



MEDICINSKA FAKULTETEN

Lunds universitet

Avdelningen för Logopedi, Foniatri & Audiologi

Institutionen för kliniska vetenskaper, Lund

Avdelningen för Audiologi

Den binaurala interaktionskomponenten (BIC) och kontralateral suppression av otoakustiska emissioner (CSOAE) hos normalhörande personer

**-Finns det en relation mellan CSOAE och latenstider för BIC mätt med
hjärnstamsaudiometri (ABR)?**

Max Hassby och Michael Holmberg, A12

Audiologiutbildningen, Lunds universitet, 2017

Magisteruppsats, 30 högskolepoäng

Handledare: Jonas Brännström

Innehållsförteckning

| | |
|---|-----------|
| 1. INLEDNING | 1 |
| 2. BAKGRUND | 1 |
| 2.1 Binauralt hörande | 1 |
| 2.2 ABR och BIC | 2 |
| 2.3 Vad definierar en närvarande BIC? | 3 |
| 2.4 Stimuliegenskapernas påverkan på BIC | 4 |
| 2.5 BIC-morfologier | 4 |
| 2.6 BIC-fysiologi och ursprung | 5 |
| 2.7 BIC och perception | 6 |
| 2.8 Perifera hörselns påverkan på BIC | 7 |
| 2.9 OAE | 7 |
| 2.10 CSOAE | 8 |
| 2.11 Fysiologi för CSOAE | 8 |
| 2.12 Stapediusreflexens inverkan på CSOAE | 9 |
| 3. PROBLEMFÖRMULERING: | 9 |
| 3.1 Frågeställning | 9 |
| 4. METOD | 10 |
| 4.1 Testdeltagare | 10 |
| 4.2.1 Testning | 10 |
| 4.2.2 Anamnes och otoskopi | 11 |
| 4.2.3 Tonaudiogram | 11 |
| 4.2.4 Tympanometri | 12 |
| 4.2.5 Stapediusreflexmätning | 12 |
| 4.2.6 OAE | 13 |
| 4.2.7 BIC (ABR) | 13 |
| 4.3 Statistik | 14 |
| 4.4 Forskningsetiska överväganden | 15 |
| 5. RESULTAT | 15 |
| 6. DISKUSSION | 19 |
| 6.1 Metoddiskussion | 19 |
| 6.2 Resultatdiskussion | 23 |
| SLUTSATS | 26 |
| Framtida forskning | 26 |
| Referenser | 27 |
| Bilagor | |

SAMMANFATTNING

Föreliggande studie undersöker det eventuella sambandet mellan den binaurala interaktionskomponenten (BIC) och kontralateral suppression av otoakustiska emissioner (CSOAE). BIC är ett mått på den elektrofysiologiska responsen i hjärnstammen som uppstår vid binauralt hörande och CSOAE är ett mått på hur mycket de otoakustiska emissionerna (OAE) minskar när ett bredbandigt brus presenteras i det kontralaterala örat. Både BIC och CSOAE regleras delvis av det övre olivkomplexet (SOC) i hjärnstammen, därav är det möjligt att det finns en korrelation.

Normalhörande testdeltagare (n=37), 25 män och 12 kvinnor mellan 20-35 år (m=27 år), rekryterades. För att kontrollera för normal hörsel (TMV4 < 20 dB HL) utfördes tonaudiogram. Mellanörestatus kontrollerades med otoskopi och tympanometri. Stapediusreflexmätning utfördes för att kontrollera för eventuella felkällor reflexen kan generera. Hjärnstamsaudiometri (ABR) utfördes med monaural och binaural klickstimulering. BIC beräknades genom att subtrahera den binaurala från den summerade monaurala responsen. Latenstiden för två vågtoppar i BIC-kurvan bedömdes visuellt och jämfördes med CSOAE.

Resultatet pekade på att latenstiderna för BIC inte har en statistisk signifikant korrelation till CSOAE. Detta resultat antyder att den aktivitet ifrån SOC vi ser i BIC-responsen inte relaterar till den efferenta aktivitet vi ser ifrån SOC som visar sig i CSOAE. Avsaknaden av statistisk signifikans kan dock vara orsakad av metodologiska brister.

1. INLEDNING

Ämnet för den här studien kom ur ett behov av att samla normaldata för den binaurala interaktionskomponenten (BIC) vid hjärnstamsaudiometri (ABR). BIC är ett mått på den elektrofysiologiska responsen i hjärnstammen som uppstår vid binauralt hörande och det är ett relativt outforskat område. Ämnet är viktigt eftersom de tillstånd som innebär bristande binaurala funktioner är svårdiagnosticerade, vilket gör det svårt att avgöra vilken behandling som är bäst lämpad för en viss individ. Det finns ännu ingen konsensus vad gäller precis hur fysiologin samt de anatomiska strukturerna bakom BIC fungerar, annat än att t.ex. kärnorna i SOC, de laterala lemnisklarna och trapezoidkroppen (TB) verkar vara involverade. Därför skulle det vara fördelaktigt att öka kunskapen inom detta område, då det hade kunnat leda till en djupare förståelse för binaurala processer och olika audiologiska tester som bedömer binaural funktion.

Ett problem med tidigare studier är att de inte presenterar en exakt metod vad gäller de algoritmer de har använt för att extrahera BIC från ABR-data, inte heller hur de har identifierat de olika vågornas amplitud- och latenstid. Detta gör det svårt att jämföra resultat studier emellan.

Kontralateral suppression av otoakustiska emissioner (CSOAE) använder en del av de strukturer i hjärnstammen som även har funnits ligga till grund för BIC. Om det finns en korrelation mellan dessa funktioner hade det kunnat vara värdefullt ur en klinisk aspekt, eftersom CSOAE är betydligt lättare att mäta och tolka än BIC. Det hade dessutom kunnat ge nya insikter inom hjärnstamsfysiologi. Inga tidigare studier verkar ha undersökt ett eventuellt samband mellan BIC och CSOAE.

2. BAKGRUND

2.1 Binauralt hörande

Binauralt hörande innebär att båda öronen stimuleras med ljud. Om ljudet inte kommer exakt framifrån så kommer de akustiska parametrarna av ljudet att skilja sig åt mellan öronen. Skillnaden består i huvudsak av interaurala tidsskillnader (ITD) och interaurala nivåskillnader (ILD), och hjälper oss att identifiera riktningen som ljudet kommer ifrån i det horisontella planet.

Det tar exempelvis längre tid för ett ljud som kommer från vänster sida att träffa höger öra. Ljudnivåerna kommer också att vara olika, då huvudet skuggar och således dämpar mellan- och högfrekventa ljud, vars våglängder är kortare och därmed har svårare att böja sig runt hörn.

Fördelen med binauralt hörande kan också ses i svåra lyssningsförhållanden. Detta kan demonstreras med binaural masking level difference (BMLD), som går ut på att en talsignal som nästan helt är maskerad av ett brus presenteras i ena örat. När en kopia av samma brus adderas till det andra örat kommer hörbarheten av talsignalen att öka, troligen på grund av binaurala processer i nervsystemet (Pickles, 2013).

Bristande binaurala funktioner kan ses hos personer med centrala auditiva bearbetningsvårigheter (CAPD). Beteendetester som tal i brus, BMLD, lokalistions-/lateralistionstester, dikotiskt lyssnande (identifikation av två olika ord simultant presenterade binauralt) och binaural fusion (identifikation av ord där orden är uppdelade så att exempelvis frekvensinnehållet under 1500 Hz presenteras i höger öra och resterande frekvensinnehåll presenteras i vänster öra), är vedertagna tester för att utreda binaurala funktioner. Delb et al (2002) testade binaurala funktioner med både elektrofysiologiska (BIC) och subjektiva tester hos barn med normala tonaudiogram. De barnen som på subjektiva tester uppvisade bristande binaurala funktioner utgjorde CAPD-gruppen och jämfördes med normalgruppen. Med monauralt klick-ABR kunde inga skillnader ses mellan grupperna, medan binauralt klick-ABR med varierande ITD och ILD visade sig ge både en specificitet och en sensitivitet på 76% efter subtrahering av de monaurala responserna.

2.2 ABR och BIC

Elektrofysiologiska mätningar har länge använts för att kartlägga hörselsystemets funktioner. ABR är en vanligt använd metod för att undersöka hjärnstammens respons på ljudstimulering. ABR innebär att man mäter neurala reaktioner på ljud genom att med elektroencefalografi mäta den elektriska aktiviteten i hörselnerven och hjärnstammen en kort stund efter ljudstimulering. ABR genererar vågor av elektrisk potential över tid. Vågorna representerar i grova drag olika strukturer i hjärnstammen. Våg I: Distala delen av hörselnerven, våg II: mer proximal del av hörselnerven, våg III: kokleariskärnan (CN) och övre olivkomplexet (SOC), våg IV: Övre olivkomplexet (SOC), våg V: Lateral lemnisk (LL), och dalen efter V, även kallad V prim:

övre fyrhögen (IC) (Atcherson & Stoody, 2012). Genom att mäta ABR monauralt och binauralt, för att sedan subtrahera de binaurala värdena från de två adderade monaurala värdena får vi fram BIC. Om man jämför BIC med de adderade monaurala värdena kan man se att skillnaden, d.v.s den binaurala aktiviteten, sker vid våg IV och V (Wrege & Starr, 1981; Levine, 1981). Vissa studier visar att den binaurala responsen blir större än de adderade monaurala värdena, andra visar att den blir mindre. Detta tyder på att det vid binaural stimulering uppstår både excitation och inhibition i olika delar av det centrala auditiva nervsystemet. Även hos normalhörande ses varierande BIC-morfologi och tidigare studier har endast kunnat förklara en del av dessa skillnader på gruppnivå med ålder och kön (Wong et al, 2002).

