



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Neuroscienze DNS

Corso di Laurea Tecniche Audioprotesiche

Presidente Prof. Gino Marioni

“LEGAME TRA IPOACUSIA E DEMENZA DI ALZHEIMER:
REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA”

Relatore: Prof. Davide Brotto

Correlatore: Dr.ssa Flavia Sorrentino

Laureanda: Gaia Massimini

Anno Accademico: 2022/2023

ABSTRACT

Background: Negli ultimi 20 anni si è osservato un costante aumento della popolazione anziana. Questo processo è dovuto a una combinazione di diversi fattori, come il miglioramento delle condizioni di vita, l'accesso a cure mediche avanzate e la diminuzione dei tassi di natalità.

L'invecchiamento della popolazione comporta implicazioni significative per il sistema sanitario e sociale, in quanto si assiste a un aumento dei casi di malattie legate all'età, tra cui l'Alzheimer e l'ipoacusia.

L'Alzheimer è una malattia neurodegenerativa progressiva che colpisce principalmente gli anziani, portando a gravi problemi cognitivi e funzionali. L'Alzheimer, ha un impatto notevole sulla qualità della vita dei pazienti e sulle risorse sanitarie necessarie per gestirli.

L'ipoacusia è un'altra condizione estremamente comune nella popolazione anziana e influisce sulla comunicazione, sull'indipendenza e sull'interazione sociale degli anziani. Con l'invecchiamento della popolazione, vi è un aumento dei casi di entrambi i disturbi, che richiedono una risposta efficace da parte dei sistemi sanitari e della ricerca medica, evidenziando l'importanza di interventi e trattamenti per preservare la salute degli anziani.

Scopo dello studio: Effettuare una revisione critica della letteratura volta ad approfondire il legame tra Morbo di Alzheimer e l'ipoacusia.

Materiali e metodi: È stata effettuata una revisione della letteratura riguardante il legame da demenza e ipoacusia utilizzando la piattaforma Pubmed e volumi scientifici con particolare attenzione alla demenza di Alzheimer e ai meccanismi eziopatogenetici alla base del suo sviluppo.

Risultati: è stata effettuata un'analisi di quelli che sono i meccanismi che sembrano essere alla base del legame tra ipoacusia e demenza quindi il meccanismo di causa comune, il meccanismo di deprivazione sensoriale, il meccanismo di occupazione delle risorse cognitive, il meccanismo di interazione tra funzione e struttura.

Conclusioni: La correlazione tra ipoacusia e Alzheimer è un campo di ricerca ancora in via di sviluppo. Gli studi in merito indicano l'esistenza di un meccanismo sottostante ad essi, senza ancora, però, individuare con certezza quale questo sia. La principale direzione futura è quella di approfondire ulteriormente i meccanismi descritti, anche al fine di comprendere meglio come una riabilitazione protesica possa influire nel rallentare la progressione di questa forma di demenza.

Indice

Introduzione.....	5
L'Ipoacusia.....	7
La Malattia di Alzheimer.....	22
Scopo dello studio.....	28
Materiali e metodi.....	29
1. Disegno dello studio.....	29
2. Strategie di ricerca.....	29
3. Criteri di inclusione ed esclusione	30
4. Valutazione qualitativa degli studi.....	30
Risultati.....	31
Legame tra ipoacusia e demenza di Alzheimer.....	31
Meccanismi di correlazione.....	32
1. Meccanismo di causa comune.....	33
2. Meccanismo di deprivazione sensoriale.....	39
3. Meccanismo di occupazione delle risorse cognitive.....	45
4. Meccanismo di interazione tra funzione e struttura.....	51
Ipoacusia e Demenza di Alzheimer: stato dell'arte.....	54
Direzioni future e conclusione.....	56
Bibliografia.....	58

INTRODUZIONE

Nella società odierna la popolazione anziana sta avendo un rapido incremento, infatti, solo in Italia, nel 2051 si prevede ci saranno 280 anziani ogni 100 giovani. Di conseguenza aumenteranno le patologie croniche e degenerative legate all'età, tra cui l'ipoacusia e le demenze.

(1)

La malattia di Alzheimer (AD) e l'ipoacusia, nello specifico la presbiacusia (perdita dell'udito correlata all'invecchiamento o Age Related Hearing Loss, ARHL) sono di grande importanza sociale, infatti, entrambi i disturbi privano le persone di una buona qualità della vita. Attualmente circa il 50% della popolazione di età superiore ai 70 anni soffre di ARHL e il 10-15% di AD. (2)

La presbiacusia è una condizione che colpisce maggiormente gli anziani in tutto il mondo (3), si pensa sia uno dei fattori di rischio modificabili per la demenza, raggiungendo fino all'8% dei casi, quindi circa 4 milioni dei 50 milioni di casi di demenza. (3)

Secondo l'OMS, l'Alzheimer e le altre demenze sono la 7° causa di morte al mondo.

Già nel 2015 la demenza ha colpito 47 milioni persone in tutto il mondo e aumenterà a 139 milioni entro il 2050 (circa 10 milioni di nuovi casi all'anno) in particolar modo nei paesi a basso e medio reddito. (4)

Il legame tra queste due patologie sembra rivelarsi sempre più stretto e questo sta dando sempre di più slancio alla ricerca scientifica in tale ambito anche al fine di stabilire iter terapeutici e riabilitativi adeguati.

Il presente lavoro si pone come obiettivo primario quello di approfondire le varie ipotesi sviluppate nel corso degli ultimi anni sulle possibili correlazioni che possono instaurarsi tra queste due patologie. Verranno analizzate delle ipotesi attualmente in discussione, per far luce su meccanismi e fattori che attualmente risultano ancora non del tutto chiari.

È stata effettuata una revisione della letteratura sul tema che ha evidenziato come ci siano varie teorie sul legame tra ipoacusia e demenza, e delle teorie che vedono una sola matrice per entrambi i disturbi, fino all'osservazione della relazione diretta tra l'ipoacusia e l'attività corticale, senza tralasciare cosa comporti a livello psicofisico vivere queste situazioni.

Verrà inoltre preso in considerazione il tema della prevenzione valutando e verificando se, in base a quanto riportato in letteratura, sia effettivamente possibile tramite ausili protesici prevenire o rallentare l'instaurarsi di una condizione di declino cognitivo e la sua evoluzione in demenza, con particolare attenzione alla AD.

L'IPACUSIA

Per ipoacusia si intende una riduzione della capacità uditiva rispetto ai valori medi di riferimento. Anatomicamente l'orecchio si divide in tre parti: l'orecchio esterno, composto dal padiglione e dal condotto uditivo esterno; l'orecchio medio, composto dalla membrana timpanica (o timpano), la catena ossiculare, la finestra ovale e rotonda e l'orecchio interno composto dalla coclea e il nervo cocleare.

Quando il suono giunge all'orecchio, questo viene convogliato e amplificato dal padiglione e dal condotto uditivo esterno tramite i quali raggiunge la membrana timpanica. Questa, tramite le sue vibrazioni attiva il movimento della catena ossiculare, composta dal martello, incudine e staffa, raggiungendo così la finestra ovale.

Questa flettendosi induce un cambiamento pressorio dei liquidi endolinfatici includendo a sua volta il movimento della finestra rotonda.

La pressione dei liquidi stimola le cellule ciliate dell'organo del Corti all'interno della coclea.

Queste ultime hanno il compito di codificare e trasformare il segnale sonoro in impulsi elettrici, che a loro volta, verranno trasferiti all'encefalo tramite il nervo cocleare. (5)

Elaborazione uditiva centrale:

Durante l'elaborazione uditiva, le informazioni salgono dal nervo cocleare ai nuclei cocleari ventrali e dorsali prima di passare attraverso il corpo trapezoidale alle sinapsi nel complesso ovarico superiore o nel collicolo inferiore. Le proiezioni dai nuclei centrali dei collicoli inferiori vengono quindi trasmesse attraverso il lemisco laterale attraverso il nucleo genicolato mediale del talamo prima di continuare verso il giro temporale superiore (corteccia uditiva primaria) e le regioni secondarie associate circostanti per ulteriori elaborazioni.

(34)

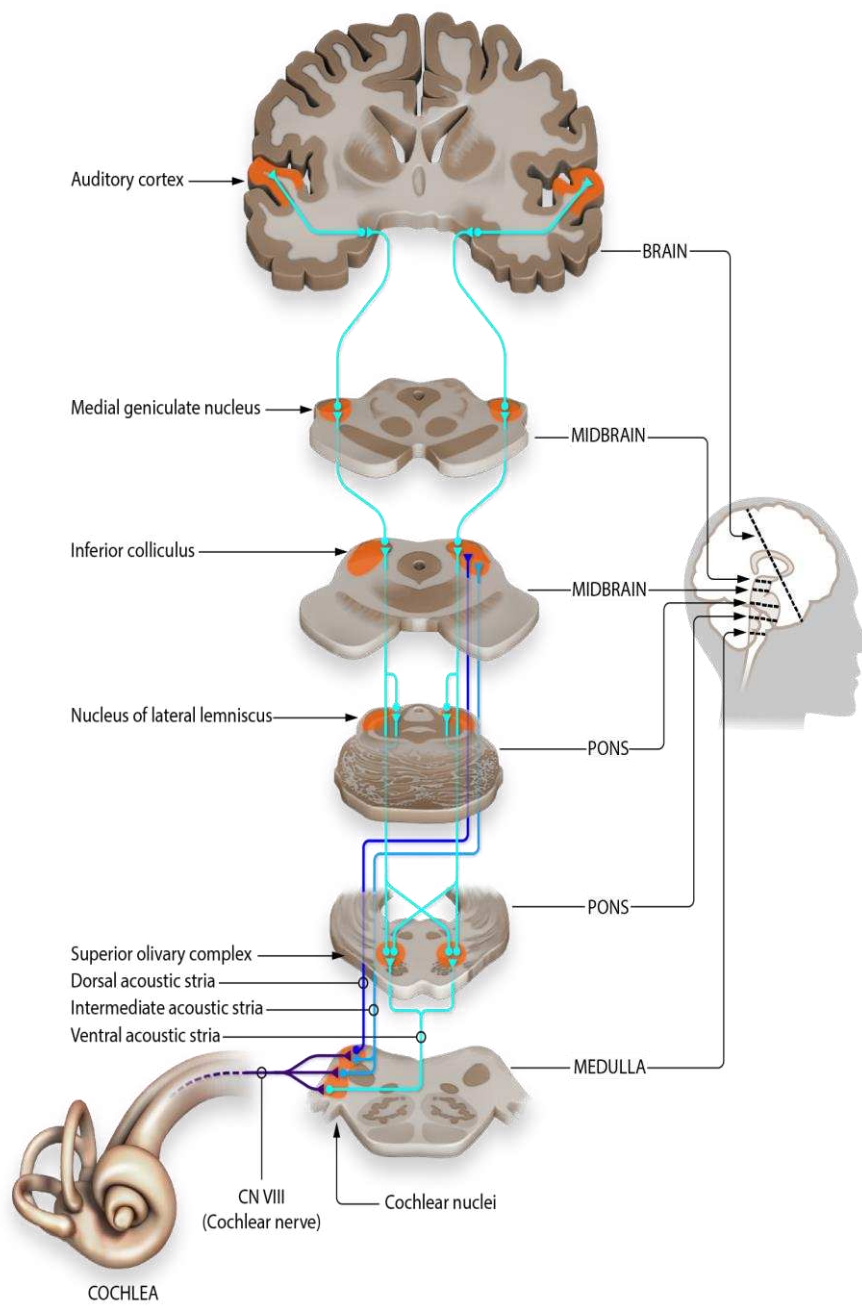


Figure 1, Le vie uditive superiori. (42)

