $\delta$ - og C-fibre, og projeksjonsnevroner i SNS (Nilsen et al, 2010), og dermed hemme smertesignalene.

**Sensorisk enhet:** nervecelle som sender signaler inn til sentralnervesystemet (Brodal, 2005).

**Nevral smertesignatur:** nevrofysiologisk representasjon av smerte i hjernen (Su, 2020)(Su et al., 2019). Failla et al. (Failla et al, 2018) beskriver NPS som nettverket av disse områdene: thalamus, S1, S2, premotorisk korteks, CC, SMG, insula, caudate og putamen.

**Taktil terskel:** er minimum stimulus som en person er i stand til å kjenne/oppdage (Perez, 2010) (Perez et al., 2010).

**Stereognose:** er evnen til å gjenkjenne et objekts form kun ved bruk av taktil informasjon (Riquelme, 2016)(Riquelme et al., 2015).

**fMRI (functional magnetic resonance imaging):** er en avbildnings teknikk som måler BOLD-signal i hjernen. BOLD står for blood-oxygen level dependent, og viser blodgjennomstrømning og oksygeninnhold i blodet i hjernen (Borthne, 2021). & Tjelta.

**Temporal summasjon:** er et smerteeksikatorisk fenomen som oppstår når en stimulus aktiverer C-fibre gjentatte ganger eller kontinuerlig, slik at smerteopplevelsen forsterkes (Dubois A., 2020)(Dubois et al., 2020).

**Allodyni:** smerte ved stimuli som normalt ikke er smertefullt, som for eksempel lett berøring.

## **2.0 Innledning**

I denne litteraturstudien utforskes kunnskapen som finnes om smerte- og berøringssensitivitet hos autistiske mennesker. Forekomsten av autisme øker, og fysioterapeuter vil møte flere autistiske mennesker i sin praksis. Gjennom inkluderte studier og annen vitenskapelig litteratur vil vi gå i dybden på hva autisme er, og utforske konsensusen rundt diagnosekriterier knyttet til både smerte- og berøringssensitivitet. Videre vil det bli gitt bakgrunnsinformasjon om smertefysiologi, som senere drøftes opp mot resultatene fra inkluderte studier. Til slutt drøftes mulige implikasjoner for fysioterapi.

### **2.1 Problemstilling**

Motivasjonen bak arbeidet er å utforske den kunnskapen som finnes om autisters smerte- og berøringssensitivitet, bakgrunns mekanismer og fenomenets mulige betydning for klinisk fysioterapi; slik at praksisen kan gjenspeile en mer skreddersydd behandlingsplan.

Problemstillingen lyder derav:

“Hva vet vi om autistiske menneskers smerte- og berøringssensitivitet?”. Kunnskapen som finnes om autistiske menneskers smerte- og berøringssensitivitet vil videre bli brukt til å drøfte mulige implikasjoner for klinisk fysioterapipraksis.

## **3.0 Teori - smerte og autisme**

### **3.1 Forekomst og nærmere om autisme**

#### **3.1.1 Begrepsavklaring:**

Det er blitt brukt mange ulike begreper for å beskrive autisme. Tidligere har Aspergers syndrom blitt brukt for å beskrive autister uten språklige- og/eller kognitiv utviklingshemming (Surén, 2019)(Surén, 2019). et al. Nå i ICD-11 (International Classification of Diseases)

kommer det en revisjon som har fjernet betegnelsen Aspergers til fordel for å kunne bruke fellesdiagnosen *Autismespekterforstyrrelse* (ASF) for alle, og heller spesifisere videre i diagnosen hvordan tilstanden utspiller seg. Eksempler på slike spesifiseringer kan være beskrivelse av talespråk, evnenivå og adaptive ferdigheter. Disse spesifikasjonene erstatter kjente subtyper fra ICD-10 som barneautisme, kanners syndrom, atypisk autisme og aspergers syndrom (Surén, 2019). I denne oppgaven benyttes nyeste diagnosekriterier fra DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5<sup>th</sup> edition) og ICD-11, og derfor begrepet Autismespekterforstyrrelse, heretter forkortet til autisme eller ASF.

### **3.1.2 Forekomst av autisme:**

I Norge ble 1,1 % av gutter og 0,3 % av jenter født mellom 2006-2014 diagnostisert med ASF ved åtte års alder. De faktiske tallene er ukjente siden andelene har hatt en tidsmessig økning hos alle kjønn og aldersgrupper. Det er i Norge stor fylkesvariasjon, og dette gir grunn til å mistenke mørketall ettersom mange ikke blir oppdaget. Fenomenet gjelder særlig jenter (Surén et al, 2019). En metastudie som så på 54 studier og ratioen mellom gutter og jenter som diagnostiseres, konkluderte med forholdstallet 3:1. Antagelig er det et kjønnsmessig bias i kriteriene for ASF som setter jenter i risiko for å bli oversett (Loomes, 2017) Hull & Mandy

### **3.1.3 Nærmere om autisme**

I DSM-V beskrives diagnosekriterier innenfor to kategorier: sosiale kommunikasjonsvansker og restriktive, repetitive adferdsmønstre, interesser og aktiviteter. En underkategori av sistnevnte er hyper- eller hyposensitivitet til sensorisk input eller uvanlig interesse i sensoriske aspekter ved miljøet. Eksempler som nevnes her er bl.a. en tilsynelatende likegyldighet til smerte (APA, 2013). Likevel rapporterer autistiske individer oftere smerte enn ikke-autistiske individer (Whitney, 2019)(Whitney & Shapiro, 2019). Historisk sett har det vært en overbevisning om at autister er hyposensitive, eller har en høyere smerteterskel (Allely, 2013). Selv om likegyldighet til smerte er en del av diagnosekriteriene, er det uklart hvorvidt dette stemmer eller ikke (Dubois et al. 2020). Endret opplevelse av sanseintrykk kan knyttes til endret evne til å filtrere sanseintrykk og prosessere flere sanseintrykk samtidig (Marco, 2011)(Marco et al. 2011), som videre kan føre til overstimulering, som er et kjent fenomen hos autistiske mennesker (Bogdashina, 2016). (Bogdashina, 2016).

Hypo- eller hyper-sensitiviteten til sensorisk input som beskrives i diagnosekriteriene kan knyttes til selvskadende adferd, som er en hyppig forekommende komorbiditet til ASF

(Akram et al., 2017, Courtemanche et al., 2016). (Courtemanche, 2016) Forskning gjort på selvskadende adferd hos autister foreslår at adferden muligens bidrar til å lindre sensorisk ubehag (Summers, 2017) (Summers et al., 2017).

Smerte har blitt målt med selvrapporterings skjema i flere studier, og det kan tenkes å være en ugunstig metode da autister ofte har kommunikasjons- og språkvansker (Failla, 2018) (Failla, et al 2018). Alle autister er forskjellige, og smerte- og berøringssensitivitet vil naturligvis variere. Da trengs det kunnskap om variasjonen i forekomst, intensitet, terskel og uttrykk for smerte hos autister. Etersom forekomsten øker kan vi i tiden framover forvente at fysioterapeuter vil møte flere med diagnostisert autisme. Det bør også nevnes at symptomene ikke behøver å være tydelige tidlig i livet da sosiale strategier kan maskere manglende sosial forståelse og tilpasningsdyktighet fram til de sosiale kravene overskuer kapasiteten til individet (American Psychiatric Association, 2013). Autismen og psykisk utviklingshemming har en viss grad av komorbiditet, men i seg selv er ikke autisme en psykisk lidelse (Helsedirektoratet, 2018) (Helsedirektoratet, 2018).

### **3.2 Smerte og berøring**

Smerte defineres som en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse assosiert med vevsødeleggelse eller potensiell vevsødeleggelse (IASP, 2020) (IASP, 2020). Smerte påvirkes mye av tolkninger av indre og ytre informasjon og kan derav sammenlignes mer med å være en mening om kroppens tilstand, enn en sensasjon (Brodal, 2013; Ramachandran, Blaksløe, 1998).

Nociceptive nerveceller registrerer smerte, og aktiveres av stimuli som gir eller kan gi vevsødeleggelse dersom stimulusen vedvarer (Baliki & Apkarian, 2016). Smerten formidles gjennom tynne myeliniserte A $\delta$ -fibre (ledningshastighet opp til 30 m/sek) og umyeliniserte C-fibre (ledningshastighet på under 1 m/sek). Disse aktiveres typisk av mekaniske stimuli, anoksi, varme eller molekyler som frigjøres ved celledød og betennelse (Brodal, 2005). A $\delta$ -fibre raske ledningshastighet er det som gir den raske, skarpe og lokaliserte smerteopplevelsen, mens C-fibre formidler en senere og mer verkende og diffus smerteopplevelse (Jansen, 2019) (Jansen & Glover, 2019). Smertefibrene går gjennom tractus spinothalamicus opp til hjernen, og kan moduleres flere steder på veien; for eksempel i dorsalthornet i ryggmargen. I ryggmargens dorsalthorn kan internevroner enten inhibere

(hemme) eller eksitere (forsterke) signalet (Melzack R. &, 1965) (Melzack & Wall 1965). Når nervesignalene når opp til hjernen, vil flere områder i hjernen bidra til opplevelsen (Ossipov, 2010)(Ossipov, Dussor & Porreca 2010). En vanlig misforståelse er at det nociseptiske aktivitetsnivået henger sammen med graden av opplevd smerte, noe det ikke alltid gjør da disse kan opptre uavhengig av hverandre. Akutt smerte er ofte tettere knyttet til nociseptiv aktivisering enn langvarige smerter (Brodal., 2013)(Brodal, 2013).