2.3 Vad definierar en närvarande BIC?

BIC har i tidigare studier räknats fram på olika sätt. Dobie & Berlin (1979) tog fram BIC genom att subtrahera summan av de monaurala responserna från den binaurala responsen; $BIC = \text{Binaural} - (\text{Höger} + \text{Vänster})$. Andra, bland annat Delb et al (2003), tog fram BIC genom att istället subtrahera den binaurala responsen från summan av de monaurala responserna; $BIC = (\text{Höger} + \text{Vänster}) - \text{Binaural}$. Detta ger samma information men med motsatt polaritet på BIC-kurvan. BIC-komponenter uppstår alltså när de summerade monaurala ABR-värdena skiljer sig ifrån det binaurala värdet. Förutsatt att BIC är framtaget genom uträkningen $BIC = \text{Binaural} - (\text{Höger} + \text{Vänster})$ och att den summerade monaurala responsen har större amplitud än den binaurala, uppstår ofta en negativ dal vid tiden för våg IV till V, som brukar kallas för DN1 (Dobie & Berlin, 1979). Andra har använt beteckningen “ β -vågen” när den binaurala responsesen subtraherats från den summerade monaurala, vilket hädanefter också kommer vara benämningen för BIC-vågen som uppstår i latenstiden motsvarande ABR-våg IV-V i föreliggande studie. Även dalen efter β -vågen kommer att inkluderas och refereras till som β -våg prim. β -vågen har i många fall setts som ett kriterium för närvaro av BIC, då den visats vara störst och i tidigare studier korrelerat med binaurala förmågor (Furst et al, 1985; 1990; Kelly-Ballweber & Dobie, 1984). Bedömning av närvaro av BIC har gjorts både visuellt och med objektiva metoder. Visuellt tolkning av BIC kräver erfarenhet av ABR/BIC och saknar objektivitet. Fördelen är att ingen programmering eller statistiska analyser behövs. Dock kan BIC ha mycket små amplituder 0,1-0,2 μV och vara svåra att upptäcka utan objektiva mätningar (Stollman et al, 1996). Olika metoder har använts för att identifiera BIC objektivt, de flesta går ut på att jämföra signal-

brusförhållandet. BIC-vågorna ska t.ex. avvika ett visst antal standardavvikelser från bruset i prestimulus-signalen för att bedömas som närvarande (Stollman et al 1996; Brantberg et al 1999a; 1999b). Denna metod har visats ha bra specificitet och sensitivitet för att upptäcka BIC, men är känslig för muskelartifakter (Stollman et al 1996). I föreliggande studie tolkades BIC visuellt.

2.4 Stimuliegenskapernas påverkan på BIC

När stimulusintensiteten ökas så ökar även BIC:s amplitud, samtidigt som latenstiden minskar; detta kan tydligast ses för β -vågens amplitud (Dobie & Berlin, 1979). Repetitions hastigheten har också inverkan på både amplitud och latenstid för β -vågen; ökad hastighet har visats ge lägre amplitud och längre latenstid för både ABR och BIC. Ito et al (1988) undersökte effekten av ett stimulusparadigm där de istället för att presentera enligt sedvanligt sätt (exempelvis vänster monauralt, höger monauralt och binauralt i olika serier) presenterade höger monauralt, vänster monauralt, binauralt, vänster monauralt, höger monauralt och binauralt inom samma serie. Detta för att undvika den binaurala hörstyrkesummationen som sker vid binaural stimulering. Då stapediusreflexen attenuerar mer vid ökad hörstyrka drog författarna slutsatsen att den binaurala kurvan skulle få en felaktigt låg amplitud med sedvanligt stimuleringsätt. De upptäckte med sitt nya paradigm att stapediusreflexen hölls jämnare vilket resulterade i att BIC-vågen blev tydligare och inte fick några toppar och dalar innan den negativa vågen som föregår β -vågen (runt fyra ms). Med konventionell metod sågs, enligt författarna, irrelevanta toppar och dalar innan dess som skulle kunna tillskrivas artefakter ifrån en utlöst stapediusreflex vid den binaurala stimuleringen.

2.5 BIC-morfologier

Wong (2002) testade BIC med tre olika elektrodmontage och BIC-uträkningar på 50 normalhörande. Författaren undergrupperade responserna i fem olika typer morfologier. Typ ett hade inga toppar och dalar, typ två bestod av två toppar och en dal, typ tre hade tre toppar och två dalar, typ fyra hade fyra toppar och tre dalar och typ fem hade fem toppar och fyra dalar. Den vanligaste morfologin var typ fyra, som uppstod vid 42,9% av mätningarna. Därefter kom typ tre på 29,8% och typ två på 19,9%. De olika elektrodmontagen hade ingen större inverkan på distributionen av BIC typer.

2.6 BIC-fysiologi och ursprung

Utifrån kokleariskärnan går två huvudnervbanor: den dorsala banan, som har hand om ljudidentifikation, och den ventrala banan, som har hand om binaural ljudlokalisering. Med andra ord; vad lät, och varifrån kom det. Den binaurala ljudlokalisationsbanan delas också upp i två delar. Den ena delen går till den laterala övre oliven (LSO), vars majoritet av celler inhiberas (I) när ljud är starkast vid den kontralaterala sidan och exciteras (E) när ljud är starkast vid den ipsilaterala sidan, och kallas därför för IE-celler. Den kontralaterala mediala kärnan av trapezoidkroppen (MNTB) ger inhibitorisk input och den ipsilaterala anteroventrala kokleariskärnan (AVCN) ger exciterisk input. Den största delen av dessa celler är känsliga för högfrekventa stimuli, vilket betyder att en ljudkälla på ena sidan om huvudet kommer att ge olika ljudnivåer till öronen, då diffraktion har störst effekt på högfrekventa ljud. Men cellerna har inte bara en känslighet för höga frekvenser och ILD; de har även en viss känslighet för låga frekvenser och ITD (Pickles, 2013).

Den andra delen av ljudlokalisationsbanan går till den mediala övre oliven (MSO), vars majoritet av celler får excitation från båda kokleariskärnorna och därför kallas för EE-celler. Dessa celler beräknar riktningen av ljudet med hjälp av ITD, och är i samband med detta känsligast för låga frekvenser, där fasinformationen är bevarad. Precis som LSO har viss känslighet för låga frekvenser och ITD, så har MSO en minoritet av IE-celler som reagerar på höga frekvenser och ILD. På detta vis är bearbetningen av ILD och ITD sammanflätad (Pickles, 2013). Resultatet från flera studier pekar mot samma slutsats; att ILD och ITD inte bearbetas oberoende av varandra (Riedel & Kollmeier, 2002; Tollin & Yin, 2005)

Oftast är summan av de monaurala hjärnstamsresponserna större än den binaurala hjärnstamsresponsen. Detta kan bero på att binaural stimulering leder till att inhibitionen från IE-cellerna i LSO ökar eller att EE-cellerna i MSO når sitt maximala utvärde, eller en kombination av båda två (Gaumond & Psaltikidou, 1991).

När det stimulus som presenteras vid BIC-mätningar är högfrekvent blir β -vågen oftast mindre. Eftersom LSO främst aktiveras av höga frekvenser och MSO främst av låga frekvenser antyder

detta att LSO åtminstone inte har en lika stor roll vid binaural interaktion som MSO. Ytterligare stöd för detta är att LSO:s nervfibrer främst går ipsilateralt medan MSO:s nervfibrer går både ipsi- och kontralateralt. Dock har LSO även en del korsande nervfibrer, samtidigt som en minoritet av LSO-neuronen aktiveras av låga frekvenser, vilket gör att det inte går att dra några definitiva slutsatser om BIC-generatorer till följd av detta.

En del teorier om vilka strukturer som ger upphov till BIC skapas med hjälp av experiment där man genom kirurgi och farmakologi orsakar lesioner på specifika områden i hjärnstammen. Experiment utfört på katter visade att lesioner på AVCN ledde till en minskad BIC-respons, medan lesioner på bakre delen av CN bara hade en liten, eller ingen effekt alls (Melcher, 1996). Eftersom AVCN ger excitorisk input till både MSO och LSO kan man anta att någon eller båda av dessa är bidrar till BIC-vågen. Lesioner som involverade SOC förminskade eller helt eliminerade BIC-responsen (Melcher, 1996; Zaaroor & Starr, 1991). Omfattningen av skadan på LSO och MNTB visade sig också vara korrelerat till påverkan på BIC-responsen. De katter med mer omfattande skador på LSO fick mindre respons för vågen som på människor motsvarar våg V, och de med mer omfattande skador på MNTB fick mindre respons för vad som på människor skulle vara precis innan våg VI (Zaaroor & Starr, 1991). Wada & Starr (1989) fann i sina experiment på marsvin att när de skar av båda de laterala lemniskerna minskade en del av BIC-responsen, lesioner lateralt om LSO orsakade en minskning av en annan del, och när de helt skar av de korsande fibrerna till TB försvann BIC-responsen helt och hållet. De fann dessutom att omfattningen av skadan på TB:s korsande fibrer hade en linjär korrelation med påverkan på BIC (Wada & Starr 1983a; 1983b; 1983c; 1989). Sammanfattningsvis pekar studierna på att kärnorna i SOC (MSO och LSO), laterala lemnisklarna och TB allihopa spelar en roll för binaural interaktion.

2.7 BIC och perception

För att veta hur BIC förhåller sig till perception har studier gjorts där resultat av elektrofysiologiska mätningar har jämförts med psykoakustiska mätningar. Amplituden av β -vågen, som är en våg i BIC som uppträder strax efter toppen av våg V av den binaurala kurvan mätt med klick-ABR, har visats korrelera med förmåga att uppskatta ljudriktning i det horisontella planet utifrån varierande ITD och ILD. Närvaron av β -vågen tyder också på förmåga

till binaural fusion (Furst et al 1985; 1990). Andra studier har visat på motsatsen. Kelly-Ballweber och Dobie (1984) jämförde bland annat BMLD och binaural fusion med latenstider och amplitud vid BIC men hittade inga signifikanta korrelationer. Författarna påpekade dock att beteendetesterna var för enkla och variansen mellan deltagarna var liten.

2.8 Perifera hörselns påverkan på BIC

Adarsh et al (2015) undersökte BIC med klick på normalhörande personer med symmetrisk sensorineural hörselnedsättning (SNHL) och assymetrisk SNHL. De kunde inte finna några statistiskt signifikanta skillnader i amplitud mellan grupperna. De kom dock fram till att latenstiderna (med normalhörande som baslinje) till viss grad ökade för gruppen med symmetrisk SNHL, men ökade mer för gruppen med asymmetrisk SNHL. Den enda signifikanta skillnaden i latenstider sågs mellan den normalhörande gruppen och gruppen med assymetrisk SNHL. Som tidigare nämnt så fann Ferber et al (2016) att modulering av ILD kan påverka amplitud- och latenstid för β -vågen. Detta är troligen orsaken till att personer med assymetrisk SNHL får ökad latenstid, då de uppfattar olika ljudnivåer mellan öronen.

2.9 OAE

Koklean, eller innerörat, är en vätskefylld struktur som omvandlar vibrationer som kommer in i koklean till elektriska signaler som sedan skickas till hjärnan och uppfattas som ljud. Detta sker med hjälp av inre och yttre hårceller som sitter på basilarmembranet inuti koklean (Pickles, 2013). De inre hårcellernas främsta funktion är att förmedla bl.a. vibrationernas styrka och frekvens till hjärnan. De yttre hårcellernas främsta funktion är att förstärka svaga vibrationer genom att sträcka på och dra ihop sig så att basilarmembranets rörelse ökar; detta kallas för kokleär förstärkning. När ett stimulus presenteras i ett öra så aktiveras de yttre hårcellerna. Vibrationerna från de yttre hårcellernas rörelser vandrar tillbaka ut via hörselbenen till trumhinnan, och kan sedan registreras med en känslig mikrofon i hörselgången. Denna respons kallas för otoakustiska emissioner (OAE). Ett sätt att undersöka de yttre hårcellernas status är att använda ett transient stimulus och mäta responsen i hörselgången efter varje stimuluspresentation (TEOAE) (Gelfand, 2016).