Le ipoacusie vengono classificate secondo i criteri: (6)

1. Insorgenza
2. Causa di lesione
3. Sede di lesione
4. Gravità/grado (7)

1. L'ipoacusia si può suddividere secondo l'epoca di insorgenza in:

Prenatali, perinatali e postnatali. Oppure possono dirsi prelinguali o postlinguali a seconda della comparsa dell'ipoacusia in correlazione con lo sviluppo del linguaggio.

2. Le cause sono varie e sono correlate al periodo nel quale si verifica l'ipoacusia. Nel Periodo Prenatale le cause possono essere genetiche (50%) e non genetiche (25%), del restante 25% ne fanno parte le ipoacusie idiopatiche. Nel primo caso, esistono più di 250 geni associati a perdite di udito sindromiche e non, che sono comunemente di origine ereditaria. (autosomiche dominanti, autosomiche recessive, x-linked e y-linked). Delle ipoacusie congenite il 30% sono sindromiche e il 70% non sono sindromiche. Tra le sindromiche ci sono le ipoacusie correlate ad altre malformazioni come: Sindrome Oculo-auricolo-vertebrale (OAVS), Sindrome Branchio-oto-renale

(BOR), Sindrome di Treacher-Collins, Sindrome di Alport, Sindrome di Pendred, Sindrome di Usher. Tra le cause non genetiche ci sono: infezioni (Toxoplasmosi, CMV, Rosolia, HIV, Sifilide, Virus Herpes simplex 1 e 2), farmaci ototossici (antibiotici, teratogeni), disordini metabolici ed endocrini (diabete gestazionale, incompatibilità materno fetale). Oltre queste esistono anche le genetiche ad esordio tardivo che sono ereditarie progressive.

Nel Periodo Perinatale le cause sono acquisite e sono: Ipossia o asfissia alla nascita, Iperbilirubinemia, prematurità, NICU, basso peso alla nascita, esposizione a rumori forti, infezioni perinatali, uso di farmaci ototossici.

Nel Periodo Postnatale (*infanzia e adolescenza*) le cause sono: Meningite, encefalite, infezioni virali, traumi cranici, otite media, farmaci ototossici, rumori forti, malattie croniche, otosclerosi, fumo.

In *età adulta e anziana*: malattie croniche e fumo, degenerazione neurosensoriale legata all'età, Ipoacusia neurosensoriale improvvisa SSNHL, traumi cerebrali o acustici, danni da rumore, tappo di cerume, farmaci ototossici, fattori di rischio non modificabili come: genere, etnia, sindromi associate alla perdita d'udito progressiva come Usher e la Neurofibromatosi. E ancora, prodotti chimici ototossici correlati al lavoro, carenze nutrizionali (vitamina A, zinco, ferro), infezioni virali

(HIV, Herpes simplex 1 e 2, Ebola), oppure altre condizioni come la Sindrome di Meniere, Schwannoma Vestibolare. (5)

3. Secondo sede di lesione si distinguono le ipoacusie periferiche e centrali. Queste ultime coinvolgono i meccanismi di elaborazione nervosa ed encefalica del suono. In questi casi non c'è un evidente innalzamento della soglia uditiva ma danno luogo ad alterazioni delle abilità legate al processamento uditivo, come accade nella neuropatia uditiva. Le ipoacusie periferiche, invece, si dividono a loro volta in: trasmissive, sensoriali, neurali, miste.

- L'ipoacusia trasmissiva colpisce l'orecchio medio e le cause principali sono traumi, traumi acustici, malformazioni, processi infiammatori e infezioni. Questa provoca danni al livello del condotto uditivo esterno, del timpano e della catena ossiculare, di conseguenza l'orecchio avrà bisogno di una maggior stimolazione sonora e dunque di maggior potenza per poter ricevere un suono più nitido.
- Le ipoacusie sensoriali e neurali, chiamate anche neurosensoriali, coinvolgono l'orecchio interno, ma vi è una distinzione tra le due. Infatti, nell'ipoacusia sensoriale c'è un'alterazione dell'apparato

recettoriale, in quella neurale c'è un interessamento delle fibre e dei neuroni del ganglio della Scarpa. L'eziologia è varia e alcune delle cause sono: traumi (rumore), infezioni, farmaci ototossici, decadimento fisiologico, patologie, fattori ereditari, basso peso alla nascita. Le ipoacusie neurosensoriali interessano tutte le frequenze e il quadro audiometrico dipende dall'eziologia dell'ipoacusia. Questo tipo di ipoacusia debilita l'identificazione e la localizzazione del suono e, in particolare, coinvolge tutte le frequenze impiegate per la detezione del suono e per l'intelligibilità del parlato. Infatti, la perdita d'udito (*impairment*), provocherà problemi di comprensione negli ambienti rumorosi e non solo (*disability*), creando così un *handicap* nella persona.

- L'ipoacusia mista ha una componente sia trasmissiva che neurosensoriale, si presenta con un gap fra soglia per via aerea e via ossea di minimo 15 dB.

4. La classificazione dell'ipoacusia secondo il grado di gravità della soglia uditiva: (7)

- Lieve da 20 a < 35 dB HL
- Moderata da 35 a < 50 dB HL
- Moderatamente grave da 50 a < 65 dB HL
- Grave o severa da 65 a < 80 dB HL
- Profonda da 80 a < 95 dB HL
- Perdita uditiva completa o totale \geq 95 dB HL

Lieve: Difficoltà nel percepire i segnali più deboli, come il cinguettio degli uccelli, il fruscio delle foglie e la voce sussurrata o proveniente da lontano. Possibile difficoltà nella discriminazione di alcuni fonemi (fricativi e affricanti).

Moderata: Difficoltà percettive in situazioni di gruppo con rumore di fondo o voce registrata. Si distinguono le parole a un volume normale a breve e media distanza. Non si percepisce il rumore di una macchina in lontananza, qualcuno che chiama da lontano, il campanello e citofono di casa.

Severa: Assenza della percezione del parlato tranne per le frequenze gravi. Gli ausili protesici migliorano l'intensità della ricezione ma poco la qualità. Possibile candidato agli impianti cocleari.

Profonda: Non si riesce a sentire alcun suono e percepisce quelli più alti come vibrazioni. Guadagno con gli apparecchi acustici (aa) insufficiente. Indicazione all'impianto cocleare.

La Presbiacusia o Age Related Hearing Loss (ARHL)

La presbiacusia è una malattia multifattoriale dovuta ad un insieme di fenomeni degenerativi, i quali accumulandosi nel tempo, interessano il sistema uditivo.

Questa si manifesta come una progressiva riduzione dell'udito, legata all'invecchiamento fisiologico dell'orecchio e progredisce con l'avanzare dell'età.

Esistono diversi fenotipi di presbiacusia:

1. Sensoriale
2. Neurale (o Centrale)
3. Striale-metabolica
4. Conduttivo-cocleare

1. Sensoriale: Determinata dall'atrofia dell'organo del Corti con degenerazione progressiva, dalla base all'apice, delle cellule ciliate (CCE). Se le CCE sono danneggiate, non si rigenerano. Ciò comporta

una perdita di sensibilità uditiva e un'anomala percezione del volume nell'aspetto dello spettro tonotopico. Dal punto di vista funzionale è caratterizzata da un'ipoacusia interessata specialmente nelle frequenze acute.

2. Neurale: Caratterizzata dalla diminuzione di neuroni del ganglio spirale e della via uditiva. Risulta evidente quando almeno il 30% dei neuroni viene danneggiato in quanto le fibre cocleari possono essere lesionate fino al 90% senza che si verifichi un innalzamento della soglia tonale. Infatti, questo tipo di presbiacusia è caratterizzato da un drammatico decremento dell'intellegibilità vocale.

3. Striale-metabolica: Caratterizzata da un'atrofia della stria vascularis ha inizio nella zona apicale della coclea per poi estendersi in tutti i giri di questa. Situata nella parete laterale della coclea, la stria vascularis contiene pompe sodio-potassio-ATPasi responsabili della produzione del potenziale di riposo dell'endolinfa. Con l'invecchiamento, la perdita di capillari rende più difficile il mantenimento del potenziale endolinfatico, con conseguente diminuzione del potenziale cocleare. È caratterizzata da ipoacusia di grado medio su tutte le frequenze della scala tonale.

4. Conduttivo-cocleare: Dovuta all'irrigidimento della membrana basilare per diminuzione delle componenti elastiche. Questa condizione altera il meccanismo di trasduzione mecano-elettrica.

Successivamente sono state aggiunte altre due categorie: Mista e Indeterminata.

(7)

Dunque, la presbiacusia è una perdita di tipo neurosensoriale bilaterale, lentamente progressiva. La forma dell'audiogramma si distingue tra una perdita brusca ad alta frequenza (fenotipo sensoriale) e una perdita di tipo piatta (fenotipo striale).

Essendo una malattia multifattoriale, dietro ad una presbiacusia spesso si nascondono già altri tipi di perdite uditive dovute ad altre problematiche acquisite nel corso della vita come, ad esempio, un danno da rumore. Queste, in correlazione alla suscettibilità individuale genetica della persona.

I fattori determinanti, quindi, possono essere: di natura ambientale o di natura genetica e possono sommarsi tra loro.