Reseptorisk felt beskriver den delen av kroppen som en spesifikk sensorisk enhet fanger opp signaler fra. Ifølge Brodal er reseptoriske felt både dynamiske og kontekstavhengige. Det vil si at størrelsen på det reseptoriske feltet endrer seg ut ifra konteksten som stimulusen oppleves i. Et eksempel på noe som kan redusere det reseptoriske feltet i hjernebarken er fokusert oppmerksomhet (Brodal, 2013). Kontekstens innflytelse på sanseopplevelse er viktig å tenke på ved sensorisk undersøkelse av ASF personer, da de kan være mer preget av situasjonen og omgivelsene - for eksempel av lyd, lys, lukt, fremmede mennesker etc. (APA, 2013). I hvilken grad disse faktorene påvirker personen i ulike situasjoner påvirker også smerteopplevelsen.

Lavterskel mekanoreseptorer i hud fanger opp informasjon om berøring, som videre formidles av tykke myeliniserte A- $\beta$  fibre og opp til hjernen gjennom bakstrengs-lemniscus-medialsystemet. Spesielt for denne ledningsbanen er evnen til diskriminerende sensibilitet. En annen type nervefibre som gir informasjon om berøring er en type C-fibre som kalles C-taktile fibre, som aktiveres av lavterskel mekanoreseptorer. Disse nervefibrene er mer knyttet til affektive betydninger ved berøring (Bjørnsdotter et al., 2010), og aktiveres av sakte stryking av hårete hud (1-10 cm/s). C-taktile fibre går gjennom den samme banen som A- $\beta$  fibre, og aktiverer bl.a. insula og anterior cingulate cortex (ACC). Både insula og ACC er områder knyttet til emosjoner (Meijer, 2021)(Meijer et al., 2021).

## **4.0 Metode**

Denne oppgaven er en litteraturstudie. Litteraturstudie som metode i denne oppgaven gir mulighet for å sammenligne flere studier med ulike objektive målemetoder av smerte- og berøringssensitivitet. Vi valgte denne metoden for å undersøke hvilken kunnskap som finnes på området, og hvilke funn objektive testmetoder gir for smerte og berøringssensitivitet.

For å først få et inntrykk av litteratur innenfor tema, ble det gjort flere søk i databasene Pubmed og Oria, med ulike søkeord og kombinasjoner. Ved gjennomgang av sammendrag av ulike artikler og utfylling av PICO-skjema (se Tabell 1) ble søkeordene tilpasset for å få til et litteratursøk med mest mulig relevante artikler. Det endelige systematiske søket ble gjennomført 10.11.2021 i Pubmed og Oria. Søkeordene som ble brukt var “Autism”, “pain”, “sens\*” og “physi\*”. Disse søkeordene ble valgt ut ifra PICO skjema, prøvesøk i databasene og gjennomgang av ulike artiklers nøkkelord tidlig i søkeprosessen, og ga til slutt et overkommelig antall relevante studier å gå gjennom. For oversikt over søkestrategi i Pubmed og Oria, se Tabell 2 og 3.

Gjennomgangen av artiklene startet med å fjerne duplikater. Deretter ble tittel og sammendrag gjennomgått, og relevante artikler valgt ut. I den siste gjennomgangen ble fullteksten gjennomgått. Artiklene ble vurdert ut fra relevans for problemstillingen, og opp mot eksklusjonskriteriene (4.1.2 Eksklusjonskriterier) under flere av stegene i utvalgsprosessen. For oversikt over utvalgsprosessen, se Tabell 4 Flytdiagram.

Utvalgte artikler vil bli brukt til å beskrive hvilken kunnskap som finnes om autistiske menneskers smertesensitivitet. Deretter vil resultatene bli drøftet og brukt til å drøfte hva denne kunnskapen kan bety for fysioterapi praksis i møte med autistiske mennesker. Vi vurderte at å skrive to sammen er en styrke ved metoden, da dette gir oss god mulighet for diskusjon og innblikk i den andres perspektiv. Gruppen vår består av en person med ASF og en person uten ASF. Vi opplever dette som at vi utfyller hverandre godt, da vi har lært av hverandres innblikk og perspektiver. Vi endte opp med 6 studier, noe som er en passende arbeidsmengde, mengden bidro til sammenligningsgrunnlag for diskusjon, samtidig som vi klarte å holde oversikt og overholde tidsfristen.

## 4.1 Søkestrategi

**Tabell 1: PICO-skjema for utvalg av søkeord**

<b>P</b>	<b>I</b>	<b>C</b>	<b>O</b>
<b>Population/patient/problem</b>	<b>Intervention or exposure</b>	<b>Comparison</b>	<b>Outcome / context</b>
Autistiske mennesker	Smertesensitivitet/-opplevelse, berøringssensitivitet	Kontrollgruppe med ikke-autistiske mennesker	I møte med helsesektor/fysioterapeut

Autism/ASD/Autism spectrum disorder	Pain/Sensibility/Sensitivity		Physi*
-------------------------------------	------------------------------	--	--------

### 4.1.1 Inklusjonskriterier

- Artiklene var publisert fra og med 2012-2021.
- Artiklene var publisert på engelsk.
- Artiklene var utgitt i fagfellevurdert tidsskrift.
- Artiklene presenterte originaldata.
- Gruppen med autistiske individer hadde ingen komorbide lidelser. (eks. ADHD, Tourettes, epilepsi).
- Kontrollgruppen hadde ikke autisme eller andre nevrologisk utviklingslidelser.

### 4.1.2 Eksklusjonskriterier

- Tidligere litteraturstudier om emnet, case-rapporter eller kommentar-artikler.
- Artiklene har hovedfokus på noe annet enn smerte og/eller berørings sensitivitet.
- Artiklene fokuserer på terapi/behandling fremfor utforskning av smerte og/eller berøringssensitivitet.

**Tabell 2: Pubmed søkestrategi og funn:**

Søkeord:	Kombinasjoner:	Antall treff:	Antall artikler vurdert som relevante:	Antall utvalgte artikler:
Autism (title)	1 AND 2 AND 3 AND 4	14	11	4
Pain (title)				
Physi*				
Sens*				

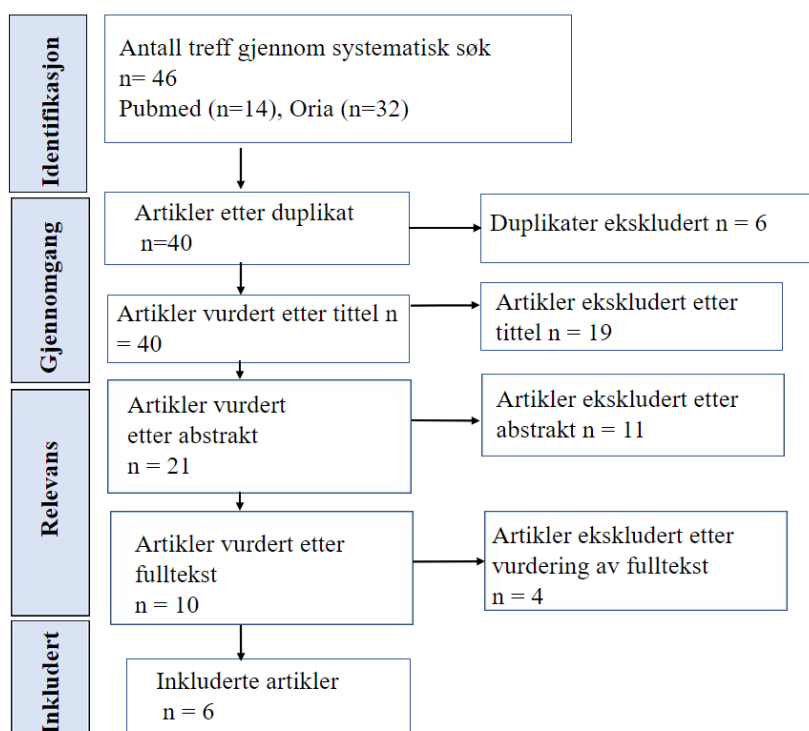
Avgrensninger:  
- 2012-2021

**Tabell 3: Oria søkestrategi og funn:**

Søkeord:	Kombinasjoner:	Antall treff:	Antall artikler vurdert som relevante:	Antall utvalgte artikler:
Autism (title)	1 AND 2 AND 3 AND 4	32	10	2
Pain (title)				
Physi*				
Sens*				

Avgrensninger:  
- 2012-2021  
- Fagfellevurdert tidsskrift  
- Engelsk  
- Artikler

**Tabell 4: Flytdiagram**



### 4.1.3 Etiske betraktninger



Alle inkluderte studier oppga å være godkjente av en etisk komite. Vi har også gjort en vurdering angående begrepsbruk om autister. Det er en manglende konsensus rundt bruken av personsentrert språk eller identitetssentrert språk. Mange fagpersoner har vist seg å ha en klar preferanse for personsentrert språk, mens mange autistiske voksne og foreldre favoriserer termer som autistisk person eller autistisk ettersom de opplever diagnosen som en intrinsisk del av sin identitet (Botha, 2021). Dette mønsteret var ikke helt uventet, ettersom personsentrert språk primært var et behov som kom fra medisinske fagpersoners tro på at man må referere til mennesker først som individer og sekundært som diagnosen mennesket har (Crocker, 2019)(Crocker & Smith, 2019). American Psychiatric Association sine retningslinjer foreslår å bruke den terminologien som er akseptert innen ens eget fagfelt, men fremhever også at personsentrert språk er mest passende. Likevel anerkjennes det at mange organisasjoner for og av autister foretrekker identitetssentrert språk (Dunn, 2015) (Dunn & Andrews, 2013). Vi velger i denne oppgaven å bruke identitetssentrert språk for å bidra til å ufarliggjøre diagnosen og unngå å skape et skille mellom hva en person er og hva autisme er. Heretter vil betegnelsen “autistisk person”, “ASF-gruppe” og “autister” benyttes.