2.10 CSOAE

För att mäta kontralateral suppression av OAE undersöks skillnaden i amplitud av OAE-svar mätt med och utan kontralateralt bredbandigt brus. CSOAE uppstår vid efferent aktivitet från den mediala olivokokleära bunt (MOC), vars neuroner kan minska den kokleära förstärkningen genom att påverka de yttre hårcellernas rörelse (Pickles, 2013). Detta kallas ofta för MOC-reflexen. Kontralateral suppression av OAE har precis som BIC använts i försök att diagnosticera APD (Sanches & Carvallo, 2006; Delb et al, 2003).

I en studie av Giraud et al (1995) demonstrerades de mediala olivokokleära efferenternas involvering i uppkomsten av CSOAE genom att bl.a. testa patienter som hade fått vestibularisdelen av VIII kranialnerven avskuren på ena sidan. Vestibularidelen av VIII kranialnerven har visat sig vara den passage genom vilken både de mediala och laterala olivokokleära efferenterna färdas, men eftersom de laterala olivokokleära efferenterna bara går till de inre hårcellerna (Pickles, 2013) och därmed inte påverkar OAE så visar studien främst effekten av de mediala olivokokleära efferenterna. Resultaten visade att patienterna fick normal suppression på den intakta sidan men mycket mindre suppression på den opererade sidan. Suppressionen på den opererade sidan var dock inte helt försvunnen, vilket tyder på att det inte bara är genom vestibularisnerven som suppressionen initieras. I studien ingick även patienter med Bells pares, vilket innebär att de på ena sidan har en paralyserad ansiktsnerv och avsaknad av stapediusedreflexer. Vid jämförelse av det friska och det patologiska örat på dessa patienter visades ingen skillnad i CSOAE, vilket tyder på att frånvaro av stapediusedreflexen inte påverkar suppressionen.

2.11 Fysiologi för CSOAE

CSOAE uppstår genom att MOC-neuron, som härstammar från MSO och utgör en del av den olivokokleära bunt, fäster på de yttre hårcellerna och utsöndrar signalsubstansen acetylkolin inuti hårcellen. Acetylkolinet aktiverar de yttre hårcellernas acetylkolin-receptorer, vilket i sin tur leder till att kalcium-joner strömmar in i hårcellerna. Detta orsakar för det första en snabb effekt som sker inom ett tiotal millisekunder; kalcium-aktiverade kalium-kanaler i hårcellernas membran öppnas och kalium-joner strömmar ut, vilket leder till en hyperpolarisation som gör att det krävs mer stimulering för att depolarisera (aktivera) hårcellerna. Den andra, långsamma

effekten sker om acetylkolinet fortsätter att utsöndras över ett tiotal sekunder. Dels så leder detta till att de mekaniska egenskaperna i cytoskelettet inom hårcellerna påverkas, vilket gör att hårcellernas styvhet minskar (Pickles, 2013). Dessutom förändras egenskaperna av prestinmolekylerna som bidrar till de yttre hårcellernas rörelsefunktion; detta orsakar i sin tur minskad rörelse av de yttre hårcellerna (He et al, 2003).

2.12 Stapediusreflexens inverkan på CSOAE

En annan funktion som också utnyttjar de lägre delarna av den auditiva hjärnstammen är stapediusreflexen. Att stapediusreflexen aktiveras innebär att stapediusmuskeln drar bilateralt i stapes när ett tillräckligt starkt ljud presenteras i något av öronen. Stapediusreflexen och MOC har många likheter; både stapediusreflexen och MOC aktiveras av kontralateral stimulering (Pickles, 2013) och båda får starkast aktivering av bredbandiga stimuli (Veuillet et al, 1991). De har dessutom flera gemensamma anatomiska strukturer, t.ex. VCN och SOC (Pickles, 2013). Om OAE- och CSOAE-mätningar testas på nivåer som aktiverar stapediusreflexen kan detta påverka resultaten genom att en felaktigt hög suppression visar sig då stapediusreflexen ökar impedansen och minskar ljudtransmissionen i mellanörat (Neumann et al, 1996; Gelfand, 2016), därför är det viktigt att utesluta denna påverkan som en faktor i mätningen. Enligt Guinan et al (2003) har stapediusreflexkontraktioner observerats nära 65 dB SPL av kontralateralt bredbandigt brus.

3. PROBLEMFORMULERING:

I dagsläget finns inte mycket forskning tillgänglig som har lyckats förklara variationen i BIC hos gruppen normalhörande. Det är möjligt att variationer i efferent aktivitet, mätt som CSOAE, kan förklara en del av denna variationen. Både BIC och CSOAE testar gemensamma strukturer i det övre olivkomplexet. Båda testerna avser också att undersöka binaurala funktioner. Inga tidigare studier har oss veterligen undersökt sambandet mellan BIC och CSOAE. Syftet med föreliggande studie är att undersöka ett eventuellt samband mellan BIC och CSOAE hos normalhörande individer mellan 20-35 år.

3.1 Frågeställning

Finns det ett samband mellan CSOAE och latenstiden för β -vågen samt β -våg prim i BIC?

4. METOD

4.1 Testdeltagare

Rekrytering skedde genom annonsering på sociala medier, uppsatta affischer, och genom personliga kontakter till författarna av studien. För att komma åt rätt målgrupp framgick det i annonseringen att normalhörande individer i åldersintervallet 20-35 år söktes för deltagande. I annonsen framgick också uppskattad tid för testningen och att testerna innebar en undersökning av hörsel och hjärnstamssvar. De deltagare som rekryterades genom personliga kontakter fick samma information muntligt. De som visade intresse för deltagande delgavs ett informationsbrev som skickades elektroniskt som också låg till grund för samtyckesblanketten (se bilaga 1). Bokning av tider för testning gjordes genom skriftlig eller muntlig kontakt. Rekryteringen pågick löpande innan och under utförandet av testningen som påbörjades 2017-03-03 och avslutades 2017-04-03. Ingen ersättning utgick till testdeltagarna. Totalt deltog 37 testpersoner, 25 män och 12 kvinnor. Medelåldern var 27,2 år med (SD=3,0). Den yngsta var 20 år och den äldsta 32 (se Tabell 4.1). För att inkluderas i studien krävdes att deltagaren var mellan 20-35 år, hade normal hörsel (TMV4<20dB HL) och inga kända neurologiska sjukdomar.

Tabell 4.1. Ålder för testdeltagare (år)

| | N | Minimum | Maximum | Medelvärde | Standardavvikelse |
|-------|----|---------|---------|------------|-------------------|
| Ålder | 37 | 20 | 32 | 27.3 | 3.1 |

4.2.1 Testning

Testningen utfördes i ljudisolerade mätboxar samt kontrollrum, med båda författarna närvarande vid testtillfället. Testdeltagare ombads att signalera om obehag från ljudstimulering uppstod. För att minska risken för misstag assisterade den ena testledaren när den andra utförde testet. Samtliga tester balanserades så att båda testledarna utförde varje mätning i stort sett lika många gånger var. Nedanstående tester gjordes i följande ordning.

4.2.2 Anamnes och otoskopi

Alla deltagarna var vid god hälsa och friska i öronen, samt utan neurologiska patologier. Ingen av deltagarna hade tagit acetylsalicylsyra under dagarna innan testningen; frågan ställdes eftersom acetylsalicylsyra kan påverka OAE-svaren. Deltagarna frågades också om de utsatt sig för starka ljud kort innan testtillfället. Ingen deltagare misstänktes ha någon tillfällig tröskelförskjutning på grund av bullerexponering. Inga av deltagarna exkluderades vid anamnesen. Samtliga deltagares hörselgångar och trumhinnor undersöktes med otoskop av någon eller båda testledarna. För att testbatteriet skulle kunna genomföras krävdes att båda öronen hade någon passage in mot trumhinnan. Inga av deltagarna hade total ocklusion orsakad av cerumen.

4.2.3 Tonaudiogram

För att kontrollera för normal hörsel utfärdades tonaudiogram (enligt internationell standard ISO 8253-1) för frekvenserna 125, 250, 500, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 och 8000 Hz. Metoden som användes var Modifierad Hughson Westlake. Audiometrarna som användes var Madsen Astera med mjukvaran OTOSuite (Otometrics) genom en PC med Microsoft Windows 7 Professional. Luftledningsmätningen utfördes med TDH-39 som hörtelefon. Testet utfördes med deltagaren i en ljudisolerad mätbox. Inklusionskriteriet var TMV4 <20 dB HL. Ingen deltagare uppvisade TMV4 >20 dB HL. Medelvärdet av deltagarnas tonmedelvärde var 0,1 dB HL (SD=5,1) för höger öra, och -0,1 dB HL (SD=5,8) för vänster öra (se Tabell 4.2).

Tabell 4.2 Tonmedelvärde för 0,5, 1, 2 och 4 kHz samt nivå för utlösta stapediareflexer (dB HL)

| | N | Minimum | Maximum | Medelvärde | Standardavvikelse |
|-------------------------------------|----|---------|---------|------------|-------------------|
| Tonmedelvärde Höger | 37 | -7.5 | 16.3 | 0.1 | 5.1 |
| Tonmedelvärde Vänster | 37 | -10.0 | 16.3 | -0.1 | 5.8 |
| Stapediusreflex, höger ipsilateralt | 37 | 55.0 | 80.0 | 68.7 | 6.5 |

| | | | | | |
|---|----|------|------|------|------|
| Stapediusreflex, vänster ipsilateralt | 37 | 55.0 | 90.0 | 69.2 | 8.4 |
| Stapediusreflex, höger kontralateralt | 37 | 50.0 | 90.0 | 72.3 | 10.4 |
| Stapediusreflex, vänster kontralateralt | 37 | 50.0 | 85.0 | 69.9 | 9.5 |

4.2.4 Tympanometri

Tympanometri utfördes enligt internationell standard IEC 1027, med bärton på 226 Hz.

Tympanometri gjordes för att utesluta eventuella mellanöreproblem som i sin tur kunde påverka resultatet i andra tester. Utrustningen som användes för tympanometri var GSI Tymp Star.

Samtliga deltagare uppvisade normala 226 Hz A-tympanogram.