Tra questi vi sono: Ereditabilità genetica; fattori ambientali come esposizione a sostanze chimiche industriali e rumore; condizioni mediche e fattori di rischio quali il fumo, le malattie cardiovascolari, il diabete mellito di tipo II, aterosclerosi subclinica, terapie con farmaci ototossici, radicali liberi e danni al DNA mitocondriale. (9)

Il fatto che diventino evidenti e predominanti solo successivamente dipende dall'aggravarsi del quadro clinico dovuto all'arrivo della terza età.

Inizialmente, gli individui affetti da presbiacusia, provano a sopperire il problema tramite strategie come la lettura del labiale, ma con l'avanzare dell'età queste abilità vengono sempre meno. Questo perché i soggetti anziani hanno anche, in maniera variabile, delle disfunzioni causate da fattori centrali e non solo uditivi, come la ridotta efficacia dei meccanismi di elaborazione di stimoli complessi come il linguaggio. Dunque, questo porta a una riorganizzazione funzionale generica, che provocherà difficoltà di ascolto soprattutto in condizioni acustiche sfavorevoli come in situazioni di rumore o riverbero, un tempo di processamento più lungo del normale e una difficoltà di attenzione e di memoria di lavoro. (10)

L'ipoacusia ha anche un effetto psicosociale sulla vita della persona e ognuna di queste ha una maniera diversa di reagire, soprattutto se anziana. Precedenti studi qualitativi hanno suggerito che gli anziani con perdita dell'udito possono provare frustrazione o imbarazzo per la loro difficoltà di comunicazione, il che può portare al ritiro dalle situazioni sociali, con conseguente isolamento sociale e solitudine. (11)

Inoltre, è fondamentale la maturazione e l'accettazione di sé e del proprio invecchiamento fisiologico, in quanto si andrà incontro a un affronto non solo sociale ma anche personale.

Questo perché ci sono tanti stereotipi e sono così tanto radicati e condivisi che vengono fortemente interiorizzati dagli anziani.

Rivestono un ruolo fondamentale nell'auto-percezione degli anziani rispetto alla propria efficienza cognitiva. (12)

Le emozioni più comunemente rilevate nelle persone ipoacusiche sono quelle di rabbia, negazione, isolamento, ritiro sociale, affaticamento e depressione. Gli adulti a differenza dei bambini, hanno un bagaglio compiuto di esperienze di sviluppo, e in quanto tale ne prendono parte anche l'ipoacusia e le sue conseguenze. Si fa una differenza però, tra gli adulti con comparsa della perdita uditiva precoce o tardiva. Le persone con esordio precoce affermano di aver integrato l'ipoacusia nella loro personalità, anche se aveva aspetti negativi. Infatti bisogna comprendere i vari aspetti che ci sono intorno alla perdita dell'udito; come è stata gestita e affrontata in famiglia, come si pensa che influisca nella vita quotidiana, come ci si sente a riguardo. Nelle persone con ipoacusia ad esordio tardivo invece, la comparsa della perdita uditiva risulta impattante e disorientante quanto più è rapida in quanto sconvolge diversi aspetti della loro quotidianità familiare, sociale e lavorativa. Vi è uno studio, condotto su ipoacusici, che descrive le fasi che queste persone attraversano, ovvero, le "Cinque fasi del dolore" di Kubler-Ross: negazione e isolamento, rabbia, contrattazione, depressione e accettazione.

Nelle prime fasi, il supporto della famiglia e degli operatori sanitari è essenziale, infatti, bisogna insegnare loro nuovi metodi per poter interagire con il mondo circostante. Nella contrattazione e

svalutazione troviamo già nel paziente una parte di accettazione della propria condizione. Prima dell'accettazione vera e propria si transita in una fase di depressione nella quale il pianto, problemi nel sonno e cambiamento di peso possono esserne prova. Si possono notare atteggiamenti non congrui con la personalità della persona, come ad esempio trovare un signore solitamente elegante con la barba lunga e dall'aspetto trasandato. Nell'ultima fase, quella dell'accettazione, i sentimenti negativi vengono accettati senza che essi interferiscano con la vita di tutti i giorni. (13)

Cambiamenti cerebrali dovuti all'ipoacusia in età adulta:

L'instaurarsi e il progredire di una condizione di ipoacusia comporta un progressivo modificarsi di alcune strutture a livello centrale e periferico. Uno studio di spettroscopia di risonanza magnetica (MRS) condotto su anziani con ARHL, ha dimostrato come ci siano dei livelli ridotti di *neurotrasmettitori eccitatori* come, ad esempio, il glutammato e una maggiore concentrazione di N-acetilaspargato con un aumento del lattato nella corteccia uditiva di pazienti con ARHL. Le concentrazioni del neurotrasmettitore GABA (acido gamma-aminobutirrico) inoltre erano diminuite sia nella corteccia uditiva che nel collicolo inferiore. (4)

Nello stesso studio, oltre alla riduzione fisiologica nell'invecchiamento del volume della materia grigia e sostanza bianca, è stato notato come nel cervello dei pazienti ipoacusici ci sia un ulteriore *volume ridotto della materia grigia* in varie parti del cervello come: lobo temporale, lobo occipitale, lobo frontale, ippocampo, ipotalamo. (4)

Questi cambiamenti in queste sezioni del cervello e nelle reti neurali comportano compromissione di alcune funzioni cognitive come: la memoria di apprendimento, la memoria di lavoro, le funzioni esecutive, la memoria visuospatiale episodica, l'attenzione, la memoria del riconoscimento verbale.

La corteccia cingulo-opercolare risulta atrofizzata sia in pazienti con ARHL sia in pazienti con la memoria episodica compromessa (4).

Tramite degli studi di imaging del tensore di diffusione o Diffusion Tensor Imaging (DTI) è emerso come in persona con ipoacusia ci siano dei cambiamenti anche a livello della sostanza bianca in diverse aree parti della via uditiva; infatti, ci sono minori concentrazioni nel lemnisco laterale, nel collicolo inferiore, nel complesso olivare superiore e nella corteccia uditiva (20). Queste alterazioni potrebbero derivare dalla deprivazione sensoriale che provoca una perdita assonale (demyelinizzazione) e di conseguenza un danno ai tratti di sostanza bianca. Questi dati dimostrano come l'ipoacusia in età adulta provochi dei cambiamenti secondari nel percorso uditivo centrale e in regioni del cervello che non svolgono un ruolo diretto nell'elaborazione uditiva. (4; 20)

LA MALATTIA DI ALZHEIMER

La maggior parte dei casi di demenza è dovuta alla malattia di Alzheimer (AD). Questa, rappresenta il 60-80% di tutti i casi di demenza.

Si stima che attualmente nel mondo ci siano 20 milioni di persone affette da AD, ma solo una parte di queste viene diagnosticata correttamente, un quarto di tutti i casi. Secondo il National Institute on Aging la prevalenza di AD nelle persone con età maggiore di 65 anni raddoppia ogni cinque anni, dunque, dato l'invecchiamento della popolazione, l'AD colpirà una percentuale sempre maggiore di persone.

L'incidenza, infatti, è rara prima dei 65 anni, dai 65 ai 74 anni è pari al 3%, dai 75 agli 84 è del 17% e dagli 85 in sù è del 32%. Colpisce maggiormente le donne rispetto agli uomini, considerando però, che le donne hanno un'aspettativa di vita più lunga. (14; 15; 18)

La Malattia di Alzheimer è una malattia neurodegenerativa che uccide progressivamente le cellule nervose e il tessuto cerebrale, compromettendo in particolar modo la memoria episodica e la funzione cognitiva. Si riduce anche la reattività di altre cellule nei confronti dei messaggeri chimici delle cellule nervose del cervello, i neurotrasmettitori e di conseguenza le sinapsi. Ad esempio, il livello

del neurotrasmettitore acetilcolina, che interessa la memoria, l'apprendimento e la concentrazione, è basso.

Le cause della malattia non sono ancora note, ma la predisposizione genetica è rilevante, in quanto il 5-15% dei casi ha carattere ereditario. Si può affermare che l'AD nasce da una combinazione di fattori, tra predisposizione genetica e fattori di rischio ambientali che influiscono. Bisogna parlare anche di riserva, la riserva viene intesa come un concetto che considera il quadro clinico di un paziente e la sua situazione neuropatologica. Infatti, da un lato vi è la riserva neurobiologica del cervello come il numero dei neuroni e le sinapsi; dall'altro, il mantenimento cerebrale e cognitivo, e quindi il capitale neurobiologico generale, basato sulla genetica e sullo stile di vita il quale è capace di modificare i cambiamenti cerebrali e non. Si può definire dunque la riserva come un insieme di adattamenti che formano una risorsa per la conservazione della cognizione e del funzionamento quotidiano nonostante la patologia.

Ci sono dei fattori di rischio per i danni neurologici come: diabete, ipertensione, obesità, colesterolo alto, fumo, trauma cranico, inquinamento dell'aria. Ma ci sono altri fattori che compromettono la riserva cognitiva come: ipoacusia, depressione, isolamento, scarsa attività fisica, eccesso di alcol, minore istruzione. Queste sono variabili dipendenti lo stile di vita del soggetto che possono influenzare l'insorgenza della demenza. (17)

L'AD si determina tramite diversi cambiamenti a livello cerebrale, questi iniziano ad accumularsi da 10 a 20 anni prima della comparsa effettiva della patologia. Tra questi, la struttura AT(N), nella quale, all'esterno dei neuroni vi è un accumulo di frammento proteico beta-amiloide sotto forma di placche (A), all'interno l'accumulo di grovigli tau, ovvero una forma anomala di proteina tau (T); a questi seguono un danneggiamento e distruzione dei neuroni, la neurodegenerazione (N).

Questo perché la beta-amiloide e la tau hanno due ruoli differenti nella malattia. L'accumulo extracellulare di beta-amiloide avviene tramite un mal ripiegamento della proteina amiloide- β ($A\beta$ PP) scissa da parte di β -secretasi, la quale provoca una sovrapproduzione di proteine mal ripiegate che a loro volta si accumulano in placche senili. La beta-amiloide provoca un danno sinaptico e neuronale che a sua volta determina l'atrofia cerebrale, ovvero la graduale morte neuronale e il deterioramento delle strutture corticali e sottocorticali.

Le anomalie della proteina tau (tau iperfosforilata), generano grovigli neurofibrillari, che provocano problemi nel normale funzionamento dei neuroni in quanto insolubili all'interno di essi, bloccando il passaggio di nutrienti e di altre molecole necessarie alla loro sopravvivenza. Con

la comparsa dei grovigli tau nella neocorteccia si verifica il deterioramento cognitivo.