## **5.0 Resultat**

### **5.1 Inkluderte studier**

Totalt ble 6 studier inkludert. Studiene er nummererte og sammendrag av studienes metode, deltakere, resultat og konklusjon er oppgitt i resultat tabell 1 under vedlegg. Studiene kommer videre til å bli omtalt med gitt nummerering fra tabell (1-6) i parentes.

### **5.2 Studienes design og metode**

Alle studiene var observasjonelle case-kontroll-studier med et kvantitativt studiedesign. En case-kontroll-studie sammenligner en case gruppe (har diagnosen) med en kontrollgruppe (har ikke diagnosen) (NIH- NCI , 2021)(NIH, NCI, 2021). Inkluderte studier sammenlignet en ASF-gruppe med en ikke-autistisk kontrollgruppe.

To studier (3,6) brukte fMRI under smerte-testing, men med ulike formål for testingen; smertepersepsjon og smerteforventning (6) og temporale og spatiale egenskaper ved den nevralt smertesignaturen og smertemodulering under vedvarende smerte (3). Ved å bruke fMRI får forskerne oversikt over hvilke områder i hjernen som er mest “aktive” ved ulike

stimuli, som i dette tilfellet var smertestimuli. En av studiene som brukte fMRI (6), målte også galvanisk hudrespons. Galvanisk hudrespons undersøker hudens elektriske motstand. Hudens elektriske motstand endres ved sympatikus aktivering med påfølgende utslipp av acetylkolin i blodet (Solana, 2015) (Solana et al., 2015), som gir et inntrykk av graden av følelser som stress og angst i vente av en smertefull stimulus.

Flere studier utførte somatosensorisk testing av smerteterskel (1,2,4) og smertetoleranse (2,4) til å si noe om somatisk smerteperspeksjon. For å få et større inntrykk av det somatosensoriske systemet, undersøkte Riquelme et al. (1) også taktil terskel, proprioeksjon, stereognose og finmotorikk i overekstremitetene. **Yasuda et al.** (Yasuda, 2016) (4) målte smertetoleranse og - terskel ved elektrisk-, varme- og kuldestimuli, og subjektive målinger av smerteintensitet og - kvalitet gjennom VAS-skala og McGill Pain Questionnaire. Vaughan et al. (Vaughan, 2019) (2) benyttet seg av et omfattende kvantitativt sensorisk test-batteri (QST) i kombinasjon med målinger av smertetoleranse og sentral smertemodulering. Smertemodulering ble målt ved en kaldtrykktest (cold pressor test). Dubois et al. (5) testet temporal summasjon i kombinasjon med en kald-trykk test for å teste effekten av det inhibitoriske endogene smertemoduleringsystemet (5). I tillegg målte de (5) subjektiv smerteintensitet med en CoVAS-skala (Computerised VAS-skala) under hele testperioden.

### 5.3 Deltakere

#### *Rekruttering:*

Riquelme et al. (1) rekrutterte 27 ASF-deltakere gjennom en sommerskole på Mallorca. Potensielle deltakere ble identifisert av fastlege, og deltaker og foreldre ble invitert til et møte der de fikk informasjon om studien. Kontrollgruppe individer (n=30) ble også rekruttert gjennom andre sommerskoler i samme tidsperiode. Foreldre eller verger ga signert samtykke og deltakerne ga muntlig samtykke til å delta i studien. Ingen trakk seg fra studien.

Vaughan et al. (2) rekrutterte ASF-deltakere gjennom en spesialistdiagnostikk tjeneste i et lokalt sykehus. Kontrollgruppen ble rekruttert gjennom en annonse, og ble matchet til ASF-gruppen på alder og kjønn.

Failla et al. (3) rekrutterte 24 ASF-individer med enten autisme- eller Asperger diagnose. Kontrollgruppen besto av 21 voksne uten ASF-diagnose. I studien oppgis det ikke hvordan deltakerne ble rekruttert. Totalt 16 ASF og 16 kontrollgruppe-individer var i stand til å

gjennomføre testmetoden (fMRI). Resterende ASF deltakere ble ekskludert fordi de ikke klarte å ligge stille, testmetoden i seg selv var ubehagelig eller det var problemer med utstyret. Studien endte opp med totalt 15 ASF-individer og 16 kontrollgruppe-individer.

Yasuda et al. (4) rekrutterte 15 kontrollgruppeindivider gjennom annonser. Studien oppgir ikke hvordan ASF-individer (n=15) ble rekruttert, bare hvor de fant detaljert data om deltakerne: research bio-resource of the Human Brain Phenotype Consortium i Japan.

Dubois (5) rekrutterte ASF-individer gjennom Centre de Ressources Autisme – Bretagne (Brest Hospital). Det ble initialt rekruttert 47 ASF-individer. En av dem trakk seg etter å ha deltatt i studien. 27 individer trakk seg før studien startet pga. angst på inklusjonsdagen eller vansker med å ta offentlig transport pga. sosio-kommunikative vansker.

Gu et al. (Gu, 2018) et al (6) rekrutterte 17 ASF-individer og 18 kontrollgruppe-individer gjennom et forsknings- og behandlingssenter for autisme. To av kontrollgruppe-individene ble ekskludert pga. ufullstendig galvanisk hudrespons data og reaksjon på catch trials, og studien endte opp med 17 ASF-individer og 16 kontrollgruppe-individer.

#### *Kjønnsfordeling*

Én studie (6) hadde bare mannlige deltakere både i ASF-gruppen og kontrollgruppen. De resterende studiene hadde både mannlige og kvinnelige deltakere. For mer detaljert informasjon om kjønnsfordeling, se resultat tabell 1 under vedlegg.

#### *Inklusjonskriterier: IQ og alder*

5 av studiene testet voksne (2-6), og en av studiene testet barn (1).

Tre av studiene hadde inklusjonskriterier på alder og IQ (1-3). To studier (2,3) inkluderte deltakere mellom 18-50 år. En studie (1) inkluderte barn 4-15 år med kognitivt nivå der deltakeren kunne forstå og ta enkel instruksjon; som å svare på om de kjenner berøring eller smerte ved stimuli. En studie (3) hadde  $IQ \geq 80$  som inklusjonskriterium for ASF-gruppen, mens en annen studie (2) hadde  $IQ > 70$  som inklusjonskriterium for ASF-gruppen. De resterende studiene oppga gjennomsnitt IQ og aldersspenn for deltakerne, men beskrev ikke disse variablene som inklusjonskriterier. Totalt aldersspenn for studiene som inkluderte voksne var 18-52 år.

#### *Inklusjonskriterier: autisme diagnose*

(1) Inkluderte deltakere i ASF-gruppen som hadde oppgitt diagnosen høyt-fungerende ASF i journalen sin av en nevrolog. (2) inkluderte deltakere i ASF-gruppen med diagnose basert på DISCO (Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders) eller ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule). (3) Inkluderte deltakere i ASF-gruppen dersom de hadde klinisk diagnose for enten ASF eller Asperger etter kriterier fra DSM-IV (studien spesifiserte ikke hvor mange som hadde ASF eller Asperger diagnose). (4) Inkluderte deltakere i ASF-gruppen dersom deltakerne var diagnostisert med ASF av minst to barnepsykiatere, etter DSM-V kriterier. I tillegg ble det brukt ADI-R, PARS (the Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Raing Scale) og AQ-J (Autism-Spectrum Quotient- Japanese version) for å vurdere ASF-spesifikk adferd og symptomer. (5) Inkluderte deltakere i ASF-gruppen dersom de var vurdert av et multidisiplinert team, ifølge ICD 10; F84.5 og F84.9. Diagnosen ble satt basert på ADI-R (Autism Diagnostic Interview – Revised) skår. (6) Inkluderte deltakere i ASF-gruppen som oppfylte diagnosekriterier for enten ASF (n=12) eller Asperger (n=5).

En deltaker (5) hadde komorbid ADHD, men tok ikke medikasjon som kunne forstyrre smertemodulering.

Failla et al. (3) undersøkte selvskadende adferd hos 12 av 15 ASF-deltakerne, hvorav 8 rapporterte selvskadende adferd som gniing eller skraping (87,5%) og hudplukking (75%) som mest rapporterte adferd. Ingen av de andre studiene undersøkte selvskadende adferd.

#### *Ekklusjonskriterier:*

Riquelme et al. (1) oppga ingen ekklusjonskriterier. Vaughan et al. (2) oppga kroniske smerter, eksem, epilepsi, astma, rapportert tidligere psykiatriske lidelser eller lærevansker som ekklusjonskriterier for begge gruppene. Failla et al. (3) oppga ekklusjonskriterier for begge gruppene, som var tidligere nevrologiske lidelser eller perifer nerveskade. En ASF-person ble ekkludert pga. hodebevegelser under fMRI datainnsamlingen. Yasuda et al (4) oppga disse ekklusjonskriteriene for kontrollgruppen: nevrologisk, psykiatrisk eller kroniske smertelidelser. Potensielle deltakere ble også ekkludert hvis individene tok psykotropiske eller analgetiske medisiner under studien. Dubois et al. (5) ekkluderte potensielle deltakere dersom de hadde akutt eller kronisk smerte, sykdom eller medisiner som kunne forstyrre smertemodulering. Gu et al. (6) ekkluderte deltakere dersom de hadde symptomlidelser under akse 1 i DSM-V, unntatt OCD pga. fenotypisk overlapp med ASF. Andre ekklusjonskriterier var bruk av antiopsykotika og andre psykoaktive medisiner innen 5 uker

før deltakelse. Eksklusjonskriterier for kontrollgruppen var sykdom eller utviklingsforstyrrelser, læringsvansker, ASF, affektive lidelser eller angstlidelser hos nærmeste slektninger. Eksklusjonskriterier for begge gruppene var alkoholavhengighet eller misbruk innenfor et år før deltakelse.