4.2.5 Stapediusreflexmätning

Stapediusreflexmätningen utfördes enligt internationell standard IEC 1027 med bärton på 226 Hz och bredbandigt brus som stimulus, då reflexer utlösta på svaga brusnivåer kan påverka OAE-resultatet. Startnivån sattes på 60 dB HL och ökades i 5 dB-steg till dess att reflexen utlöstes. Sågs en reflex på 60 dB HL sänktes nivån till dess att ingen reflex uppenbarade sig, för att sedan öka nivån. För att säkerställa att reflexen uppenbarade sig ökades nivån ett steg efter det att reflexen visat sig, för att se om en tillväxt av reflexen skedde. Både ipsilaterala och kontralaterala reflexmätningar utfördes och balanserades så att ordningen för de olika testvillkoren varierades mellan deltagarna (se bilaga 2). För att förtydliga betyder exempelvis höger kontralateral att stimulering sker på höger sida och mätning på vänster. Utrustningen som användes för stapediusreflexmätning var GSI Tymp Star. Medelvärden av deltagarnas stapediusreflextrösklar var 68,7 dB HL (SD=6,5) för höger ipsilateralt, 69,2 dB HL (SD=8,4) för vänster ipsilateralt, 72,3 dB HL (SD=10,4) för höger kontralateralt och 69,9 dB HL (SD=9,5) för vänster kontralateralt (se Tabell 4.2).

4.2.6 OAE

TEOAE och CSOAE utfördes med en klicknivå på cirka 60 dB peSPL (mellan 57,1 och 59,6 dB peSPL) och kontralateralt brus på 60 dB SPL. Klickstimuli var linjärt. CSOAE och TEOAE testades intermittent under samma mätning; med andra ord TEOAE med och utan kontralateralt brus om vartannat. Mätningen stannade automatiskt efter cirka 540 godtagna svar; 260 TEOAE-svar och 260 TEOAE-svar med kontralateralt brus. Höger CSOAE (exempel) innebar att registreringen av OAE skedde i höger öra och brusstimuleringen i vänster. Varje öra testades en gång. Testordningen balanserades enligt bilaga 2. Rejection level var inställd på 6 dB SNR. Utrustningen som användes var Otodynamics Echoport med mjukvaran ILO v6 genom en PC med Microsoft Windows 7 professional. Kalibrering av proberna gjordes enligt programvarans inrådan. För att deltagaren skulle inkluderas i dataanalysen krävdes att den totala emissionsstyrkan var över -10 dB SPL, och att signal/brus-förhållandet var positivt.

4.2.7 BIC (ABR)

ABR-mätningar utfördes med klickstimuli med alternerande polaritet för höger, vänster och bilateral stimulering. Stimuleringsnivån var 80 dB nHL med kontralateral maskering (vitt brus) på 40 dB SPL, via ER-3A instickstelefoner, vilket är enligt klinisk praxis. Repetitions hastigheten var 11,1 Hz. Inspelningen gjordes mellan 0 och 15 ms efter stimulering och banpassfilterades mellan 100 och 3000 Hz. Efter 2000 registrerade svep stoppades inspelningen automatiskt. Rejection level var 40 μ V (92 dB). Insignalen förstärktes med faktor 10 000. Ordningen för stimulering balanserades mellan deltagarna och varje testvillkor kördes två gånger (ex. från en deltagare: höger, vänster, bilateralt, höger, vänster, bilateralt; se bilaga 2) för att undvika eventuella felkällor från ordning. Utrustningen som användes var Otodynamics Eclipse EP-25 med OtoAccess v1,3 genom en PC med Microsoft Windows 7 Professional. Elektroddplaceringen var vertikalt ordnad med icke-inverterad elektrod på övre delen av pannan, jord på undre delen av pannan och inverterad på vardera örsnibb. Innan elektroderna placerades rengjordes huden med en peelinggel och alkohol för att minska impedansen. Impedanskriterierna sattes < 3 kOhm för samtliga elektroder och fick inte skilja sig > 1 kOhm mellan elektroderna. Testdeltagaren placerades liggande i en bekväm stol i en ljudisolerad, nedsläckt mätbox. Patienten ombads att slappna av eller allra helst somna under mätningen.

Vid ABR-mätningarna sparades data som textfiler innehållande amplitudvärden för en given tidpunkt. För varje inspelning (exempelvis höger monaural) sparades data för både den ipsi- och kontralaterala sidan som separata filer. Dessa textfiler importerades till en algoritm skapad i Microsoft Excel. För de monaurala inspelningarna användes enbart ipsilateral data och för de binaurala användes både ipsi och kontralateral data.

Först medelvärdesbildades både de högra, vänstra och binaurala inspelningarna. För att räkna ut värdena för den summerade monaurala kurvan summerades medelvärdena för höger och vänster inspelningar. För att räkna ut värdena för den binaurala kurvan summerades medelvärdena av ipsi- och kontralateral data (binaural höger och vänster) för de båda binaurala inspelningarna. Då kontralateral data inte togs med i beräkningen av den summerade monaurala kurvan, dividerades samtliga värden i den binaurala kurvan med två. Detta gjordes för att den binaurala kurvans amplitudvärden blev cirka dubbelt så stora som de skulle varit i förhållande till den summerade monaurala kurvans värden.

BIC-kurvan räknades fram genom att subtrahera den binaurala kurvans värden från den summerade monaurala kurvans värden. Formeln blev således $BIC = (\text{Höger ipsi} + \text{Vänster ipsi}) - ((\text{Binaural ipsi} + \text{Binaural kontra})/2)$. Latenstid för β -vågen, β -våg prim, summerad monaural våg V och binaural våg V bestämdes initialt separat och sedan i konsensus i de fall där vi inte var överens, av oss och handledaren till studien. Bedömningen grundade sig i tidigare studiers latenstider för BIC-vågtoppar (Wrege & Starr, 1981; Levine, 1981). För att bedöma närvaro av en vågtopp undersöktes morfologierna först visuellt, för att sedan mer noggrant gå igenom värdena runt den latenstid där vågtoppen eller vågdalen uppskattades.

4.3 Statistik

Parat T-test gjordes för att se om det förelåg en signifikant reduktion av medelvärdet av TEOAE-svaren vid adderande av kontralateralt brus. Kolmogorov-Smirnov test användes och visade på att majoriteten av testresultaten ej avvek signifikant från normalfördelningen. Således användes Pearsons Korrelationskoefficient (R) för att undersöka för eventuellt signifikanta samband mellan de tester som utförts. Korrelationsanalysen korrigerades med Benjamini och Hochbergs

“false discovery rate”. En alfa-nivå motsvarande 0,05 efter korrektion användes (Benjamini & Hochberg, 1995).

4.4 Forskningsetiska överväganden

Deltagarna kunde när som helst och dra sig ur studien utan att bli frågade varför. Rådata hanterades genom att ersätta namn med koder. Samtyckesblankett och data förvarades separat. En vinst för testdeltagarna var att de genom sitt deltagande i studien fick en hörselundersökning, vilket kunde ha identifierat en eventuell hörselnedsättning eller annan problematik. Att identifiera en hörselnedsättning tidigt är viktigt för att medvetandegöra testdeltagarna om exempelvis ljudexponering och eventuella rehabiliteringsåtgärder. De deltagare där antydning till bullerpåverkan kunde ses informerades om hur buller påverkar hörseln. Samtliga deltagare fick råd och information om hörselpreventiva åtgärder. Känsliga anamnesfrågor kunde vara frågor om medicinering och hälsa. Vi informerade om att frågorna kunde vara relevanta för testresultaten, men att de hade valfriheten att avstå från att svara på de frågor de inte ville. Eventuella följdfrågor besvarades sakligt och utifrån vår audiologiska kompetens. Utrustningen som användes kunde innebära risker som elchocker och överexponering av ljud för deltagarna om den inte hade använts ändamålsenligt och med audiologisk kompetens. Projektet är godkänt av den Etiska kommittén vid Avdelningen för logopedi, foniatri och audiologi, Institutionen för Kliniska Vetenskaper Lund, Lunds Universitet. Projektet är också godkänt enligt Etikprövningsnämnden i Lund, ansökan 2014/95.

5. RESULTAT

Deltagarnas medelvärde för högerörats totala respons på OAE-mätningen var 7,3 dB SPL (SD=4,0) och för vänsterörat var det 5,6 dB SPL (SD=4,4). Medelvärdet för antal dB suppression för höger öra var 0,7 (SD=0,5) och för vänster öra var det 0,7 (SD=0,5) (se tabell 5.1). Medelvärdet för deltagarnas latenstid för den summerade monaurala våg V var 5,06 ms (SD=0,2), för binaural våg V var det 5,18 ms (SD=0,2), för β -vågen var det 5,05 ms (SD=0,2) och för β -våg prim var det 5,91 ms (SD=0,3) (se tabell 5.2).

Tabell 5.1 visar deskriptiv statistik av CSOAE-data. Värdena avser total emissionssyrka i dB peSPL och antal dB SPL suppression.

| | N | Minimum | Maximum | Medelvärde | Standardavvikelse |
|-----------------------|----|---------|---------|------------|-------------------|
| Höger OAE utan brus | 32 | -0.1 | 19.3 | 7.4 | 4,0 |
| Höger OAE med brus | 32 | -1,7 | 19,0 | 6,6 | 3,9 |
| Höger CSOAE | 32 | 0.0 | 2.2 | 0.7 | 0.5 |
| Vänster OAE utan brus | 32 | -0,6 | 18,3 | 5,6 | 4,4 |
| Vänster OAE med brus | 32 | -,50 | 17,9 | 4,9 | 4,3 |
| Vänster CSOAE | 32 | -0.1 | 1.6 | 0.7 | 0.5 |

Tabell 5.2 visar deskriptiv statistik av elektrofysiologiska våglatenstider (ms)

| | N | Minimum | Maximum | Medelvärde | Standardavvikelse |
|-------------------------|----|---------|---------|------------|-------------------|
| Summerad monaural våg V | 37 | 4.72 | 5.40 | 5.06 | 0.2 |
| Binaural våg V | 37 | 4.79 | 5.59 | 5.18 | 0.2 |
| β -vågen | 37 | 4.63 | 5.40 | 5.05 | 0.2 |
| β -våg prim | 37 | 5.40 | 6.71 | 5.91 | 0.3 |

Parat T-test visade att TEOAE-svaren i höger öra ($M=7,9$, $SD=4,0$) var signifikant högre än CSOAE-svaren i höger öra ($M=6,6$, $SD=4,0$), $t(31)=8,2$, $p<0,001$.

Signifikant högre TEOAE-svar sågs även för vänster öra ($M=5,6$, $SD=4,3$) jämfört med vänster CSOAE svar ($M=4,9$, $SD=4,3$), $t(31)=9,2$, $p<0,001$. Detta innebär att suppressionen var statistiskt signifikant i båda öron.

Korrelationsberäkning gjordes mellan ålder, samtliga TMV4 stapediusreflexmätningar, CSOAE och latenstid för ABR summerad våg V, ABR binaural våg V, β -vågen och β -våg prim. Ålder, TMV4 och stapediusreflexmätningar togs med i beräkningen för att se om dessa variabler påverkade resultatet av ABR- och OAE-mätningarna. β -vågen och β -våg prim korrelerades med CSOAE i respektive öra för att besvara vår frågeställning. ABR summerad våg V, ABR binaural våg V togs med i beräkningen för att se ifall det fanns någon koppling mellan dem och TMV, samt se om våglatenserna är relaterade till BIC. Pearsons korrelationskoefficienter beräknades.