Altri cambiamenti includono l'infiammazione e l'atrofia. L'instaurarsi di queste deriva dalla presenza di beta-amiloide e tau che attivano nell'organismo una risposta immunitaria tramite le microglia (cellule del sistema immunitario), che hanno il compito di eliminare le proteine tossiche e i detriti delle cellule morte. Quando il carico diventa eccessivo può nascere un'infiammazione cronica, la perdita di cellule invece, provoca l'atrofia. (16)

Il decorso della malattia è suddiviso in tre stadi:

Stadio preclinico, decadimento cognitivo lieve MCI, sindrome di demenza AD.

Il primo stadio o *stadio preclinico dell'AD*:

Dato che la malattia ha uno sviluppo progressivo, anche i sintomi saranno lievi all'inizio, quasi impercettibili. Questa fase è conosciuta anche come SCD ovvero "declino cognitivo soggettivo" nella quale non c'è una compromissione oggettiva delle funzioni cognitive, ma sono presenti dei biomarcatori AD.

Il secondo stadio o *Decadimento cognitivo lieve MCI*:

Questo è considerato lo stadio prodromico dei primi sintomi clinici della patologia, escludendo i normali cambiamenti cognitivi propri dell'età del paziente. È presente un deterioramento della funzione cognitiva, in particolar modo nella memoria, oltre alla presenza comprovata di biomarcatori per l'AD.

In questa fase i soggetti possono apparire disorientati e confusi oppure manifestare dei cambiamenti d'umore. Inizia ad essere difficoltoso pensare in maniera astratta ed esercitare il buon senso, il linguaggio diventa più semplice e a volte incorretto. Possono iniziare a soffrire d'insonnia e col tempo di psicosi.

Il terzo stadio o *Sindrome di demenza AD*:

Questo stadio è definito dal declino cognitivo oggettivo e la presenza di biomarcatori per l'AD. Man mano che la patologia progredisce, il soggetto affetto perde qualsiasi orientamento spazio-temporale fino ad arrivare a perdersi nella propria casa. Questo implica anche rischio di potenziali cadute. Psicologicamente porta anche agitazione, irritabilità, ostilità, aggressività e depressione. Nell'ultima fase della malattia il soggetto non riuscirà a camminare, sarà incontinente, non sarà in grado di deglutire e parlare e dunque correrà il rischio di essere malnutrito, avere le piaghe da decubito o la polmonite. Con la nascita di possibili infezioni si andrà incontro alla morte.

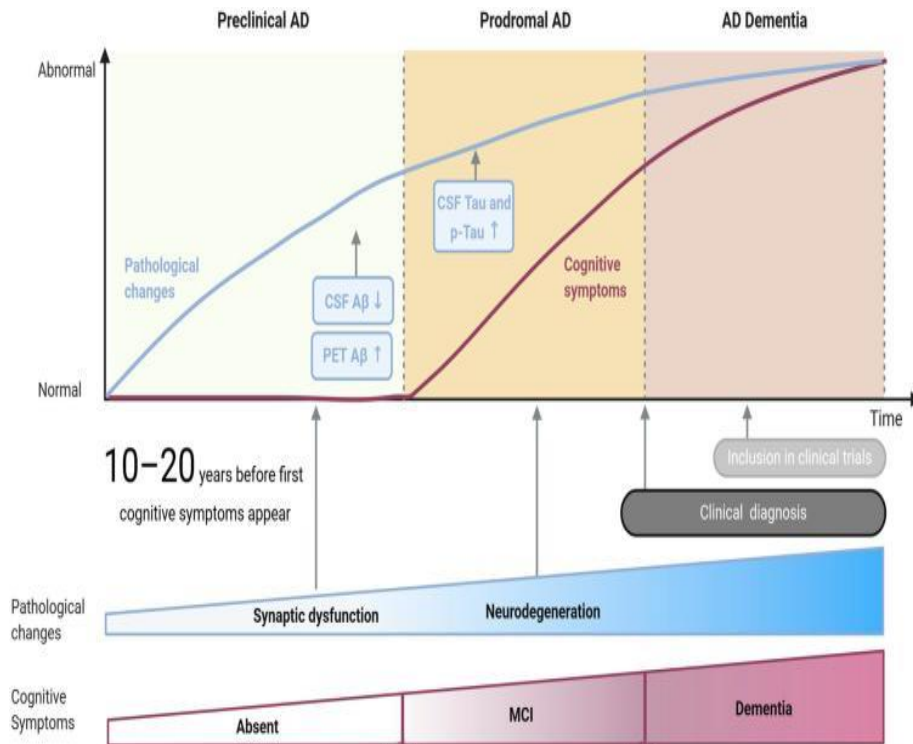


Figura 2, I tre stadi del morbo di Alzheimer (4)

Il tempo di progressione della malattia e la durata di ogni stadio varia a seconda di diversi fattori come l'età di insorgenza, i fattori di rischio genetici e il sesso. Dopo la prima diagnosi di AD le persone vivono in media sette anni.

Le persone che si trovano nel primo e nel secondo stadio creano un target di pazienti a ipotetico rischio di AD, solo una percentuale di loro svilupperà effettivamente la Demenza vera e propria. Infatti, è importante tramite un'accurata diagnosi, comprendere il rischio maggiore di queste persone di incorrere nella malattia vera e propria e cercare di prevenire quanto più possibile, dato che i trattamenti posti

durante l'ultimo stadio non hanno ancora un reale risvolto nella
malattia. (4; 21)

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è quello di studiare in maniera approfondita quali sono le attuali evidenze relativamente alla correlazione tra ipoacusia e declino cognitivo/demenza con particolare attenzione alla Demenza di Alzheimer. In particolare, verrà posta l'attenzione su quelli che sono meccanismi che potrebbero costituire una matrice comune a entrambe queste condizioni e a quelli che invece potrebbero agire parallelamente su entrambe determinando l'instaurarsi di un legame maggiormente diretto e bidirezionale. Comprendere meglio questi meccanismi permetterebbe alla comunità scientifica di identificare nuovi iter diagnostico-riabilitativi più efficienti e precoci per l'Alzheimer, andando così a rallentarne la progressione. Se queste due entità infatti avessero effettivamente una causa comune, potrebbe essere studiata la messa a punto di nuove terapie volte a ridurre l'insorgenza e la progressione di entrambi i disturbi. In alternativa, l'evidenza di un legame diretto tra le due entità, bidirezionale, potrebbe porre maggiore enfasi sull'importanza della diagnosi precoce e sulla prevenzione dell'aggravarsi di queste condizioni, cosa che nel caso della perdita uditiva è possibile mediante un'adeguata presa in carico audiologica e audioprotesica.

MATERIALI E METODI

1. DISEGNO DELLO STUDIO

Questo scritto rappresenta una revisione della letteratura, uno studio secondario basato sull'osservazione di studi longitudinali, prospettici, retrospettivi mirati all'osservazione di casi di pazienti adulti ipoacusici e il loro rischio nel tempo di sviluppare l'AD.

2. STRATEGIA DI RICERCA

Per rispondere ai quesiti di ricerca è stata effettuata una revisione della letteratura riguardante il legame da demenza e ipoacusia utilizzando la piattaforma Pubmed e i volumi scientifici. Le parole chiave per la ricerca del materiale sono state: "dementia", "elderly people" "aged" "old" e "Alzheimer". Dalle pubblicazioni risultate sono stati esclusi gli articoli pubblicati precedentemente al 2010 e tutti gli articoli non strettamente pertinenti all'argomento di ricerca.

3. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

Sono stati scelti tutti articoli di validità scientifica, che comprendessero l'ipoacusia con particolare attenzione a quelli inerenti alla condizione di presbiacusia. Sono stati esclusi gli studi che integravano altri tipi di demenze o disturbi psichiatrici.

4. VALUTAZIONE QUALITATIVA DEGLI STUDI

Gli studi sono stati valutati sulla base dei seguenti criteri: buona descrizione e appropriatezza del disegno dello studio (obiettivo e metodo), campione (sufficientemente numeroso, assenza di bias importanti), esiti, analisi statistica, rilevanza clinica.

RISULTATI

LEGAME FRA IPOACUSIA E DEMENZA DI ALZHEIMER

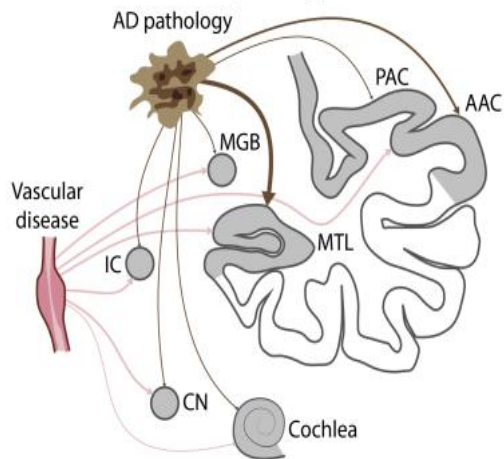
Uno dei principali quesiti irrisolti riguardo al legame di queste due patologie è capire se queste derivino da fattori di rischio comuni, (diabete, malattie cardiovascolari, invecchiamento...) oppure se esista una relazione causale tra loro. Comprendere meglio questo legame sarebbe rilevante in quanto andrebbe ad incidere sulla tipologia di strategia da adottare per la prevenzione di queste. Ad esempio, trattare una eventuale causa comune a entrambe le patologie porterebbe a una minore incidenza di entrambe. Oppure qualora fosse dimostrato un nesso causale diretto, riabilitare l'ipoacusia, tramite apparecchi acustici e impianti cocleari, dovrebbe migliorare il quadro clinico di AD e viceversa.