## 5.4 Testmetoder

Riquelme et al. (1) testet taktil- og trykksmerteterskel, stereognose, propiosepsjon og finmotorikk. Somatosensorisk testing ble gjennomført individuelt av en erfaren undersøker. Trykksmerteterskel ble målt med et digitalt dynamometer ( $\text{kg/cm}^2$ ), og ble definert når deltageren sa 'smerte' eller rakk opp hånden. Trykk-stimuli ble påført 3 ganger på 12 bilaterale punkter på kroppen: lepper, kinn, thenar, tommelpute, pekefingerpute og håndrygg. Gjennomsnittets terskel ble regnet ut for hvert punkt og regnet som trykksmerteterskel for hvert punkt. Taktil terskel ble målt på de samme bilaterale punktene som trykksmerteterskel. Taktil terskel ble målt med Von Frey filamenter med en diameter på 0.14 til 1.01 millimeter, og ble definert som det tynneste filamentet som deltageren var i stand til å oppdage.

Stereognose ble målt i begge hender med sovemaske over øynene. Deltagerne skulle kjenne på og forsøke å identifisere følgende objekter: mynt, pengeseddel, saks, blyant, kam, håndduk, svamp, glass og en kopp, og fikk en skår fra 0-2 for hvert objekt. Studien (1) beskriver at denne stereognose testen ble adaptert fra Nottingham Sensory Assessment, og at reliabiliteten har blitt bevist i tidligere studier (Gaubert, 2000)(Gaubert & Mockett, 2000). Propriosepsjon ble også målt bilateralt i overekstremitetene, i håndledd, albue, og 1.-5. MCP-ledd. Propriosepsjon er følelsen av hvilke stillinger leddene er i. Dette ble testet ved at deltager hadde på seg sovemaske, undersøkeren førte passivt den ene hånden i en posisjon og ba deltager om å gjenskape denne posisjonen i motsatt arm. Testen skåres fra 0-2, der 2 er normal, 1 er i stand til, med en feilmargin på 10 grader, og 0 er svekket, manglende forståelse av bevegelsen. Også denne undersøkelsen var adaptert fra Nottingham Sensory Assessment. Fin og grov manuell fingerferdighet ble også testet bilateralt. Testene ble gjennomført på høyre og venstre side hver for seg. Fin manuell fingerferdighet ble testet med Purdue Pegboard test, som gikk ut på å bruke pekefinger og tommel til å plukke opp 25 små pinner og plassere dem i riktig hull (Lawson, 2019) (Lawson, 2019). Deltageren ble bedt om å plassere så mange pinner som mulig på 30 sekunder. Grov manuell fingerferdighet ble testet med The Box and Block test, som gikk ut på å flytte så mange kuber som mulig, en om gangen, fra en

boks til en annen boks separert med en partisjonslinje, på ett minutt (Kontson, 2017) (Kontson et al., 2017).

Vaughan et al. (2) benyttet seg av et kvantitativt sensorisk test-batteri (QST), som ga en sensorisk profil bestående av 13 parametre. I tillegg ble det gjennomført en kaldtrykktest i kombinasjon med smerteterskel test for å undersøke smerteterskel og sentrale smertemoduleringsprosesser. Alle testene ble gjennomført i samme rekkefølge, med de samme standardiserte instruksjonene, og på samme side av kroppen på hver deltaker. Ved undersøkelse av sentrale smertemoduleringsprosesser, ble det først gjennomført en baseline trykksmerteterskel test på høyre øvre trapezius med et trykk algometer. Umiddelbart etter deltakeren oppga smerte, ble kaldtrykktesten gjennomført; hvor deltakeren plasserte hånden i kaldt vann (2 °C) i 20 sekunder. Deretter ble trykksmerteterskel testen gjennomført på nytt. Denne testmetoden er basert på at en nociseptisk stimulus inhiberer persepsjonen av et annet nociseptisk stimulus; smerte inhiberer smerte. Hypotesen er at jo større smertereduksjon som finner sted, jo bedre smerteinhibitorisk kapasitet er det. (Martel, 2013) (Martel et al., 2013; (Nir, 2015) Nir & Yarnitsky 2015). Deltakerne ble også bedt om å fylle ut AQ (Autism Questionnaire) for å få et innblikk i selvrapportert grad av autistiske trekk.

Failla et al. (3) brukte fMRI i kombinasjon med vedvarende smertefulle varmestimuli på leggen, og testet varmesmerte-terskel. Testing av varmesmerte-terskel ble gjennomført 5 ganger. Hver test besto av stimuli med 1°C/s økning i temperatur fra 32°C baseline. Deltageren ble bedt om å trykke på en knapp ved smerte, og terskel ble regnet ut som gjennomsnittstemperatur fra alle testene utenom den første og siste testen. Deretter ble det gjennomført 2x6 tester av vedvarende smertefullt varmestimuli i kombinasjon med fMRI avbildning. Varmestimuli på 49°C under fMRI ble påført i 21s lateralt på høyre legg. Etter hver test ble deltageren bedt om å vurdere smerteintensitet på en skala fra 1-10. Målet med denne kombinasjonen var å kartlegge om temporale og spatiale egenskaper ved den nevralske smertesignaturen var annerledes hos ASF-individer.

Yasuda et al. (4) målte minimum deteksjonsterskel, smerteterskel og smertetoleranse for elektrisk- og termisk stimuli. Ved testing av variablene for både elektrisk og termisk stimuli ble deltakerne plassert i et stille rom med temperatur 16-22°C. Elektrisk deteksjonsterskel ble testet ved å påføre elektrisk stimuli med intensitet fra 0-256 µA i løpet av 1 minutt. Deltagerne skulle trykke på en knapp når de oppdaget stimulusen, når stimulusen ble smertefullt, og når de ikke klarte å holde ut stimulusen lengre. Termisk deteksjonsterskel ble testet ved å påføre varme/kalde nociseptiske stimuli på ventralsiden av ikke-dominant

underarm. For hvert tredje stimuli ble stimulusen flyttet til et tilgrensende område for å unngå sensitisering. Termisk deteksjonsterskel ble regnet som min/max stimulus som skulle til for at deltakeren oppdaget stimulusen. Videre, med samme metode og stimuli, ble det testet smerteterskel og smertetoleranse. I tillegg skulle deltakerne svare på en VAS-skala (0-100) for smerteintensitet og en for ubehag. Deltakerne svarte også på SF-MPQ (Short Form McGill Pain Questionnaire) som inneholder spørsmål om både total smerteopplevelse og sensoriske og affektive aspekter ved smerteopplevelsen (Melzack R. , 1987)(Melzack, 1987).

Dubois et al. (5) adapterte en eksperimentell smerte protokoll fra Tousignant-Laflamme et al. (2008) til å teste endogene smertemoduleringsmekanismer. Protokollen besto av to bolker med påføring av en vedvarende varmesmerte-stimulus (økende fra 32-46°C) i 120 sekunder på ventralsiden av høyre underarm, separert med en kaldtrykktest. Ved kaldtrykktesten plasseres venstre underarm i kaldt vann (12°C) i 120 sekunder. Ved første bolke med påføring av stimulus ønsker forskerne å teste temporal summasjon, og ber deltakeren om å vurdere smerteintensitet under hele testperioden gjennom en CoVAS-skala. Tanken er at svarene på CoVAS skalaen vil øke mot slutten av de 120 sekundene dersom temporal summasjon finner sted. Etter første bolke med varmestimulus (høyre arm) gjennomførte deltakerne kaldtrykktesten (venstre arm), og deretter en ny bolke med varmestimulus. Kaldtrykktesten brukes for å teste smerteinhibisjon (smerte inhiberer smerte), og måles ved å sammenligne deltakernes CoVAS-svar under første og andre bolke med varmestimuli.

I denne studien undersøkte de også sensorisk prosessering og depressiv tilstand hos deltakerne ved hjelp av spørreskjemaene; Adolescent/Adult Sensory Profile (AASP) og den franske versjonen av Beck Depression Inventory II (BDI-II).

Gu et al. (6) brukte fMRI til å måle forventning og koding av smertefulle stimuli. For å teste smerteforventning ble det designet et antisipatorisk smerteparadigme som gikk ut på å vise en farget blokk, der fargen enten betyr at det ikke kommer til å komme en smertefull stimulus, eller at det kommer til å komme en smertefull stimulus. Det antisipatoriske smerteparadigmet besto av en elektrodermisk stimulus på venstre ankel, og ble påført samtidig med fMRI avbildning. Samtidig ble det også målt galvanisk hudrespons, for å få både sentrale og perifere responser til forventning til stimulus vs. ingen stimulus.

## **5.5 Gruppeskjeller for smertesensitivitet**

### **5.5.1 Smertetoleranse**

Yasuda et al. (4) fant ingen signifikant forskjell i smertetoleranse mellom gruppene for elektrisk-, varme- og kuldestimuli. ASF-gruppen rapporterte lavere VAS-skår for smerteintensitet enn kontrollgruppen for både elektrisk-, varme- og kuldestimuli. ASF-gruppen hadde også lavere VAS-skår enn kontrollgruppen for ubehag under elektrisk stimuli. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene i VAS-skår for ubehag ved varme- eller kuldestimuli. Resultatene fra SF-MPQ; kategorien for affektiv smertesensitivitet, viste at ASF-gruppen hadde lavere skår enn kontrollgruppen for elektrisk- og kuldestimuli. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene i affektiv smertesensitivitet til varmestimuli. ASF-gruppen rapporterte i gjennomsnitt lavere skår for total smerte, men det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene for elektrisk-, varme og kuldestimuli.