Signifikanta positiva korrelationer återfanns mellan höger TMV4 och vänster TMV4 ($R = 0.830$, $p = < 0.001$), vilket indikerar att ett lågt värde för höger TMV4 är relaterat till ett lågt värde för vänster TMV4.

Signifikanta korrelationer återfanns mellan höger ipsilateral stapediusreflex och vänster ipsilateral stapediusreflex ($R = 0.602$, $p = < 0.001$), höger ipsilateral stapediusreflex och höger kontralateral stapediusreflex ($R = 0.539$, $p = 0.001$), höger ipsilateral stapediusreflex och vänster kontralateral stapediusreflex ($R = 0.365$, $p = 0.026$), vänster ipsilateral stapediusreflex och höger kontralateral stapediusreflex ($R = 0.613$, $p = < 0.001$), vänster ipsilateral stapediusreflex och vänster kontralateral stapediusreflex ($R = 0.398$, $p = 0.015$), höger kontralateral stapediusreflex och vänster kontralateral stapediusreflex ($R = 0.585$, $p = < 0.001$). Korrelationerna indikerar att ett högt värde för den ena reflexen är relaterat till ett högt värde för den andra reflexen.

Vidare återfanns signifikanta positiva korrelationer mellan höger kontralateral stapediusreflex och höger CSOAE ($R = 0.429$, $p = 0.014$), vilket indikerar att ett högt värde för höger kontralateral stapediusreflex är relaterat till hög CSOAE för höger öra. Signifikant korrelation återfanns mellan summerad monaural våg V och binaural våg V ($R = 0.650$, $p = < 0.001$), vilket indikerar att en kort latenstid för summerad monaural våg V är relaterat till en kort latenstid för binaural våg V. Signifikant korrelation återfanns mellan summerad monaural våg V och β -vågen ($R = 0.887$, $p = < 0.001$), vilket indikerar att en kort latenstid för summerad monaural våg V är relaterat till en kort latenstid för β -vågen. Signifikant korrelation återfanns mellan summerad monaural våg V och β -våg prim ($R = 0.355$, $p = 0.031$), vilket indikerar att en kort latenstid för summerad monaural våg V är relaterat till en kort latenstid för β -våg prim. Signifikant

korrelation återfanns mellan β -vågen och binaural våg V ($R = 0.558$, $p = < 0.001$), vilket indikerar att en kort latenstid för β -vågen är relaterat till en kort latenstid för binaural våg V. Signifikant korrelation återfanns mellan β -vågen och β -våg prim ($R = 0,421$, $p = 0.010$), vilket indikerar att en kort latenstid för β -vågen relaterar till en kort latenstid för β -våg prim. Signifikant korrelation återfanns mellan β -våg prim och binaural våg V ($R = 0,509$, $p = 0.001$), vilket indikerar att en kort latenstid för β -våg prim är relaterat till en kort latenstid för binaural våg V. Signifikant korrelation återfanns mellan höger CSOAE och vänster CSOAE ($R = 0.410$, $p = 0.020$), vilket indikerar att hög CSOAE för höger öra är relaterat till hög CSOAE för vänster öra.

Signifikanta negativa korrelationer fanns mellan höger CSOAE och binaural våg V ($R = -0,493$, $p = 0.004$). Denna korrelation indikerar att ett högt värde för höger CSOAE relaterar till en kort latenstid för binaural våg V. Övriga korrelationer var inte signifikanta ($R = 0,348$, $p = 0,051$).

Efter korrektion för multipla tester med Benjamini-Hochberg-test (false discovery rate) (Benjamini & Hochberg, 1995) kvarstod följande positiva korrelationer:

Höger TMV4 och vänster TMV4 ($R = 0.830$, $p = < 0.001$), vilket indikerar att ett lågt värde för höger TMV4 är relaterat till ett lågt värde för vänster TMV4.

Signifikanta korrelationer återfanns mellan höger ipsilateral stapediusreflex och vänster ipsilateral stapediusreflex ($R = 0.602$, $p = < 0.001$), höger ipsilateral stapediusreflex och höger kontralateral stapediusreflex ($R = 0.539$, $p = 0.001$), vänster ipsilateral stapediusreflex och höger kontralateral stapediusreflex ($R = 0.613$, $p = < 0.001$), höger kontralateral stapediusreflex och vänster kontralateral stapediusreflex ($R = 0.585$, $p = < 0.001$). Korrelationerna indikerar att ett högt värde för den ena reflexen är relaterat till ett högt värde för den andra reflexen.

Vidare kvarstod positiva korrelationer för summerad monaural våg V och binaural våg V ($R = 0.650$, $p = < 0.001$), vilket indikerar att en kort latenstid för summerad monaural våg V är relaterat till en kort latenstid för binaural våg V. Signifikant korrelation återfanns mellan summerad monaural våg V och β -vågen ($R = 0.887$, $p = < 0.001$), vilket indikerar att en kort latenstid för summerad monaural våg V är relaterat till en kort latenstid för β -vågen. Signifikant

korrelation återfanns mellan summerad monaural våg V och β -våg prim ($R = 0.355$, $p = 0.031$), vilket indikerar att en kort latenstid för summerad monaural våg V är relaterat till en kort latenstid för β -våg prim. Signifikant korrelation återfanns mellan β -vågen och binaural våg V ($R = 0.558$, $p = < 0.001$), vilket indikerar att en kort latenstid för β -vågen är relaterat till en kort latenstid för binaural våg V. Signifikant korrelation återfanns mellan β -våg prim och binaural våg V ($R = 0,509$, $p = 0.001$), vilket indikerar att en kort latenstid för β -våg prim är relaterat till en kort latenstid för binaural våg V.

Efter Benjamin-Hochberg-test kvarstod följande negativa korrelationer: höger CSOAE och binaural våg V ($R = -0,493$, $p = 0.004$), vilket indikerar att ett högt värde för höger CSOAE relaterar till en kort latenstid för binaural våg V.

6. DISKUSSION

6.1 Metoddiskussion

Ingen av deltagarna som rekryterades exkluderades på grund av kontrollmätningarna för normal hörsel (tonaudiogram, tympanometri och stapediareflexmätning), eller för något svar de gav vid anamnesen. Däremot var det fem av deltagarna som fick negativa signal-brusförhållande och således bedömdes sakna OAE-svar på båda eller något utav öronen. Dessa deltagare exkluderades därför ur korrelationsberäkningen. Åldersintervallet sattes mellan 20-35 år för att minimera inverkan av ålderskillnad på testresultatet inom samplet. Ingen korrelation kunde heller ses mellan ålder och någon annan variabel, vilket inte var helt oväntat då spridningen var relativt låg ($M=27,3$, $SD=3,0$). Enligt litteraturen har grad av hörselnedsättning ingen signifikant inverkan på latenstid för β -vågen om den är symmetrisk (Adarsh et al, 2015). Ingen av deltagarna i föreliggande studie uppvisade någon hörselnedsättning att döma utifrån TMV4 och utav de som inkluderades i korrelationsanalysen hade den med störst sidoskillnad så lite som 6,2 dB HL mellan öronen. Det är därför inte förvånande att ingen signifikant korrelation sågs mellan TMV4 och β -våg eller β -våg prim.

Det optimala sättet att testa MOC-funktionen skulle vara att testa både ipsilateral och binaural suppression av OAE. MOC-reflexens ipsilaterala bidrag hade kanske givit en mer holistisk bild av MOC-funktionen. Utrustning för ipsilateral suppression av OAE fanns inte att tillgå och kunde därför inte undersökas.

Ett eventuellt mer fördelaktigt sätt att mäta CSOAE och BIC-ABR hade varit att använda samma stimuleringsnivå, men när vi testade ABR på oss själva, på en lika stark ljudnivå som CSOAE (30 dB nHL), genererade det knappt några utläsbara svar. Det andra alternativet hade varit att testa CSOAE på en högre nivå, men detta skulle mest troligen utlösa stapediusreflexen, vilket skulle kontaminera CSOAE mätningen. Vi beslöt oss därför för att testa ABR på en nivå där vi får tydliga svar och CSOAE på en nivå där ingen stapediusreflex utlöses.

Vi mätte stapediusreflexer för att utesluta stapediusmuskelkontraktion som påverkan på suppressionsmätningarna. Den lägsta reflextrösklen låg på 50 dB HL av bredbandigt brus. Vi vet inte exakt hur GSI-tympstars bredbandiga brus angivet i HL ska översättas till SPL, men enligt litteraturen har vi marginal till en potentiellt utlöst reflex med den nivå vi valde för det kontralaterala brus som användes vid CSOAE-mätningen. Enligt Guinan et al (2003) har stapediusreflexkontraktioner observerats nära 65 dB SPL av kontralateralt bredbandigt brus, därför valde även de att presentera det bredbandiga bruset på 60 dB SPL vid CSOAE-mätning. För att ta reda på om det kontralaterala bruset hade utlöst en reflex hade vi eventuellt kunnat stimulera med OAE-apparaturen samtidigt som vi mätt med GSI tymptstar. En begränsning för reflexmätningarna är dock att konventionella mätinstrument för stapediusreflexer inte är tillräckligt känsliga för att plocka upp de svagaste muskelkontraktionerna (Feeney et al, 2003). Om stapediusreflexen hade aktiverats vid CSOAE-mätningen hade det troligen också visat sig i korrelationsanalysen mellan reflexmätningarna och CSOAE, vilket det inte gör. Vi tittade också på de deltagare som fick stapediusreflexer utlösta på 50 och 55 dB HL och vi kunde inte se någon trend i att de visade på högre CSOAE. Vi utgår därför ifrån att den stimuleringsnivå vi använt för det kontralaterala bruset ej utlöst stapediusreflexen.

Vi har däremot anledning att tro att stapediusreflexen utlösts vid BIC-mätningarna, då stimuleringen var på en betydligt högre nivå vid dessa mätningar. Enligt Ito et al (1988) så kan

man se tydlig påverkan från stapediussreflexen vid stimulering högre än 50 dB nHL. Detta ser ut att resultera i falska vågtoppar i BIC-kurvan (våg I-III) som i deras studie försvann med ett stimulusparadigm som skulle hålla stapediussmuskeln jämnt kontraherad. Tillgången till detta paradigm fanns inte att tillgå i den utrustningen vi använde oss av. Graden av stapediussmuskelkontraktion relaterar till hörstyrkenivån vilket gör det högst troligt att den binaurala stimuleringen på 80 dB nHL genererade en starkare stapediussreflex än vid den monaurala stimuleringen på samma nivå och således attenuerade den binaurala responsen mer.