MECCANISMI DI CORRELAZIONE

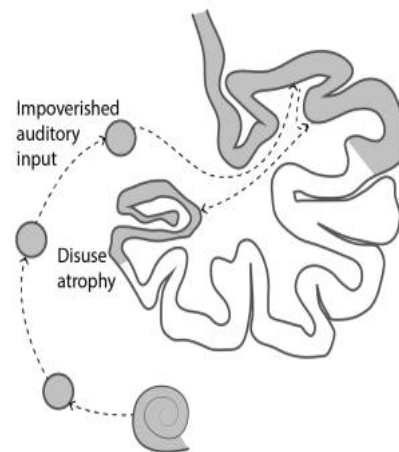
In letteratura sono state proposte alcune possibili ipotesi di correlazione tra le due patologie:

1. *Meccanismo di causa comune*
2. *Meccanismo di deprivazione sensoriale*
3. *Meccanismo di occupazione delle risorse cognitive*
4. *Meccanismo di interazione tra funzione e struttura*

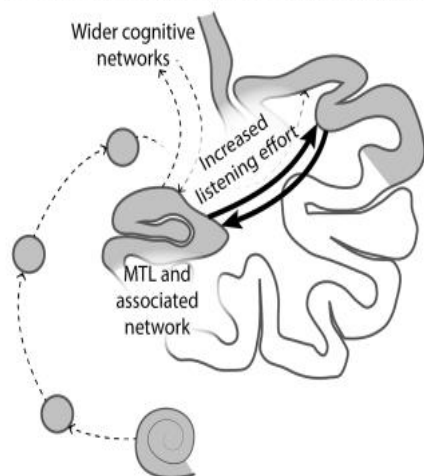
Mechanism 1: Common pathology



Mechanism 2: Impoverished input



Mechanism 3: Occupation of cognitive resources



Mechanism 4: Function-pathology interaction

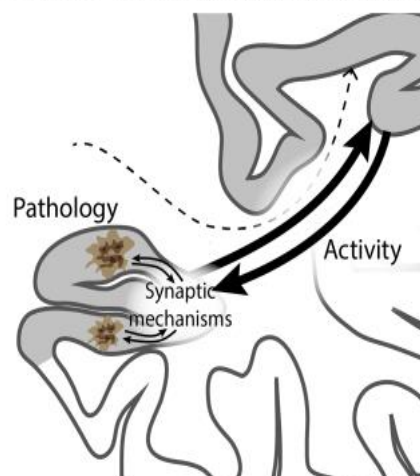


Figure 3, Possibili meccanismi di demenza legati all'udito. (29)

1. MECCANISMO DI CAUSA COMUNE

È possibile che esistano dei fattori che influiscono negativamente in entrambe le patologie, come: L'invecchiamento, la disfunzione mitocondriale, l'infiammazione e fattori microvascolari.

Il declino cognitivo legato all'età, infatti, provoca atrofia in diverse zone del cervello, portando ad una neurodegenerazione e provocando dei cambiamenti prestazionali a livello cognitivo. (4) Indubbiamente però, l'invecchiamento ha delle ripercussioni anche a livello uditivo, provocando appunto, "l'Age Related Hearing Loss" (ARHL). (4)

Le problematiche microvascolari, che ritroviamo, ad esempio, nel Diabete mellito, possono essere un fattore di rischio comune sia per l'AD che per ARHL.

Si ipotizza infatti che il danno microvascolare provochi a livello corticale un'atrofia di quelle strutture corticali indispensabili per le funzioni cognitive. Tuttavia, si tratta di un meccanismo eziopatogenetico non ancora del tutto chiaro che sembra però basarsi su una risposta infiammatoria con accumulo di stress ossidativo a livello dei piccoli vasi dell'orecchio interno come dimostrano studi condotti sui topi anziani (21),

Lo stress ossidativo sembra essere particolarmente rilevante nell'indurre delle modificazioni a livello mitocondriale e cellulare che ipoteticamente potrebbero influire sia sull'AD che sull'ARHL. (24)

ROS/VEGF

Tramite studi sugli animali si è voluto dimostrare che la perdita uditiva indotta negli animali provoca un declino cognitivo, in particolar modo una disfunzione dell'ippocampo, nel quale la causa principale sembrerebbe essere la presenza elevata di ROS ed eccitotossicità.

(41)

I mitocondri sono importanti per il metabolismo ossidativo, qui si sviluppano le specie reattive dell'ossigeno, i ROS. Alti livelli di ROS hanno effetti tossici sui meccanismi cellulari che provocano accumulo di stress-danno ossidativo e disfunzione cellulare. L'accumulo di ROS nelle cellule provoca una mutazione del mtDNA e disfunzione mitocondriale che diminuisce il vascular endothelial growth factor (VEGF).

Un ruolo del VEGF sembra essere comune in entrambi i meccanismi eziopatogenetici alla base di AD e ARHL. Nell'AD la concentrazione di VEGF è più bassa nell'ippocampo, temporale superiore e tronco encefalico. La sua riduzione può provocare un'alterazione della funzionalità capillare che modifica l'efflusso di A β , inoltre, si lega con placche amiloidi con alte affinità e quindi creando scarsa disponibilità in casi di ipo-perfusione, incidendo negativamente sulla disfunzione vascolare e sulla neurodegenerazione del Morbo di Alzheimer. (4)

Esistono evidenze che suggeriscono che l'ARHL e la AD possano avere come sottostante causa una disfunzione vascolare. A tal

riguardo sono stati condotti studi che sembrano dimostrare la presenza di una fase pre-clinica di AD che insorgerebbe circa 20 anni prima della comparsa dei primi sintomi clinici di AD. (24)

Altri studi neuropatologici evidenziano come un perdita uditiva in questa fase pre-clinica potrebbe incidere in maniera importante nello sviluppo della fase conclamata dell'AD e in particolare nella formazione di NFT (tau iperfosforilata), la quale si mostra molto tempo prima che venga individuata la deposizione di A β cerebrale. La deposizione di A β è rara nella via uditiva centrale. Questo potrebbe essere correlato al declino dovuto all'età nella struttura e funzione delle porzioni cerebrovascolari che alimentano sia la barriera BEE, sia il labirinto sanguigno (BLB). Questo porta all'interruzione della neurogenesi, all'iperfosforilazione e alla perdita sinaptica. (24)

Disfunzione della barriera emato-encefalica (BEE):

La funzione compromessa della BEE nell'Alzheimer provoca la compromissione della funzione cognitiva, in quanto la disfunzione cerebrovascolare, che provoca anche l'ipoperfusione cerebrale, è uno dei fattori di rischio principali dell'AD. (24)

La disfunzione della BEE è stata dimostrata tramite studi di imaging. Sono stati rilevati anche microsanguinamenti cerebrali, andando così a confermare una vascolarizzazione cerebrale danneggiata. Tramite studi PET è stata notata un'attività ridotta dei trasportatori globulari di

efflusso BEE P-glycoprotein (P-gp) e ATP-binding cassette (ABC). La prima, è coinvolta nella clearance di A β , andando così a sostenere la tesi che uno dei fattori di rischio dell'Alzheimer sia la funzione BEE compromessa. Questo, oltre a una funzionalità ridotta del trasportatore di membrana, provoca anche un'alterata espressione delle proteine che costituiscono la barriera formando così da formare una barriera poco integra. Si ipotizza che la disfunzione di questa barriera sia coinvolta in altre alterazioni come il vasospasmo, coaguli di sangue nel cervello, anomalie nel flusso sanguigno. Come la disfunzione della barriera incida su questi ultimi è ancora da comprendere. (24)

Disfunzione della barriera emato-liquorale (BEL):

La barriera emato-liquorale, insieme alla barriera emato-encefalica, forniscono sia il cervello che l'orecchio interno. La BEL è situata nella parete laterale della coclea dell'orecchio interno. E' fondamentale per il funzionamento sia uditivo che vestibolare, in quanto mantiene l'omeostasi ionica e porta nutrienti e ormoni sistemici nell'orecchio interno. I vasi sanguigni dell'orecchio interno sono essenziali per il funzionamento, ma sono anche molto sensibili agli eventi patologici. Questi possono provocare disfunzioni uditive, vestibolari, diminuzione del volume della stria vascolare, in particolare nell'integrità della BEL situata nella parete laterale cocleare. Purtroppo, però, la disfunzione

della BEL e i processi sottostanti necessitano di ulteriori chiarimenti e caratterizzazione completa.

L'ipotesi vascolare afferma che il verificarsi di eventi come ipossia o la disfunzione di BEE (e in minor modo di BEL), sia associato al rafforzamento di composti vasotossici e neurotossici nel cervello, andando così a favorire la neurodegenerazione a prescindere dalla presenza della deposizione di A β . (24)

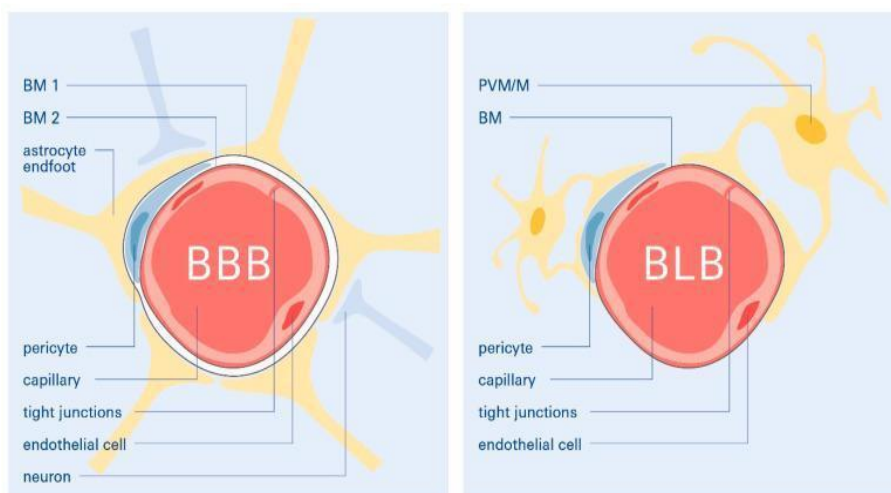


Figura 4, Somiglianze tra la BBB (Blood-Brain Barrier) e la BLB (Blood-Liquor Barrier). (22)

SIRT1/PGC-1 α

In molti tipi di cellule, il coattivatore PPAR γ 1 alfa (PGC-1 α) regola la sintesi di nuovi mitocondri. (38) Si ritiene che la sua espressione abbia

un ruolo benevolo per la neurodegenerazione (39). Infatti, è stato dimostrato come PGC-1 α previene gli effetti neurodegenerativi della 1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetraidropiridina (MPTP) e aumenta la disintossicazione dai ROS. Supporta inoltre la spinogenesi e la sinaptogenesi.

Si è visto come la riduzione dell'espressione di SIRT-1 PGC-1 $^{\circ}$ dovuta all'avanzare dell'età, sia importante nella patogenesi dell'ARHL. Infatti, una ridotta espressione di questo conduce all'apoptosi delle cellule ciliate oltre che alla degenerazione neuronale (a causa della compromissione della respirazione mitocondriale). (4)

Un esperimento in vitro ha mostrato come all'aumentare dell'espressione di SIRT1, c'era anche un aumento nell'espressione di PGC-1a nelle cellule ciliate cocleari che inibiscono l'apoptosi cellulare e favoriscono la proliferazione cellulare. (4)

Nel cervello, la funzione compromessa di SIRT1-PGC-1a provoca un'alterazione dell'espressione della β -secretasi 1 (BACE1) che a sua volta modifica la scissione di A β PP e quindi la produzione di A β (quindi all'incidenza di AD). (23; 24)

2. MECCANISMO DI DEPRIVAZIONE SENSORIALE

In questo meccanismo vediamo come la perdita d'udito provoca un input sensoriale ridotto alla corteccia e come questo provochi

cambiamenti nella funzione e nella struttura dei sistemi uditivi e neuronali. Questi a loro volta influenzano negativamente le funzioni cognitive.