### **5.5.2 Smerteterskel**

Riquelme et al. (1) fant lavere mekanisk smerteterskel hos ASF-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen, der ASF-gruppen hadde en gjennomsnitts z-skår =  $-0.26$  og kontrollgruppen hadde gjennomsnitts z-skår =  $0.32$ . Resultatene viste at det var en positiv korrelasjon mellom alder og mekanisk smerteterskel på alle testede kroppslokalisasjoner hos kontrollgruppen. Hos ASF-gruppen var det derimot kun positiv korrelasjon for mekanisk smerteterskel mellom håndflatene og venstre del av ansiktet.

Vaughan et al. (2) fant en signifikant gruppeforskjell på gjennomsnitts z-skår for mekanisk smerteterskel, der ASF-gruppen rapporterte smerte ved høyere kraft ( $M = 125.596$  mN) enn kontrollgruppen ( $M = 46.687$  mN). De fant ingen signifikant gruppeforskjell ved kaldtrykktest for smerteterskel eller smertetoleranse. Resultater fra QST (Quantitative Sensory Testing battery) viste at det var et større antall z-skår utenfor 95% KI i utvalget enn det som kan forventes å være tilfeldig. Flere deltakere i ASF-gruppen hadde ekstremskår, sammenlignet med deltakere i kontrollgruppen. Ekstremskår tilsier at z-skårene utenfor 95% KI  $\geq 2$ . Gjennomsnitts antall z-skår utenfor KI per deltaker som hadde z-skår utenfor KI var derimot likt mellom gruppene. Resultatene viste også at en av deltakerne i ASF-gruppen hadde paradoksal varmesensasjon, og to deltakere hadde allodyni til stimuli som normalt ikke er smertefulle. Paradoksal varmesensasjon og allodyni forekommer normalt ikke hos friske individer.

### **5.6 Gruppeforskjeller for berøringssensitivitet / taktil terskel**

Riquelme et al. (1) fant høyere taktil terskel hos kontrollgruppen sammenlignet med ASF-gruppen i venstre ansikt og høyre hånd (dominant). Kontrollgruppen hadde signifikante forskjeller i taktil terskel mellom ansikt, håndflate og håndrygg (ansikt < håndflate <



håndrygg), mens ASF-gruppen bare hadde signifikante forskjeller mellom ansikt og håndflate (ansikt < håndflate), og ansikt og håndrygg (ansikt < håndrygg). Kontrollgruppen hadde høyere taktil terskel på venstre hånd enn høyre hånd (dominant), mens hos ASF-gruppen var det ikke forskjeller i taktil terskel mellom høyre og venstre hånd.

Ved testing av proprioepsjon fant de en signifikant gruppeforskjell, der ASF-gruppen hadde lavere skår. Det var ingen signifikant korrelasjon mellom alder og proprioepsjon eller taktil terskel hos verken ASF-gruppen eller kontrollgruppen.

Både fin og grov manuell fingerferdighet var nedsatt hos ASF-gruppen. Resultatene viste også at begge gruppene hadde bedre fingerferdigheter med dominant hånd. Begge gruppene viste signifikante positive korrelasjoner mellom alder og manuell fingerferdighet.

Det var ingen forskjeller i stereognostisk sans mellom gruppene. Kontrollgruppen viste positive korrelasjoner mellom alder og stereognose, mens det derimot ikke var noen signifikant korrelasjon mellom alder og stereognose hos ASF-gruppen.

Vaughan et al. (2) fant en signifikant gruppeforskjell på gjennomsnitts z-skår for mekanisk deteksjonsterskel, der ASF-gruppen hadde høyere terskel sammenlignet med kontrollgruppen.

Yasuda et al. (4) fant at minimum deteksjonsterskel for elektrisk- og kuldestimuli var lavere hos ASF-gruppen. Det var derimot ingen forskjell i minimum deteksjonsterskel for varmestimuli mellom gruppene.

## **5.7 Gruppeforskjeller for smertemodulering, fMRI resultater og mestring**

Vaughan et al. (2) fant ingen signifikant forskjell mellom gruppene for sentral smertemoduleringseffekt.

Failla et al. (3) fant normal nevralt smertesignatur (NPS) i ASF-gruppen ved tidlige smertestimuli, men endret NPS ved vedvarende varme-smertestimuli. Under vedvarende varmesmerte stimuli hadde kontrollgruppen økte BOLD-signal i NPS i forhold til ASF-gruppen. I undergruppen som hadde både ASF og rapportert selvskadende adferd (n=8) fant de redusert NPS respons ved vedvarende smertestimuli. Hos de med ASF uten selvskadende adferd ble NPS responsen ikke redusert ved vedvarende smertestimuli. fMRI resultatene viste også forskjeller i kortikale regioner utenfor NPS. Disse regionene (sgPFC, PCC og dIPFC) er knyttet til ulike kognitive mestringsstrategier for modulering av smerteopplevelse.

Kontrollgruppen hadde økte signaler i regioner knyttet til kognitive mestringsstrategier, mens ASF-gruppen hadde redusert signal i samme regioner.

Dubois et al. (5) fant at ASF-gruppen rapporterte høyere smerte på CoVAS-skala under første bolke med varmestimuli, men forskjellen mellom gruppene var bare signifikant i starten av bolken. Det var ingen forskjell mellom gruppene i smerteutvikling under påføring av stimuli i første bolke. Resultatene viste temporal summasjon hos begge gruppene, med økt smerte i det siste minuttet av samme stimuli. Ved andre bolke med varmestimuli hadde ASF-gruppen høyere CoVAS-skår enn kontrollgruppen, selv om det ikke var signifikant forskjell mellom gruppene. Ved sammenligning av CoVAS-skår for bolke 1 og 2 hadde begge gruppene lavere skår for bolke 2, og det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene.

Resultatene fra spørreskjema om sensorisk prosessering (lav registrering, sansesøking, sensorisk sensitivitet og sensorisk avverging) viste at det var en signifikant forskjell mellom gruppene. Resultatene fra spørreskjema om depressiv tilstand viste at det var en statistisk signifikant forskjell mellom gruppene, der 7 voksne fra ASF-gruppen hadde en skår som indikerte depressiv tilstand. Det var derimot ingen i kontrollgruppen som hadde resultater som indikerte depressiv tilstand.

I studien av Gu et al. (6) skulle deltakerne selv velge intensiteten den smertefulle stimulusen som skulle påføres under fMRI sesjonen. ASF-gruppen valgte lavere stimulus intensitet enn kontrollgruppen, men det var ingen signifikant forskjell i rapportert subjektiv intensitet i smerte mellom gruppene. Studien fant ingen signifikant forskjell mellom gruppene i galvanisk hudrespons ved forventning av stimulus og ingen stimulus. Ved gruppekontrast viste det seg at ASF-gruppen hadde høyere aktivering i anterior cingulate cortex (ACC) under forventning av smertestimuli. ACC er knyttet til det limbiske systemet (emosjoner) og prefrontale cortex (kognitivt) - og spiller en viktig rolle i regulering av emosjoner (Stevens L. F, 2011)(Stevens, Hurley, Taber, 2011). fMRI viste ingen signifikante forskjeller mellom gruppene under påføring av smertestimuli.

## **6.0 Diskusjon**

### **6.1 Hovedresultat**

Resultatene fra studiene var inkonsekvente, og det er dermed vanskelig å trekke konklusjoner. Studiene fant lavere mekanisk smerteterskel hos autistiske barn sammenlignet med kontrollgruppen (1), men høyere mekanisk smerteterskel hos autistiske voksne sammenlignet med kontrollgruppen (2). Studiene fant også høyere deteksjonsterskel hos ASF-gruppen til mekanisk stimulus (2), men lavere deteksjonsterskel for elektrisk- og kuldestimuli (4). Ved smerteforventning hadde ASF-gruppen høyere aktivitet i ACC enn kontrollgruppen (6). ASF-

gruppen hadde normal initial nevralt smertesignatur, men endret nevralt smertesignatur ved vedvarende smerte – med lavere aktivitet i områder knyttet til kognitive mestringsstrategier (3). Studiene fant ingen signifikante forskjeller mellom gruppene for sentral smertemodulerings-effekt (2), smertetoleranse (4), endogen inhibitorisk smertemodulerings-effekt (5) og BOLD-signal under påføring av smertestimuli (6). Ut fra funnene konkluderer vi med at forskjellen i smerte- og berøringssensitivitet kan se ut til å ligge i bearbeiding av og faktorer som påvirker opplevelsen, og videre hvordan opplevelsen mestres.

### **6.1.2 Studienes resultater**

#### *Smertetoleranse:*

Yasuda et al. (4) sine funn i forskjell i rapportert VAS-skår hos ASF-gruppen, men med lik smertetoleranse som kontrollgruppen, kan antyde at det er en ulikhet enten sosiokommunikativt eller psykoemosjonelt, ettersom ASF påvirker kommunikasjon og atferd. Det er mulig at ASF-gruppen tolket VAS-skalaen annerledes og hadde en annen oppfatning av hva VAS-skalaen innebærer. Det er også mulig at ASF-gruppen opplever en forventning om å klare å holde ut mer smerte ettersom de er i en klinisk situasjon og muligens vil leve opp til forventninger, og velger da lavere skår på VAS-skalaen enn smerten egentlig tilsier. Også for kontrollgruppen kan VAS-skalaen by på utfordringer, da den kan tolkes ulikt. Det er mulig at deltakere fra kontrollgruppen har svart høyere på VAS-skalaen for å signalisere at stimulusen var smertefullt. En annen mulig forklaring kan være at kommunikasjonsvansker hos ASF-gruppen kan ha ført til oversett eller ubehandlet smerte gjennom livet, og resultert i at de har vent seg til eller akseptert mer smerte generelt, og dermed svarer lavere på VAS-skår fordi stimulusen sammenlignet med hvordan kroppen oppleves til daglig ikke er signifikant verre.