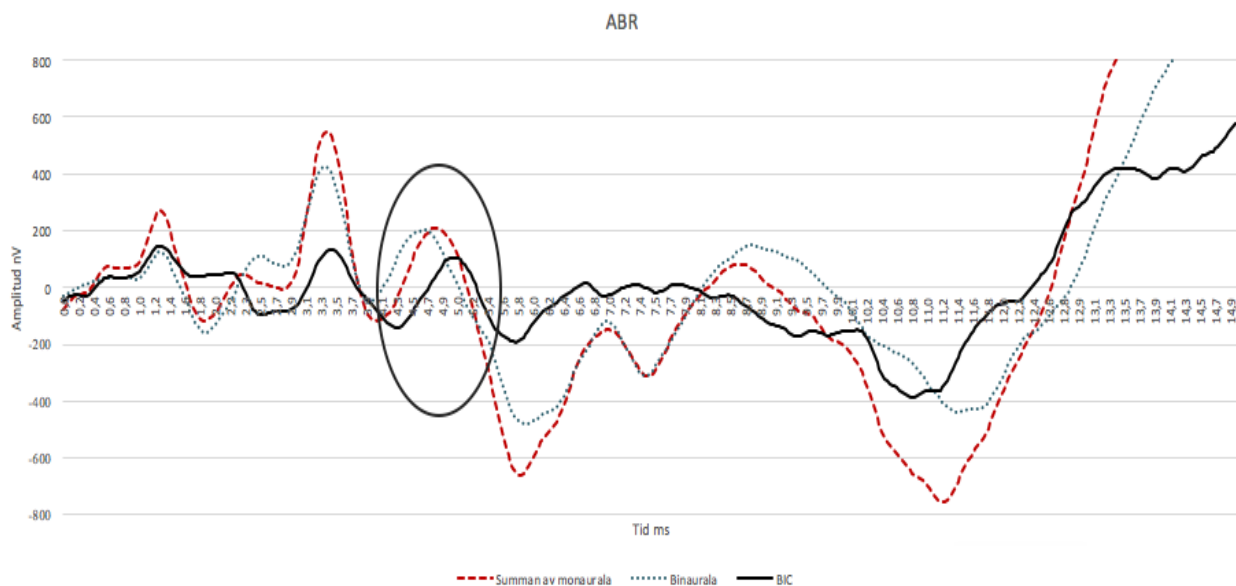
Närvaro av BIC bedömdes positiv om en vågtopp hittades i BIC-kurvan någonstans runt binaural våg V eller summerad monaural våg V. Enligt litteraturen ska β -vågen uppstå efter ABR-våg V och innan våg V prim (Wrege & Starr, 1981; Levine, 1981). I vår analys bedömde vi dock att β -vågen (och således närvaro av BIC) uppstod innan binaurala/monaurala våg V i vissa utav fallen, kanske skulle dessa fall inte ha bedömts BIC-positiva, dock kan β -vågen ha varit närvarande men blivit maskerad av en tidigare BIC-komponent.

Vi såg också att cirka hälften av deltagarna fick negativa värden för β -vågen vilket med vår algoritm visar på högre binaural amplitud än summerad monaural amplitud. Det är möjligt att detta innebär att det sker en inhibition vid binaural stimulering för de deltagare med positiv β -våg. Beträffande algoritmen borde vi, likt bland annat Ito et al (1988), tagit med både ipsi- och kontralaterala data för vänster och höger monaural istället för att bara ta med ipsilateral data och således behöva dividera de binaurala värden med två. Vi vet inte säkert hur den uträkning vi använt påverkat resultaten av BIC-kurvan.

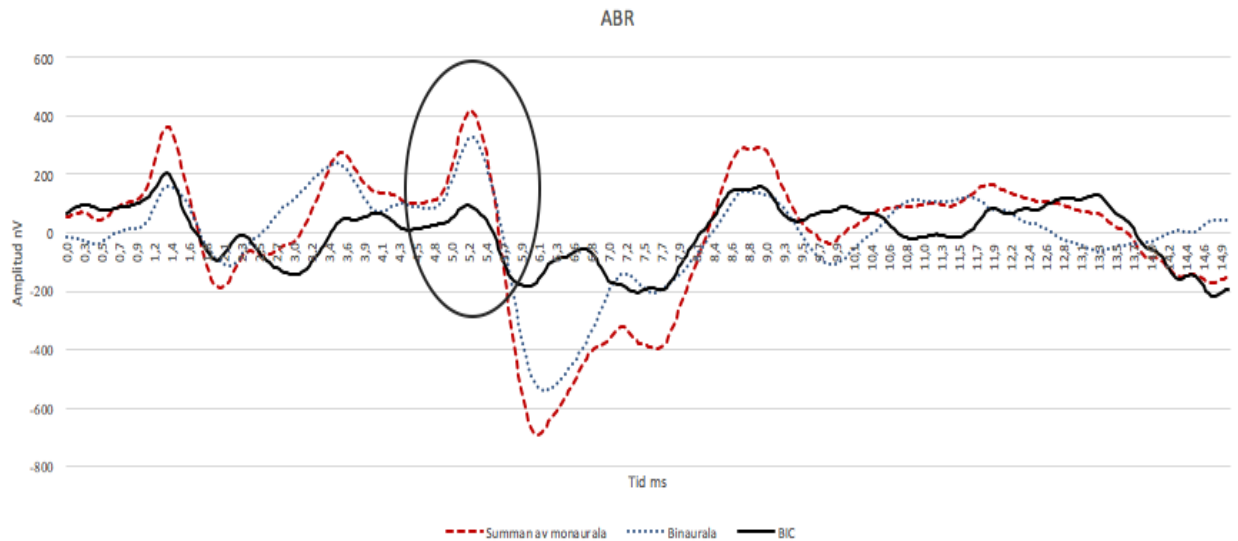
Det hade kunnat vara av intresse att dela in de med negativa och positiva β -vågor i subgrupper för att se om någon av dem uppvisade högre CSOAE. Att ha med amplitud som variabel i korrelationsanalysen hade också varit intressant då hög amplitud verkar relatera till mängden neuron som producerar β -vågen (Laumen et al, 2013). Vi observerade att det i vissa fall är tydligt att β -vågen uppstår av en amplitudskillnad mellan den summerade monaurala och den binaurala vågen, medan den i andra fall tydligt uppkommer av fasskillnad (se exempel i figur 6.1.1 och

6.1.2). Även dessa hade varit intressant att undersöka som subgrupper då vi inte vet varför fas- och amplitudskillnaden uppstår i vissa fall och andra inte.

Trots att β -vågen var huvudfokus för studien togs β -våg prim med i mätningen för att se om det gav någon signifikans som inte β -vågen gav. I några fall var det lättare att identifiera β -våg prim än β -vågen och vice versa.



Figur 6.1.1 visar kurvan för den summerade monaurala responserna, den bilaterala responsen och BIC för en deltagare. I ovalen visas β -vågen som hos denna deltagare uppkommit av en fasskillnad mellan den summerade monaurala våg V och den binaurala våg V.



Figur 6.1.2 visar kurvan för den summerade monaurala responserna, den bilaterala responsen och BIC för ytterligare en deltagare. I ovalen visas β -vågen som hos denna deltagare uppkommit av en amplitudskillnad mellan den summerade monaurala våg V och den binaurala våg V.

6.2 Resultatdiskussion

Efter Benjamini-Hochberg-test kvarstod en positiv korrelation mellan höger TMV4 och vänster TMV4, vilket inte är förvånande eftersom vi testade unga, normalhörande människor med symmetrisk hörsel.

Det fanns också positiva korrelationer mellan stapediuserflexertrösklarna. Detta var heller inte förvånande eftersom testdeltagarna hade normal hörsel, inga ledningshinder och inga neurologiska patologier. Det fanns därför ingen anledning att någon av deras stapediuserflexertrösklar skulle varit obefintliga eller utanför normalområdet.

Den positiva korrelationen mellan summerad monaural våg V och binaural våg V innebär att dessa mätningar hade liknande latenstider. Detta var att förvänta eftersom det bör vara samma bakomliggande anatomiska generatorer till båda vågtoppar.

Det fanns även positiva korrelationer mellan summerad monaural våg V och β -vågen, summerad monaural våg V och β -våg prim, binaural våg V och β -vågen, binaural våg V och β -våg prim. Detta är en logisk följd av korrelationen mellan summerad monaural våg V och binaural våg V,

då β -vågen är skillnaden mellan summerad monaural våg V och binaural våg V, och β -våg prim är vågen som kommer precis efter. Detta betyder också att det borde finnas en korrelation mellan β -vågen och β -våg prim, men efter Benjamini-Hochberg-test försvann den korrelationen. Avsaknaden av samband tror vi kan bero på en bristande metod vid bedömning av BIC-vågorna snarare än ett inkonsekvent förhållande mellan dessa vågor.

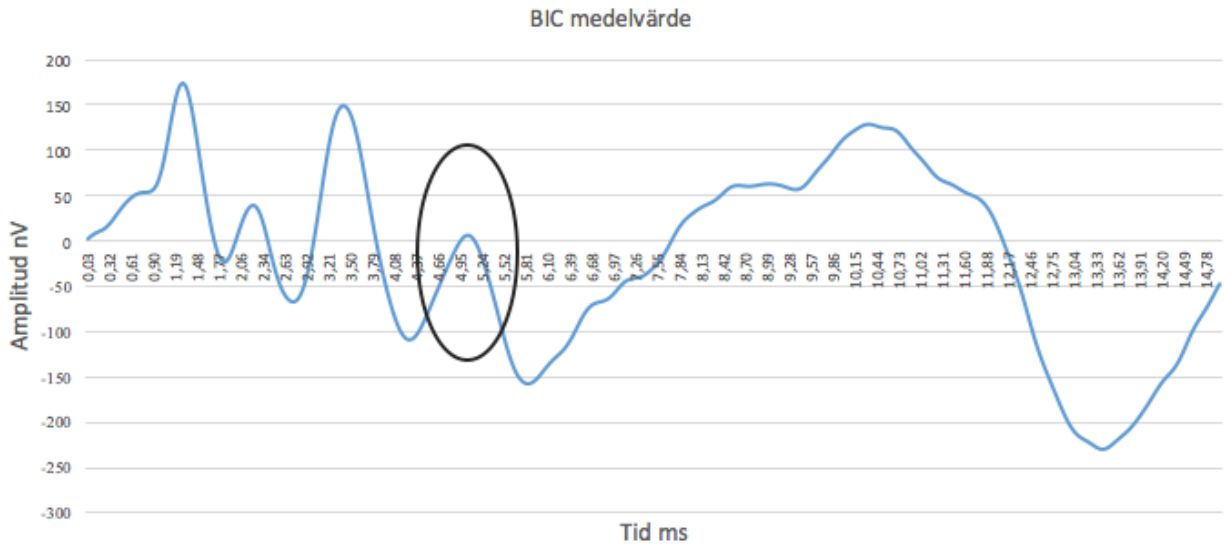
Den negativa korrelationen mellan höger CSOAE och binaural våg V innebär att hög CSOAE för höger öra är relaterat till kort latenstid för binaural våg V. Utifrån den litteratur vi har läst så finner vi ingen anledning att just höger CSOAE skulle vara relaterat till binaurala latenstider så antingen är det en liten del av ett större samband som vi har för litet sampel för att bevisa, eller så är korrelationen en slump.