La perdita uditiva crea un ambiente impoverito e porta a cambiamenti funzionali come: degradazione del parlato, diminuzione della memoria, compromissione delle prestazioni del parlato nel rumore e il deterioramento cognitivo.

Avere meno stimoli dall'ambiente acustico circostante significa avere una raffigurazione distorta dei suoni e quindi avere meno informazioni emotive del parlato, essenziali nelle interazioni sociali.

Risulta però limitante il fatto che molti studi siano condotti utilizzando come unico test per valutare la funzione uditiva l'audiometria tonale, con questo test clinico si identifica il livello sonoro minimo tramite il quale il paziente riesce a distinguere le varie frequenze.

L'audiometria tonale non è però del tutto rappresentativa delle performance percettive del paziente e, in particolare, dell'intelligibilità verbale nel rumore, che risulta essere maggiormente compromessa nella presbiacusia in quanto, l'elaborazione del parlato nel rumore necessita di una serie di processi cognitivi come: l'attenzione uditiva, il raggruppamento, il riconoscimento delle parole, l'elaborazione delle frasi e produzione del linguaggio. Questi aspetti possono essere ovviamente influenzati dalla demenza, ma non solo; dunque, sono necessari test più specifici per la valutazione del paziente anziano ipoacusico.

Si pensa ci sia un rapporto diretto tra l'esperienza di ascolto e il cervello. Alcuni studi fatti sugli animali, principalmente su topi, hanno dimostrato cambiamenti nel cervello e nel comportamento in base all'ambiente arricchito o meno. I cambiamenti si possono notare nello spessore corticale, a livello delle sinapsi degli assoni, dendriti, glia e vascolarizzazione. Negli uomini, ad esempio nei musicisti e negli ascoltatori esperti che hanno una formazione specializzata nell'ascolto selettivo, sono stati osservati cambiamenti cerebrali strutturali, nello specifico, si sono riscontrati effetti positivi sulla struttura della corteccia uditiva e dell'ippocampo.

Disfunzione Uditiva Centrale (CAD) Central Auditory Dysfunction

In uno studio longitudinale di 313 membri della coorte ACT (Adult Change Thought, uno studio longitudinale basato sulla popolazione, sull'invecchiamento e sulla demenza iniziato nel 1994) che hanno effettuato il test dell'udito, si è valutata l'ipotesi secondo la quale una la disfunzione uditiva centrale possa essere una manifestazione precoce di AD.

Inoltre, si sostiene che utilizzare test CAD (test di diagnosi comportamentale) per persone anziane con problemi di udito possa avere un riscontro positivo nella diagnosi precoce di disturbi cognitivi come l'AD.

La CAD, Disfunzione Uditiva Centrale, è sospetta quando i pazienti hanno difficoltà a comprendere il parlato in presenza di rumore di fondo. Molti di loro, infatti, riescono a interloquire bene nel silenzio. La CAD è conosciuta anche come presbiacusia centrale o disturbo dell'elaborazione correlato all'età.

Il rilevamento dei segnali uditivi nel rumore o con rumori competitivi, come ad esempio quelli presenti nei test CAD, necessita di risorse come l'elaborazione attentiva e comportamentale. Sappiamo che la neurodegenerazione nelle aree corticali può influenzare questi test ancor prima che i test di screening diventino anomali.

La prevalenza della CAD aumenta con l'invecchiamento ed è comune nelle persone con MCI o AD, questo suggerisce come la CAD dimostra una lieve disfunzione cognitiva tempo prima che venga fatta diagnosi di AD.

I test CAD sono utilizzati attualmente per persone con apparecchi acustici che riscontrano problematiche nella comprensione del parlato con rumori di fondo. Dunque, se si sostiene questo studio, l'utilizzo di questi test potrebbe aiutare a determinare le persone anziane a rischio di declino cognitivo, utilizzando questi test come: screening per determinare la disfunzione uditiva centrale come causa delle problematiche del proprio handicap nel rumore; oppure individuarlo come un fattore di rischio per la demenza e di conseguenza attuare una valutazione neuropsicologica.

Il test CAD svolto in questo studio è riuscito ad individuare la gran parte dei pazienti che hanno successivamente ricevuto una diagnosi di demenza lieve (MCI). Ciò che rimane ancora poco chiaro è se il test CAD possa essere un buon predittore per i casi di progressione dell'MCI in AD. I risultati dello studio suggeriscono come questi test possano rappresentare dei semplici indicatori per effettuare ulteriori valutazioni, piuttosto che rappresentare una diagnosi di demenza certa. (25)

Le attuali evidenze stimano un aumento nel declino del volume con perdita d'udito nelle aree lobo temporale mediale (MTL) che sono più importanti per l'AD (27). Si è visto una maggiore diminuzione del volume nell'ippocampo e nella corteccia entorinale in base all'ipoacusia in età adulta misurata venti anni prima della diagnosi di AD. (27)

Negli Stati Uniti è stato eseguito uno studio prospettico di coorte su 194 adulti privi di deterioramento cognitivo (27), questi avevano un'età media di 54,5 anni e avevano eseguito almeno due risonanze magnetiche (RM) cerebrali, con in media diciannove anni di follow-up. Lo studio ha dimostrato come l'ipoacusia in età adulta, viene associata a una maggiore diminuzione del volume del lobo temporale, dell'ippocampo e della corteccia entorinale.

Questa ipotesi suggerisce che modificazioni a livello centrale potrebbero essere alla base del legame tra le due patologie. (26; 27)

Inoltre, in presenza di ARHL, una riorganizzazione intermodale a livello centrale è stata osservata già nelle prime fasi del deterioramento cognitivo. Ad ogni modo, rimane ancora poco chiaro come l'età di insorgenza e il grado dell'ipoacusia e il tempo di privazione sensoriale incidano sulle strutture corticali (4; 19; 28; 31; 30)

Isolamento e Depressione

Un'altra possibile spiegazione della correlazione tra ipoacusia e demenza di Alzheimer potrebbe essere l'impatto dell'ipoacusia sulle interazioni sociali e come essa possa limitarne la qualità.

Una scarsa interazione sociale, al pari del fumo e dell'inattività, è uno dei rischi di sviluppo per la demenza in età avanzata. Infatti, porta all'isolamento sociale e col tempo, a un aumentato rischio di disturbo del tono dell'umore come la depressione.

La depressione è considerata un fattore di rischio indipendente o un premonitore di AD.

È interessante notare come, secondo degli studi, la perdita d'udito era maggiormente riferita all'isolamento sociale più che alla solitudine, questo perché per alcuni anziani, la diminuzione della partecipazione alle attività e una rete sociale più stretta può anche rappresentare il semplice decorso della vita, non per tutti è percepito alla stessa maniera. (31)

La solitudine è una risposta emotiva a una differenza percepita tra i livelli desiderati e quelli reali di socialità. L'ARHL degrada l'elaborazione uditiva periferica da parte della coclea, rendendo così le conversazioni più complicate da seguire. Questa difficoltà può portare a sensazioni come la frustrazione e imbarazzo e dunque all'isolamento, ma dipende molto dalle esigenze dell'ambiente dell'individuo. La scarsa attività è correlata ad una ridotta qualità della vita e ha numerosi riscontri negativi per la salute fisica e mentale degli anziani. Infatti, la ridotta attività sociale aumenta il rischio di demenza ed è stata associata alla comparsa di sintomatologia depressiva.

Degli studi inoltre hanno mostrato come l'ipoacusia negli anziani produca anche una bassa attività fisica e paura di cadere; infatti, si vede un conseguente rallentamento nell'andatura, maggiore fragilità, e queste rappresentano relazioni reciproche con la cognizione e con l'umore.

In uno studio di neuroimaging che analizza l'ipoacusia e l'elaborazione delle emozioni, si è scoperto che gli ipoacusici presentavano una diminuzione delle risposte dell'amigdala e del paraippocampo al presentarsi di suoni emotivamente significativi, presentando dei tempi di risposta prolungati. (32; 33)

3. MECCANISMO DI OCCUPAZIONE DELLE RISORSE COGNITIVE

In questo meccanismo si considera che la perdita d'udito rendendo faticoso l'ascolto, implichi l'impiego di maggiori risorse cognitive e queste, di conseguenza, non sarebbero, disponibili per altri compiti cognitivi. Esiste infatti un bagaglio di risorse cognitive stabile per ogni individuo che vengono pertanto distribuite nei vari compiti. A causa della degradazione uditiva vengono investite maggiori risorse neurali nell'elaborazione uditiva, la quale comprende diverse funzionalità come: memoria di lavoro, attenzione, elaborazione del linguaggio. Questo implica la minor disponibilità neurale per l'elaborazione cognitiva come ad esempio la memoria.

Diversi studi hanno dimostrato come l'utilizzo di maggiori risorse cognitive per sopperire alla perdita uditiva portasse a una ridotta disponibilità di risorse per lo svolgimento delle funzioni cognitive e quindi. Nello specifico possiamo vederlo nei paradigmi dual-task.

È stato dimostrato come durante l'ascolto del parlato nel rumore vi sia la riduzione nelle capacità cognitive di svolgere un compito secondario non uditivo. (40)

Questi paradigmi sono impegnativi per quanto riguarda l'attenzione, replicare le sfide degli ascoltatori ipoacusici degradando o mascherando il parlato provoca una compromissione delle successive prestazioni del compito cognitivo. In molti casi hanno usato compiti

secondari di vario genere: riconoscimento tattile, tracciamento visuomotorio, rilevamento di un bersaglio sia verbale che visivo accelerato, memoria di lavoro visiva. Contando però che i test secondari non tengono conto della memoria ritardata, tipicamente deficitaria nell'Alzheimer. Questo rende difficile dimostrare una correlazione diretta con l'AD.

Se consideriamo però che molti dei test effettuati prediligono livelli attentivi alti, come nella memoria ritardata, potremmo vederne una connessione.