#### *Smerteterskel:*

Inkluderte studier hadde ulike funn for mekanisk smerteterskel. I Vaughan et al. (2) hadde ASF-gruppen høyere mekanisk smerteterskel enn kontrollgruppen, mens Riquelme et al. (1) fant det motsatte. Her er det en forskjell i alder hos ASF-gruppen, der den ene studien (2) hadde voksne deltakere, og den andre (1) hadde barn. Voksne har flere smerteopplevelser i løpet av livet å sammenligne en ny smertefull stimulus med, og vil dermed oftest ha høyere smerteterskel enn barn. I voksen alder vil man også ha lært hvilke stimuli som potensielt er smertefulle. Voksne vil også ha bedre evne til å tenke at testingen av smerteterskel ikke er

farlig, og kan dermed holde ut lengre. For barn, og kanskje enda mer for autistiske barn, kan det være vanskelig å skille smerte fra ubehag og redsel i forbindelse med en ukjent situasjon, og de vil kanskje rapportere smerte tidligere for å avslutte testingen. Det er også forskjeller i det nociseptiske systemet hos barn og voksne. Barn har et høyere antall nociseptorer i forhold til kroppsstørrelse enn voksne, og smertesignaler er mer intense og varer lengre hos barn (Pancekauskaité, 2018) (Pancekauskaité & Jankauskaité, 2018).

Funnet fra Vaughan et al. (2) om høyere mekanisk smerteterskel hos ASF-gruppen er i tråd med diagnosekriteriene (hyper- eller hyposensitivitet), men som nevnt tidligere er det blant forskere liten konsensus rundt hvorvidt autister faktisk har en likegyldighet til smerte.

Samtidig som funnet underbygger diagnosekriterier, gir det også rom for diskusjon om det er mulig at diagnosekriteriet både kan være skapt og opprettholdt av ASF-personers evne til maskering av egentlige opplevelser /tilpasning til hva de opplever samfunnet forventer av dem i en gitt situasjon. Lavere smerteterskel hos autistiske barn sammenlignet med kontrollgruppen kan også tyde på mer ærlighet og mindre tilpasning til omgivelsene, og underbygge argumentet om at autistiske voksne kan ha tilpasset seg sosiale forventninger knyttet til smerte.

Den tilsynelatende reduserte smerteresponsen fra Riquelme et al. (1) hos autistiske barn handler kanskje ikke om analgesia, men heller en ulikhet i smerteuttrykk; som verbal kommunikasjon, kroppslig representasjon og eventuelle kognitive lidelser.

Riquelme et al. (1) fant også bl.a. normal stereognostisk sans hos ASF personer, men endret mekanisk smerteterskel og taktil terskel. Stereognose er et diskriminativt aspekt ved berøring, mens mekanisk smerteterskel og taktil terskel kan være mer knyttet til emosjonelle aspekter ved berøring, da begge modaliteter formidles gjennom C-fibre. Lett berøring er kjent for å bli koblet til emosjonelle aspekter mer enn presis informasjon om stimulusen karakter, altså affektiv heller enn diskriminativ berøring. Dette er imidlertid et unntak fra regelen om at C-fibre kun er koblet til nociseptorer og varmereseporer (Brodal, 2013). Funnet fra Riquelme et al. (1) kan muligens tyde på en endret aktivering av C-taktile fibre ved berøring, og dermed endrete affektive aspekter ved berøringen (Bjørnsdotter, 2010)(Bjørnsdotter et al., 2010). Økt eller redusert affektiv betydning av berøring kan kanskje påvirke smerteterskel, og kan være en del av bildet ved hypo- eller hypersensitivitet til smerte. C-taktile fibre bidrar også til smertemodulering, og endret aktivering vil enten øke eller redusere smerteopplevelsen (Meijer et al., 2021).

Vaughan et al. (2) fant også et større antall z-skår utenfor 95% konfidensintervall i ASF-gruppen under kvantitativ sensorisk testing. Studiens utvalg er lite og vanskelig å trekke konklusjoner fra da denne observasjonen kan være en tilfeldighet og bare gjelde for dette utvalget. Observasjonen kan derimot si noe om den store variasjonen av somatosensorisk persepsjon i autismespekteret. Paradoksisk varmesensasjon og allodynisme kan kanskje være udiagnostiserte komorbiditeter som er tilskrevet autismediagnosen og derfor uoppdaget under studiens rekrutteringsprosess. Det er også mulig at fenomenene kan være variasjoner i somatosensorisk persepsjon på autismespekteret.

#### *Taktil terskel:*

Riquelme et al (1) og Vaughan et al (2) fant begge høyere mekanisk deteksjonsterskel hos ASF-gruppen, mens Yasuda et al. (4) fant lavere deteksjonsterskel for elektrisk- og kuldestimuli hos ASF-gruppen. Resultatene fra de ulike studiene kan ikke sammenlignes da de ulike stimuliene fanges opp av forskjellige reseptorer. Dersom fremtidige studier reproduserer lavere deteksjonsterskel for kuldestimuli hos ASF-personer, kan man spekulere om den endrede sensitiviteten til kuldestimuli muligens kan knyttes til perifer sensitisering (Latremoliere, 2009)(**Latremoliere & Woolf, 2009**). Mulig endret sensitivitet til temperatur er en viktig faktor å ta hensyn til når man tilrettelegger behandlingsrommet til autistiske mennesker.

#### *Smertemodulering/hemming:*

To studier undersøkte sentral smertemodulering (2, 5), men fant ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. Det er da mulig at det ikke er det sentrale smertemoduleringssystemet som bidrar til hypo- eller hypersensitivitet, men kanskje heller redusert filtreringsevne av alle typer stimuli som samlet gir et sensorisk ubehag som kan oppleves som smerte. Autistiske menneskers smerteopplevelse vil altså i større grad kunne påvirkes av stimuli fra omgivelsene, som kan være av taktil, visuell og auditorisk karakter (Marco et al. 2011).

#### *Smerteforventning*

Ved gruppekontrast av fMRI avbildningene fant Gu et al. (6) høyere aktivering i anterior cingulate cortex hos ASF-gruppen ved forventning av smertestimuli. Dette kan muligens tyde på at ASF-gruppen var mer preget av situasjonen, og dermed brukte flere ressurser på emosjonsregulering (May-Benson, 2011)(May-Benson, 2011).

#### *Smertesignatur (NPS)*

Funnene fra Failla et al. (3) tyder på vansker med mestringsstrategier i forbindelse med smerteopplevelse. En mulig forklaring kan være at redusert filtrering av sanseintrykk fører til større fordeling av signalaktivitet over flere områder i hjernen, og dermed mindre aktivering i områder for kognitiv mestring i forhold til kontrollgruppen. Læring av mestringsstrategier avhenger også av evne til å kommunisere når man opplever smerte, slik at man får hjelp til hvordan man mestre det. Mulig redusert evne til effektiv kommunikasjon av sanseopplevelser hos ASF-personer kan ha ført til færre muligheter for læring av mestringsstrategier. Over tid er det mulig at ASF-personer kanskje aksepterer å ha smerte, og kanskje derfor viser den endrete smertesignaturen ved vedvarende smerte som denne studien fant.

Smerteopplevelse krever oppmerksomhet. Egenskaper ved smerte som påvirker i hvilken grad den krever oppmerksomheten er smertens intensitet, nyhet, forutsigbarhet, personens katastrofe-tenkning og hvor høy somatisk bevissthet personen har (Eccleston, 1999) (Eccleston & Crombez). Det reseptoriske feltet der den sensoriske enheten fanger opp smertesignaler fra påvirkes også av oppmerksomheten (Brodal, 2013). Det har tidligere blitt diskutert om autistiske mennesker aksepterer mer smerte på grunn av manglende kommunikasjonsevner, og at smerte dermed ikke er en nyhet. Det kan dermed tenkes at det ved vansker med å filtrere sanseintrykk dermed vil oppleves mindre kaotisk å ha en vedvarende sterk stimulus, fremfor en ny stimulus.

Studien (3) fant også at deltakere fra ASF-gruppen som hadde rapportert selvskadende adferd, hadde redusert NPS respons under vedvarende smerte. Dette underbygger tanken om at selvpåført smerte kan lindre det sensoriske ubehaget som ASF-individer kan kjenne på. Det er kjent at sensorisk input som berøring eller smerte kan inhibere smerteopplevelsen, men det er kanskje mulig at det hos ASF-personer er motsatt; at smerte inhiberer et sensorisk ubehag, som for ASF-personer kan være verre enn smerte i seg selv (Summers et al., 2017).

## **6.2 Metodediskusjon**

Flere av studiene (4-6) benyttet seg av spørreskjemaer som VAS-skala og Short Form McGill Pain Questionnaire. Spørreskjemaer er mulige feilkilder da autister ofte har reduserte sosiale og kommunikasjonsferdigheter. Subjektive skalaer har lav reliabilitet, ettersom de kan påvirkes av psykologiske, fysiologiske og omgivelsesfaktorer, også individets tolkning, forventning og eventuelt skam, stolthet eller frykt. To av studiene hadde IQ over 70 eller over 80 som inklusjonskriterium. Resten av studiene oppga IQ for deltakerne, men beskrev det ikke som et inklusjonskriterium. IQ kan være relevant for å få et reliabelt svar på

spørreskjemaer, men er ikke relevant for objektive målemetoder som fMRI. Krav om IQ gjør at man går glipp av deltakere.