Varken latenstiden för β -vågen eller β -våg prim hade en signifikant korrelation till CSOAE, vilket betyder att latenstiden för den excitation eller inhibition som uppstår vid binauralt hörande inte är direkt korrelerad till MSO:s aktivering av utsöndring av acetylkolin i den kontralaterala koklean (MOC-reflexen). Detta kan t.ex. bero på att studien inte hade ett tillräckligt stort sampel för att bekräfta sambandet, eller så är de inte korrelerade, trots gemensamma anatomiska strukturer. Om det är så att vi med enbart latenstiden för β -vågen har lyckats kvantifiera någon slags aktivitet från MSO så verkar det inte som att det är denna aktiviteten som relaterar till CSOAE. Det kan vara så att vi inte ser den efferenta aktiviteten från MSO och MOC-reflexen i BIC-responsen, utan huvudsakligen den afferenta aktiviteten från MSO. Lamas et al (2013) testade efferenternas (MOC- och LOC-reflexen) inverkan på ABR på råttor genom att kirurgiskt avlägsna den efferenta kontakten med auditiva cortex. De fann var att latenstiderna på ABR blev opåverkade en och sju dagar efter skadan var inducerad men att latenstiderna till och med minskade som långtidseffekt (15 och 30 dagar), vilket tillskrevs effekten av bredare frekvensselektivitetskurvor på grund av avsaknad av efferent bidrag till koklean. En annan effekt av avsaknaden av MOC- och LOC-reflex var att amplituden för samtliga ABR vågor minskade. Detta tyder på att vi kan troligtvis inte kan se effekten av MOC-reflexen på latenstiden för ABR/BIC. Däremot skulle den efferenta aktiviteten, utifrån Lamas fynd, kunna avspeglas i amplituden.

Praktiskt taget alla tidigare studier vi tittat på har använt β -vågens närvaro som ett kriterium för närvaro av BIC då denna våg brukar vara störst, och dessutom för att dess latenstid och/eller amplitud har visat sig korrelera med binaural funktion (Furst et al, 1985; 1990). I våra mätningar fann vi hos samtliga deltagare en skillnad mellan den binaurala responsen och de summerade monaurala responserna, antingen i latenstid eller amplitud, därför kunde vi alltid identifiera en BIC. MSO, som vi i bakgrunden konstaterade är en väsentlig del av BIC, är en del av det övre olivkomplexet, vars bidrag till ABR-responsen i grova drag kan ses vid våg III och IV. Utifrån detta resonerade vi att MSO:s aktivitet eventuellt skulle kunna speglas i tidigare vågtoppar. Därför hade det kunnat vara intressant att inte bara titta på β -vågen och β -våg prim, utan att titta på alla ABR- och BIC-vågorna och undersöka eventuella samband med MOC-reflexen och således CSOAE. Detta med tanke på att hela hjärnstammen och alla dess strukturer är så pass sammanflätade, samtidigt som de olika strukturernas representationer i BIC är relativt okända.

Vid en visuell inspektion av medelvärdeskurvan för samtliga BIC-responser (se Figur 6.2) ser vi tre BIC-vågor motsvarande våg I-III i ABR-kurvan. Detta går emot tidigare studier som har visat att ingen binaural interaktion sker mellan just våg I-III (Jewett, 1970). Vi kan dock inte säga om det rör sig om artefakter från en utlöst stapediusreflex på grund av binaural hörstyrkesummation eller om det faktiskt är en faktisk binaural interaktion som ses.

Wong et al (2002), som också testade BIC på normalhörande fick större spridning av BIC-morfologier. Våra resultat visade exempelvis inte på någon som helt saknade vågtoppar i BIC-kurvan. Kurvan i figur 6.2 visar också att medelvärdet av β -vågens amplitud är svagt positiv (5,9 nV) vilket tyder på att sett över samtliga deltagare har den neurala inhibition varit starkare än excitationen vid binaural stimulering.



Figur 6.2 visar medelvärdet av alla deltagares BIC-responser, i ovalen visas β -vågen och negativa dalen efter β -våg prim.

SLUTSATS

Resultatet pekade på att BIC inte har en statistisk signifikant korrelation till CSOAE. Detta resultat antyder att den aktivitet vi i BIC-responserna ser ifrån övre olivkomplexet (SOC) inte relaterar till den efferenta aktivitet vi ser utgå ifrån SOC som visar sig i CSOAE. Avsaknaden av statistisk signifikans kan dock vara orsakad av metodologiska brister, samt ett relativt lågt deltagarantal.

Framtida forskning

Framtida studier bör, förutom CSOAE, även mäta ipsilateral suppression av OAE för att ge en mer fullständig bild av MOC-reflexen. En mer utförlig kartläggning av alla ABR- och BIC-vågornas latenstider och amplituder bör också undersökas och korreleras med MOC-aktiviteten. Stimulusparadigm och elektrodmontage bör standardiseras. En standardiserad BIC-algoritm och metod att bedöma närvaron och latenstiderna/amplituden av BIC-komponenterna hade också varit att föredra då det i dagsläget är svårt att jämföra resultat mellan studier.

Tack till handledare Jonas Brännström och samtliga testdeltagare.

Referenser

- Adarsh, G. S., Sanju, H. K., Krishna, R., & Sanju, H. K. Comparison of binaural interaction component (BIC) in symmetrical and asymmetrical hearing loss: Pilot study.
- Atcherson, S. R., & Stoody, T. M. (2012). *Auditory electrophysiology : A clinical guide*. New York: Thieme.
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, , 289-300.
- Brantberg, K., Fransson, P., Hansson, H., & Rosenhall, U. (1999). Measures of the binaural interaction component in human auditory brainstem response using objective detection criteria. *Scandinavian Audiology*, 28(1), 15-26.
- Brantberg, K., Hansson, H., Fransson, P., & Rosenhall, U. (1999). The binaural interaction component in human ABR is stable within the 0- to 1-ms range of interaural time differences. *Audiology & Neuro-Otology*, 4(2), 88-94.
- Delb, W., Strauss, D. J., Hohenberg, G., & Plinkert, P. K. (2003). The binaural interaction component (BIC) in children with central auditory processing disorders (CAPD). *International Journal of Audiology*, 42(7), 401-412.
- Dobie, R. A., & Berlin, C. I. (1979). Binaural interaction in brainstem-evoked responses. *Archives of Otolaryngology*, 105(7), 391-398.
- Feeney, M. P., Keefe, D. H., & Marryott, L. P. (2003). Contralateral acoustic reflex thresholds for tonal activators using wideband energy reflectance and admittance. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 46(1), 128-136.

- Ferber, A. T., Benichoux, V., & Tollin, D. J. (2016). Test-retest reliability of the binaural interaction component of the auditory brainstem response. *Ear and Hearing, 37*(5), e291-301.
- Furst, M., Eyal, S., & Korczyn, A. D. (1990). Prediction of binaural click lateralization by brainstem auditory evoked potentials. *Hearing Research, 49*(1), 347-359.
- Furst, M., Levine, R. A., & McGaffigan, P. M. (1985). Click lateralization is related to the β component of the dichotic brainstem auditory evoked potentials of human subjects. *Journal of the Acoustical Society of America, 78*(5), 1644-1651.
- Gaumond, R. P., & Psaltikidou, M. (1991). Models for the generation of the binaural difference response. *Journal of the Acoustical Society of America, 89*(1), 454-456.
- Gelfand, S. A. (2016). *Essentials of audiology elektronisk resurs]* Thieme Medical Publishers Incorporated.
- Giraud, A. L., Collet, L., Chéry-Croze, S., Magnan, J., & Chays, A. (1995). Evidence of a medial olivocochlear involvement in contralateral suppression of otoacoustic emissions in humans. *Brain Research, 705*(1), 15-23.
- Guinan, J. J., Backus, B. C., Lilaonitkul, W., & Aharonson, V. (2003). Medial olivocochlear efferent reflex in humans: Otoacoustic emission (OAE) measurement issues and the advantages of stimulus frequency OAEs. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology, 4*(4), 521-540.
- He, D. Z., Jia, S., & Dallos, P. (2003). Prestin and the dynamic stiffness of cochlear outer hair cells. *Journal of Neuroscience, 23*(27), 9089-9096.

- Ito, S., Hoke, M., Pantev, C., & Lütkenhöner, B. (1988). Binaural interaction in brainstem auditory evoked potentials elicited by frequency-specific stimuli. *Hearing Research*, 35(1), 9-19.
- Jewett, D. L. (1970). Volume-conducted potentials in response to auditory stimuli as detected by averaging in the cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 28(6), 609-618.
- Kelly-Ballweber, D., & Dobie, R. A. (1984). Binaural interaction measured behaviorally and electrophysiologically in young and old adults. *Audiology*, 23(2), 181-194.
- Laumen, G., Ferber, A. T., Klump, G. M., & Tollin, D. J. (2016). The physiological basis and clinical use of the binaural interaction component of the auditory brainstem response. *Ear and Hearing*, 37(5), e276-90.
- Levine, R. A. (1981). Binaural interaction in brainstem potentials of human subjects. *Annals of Neurology*, 9(4), 384-393.
- Melcher, J. R. (1996). Cellular generators of the binaural difference potential in cat. *Hearing Research*, 95(1), 144-160.
- Neumann, J., Uppenkamp, S., & Kollmeier, B. (1996). Detection of the acoustic reflex below 80 dB HL. *Audiology and Neurotology*, 1(6), 359-369.
- Pickles, J. O. (2013). *An introduction to the physiology of hearing*. Leiden: Brill.
- Riedel, H., & Kollmeier, B. (2002). Auditory brain stem responses evoked by lateralized clicks: Is lateralization extracted in the human brain stem? *Hearing Research*, 163, 12-26.
- Sanches, S. G. G. (1.), & Carvalho, R.M. (1,2). (2006). Contralateral suppression of transient evoked otoacoustic emissions in children with auditory processing disorder; contralateral

- suppression of transient evoked otoacoustic emissions in children with auditory processing disorder. *Audiology and Neurotology*, 11(6), 366-372.
- Stollman, M., Snik, A., Hombergen, G., Nieuwenhuys, R., & Koppel, P. T. (1996). Detection of the binaural interaction component in the auditory brainstem response. *British Journal of Audiology*, 30(3), 227-232.
- Tollin, D. J., & Yin, T. (2005). *Interaural phase and level difference sensitivity in low-frequency neurons in the lateral superior olive*
- Veillet, E., Collet, L., & Duclaux, R. (1991). Effect of contralateral acoustic stimulation on active cochlear micromechanical properties in human subjects: Dependence on stimulus variables. *Journal of Neurophysiology*, 65(3), 724-735.
- Wada, S., & Starr, A. (1983). Generation of auditory brain stem responses (ABRs). I. effects of injection of a local anesthetic (procaine HCl) into the trapezoid body of guinea pigs and cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 56(4), 326-339.
- Wada, S., & Starr, A. (1983). Generation of auditory brain stem responses (ABRs). II. effects of surgical section of the trapezoid body on the ABR in guinea pigs and cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 56(4), 340-351.
- Wada, S., & Starr, A. (1983). Generation of auditory brain stem responses (ABRs). III. effects of lesions of the superior olive, lateral lemniscus and inferior colliculus on the ABR in guinea pig. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 56(4), 352-366.
- Wada, S., & Starr, A. (1989). Anatomical bases of binaural interaction in auditory brain-stem responses from guinea pig. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 72(6), 535-544.