Inoltre, studi di imaging hanno mostrato che, durante l'ascolto e la comprensione del parlato in condizioni difficili, vi è un coinvolgimento più regioni cerebrali come la corteccia uditiva, il lobo frontale inferiore sinistro e l'ippocampo. Queste risorse sembrano però essere utilizzate in un lasso di tempo breve, durante ad esempio un discorso difficile in condizioni di rumore.

Dunque, in che modo l'effetto di un linguaggio degradato ha effetto sulla cognizione e influisce sui test cognitivi fatti per la demenza senza alcun compito distrattore? L'idea è quella che le persone anziane con problemi di udito debbano svolgere costantemente un doppio lavoro, questo comprometterebbe le funzioni cognitive.

Un'altra domanda a questo punto è come questi effetti immediati si tramutino in deficit permanente cognitivo, quando questo viene testato con compiti singoli e non uditivi. (36)

Devianza:

Una buona funzionalità uditiva è necessaria per garantire una comunicazione efficace nell'ambiente familiare, sociale, lavorativo e quindi per garantire, anche a livello psicologico, il benessere dell'individuo.

Gli esseri umani, come tutti gli animali, vivono la propria esistenza immersi costantemente in stimoli sensoriali provenienti dall'esterno. I sistemi sensoriali, di conseguenza, sono organizzati per individuare i suoni rilevanti e raccogliere informazioni in maniera efficiente. Il sistema uditivo è capace di distinguere i *suoni ripetitivi* (irrilevanti) da quelli rari e *imprevedibili* che forniscono informazioni importanti per l'ambiente e che sono rilevanti per la sopravvivenza. La capacità di rilevare i suoni improvvisi che spezzano la regolarità di quelli ripetitivi viene chiamata Devianza. (35)

Secondo la teoria della *Codifica predittiva* (35) il cervello crea previsioni top-down e queste vengono confrontate con i segnali sensoriali bottom-up. Una volta ricevuti gli stimoli, quelli che corrispondono alle previsioni, vengono scartati, perché prevedibili, quelli inaspettati che non rispecchiano le previsioni ricevono maggiore attenzione perché generano un segnale di errore (risposta avanzata). Queste informazioni errate vengono inviate al cervello nel quale vengono registrate e utilizzate per creare nuovi modelli di previsione. I microcircuiti canonici della codifica predittiva utilizzano due tipi di

connessioni: le connessioni feedforward, ovvero bottom-up per trasmettere errori di previsione, e le previsioni feedback, ovvero top-down che trasmettono previsioni.

Non è ancora chiaro come i processi cognitivi riescano ad influenzare i processi puramente sensoriali ma sappiamo che nelle proiezioni discendenti nel sistema uditivo si sono rivelati molto importanti i percorsi di feedback neurale.

Se fosse vero, si potrebbero sfruttare gli input neurali per gli impianti uditivi e viceversa, ma nonostante questo, non si è certi che le informazioni riportate bastino per ripristinare una corretta codifica predittiva. Questo sarebbe ancora più importante per gli impianti del tronco encefalico e corticali, per i quali i processi predittivi possono essere alla base del loro funzionamento.

L'invecchiamento deteriora l'accuratezza dell'elaborazione periferica e centrale e dunque porta a una svalutazione degli input sensoriali e all'aumento di dipendenza dalle previsioni, indicando che deficit cognitivi generali nella tarda età e nella demenza può implicare un'integrazione non idonea dei segnali bottom-up e top-down.

Questo si verificherebbe sia nel deterioramento cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI) e dalla Demenza. Infatti, queste abilità sono di competenza delle aree temporo-parietali, che sono condizionate dall'AD. Ciò significa che questi pazienti hanno difficoltà

a sfruttare le informazioni top-down per seguire ad esempio una conversazione nel rumore.

Persone affette da AD mostrano infatti difficoltà nella *segregazione*, nel *tracciamento*, nel *raggruppamento* di materiale uditivo che si evolve nel tempo, e nella percezione della *direzione* e del *movimento* del suono.

Anche i pazienti portatori di APOE4 (fattore di rischio per AD) mostrano rallentamenti nell'individuare gli oggetti uditivi tramite l'utilizzo delle informazioni contestuali. (34; 35)

Una delle principali manifestazioni eziologiche dell'AD è la comparsa di aggregati della proteina beta-amiloide, i quali sono correlati a una *disfunzione del sistema colinergico*. Infatti, la manifestazione dell'Alzheimer nella quale prevalgono i disturbi della memoria è correlata ad una disfunzione delle sinapsi dei neuroni colinergici nell'ippocampo o nel nucleo basale di Meynert. (36)

È dimostrato ci sia una stretta correlazione tra una disfunzione nella trasmissione sinaptica del sistema colinergico e deficit cognitivo nei pazienti con AD.

È interessante vedere come la trascrizione dell'enzima colina acetiltransferasi (ChAT) è diminuita in maniera significativa nei neuroni colinergici rimanenti. Questo provoca una diminuzione di attività della ChAT stimolando la progressione dell'AD.

Insieme a questo, è stato trovato un altro enzima, l'acetilcolinesterasi (AChE), che promuove l'aggregazione in placche del peptide beta-amiloide.

In alcuni studi di PET sono stati trovati dei livelli bassi del trasportatore vescicolare ACh (glicoproteina che carica ACh nelle vescicole sinaptiche) nella corteccia temporale-parietale, nelle partizioni posteriori del giroscopio cingolato e nella corteccia frontale mediale e laterale.

Inoltre, nell'ippocampo (zona colpita da AD) sono stati trovati bassi livelli di espressione dei recettori colinergici muscarinici e nicotinici.

L'ACh

È stato notato come la neuromodulazione di questo elemento abbia un effetto sullo sviluppo del rilevamento della devianza, che viene effettuata dai neuroni nell'IC (qui, nel mesencefalo, arrivano le informazioni uditive ascendenti prima di progredire verso il talamo uditivo e successivamente nella corteccia uditiva). Il collicolo inferiore è la prima fase della via uditiva ascendente per vedere l'adattamento stimolo-specifico (SSA), un fenomeno neuronale che potrebbe aiutare nel rilevamento della devianza nelle cellule. Si è scoperto come l'attivazione dei recettori colinergici del collicolo inferiore riduceva la SSA e questo effetto veniva mediato dai recettori muscarinici.

Nella corteccia uditiva, alcuni processi neurobiologici, come l'apprendimento, la memoria, l'attenzione, il sonno, l'eccitazione e il rinforzo cognitivo, vengono modulati dall'ACh.

Nel sistema uditivo, il sistema colinergico è in grado di alterare le aree di risposta in frequenza provocando dei cambiamenti tramite la sintonizzazione frequenziale. Infatti, diminuisce la soglia acustica della frequenza caratteristica e cambia della rappresentazione spettrale dei neuroni uditivi.

Dunque, sembra che l'ACh favorisca la plasticità neuronale e sinaptica, e possa allo stesso tempo influire, aumentando il guadagno in risposta, sulla risposta dei neuroni nella corteccia uditiva.

Ulteriori studi potranno dare risposte in merito ruolo della neuro-modulazione da parte di Ach sull'udito dell'udito periferico sulla funzione cognitiva più in generale. (36)

4. MECCANISMO DI INTERAZIONE TRA FUNZIONE E STRUTTURA

Questo meccanismo avanza l'idea che l'ipoacusia modifichi direttamente l'attività corticale del lobo temporale mediale (MTL), il quale può essere collegato alla Malattia di Alzheimer (4)

L'MTL svolge una funzione essenziale nell'elaborazione della memoria e in quella episodica. I primi cambiamenti neurofibrillari

correlati all'Alzheimer sono stati trovati nelle regioni dell'MTL. Si ritiene quindi, che il deficit uditivo possa alterare l'attività neuronale delle regioni dell'MTL e che questo, di conseguenza, possa avere un ruolo nella patogenesi dell'Alzheimer. (37)

L'ippocampo, che è parte del MTL, è importante per la memoria del suono, per gli stimoli sonori che cambiano nel tempo, ma anche per il riconoscimento dei modelli di sequenza casuale, e l'apprendimento dei flussi di tono. Una sua funzionalità è stata osservata anche nella comprensione del linguaggio degradato. Questo meccanismo può non dipendere da stimoli linguistici, ed è correlato alla capacità di parlare nel rumore. (37)

Quando però, il segnale è degradato a causa di un'ipoacusia e il rumore influisce sempre di più, si possono compromettere le prestazioni di comprensione, spingendo le altre funzioni del MTL, come la memoria di lavoro uditiva o l'analisi del modello uditivo, a lavorare maggiormente. Si è dimostrato come nelle zone in cui c'è alta attività neuronale, come in questo caso l'MTL, ci sia un maggior rischio nella deposizione di particelle tau e A β nei pazienti con AD, con conseguente peggioramento della malattia stessa.

Una funzione essenziale per il parlato nel rumore è l'elaborazione uditiva figura-terra, ovvero quella capacità di identificare un oggetto uditivo dal rumore di fondo.

È di grande importanza capire se questo meccanismo coinvolge l'ippocampo. Vi sono studi che ne hanno smentito il coinvolgimento,

ma non utilizzavano compiti attivi, i quali sono stati definiti fondamentali per comprenderlo. Consideriamo però che l'ippocampo regola attività come la memoria di lavoro uditiva, e come questa sia strettamente correlata alla capacità di parlare nel rumore. Infatti, durante l'ascolto nel rumore, gli oggetti uditivi simili vengono collegati proprio da questa per agevolare la distinzione degli oggetti di interesse da quelli di fondo. (29)

Peraltro, oltre a riscontrare un'alta attività dell'MTL, l'ipoacusia, determina un cambiamento e una riorganizzazione dell'espressione dei neurotrasmettitori in termini di plasticità. Si è dimostrato come nelle zone in cui c'è alta attività neuronale, come in questo caso l'MTL, ci sia un maggior rischio nella deposizione di particelle tau e A β nei pazienti con AD, con conseguente peggioramento della malattia stessa. Inoltre, con la presenza di ipoacusia si è notato come la plasticità sinaptica dell'ippocampo sia compromessa e di conseguenza anche quella della memoria.

I marcatori tau e A β , tipici dell'AD, sono stati utilizzati per indurre anomalie nella funzione glutammatergica e GABAergica, interessando dei trasmettitori implicati nell'attività sinaptica e di conseguenza, provocando l'arresto della connettività neurale nelle reti neurocognitive. Si è visto come, nei roditori, la tau e l'A β influenzano un recettore dell'acido NMDA (N-metil-d-aspartico). (31) La funzione alterata di questo recettore è una base per l'eccitotossicità. Si è

osservato anche come i topi hanno vissuto un'esperienza di perdita di memoria.