Studiene benyttet seg av ulike testmetoder, som gjør det vanskelig å sammenligne funn og konkludere ut fra dem. Likevel gir funnene mulighet for å bli diskutert opp mot hverandre og teori om smerte og berøring.

fMRI er en non-invasiv metode for å se på aktivering av områder i hjernen. Metoden gir mulighet for objektiv undersøkelse av variabler knyttet til smerte og berøring, og unngår feilkildene ved spørreskjema. Dette gjør det også lettere å sammenligne casegruppe og kontrollgruppe.

To av studiene (3, 4) beskrev ikke hvordan deltakerne ble rekruttert. Dette skaper usikkerhet om rekrutteringsprosessen har vært styrt av bias. Det vil også bli vanskeligere for lesere å stole på studiens metode og resultater. Alle studiene hadde relativt få deltagere. Med begrenset utvalg i populasjonen kan man ikke konkludere sikkert ut fra resultatene. I tillegg har studiene undersøkt forskjellige variabler ved smerte- og berøringssensitivitet, og benyttet ulike metoder. Kjønnfordelingsmessig var utvalget noe begrenset i og med at fordelingen totalt var ulik. (6) hadde ingen kvinner, (5, 2) hadde lik kjønnfordeling, de resterende (1, 3, 4) hadde en overvekt av menn. Studiene mangler derfor en del av det totale spekteret, og dette begrenser i hvilken grad resultatene kan generaliseres til hele autismepopulasjonen.

Flere av studiene har begrenset autismespekter utvalget sitt til såkalte *høytfungerende* autister. Det vil derfor være utfordrende å trekke generaliserende konklusjoner når man begrenser det til kun en del av en stor og allsidig populasjon. I tillegg er det ulik konsensus i hvorvidt høytfungerende er et reelt fenomen; er det individets autisme eller kognisjonen som er høytfungerende? I medisinen foregår det et paradigmeskifte, der man går bort fra å kalle autister med god kognisjon og språklige ferdigheter høytfungerende til fordel for å benevne alle som autister (Surén et al., 2019).

En av studiene (1) oppga ingen eksklusjonskriterier, og det er da usikkert om ulike faktorer som komorbiditet, medikasjon etc. har påvirket testresultatene. Resterende studier hadde eksklusjonskriterier for ulike komorbiditeter, for å undersøke ‘bare’ autisme. Dette er en fordel ved at man får undersøkt hvordan autisme i seg selv kanskje påvirker det somatosensoriske systemet. Man går derimot også glipp av mange deltakere på autismespekteret, ettersom det er vanlig med komorbiditet ved autisme. Dette skaper en utfordring med å trekke konklusjoner ut fra resultatene, og vurdere hvorvidt konklusjonene er generaliserbare for autismespekteret.

Dersom vi hadde inkludert flere studier ville vi fått et bredere bilde av de ulike testmetodene og dette kunne gitt et tyngre grunnlag for konklusjon og diskusjon, samt beskrivelser av mulige mekanismer for smerte hos personer med ASF.

Kun 1 av 6 utvalgte studier inkluderte barn, og dette begrenset oss i å kunne sammenligne mulige forskjeller og likheter mellom barn og voksne med ASF, og ikke minst det å kunne si noe om utviklingen av smerte- og berøringssensitivitet fra barn til voksen. I tillegg hadde det vært fordelaktig å inkludere flere studier av kvinner, da det ofte tar lengre tid for kvinner å bli diagnostisert enn menn.

Inkluderte studier benyttet ulike måle/testmetoder og undersøkte forskjellige aspekter ved smerte- og berøringssensitivitet, noe som gjorde det utfordrende å trekke konklusjoner.

Eksklusjonskriteriet for komorbiditet var bra for å kunne undersøke individer med "bare" autisme. Likevel gikk vi da glipp av majoriteten av autismspekteret, da det er vanlig med komorbiditet (Mannion, 2013)(Mannion & Leader, 2013).

## **6.4 Implikasjoner for fysioterapi**

Som fysioterapeut behandler man mennesker med muskel- og skjelettlidelser. Behandling, undersøkelse og testing innebærer ofte berøring av pasienten. Tilbakemelding er ofte basert på verbal kommunikasjon og språklig forståelse, som selvrapporing av smerte (1). Den kliniske terapeuten skal også prøve å basere seg på tolkninger av pasientens ansikts- og kroppsuttrykk. Her kan det lett oppstå misforståelser, det gjelder alle, men kanskje spesielt for autister, ettersom de har kommunikasjonsvansker. Det vil være viktig å vise respekt, ydmykhet og forståelse for at autister kan oppleve berøring på en måte som ikke er intuitiv for andre. Kanskje må behandlingen tilpasses spesifikt med tanke på berøringskvalitet? Som hvordan man berører, som trykk eller stryking, temperatur, hvor hardt man holder, eller hvor lenge.

Det må også tas høyde for at autister har en annen opplevelse av omgivelsene, og terapeuter må inneha et åpent sinn og være interessert i å lære pasienten å kjenne og bruke tid på å tilpasse omgivelsene til pasienten. Tilpasningene kan gjelde justeringer av lyd, lys, varme, avstander, overflater, plassering av objekter og andre faktorer som påvirker en persons relasjonaltet til omgivelsene i behandlingsrommet. Sannsynligvis vil det trenge mer tid og rom for individtilpasset behandlingssituasjon hos autister, da faktorer som påvirker opplevelse mulig kan arte seg annerledes og kreve en annen tilnærming til lindring av smerte i



behandling. Endret eller manglende evne til filtrering av sanseinntrykk har stor betydning for behandlingssituasjonen, da autistiske menneskers smerteopplevelse og generelle opplevelse av ubehag i større grad kan være påvirket av stimuli fra lyd, lys og berøring (Marco et al., 2011). Dersom omgivelsene er kaotiske og distraherende, kan muligens smerteterskelen økes eller senkes, og vil ha betydning for utfallet av undersøkelser og valg av behandlingsmetoder. Manglende tilpasning av omgivelser og tilnærming ved undersøkelse og behandling kan føre til både feil-diagnostisering og -behandling av plager knyttet til smerte- og berøring.

En viktig del av behandlingen bør fokusere på selve smerteopplevelsen og hvordan håndtere den, ettersom naturlig aktivering i hjernen hos ASF-personer muligens ikke er like sterk i områder for kognitive mestringsstrategier som hos ikke-autister (6). Dette fremhever viktigheten av å ha fokus på å jobbe med mestringsstrategier, og å informere om forskjellen i aktivitet i hjernen da det kan være betryggende i seg selv å vite hva som skjer i kroppen/hjernen ved smerte, spenning og berøring. Enkelte autistiske pasienter vil også vise selvskadende adferd, og her må vi være ekstra oppmerksomme da enkelte kan skjule dette godt; slik som gniing, plukke på hud, bite seg i tunga/leppa. Det kan også være snakk om mer tydelige tegn som at de slår seg i hodet eller slår hodet i veggen (3). Her vil det være essensielt å fokusere på hvilke adferds strategier som repeterer seg selv ofte, og ikke enkelthendelser. Adferden er ofte uttrykk for noe som personen ikke klarer å kommunisere på andre måter, og krever en endret situasjon for forbedring, mulig utforskning av triggere for adferden, og mer hjelp til alternative kommunikasjons- og mestringsstrategier. Autistiske mennesker ser også ut til å bruke mer ressurser på emosjonsregulering (6) enn ikke-autistiske mennesker, som for fysioterapeuter vil være viktig å ta hensyn til ved kartlegging av hva som krever energi hos autistiske mennesker i hverdagen. Ved planlegging av samtaler og behandling bør det tas hensyn til at samspillet med terapeuten og regulering av emosjoner i forbindelse med smerte og berøring tar mer energi enn hos ikke-autistiske mennesker.

Det kan også være et poeng å nevne at fysioterapeuter har mulighet for å oppdage og gjenkjenne kroppslige tegn ved autisme, og tilpasse behandling og tiltak siden autisme kan ha smerte og berøringssensitivitet som et hoved symptom. Det er også mulig at fysioterapeuter kan supplementere ved diagnostisering og behandling med informasjon om smerte og berøringssensitivitet. Samtidig vil det være viktig å ikke tilskrive autismen flere problemer

enn den står for, da en autistisk person vil kunne ha alle mulige skader, smerter og tilstander som alle andre, slik at autister også sikres hjelp for andre tilstander de kan ha.

## 7.0 Konklusjon

Resultatene fra inkluderte studier har vist at kunnskapen som finnes om autisters smerte- og berøringssensitivitet fortsatt er ufullstendig. Det ser derimot ut til at hypo- eller hypersensitivitet til sensorisk input som beskrevet i diagnosekriteriene, kanskje egentlig handler mer om mestring av sensoriske opplevelser, fordeling av oppmerksomhet, og sosiokommunikative evner enn en reell forskjell i det somatosensoriske systemet. Dette kan antyde at fysioterapeuter bør undersøke avvikende sensitivitet til sensorisk input for å se om det er en reell endret sensitivitet, eller om utfordringene ligger et annet sted. Fysioterapeuter bør legge til rette for et trygt miljø som minst mulig fører til overstimulering, for å få et ekte inntrykk av pasienten. En viktig del av undersøkelsen og behandling vil være å utforske mestringsstrategier som repetitive eller avvikende adferdsmønstre, og jobbe med mer effektive former for mestring av opplevelsen av sensoriske inntrykk. Det vil være spesielt viktig for fysioterapeuter som møter autistiske mennesker, å ta deres beskrivelser av smerte- og berøringsopplevelse på alvor, selv om beskrivelsene kan være vanskelige å forstå, og kan avvike fra hva man lærer om smerte og berøring på fysioterapistudiet.