Wong, M. S. (2002). *The presence of binaural interaction component (BIC) in the auditory brainstem response (ABR) of normal hearing adults [electronic resource] / by man sze wong*

Wrege, K. S., & Starr, A. (1981). Binaural interaction in human auditory brainstem evoked potentials. *Archives of Neurology*, 38(9), 572-580.

Zaaroor, M., & Starr, A. (1991). Auditory brain-stem evoked potentials in cat after kainic acid induced neuronal loss. I. superior olivary complex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 80(5), 422-435.

BILAGA 1.

Information till försöksdeltagare:

Projektets namn:

Undersökning av sambandet mellan den binaurala interaktionskomponenten och kontralateral suppression av otoakustiska emissioner.

Bakgrund och målsättning:

När hjärnan bearbetar ett ljud uppstår elektrisk aktivitet i hörselsystemet. Denna aktivitet kan mätas med elektroder som man fäster ovanpå huden. Med hjälp av denna mätning kan man undersöka hur hörselsystemet bearbetar signaler från båda öronen (den s.k. binaurala interaktionskomponenten, BIC).

Otoakustiska emissioner (OAE) är en respons från innerörat som uppstår vid ljudstimulering. Denna respons mäts med hjälp av en mikrofon i hörselgången. När ett brus presenteras i det motsatta örat minskar responsen från innerörat (s.k. kontralateral suppression av OAE).

Tidigare studier har visat variation av både BIC och suppression av OAE hos normalhörande. Denna variation har visat sig vara svår att förklara. Vi vill därför undersöka ett eventuellt samband mellan BIC och suppression av OAE, då de använder samma strukturer i hörselsystemet.

Tester som kommer att genomföras:

- Oskopi innebär att vi tittar på hörselgång och trumhinna.
- Tonaudiometri innebär att vi ser hur svaga ljud du kan höra. Detta sker i ett ljudisolerat rum med hjälp av hörlurar och eventuellt en benledningstelefon som sätts bakom örat.
- Tympanometri testar mellanörats tillstånd genom att ändra trycket i hörselgången samtidigt som en ton presenteras.
- Stapediusreflexmätning innebär att vi presenterar ett ljud med varierande nivå för att ta reda på vid vilken nivå stapediusreflexen (muskel i mellanörat) utlöses.

- Binaurala interaktionskomponenten (BIC) mäts genom att presentera ett ljud i ena eller båda öronen, samtidigt som den elektriska aktiviteten registreras med hjälp av ytelektroder som appliceras på pannan, kinden och i närheten av örat.
- Otoakustiska emissioner (OAE) mäts genom att presentera ett klickande ljud för att undersöka tillståndet av de yttre hårcellerna.
- Suppression av OAE innebär mätning av OAE samtidigt som ett brus presenteras i det motsatta örat för att se hur det påverkar responsen av OAE. **Att tänka på:** Du har rätten att avbryta testet när du vill utan att behöva förklara varför. Vi uppskattar att samtliga tester kommer att ta cirka en timme. Tonaudiometrin är den enda mätningen som kräver aktivt deltagande. Vi kommer att ställa några inledande frågor om ditt hälsotillstånd, eventuell medicinering, samt upplevda hörselbesvär. Frågorna kan vara relevanta för testresultaten, men du har valfriheten att avstå från att svara på de frågor du inte vill. För att inte påverka testresultatet bör du helst inte utsätta dig för starka ljudnivåer dagen före undersökningen. Studien har godkänts av etiska kommittén vid avdelningen för logopedi, foniatri och audiologi, Lunds universitet och leds av docent Jonas Brännström. Ditt deltagande och resultat är anonymt.

Kontaktuppgifter:

Jonas Brännström: 046-177103 jonas.brannstrom@med.lu.se

Max Hassby: 073-9750525 max.hassby@gmail.com

Michael Holmberg 070-7291570 michael.holmberg.692@student.lu.se

BILAGA 2. Tabell över Latinsk kvadratbalansering

| | STAR | STAR | STAR | STAR | CSOAE | CSOAE | CSOAE | ABR | ABR | ABR | ABR | ABR | ABR |
|----|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 1 | V Ips | H kont | V Kont | H Ips | Bin | H sup | V sup | Vänster | Bin | Höger | Vänster | Bin | Höger |
| 2 | H Kont | V Kont | H Ips | V Ips | V sup | Bin | H sup | Bin | Höger | Vänster | Bin | Höger | Vänster |
| 3 | V Kont | H Ips | V Ips | H Kont | V sup | H sup | bin | Vänster | Höger | Bin | Vänster | Höger | Bin |
| 4 | H Ips | V Ips | H Kont | V Kont | Bin | V sup | H sup | Höger | Bin | Vänster | Höger | Bin | Vänster |
| 5 | V Ips | H kont | V Kont | H Ips | H sup | Bin | V sup | Bin | Vänster | Höger | Bin | Vänster | Höger |
| 6 | H Kont | V Kont | H Ips | V Ips | H sup | V sup | Bin | Höger | Vänster | Bin | Höger | Vänster | Bin |
| 7 | V Kont | H Ips | V Ips | H Kont | Bin | H sup | V sup | Vänster | Bin | Höger | Vänster | Bin | Höger |
| 8 | H Ips | V Ips | H Kont | V Kont | V sup | Bin | H sup | Bin | Höger | Vänster | Bin | Höger | Vänster |
| 9 | V Ips | H kont | V Kont | H Ips | V sup | H sup | bin | Vänster | Höger | Bin | Vänster | Höger | Bin |
| 10 | H Kont | V Kont | H Ips | V Ips | Bin | V sup | H sup | Höger | Bin | Vänster | Höger | Bin | Vänster |
| 11 | V Kont | H Ips | V Ips | H Kont | H sup | Bin | V sup | Bin | Vänster | Höger | Bin | Vänster | Höger |
| 12 | H Ips | V Ips | H Kont | V Kont | H sup | V sup | Bin | Höger | Vänster | Bin | Höger | Vänster | Bin |
| 13 | V Ips | H kont | V Kont | H Ips | H sup | V sup | Bin | Vänster | Bin | Höger | Vänster | Bin | Höger |
| 14 | H Kont | V Kont | H Ips | V Ips | H sup | Bin | V sup | Bin | Höger | Vänster | Bin | Höger | Vänster |
| 15 | V Kont | H Ips | V Ips | H Kont | Bin | V sup | H sup | Vänster | Höger | Bin | Vänster | Höger | Bin |
| 16 | H Ips | V Ips | H Kont | V Kont | V sup | H sup | bin | Höger | Bin | Vänster | Höger | Bin | Vänster |
| 17 | V Ips | H kont | V Kont | H Ips | V sup | Bin | H sup | Bin | Vänster | Höger | Bin | Vänster | Höger |
| 18 | H Kont | V Kont | H Ips | V Ips | Bin | H sup | V sup | Höger | Vänster | Bin | Höger | Vänster | Bin |
| 19 | V Kont | H Ips | V Ips | H Kont | H sup | V sup | Bin | Vänster | Bin | Höger | Vänster | Bin | Höger |
| 20 | H Ips | V Ips | H Kont | V Kont | H sup | Bin | V sup | Bin | Höger | Vänster | Bin | Höger | Vänster |
| 21 | V Ips | H kont | V Kont | H Ips | Bin | V sup | H sup | Vänster | Höger | Bin | Vänster | Höger | Bin |
| 22 | H Kont | V Kont | H Ips | V Ips | V sup | H sup | Bin | Höger | Bin | Vänster | Höger | Bin | Vänster |
| 23 | V Kont | H Ips | V Ips | H Kont | V sup | Bin | H sup | Bin | Vänster | Höger | Bin | Vänster | Höger |
| 24 | H Ips | V Ips | H Kont | V Kont | Bin | H sup | V sup | Höger | Vänster | Bin | Höger | Vänster | Bin |
| 25 | V Ips | H kont | V Kont | H Ips | Bin | H sup | V sup | Höger | Vänster | Bin | Höger | Vänster | Bin |
| 26 | H Kont | V Kont | H Ips | V Ips | V sup | Bin | H sup | Bin | Vänster | Höger | Bin | Vänster | Höger |
| 27 | V Kont | H Ips | V Ips | H Kont | V sup | H sup | bin | Höger | Bin | Vänster | Höger | Bin | Vänster |
| 28 | H Ips | V Ips | H Kont | V Kont | Bin | V sup | H sup | Vänster | Höger | Bin | Vänster | Höger | Bin |
| 29 | V Ips | H kont | V Kont | H Ips | H sup | Bin | V sup | Bin | Höger | Vänster | Bin | Höger | Vänster |
| 30 | H Kont | V Kont | H Ips | V Ips | H sup | V sup | Bin | Vänster | Bin | Höger | Vänster | Bin | Höger |
| 31 | V Kont | H Ips | V Ips | H Kont | Bin | H sup | V sup | Höger | Vänster | Bin | Höger | Vänster | Bin |
| 32 | H Ips | V Ips | H Kont | V Kont | V sup | Bin | H sup | Bin | Vänster | Höger | Bin | Vänster | Höger |
| 33 | V Ips | H kont | V Kont | H Ips | V sup | H sup | bin | Höger | Bin | Vänster | Höger | Bin | Vänster |
| 34 | H Kont | V Kont | H Ips | V Ips | Bin | V sup | H sup | Vänster | Höger | Bin | Vänster | Höger | Bin |
| 35 | V Kont | H Ips | V Ips | H Kont | H sup | Bin | V sup | Bin | Höger | Vänster | Bin | Höger | Vänster |
| 36 | H Ips | V Ips | H Kont | V Kont | H sup | V sup | Bin | Vänster | Bin | Höger | Vänster | Bin | Höger |
| 37 | V Ips | H kont | V Kont | H Ips | Bin | H sup | V sup | Vänster | Bin | Höger | Vänster | Bin | Höger |