For videre forskning vil det være essensielt å finne ut om det er en reell forskjell i smerte- og berøringssensitivitet hos autister, eller om det i hovedsak dreier seg om sosiokommunikative utfordringer og mestring av smerteopplevelse. Det er også behov for mer forskning om hvordan man best kan undersøke og tolke somatosensorikk hos autister.

## 8.0 Referanseliste

- Allely, C. S. (2013, 04 17). *National Center for Biotechnology Information*. Hentet fra Pain sensitivity and observer perception of pain in individuals with autistic spectrum disorder.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3697411/pdf/TSWJ201>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DMS - 5*. Washington: American Psychiatric Association.
- Argoff, C. E. (2019). *Pain Management Secrets (2nd ed.)*. Philadelphia: Mosby.

- B, A., M, B., Rafi, Z., & A., A. (2017, 09). *Prevalence and Predictors of Non Suicidal Self-Injury among Children with Autism Spectrum Disorder*. Hentet fra Prevalence and Predictors of Non Suicidal Self-Injury among Children with Autism Spectrum Disorder.: <https://doi.org/10.12669/pjms.335.12931>
- Baliki, M. N., & Apkarian, A. V. (2016, August 05). *PMC US National Library of Medicine*. Hentet fra Nociception, pain, negative moods and behavior selection.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4529956/>
- Bjornsdotter, M. M. (2010, Oktober 21). *Feeling good: on the role of C fiber mediated touch in interoception*. Hentet fra Exp. Brain Res: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20963582/>
- Bogdashina, O. (2016). *Sensory perceptual issues in autism and asperger syndrom*. London: Jessica Kingsley Publishers.
- Borthne, A. &. (2021, September 10). *Store medisinske leksikon*. Hentet fra fMRI - Funksjonell MR-undersøkelse: [https://sml.snl.no/fMRI\\_-\\_Funksjonell\\_MR-unders%C3%B8kelse](https://sml.snl.no/fMRI_-_Funksjonell_MR-unders%C3%B8kelse)
- Botha, M. H. (2021, Januar 07). *Pubmed*. Hentet fra Does Language Matter? Identity-first Versus Person-First Language Use in Autism Research: A Respons to Vivanti.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7817071/>
- Brodal, P. (2005, 09 08). *Tidsskriftet - den Norske Legeforening*. Hentet fra Smertens nevrobiologi: <https://tidsskriftet.no/2005/09/medisin-og-vitenskap/smertens-nevrobiologi>
- Brodal., P. (2013). *Sentralnervesystemet, (femte utgave)*. Oslo: Universitetsforlaget.
- Courtemanche, B. A. (2016, Mai). *Am J Intellect Dev Diabil*. Hentet fra The Relationship Between Pain, Self-Injury, and Other Problem Behaviours in Young Children With Autism and Other Developmental Disabilities.: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27119211/>
- Crocker, A. F. (2019, December). *J Multidiscip Healthc*. Hentet fra Person-first language: are we practicing what we preach?: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6371927>
- Dubois A., B. M.-F.-B. (2020, Februar 10). *Pain Modulation Mechanisms in ASD Adults*. Hentet fra Journal of Autism and Developmental Disorders: <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04361-x>
- Dunn, D. S. (2015, April). *Person-first and identity-first language: Developing psychologists' cultural competence using disability language*. Hentet fra APA PsycNet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25642702/>
- Eccleston, C. &. (1999, Mai). *Pain Demands Attention: A Cognitive-Affective Model of the Interruptive Function of Pain*. Hentet fra Psychological Bulletin.: <https://psycnet.apa.org/fulltext/1999-13573-003.pdf>
- Failla, D. M.-F. (2018, Mai 17). *Initially intact neural responses to pain in autism are diminished during sustained pain*. Hentet fra Autism.: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28513186/>
- Gaubert, C. S. (2000, April 14). *Inter-rater reliability of the Nottingham method of stereognosis assessment*. Hentet fra Clinical Rehabilitation: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10763792/>
- Gu, X. Z. (2018, August 22). *Heightened Brain Response to Pain Anticipation in High Functioning Adults with Autism Spectrum Disorder*. Hentet fra Eur J Neurosci: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28513186/>

- Helsedirektoratet. (2018, November 22). . *Om psykisk utviklingshemming*. Hentet fra Steriliseringsloven med kommentarer: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/steriliseringsloven-med-kommentarer/om-psykisk-utviklingshemming>
- IASP. (2020, Juli 16). *IASP Announces Revised Definition of Pain*. Hentet fra IASP International Association for the study of Pain.: <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>
- Jansen, J. K. (2019, Oktober 11). *Smerte*. Hentet fra Store medisinske leksikon: <https://sml.snl.no/smerte>
- Kontson, K. M. (2017, Mai 19). *Targeted box and blocks test: Normative data and comparison to standard tests*. Hentet fra PLOS ONE: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0177965>
- Latremoliere, A. &. (2009). Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *Journal of Pain*, 895-926.
- Lawson, I. (2019, August 22). *Purdue Pegboard Test*. . Hentet fra Occupational Medicine : <https://academic.oup.com/occmed/article/69/5/376/5553006?login=true>
- Loomes, R. H. (2017, Juni). *What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis*. Hentet fra ScienceDirect: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890856717301521?via%3Dihub>
- Mannion, A. &. (2013, Desember). *Comorbidity in autism spectrum disorder: A literature review*. Hentet fra ScienceDirect. Volume 7, Issue 12: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1750946713001773>
- Marco, E. L. (2011, Mai). Sensory Processing in Autism: A Review of Neurophysiologic Findings. *Pediatric Research. Vol. 69, No. 5 pt. 2*, ss. 48-54.
- Martel, M. o. (2013, November 14). Sex differences in the Stability of Conditioned Pain Modulation (CPM) among Patients with Chronic Pain. *Pain Medicine 14 (11)*, ss. 1757-1768.
- May-Benson, T. (2011, Juni). *Understanding the occupational needs of adults with sensory precessing disorder*. Hentet fra Reseachgate: [https://www.researchgate.net/publication/351365145\\_Occupational\\_therapy\\_for\\_adults\\_with\\_intellectual\\_disabilities\\_and\\_sensory\\_processing\\_challenges\\_a\\_Delphi\\_study\\_exploring\\_practice\\_within\\_acute\\_assessment\\_and\\_treatment\\_units](https://www.researchgate.net/publication/351365145_Occupational_therapy_for_adults_with_intellectual_disabilities_and_sensory_processing_challenges_a_Delphi_study_exploring_practice_within_acute_assessment_and_treatment_units)
- Meijer, L. L. (2021, Mai 12). *Neural basis of affective touch and pain: A novel model suggest possible targets for pain amelioration*. Hentet fra Journal of Neuropsychology: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33979481/>
- Melzack, R. &. (1965, November 18). Pain Mechanisms: A new theory. *Science 19*, ss. 971-979.
- Melzack, R. (1987, August 30). The Short-form McGill pain questionnaire. *Pain Vol. 30, issue 2-9*, ss. 191-197. Hentet fra <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3670870/>
- NIH- NCI . (2021). *case-control study*. Hentet fra NATIONAL CANCER INSTITUTE: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/case-control-study>

- Nilsen, K. B. (2010, Oktober 07). *Sentralnervesystemets mekanismer for smertehemming*. . Hentet fra Den Norske Legeforening. : <https://tidsskriftet.no/2010/10/oversiktsartikkel/sentralnervesystemets-mekanismer-smertehemming>
- Nir, R. &. (2015, Juni 09). Conditioned pain modulation. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, ss. 131-137.
- Ossipov, M. H. (2010, November 01). *Central modulation of pain*. Hentet fra J. Clin. Investig: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21041960/>
- Pancekauskaitė, J. L. (2018, November 27). *Paediatric Pain Medicine: Pain Differences, Recognition and Coping Acute Procedural Pain in Paediatric Emergency Room*. Retrieved from Medicina: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30486427>
- Perez, A. D. (2010, Juni 18). *A critical experimental study of the classical tactile threshold theory*. Hentet fra BMC Neuroscience: <http://www.biomedcentral.com/1471-2202/11/76>
- Riquelme, I. H. (2016, Januar 05). *Touch Sensitivity, Proprioception, and Manual Dexterity in Children with Autism Spectrum Disorders*. Hentet fra Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26881091/>
- Solana, M. J.-H. (2015, Juni 30). Assessment of pain in critically ill children. Is cutaneous conductance a reliable tool? *Journal of critical care*. 20, ss. 481-485.
- Stevens L. F, H. A. (2011, Februar 23). *Anterior Cingulate Cortex: Unique Role in Cognition and Emotion*. Hentet fra J Neuropsychiatry Clin Neurosci: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21677237/>
- Su, Q. S. (2020, Mai 18). A review on the ongoing quest for a pain signature in the human brain. *Brain Science Advances*, ss. 274-287.
- Summers, J. S.-R. (2017, Oktober 26). *Self-Injury in Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability: Exploring the Role of Reactivity to Pain and Sensory Input*. Hentet fra Brain Schi. 7(11): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29072583/>
- Surén, P. H.-K. (2019, Oktober 07). *Diagnostisering av autismedforstyrrelser hos barn i Norge*. Hentet fra Den Norske Legeforening.: <https://tidsskriftet.no/2019/10/originalartikkel/diagnostisering-av-autismespekterforstyrrelser-hos-barn-i-norge>
- Vaughan, S. M. (2019, Mai). A Quantitative Sensory Testing Approach to Pain in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, s. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30771132/>.
- Whitney, G. D. (2019, October 28). National Prevalence of Pain Among Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders. *JAMA Pediatrics*, ss. 1203-1205. Hentet fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6820065/>
- Yasuda, Y. H. (2016, August 15). *Sensory cognitive abnormalities of pain in autism spectrum disorder: a case-control study*. Hentet fra Annals of General Psychiatry: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4779208/>