Questi studi sugli animali assecondano la tesi secondo la quale, l'alta attività del MTL provocata da un ascolto difficoltoso dovuto all'ipoacusia, altera i meccanismi sinaptici che a loro volta provocano una degenerazione neuronale fondata sull'eccitotossicità.

(4; 31)

IPOACUSIA E DEMENZA DI ALZHEIMER: STATO DELL'ARTE

Negli ultimi tempi, la correlazione tra l'ipoacusia e la Demenza di Alzheimer ha rivelato un grande interesse da parte della comunità scientifica. Quest'idea ha aperto nuove strade di ricerca mirate a comprendere meglio la natura di questo meccanismo sottostante, analizzando dati epidemiologici, biologici, psicologici della popolazione e valutando nuove modalità di diagnosi e terapia.

Per prima cosa, è interessante notare l'alto tasso di comorbidità delle due patologie, infatti, molti studi affermano che essere affetti da ipoacusia aumenti il rischio di sviluppare la Demenza di Alzheimer in futuro, rispetto a chi ha una funzionalità uditiva normale. I meccanismi ipotizzati alla base del legame tra ipoacusia e Demenza di Alzheimer sono diversi e prendono in considerazione diversi aspetti.

Nel primo si avanza l'idea che ci sia un fattore comune che determina entrambe le patologie, che potrebbe essere un'inflammatione, l'invecchiamento, una disfunzione mitocondriale o fattori microvascolari.

In un altro meccanismo viene avanzata l'idea che una scena uditiva impoverita possa influire negativamente sulla plasticità cerebrale e sullo spessore corticale.

Si è posta l'attenzione anche sulla Disfunzione Uditiva Centrale proponendo anch'essa come una potenziale legame con una futura

neurodegenerazione e un'ipotetica soluzione di screening precoce. Ci sono studi che hanno valutato anche che effetto psicosociale ha l'ipoacusia sulle persone. Infatti, si è visto come l'ipoacusia provocando imbarazzo e frustrazione porta le persone all'isolamento e alla depressione, la quale rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo della demenza.

Altro fattore importante è il carico cognitivo che si crea nelle persone ipoacusiche che si trovano in ambienti di ascolto rumorosi. Diversi studi ritengono che gli individui ipoacusici facciano costantemente un doppio lavoro a livello cerebrale e questo può portarli ad avere meno riserve per altri compiti cognitivi.

Infine, secondo altri studi, si avanza l'ipotesi della diretta correlazione tra ipoacusia e l'attività corticale dell'MTL, il quale svolge una funzione essenziale nell'elaborazione della memoria. L'ippocampo che è parte dell'MTL svolge una importante funzione nell'elaborazione di un segnale degradato. Si è osservato peraltro come nelle zone di maggiore attività neuronale, si aumenta il rischio di deposizione di particelle tau e A β nei pazienti con AD, peggiorando così il quadro clinico.

DIREZIONI FUTURE E CONCLUSIONE

La correlazione tra l'ipoacusia e l'Alzheimer è un campo di ricerca in crescita, con un interesse nella comprensione dei meccanismi biologici. Numerosi studi indicano che esista una correlazione tra le due, ma ancora è poco chiaro se e in che modo l'ipoacusia incida sullo sviluppo e la progressione dell'Alzheimer, ci sono quindi ancora molte domande aperte.

In futuro andrebbero condotti maggiori studi longitudinali epidemiologici e clinici per comprendere meglio questa relazione e per sviluppare nuove forme di diagnosi e prevenzione, nonché trattamenti più efficienti. Inoltre, le attuali evidenze indicano che il trattamento dell'ipoacusia, potrebbe contribuire nella qualità della vita e nel benessere cognitivo delle persone anziane rallentando lo sviluppo di declino cognitivo e demenza.

BIBLIOGRAFIA:

- (1) Salute, M. della. (2022, September 8). Demenze. Collegamento al sito www.salute.gov.it. Apre una nuova pagina. <https://www.salute.gov.it/portale/demenze/dettaglioContenutiDemenze.jsp?lingua=italiano&id=2402&area=demenze&menu=vuoto>
- (2) Nadhimi, Y., & Llano, D. A. (2021, March 15). Does hearing loss lead to dementia? A review of the literature. *Hearing research*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9336511/>
- (3) Adi - Dementia Facts & Figures. Alzheimer's Disease International (ADI). (2023). <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/>
- (4) Tarawneh, H. Y., Jayakody, D. M. P., Sohrabi, H. R., Martins, R. N., & Mulders, W. H. A. M. (2022, September 12). Understanding the relationship between age-related hearing loss and alzheimer's disease: A narrative review. *Journal of Alzheimer's disease reports*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9535607/>
- (5) (World Health Organization, *World Report on Hearing*, Eca Edit sr, 2021, capitolo 1 L'importanza dell'udito nel corso della vita, pag 14-22)
- (6) Cfr. *Argomenti di Audiologia*, S. Prosser A. Martini, Omega Edizione, Torino 2020, pp. 322-323.

- (7) (Schuknecht HF, Watanuki K, Takahashi T, et al. Atrophy of the stria vascularis, a common cause for hearing loss. *Laryngoscope* 1974; 84: 1777–821. 24 Schuknecht HF. Presbycusis. *Laryngoscope* 1955; 65: 402–19. Schuknecht HF, Gacek MR. Cochlear pathology in presbycusis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 1–16.)
- (8) (World Health Organization, World Report on Hearing, Eca Edit sr, 2021, capitolo 1 L'importanza dell'udito nel corso della vita, pag 38).
- (9) (Jayakody et al. 2018; Huang et al. 2010).
- (10) Prosser, S., Martini, A., & Prosser, S. (2020). In *Argomenti di Audiologia* (pp. 410–411). essay, Omega.
- (11) (Heine C, Browning CJ. La comunicazione e le percezioni psicosociali degli anziani con perdita sensoriale: uno studio qualitativo . *Invecchiamento Soc* . 2004; 24 (1): 113-130)
- (12) HummertML (1990). Stereotipi multipli di anziani e giovani adulti: confronto tra struttura e valutazioni. *Psicologia e invecchiamento* , 5, 182–193.
- (13) Salvatore, K. (2022). *The Psychology of Hearing Loss | the Asha leader.* ASHA. <https://leader.pubs.asha.org/doi/full/10.1044/leader.FTR1.07052002>.
- 4
- (14) (Associazione Alzheimer (2017) 2017 Fatti e cifre sulla malattia di Alzheimer . *Demenza di Alzheimer* 13 , 325–373.)

- (15) (Scheltens P, Blennow K, Bleteler MM, Strooper DB, Frisoni GB, Salloway S, et al. Il morbo di Alzheimer. Lancetta. 2016; 388: 505-17.)
- (16) Huang, J. (2023, June 7). *Malattia di Alzheimer - Disturbi di Cervello, Midollo Spinale e Nervi*. Manuale MSD, versione per i pazienti. <https://www.msdmanuals.com/it-it/casa/disturbi-di-cervello,-midollo-spinale-e-nervi/delirio-e-demenza/malattia-di-alzheimer>
- (17) Massimo Ralli, A. G. (2019, August 30). Hearing loss and Alzheimer's disease: A Review. The International Tinnitus Journal. <https://www.tinnitusjournal.com/articles/hearing-loss-and-alzheimers-disease-a-review-11563.html>
- (18) Adi dementia statistics. Alzheimer's Disease International (ADI). (n.d.). <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/>
- (19) Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., ... Mukadam, N. (2020, August 8). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of The Lancet Commission. Lancet (London, England). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7392084/>
- (20) Husain FT, Medina RE, Davis CW, Szymko-Bennett Y, Simonyan K, Pajor NM, Horwitz B (2011) Cambiamenti

neuroanatomici dovuti a perdita dell'udito e acufene cronico: uno studio combinato VBM e DTI. *Brain Res* 1369, 74–88.

(21) Shi X, Qiu S, Zhuang W, Yuan N, Wang C, Zhang S, Sun T, Guo W, Gao F, Yang S, Qiao Y (2017) Gli inflammasomi NLRP3 sono innescati dalla perdita dell'udito legata all'età nell'orecchio interno dei topi. *Am J Transl Res* 9, 5611–5618.

(22) Förster, C. Y., Shityakov, S., Scheper, V., & Lenarz, T. (2022, November 19). Linking cerebrovascular dysfunction to age-related hearing loss and Alzheimer's disease-are systemic approaches for diagnosis and therapy required? *Biomolecules*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9688145/>

(23) Hawkins JE Jr, Johnsson LG, Preston RE (1972) Microvascolarizzazione cocleare in orecchie normali e danneggiate. *Laringoscopio* 82, 1091-1104.

(24) Wang R, Li Jing J, Diao S, Kwak Y-D, Liu L, Zhi L, Büeler H, Bhat Narayan R, Williams Robert W, Park Edwards A, Liao F-F (2013) Lo stress metabolico modula la trascrizione del gene β -secretasi dell'Alzheimer tramite SIRT1-PPAR γ -PGC-1 nei neuroni. *Cell Metab* 17, 685–694.

(25) Panza F., Lozupone M., Sardone R., Battista P., Piccininni M., Dibello V., La Montagna M., Stallone R., Venezia P., Liguori A., et al. Fragilità sensoriale: perdita dell'udito legata all'età e rischio di deterioramento cognitivo e demenza in età avanzata. *Ther. Adv.*

Chronic Dis. 2018; 10:2040622318811000. DOI:
10.1177/2040622318811000.

(26) Gates, G. A., Anderson, M. L., McCurry, S. M., Feeney, M. P.,
& Larson, E. B. (2011, April). Central auditory dysfunction as a
harbinger of Alzheimer dementia. *Archives of otolaryngology--head
& neck surgery*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3170925/>

(27) Armstrong NM;An Y;Doshi J;Erus G;Ferrucci L;Davatzikos C;Deal
JA;Lin FR;Resnick SM; (2019). *Association of Midlife Hearing Impairment
with late-life temporal lobe volume loss*. *JAMA otolaryngology-- head &
neck surgery*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31268512/>

(28) Braak H., Braak E. Stadiazione neuropatologica dei
cambiamenti correlati all'Alzheimer. *Acta Neuropathol*. 1991; 82:239–
259.

(29) Glick H, Sharma A (2017) Plasticità cross-modale nella
perdita dell'udito legata allo sviluppo e all'età: implicazioni cliniche.
Ascolta Res 343, 191–201.

(30) Griffiths, T. D., Lad, M., Kumar, S., Holmes, E., McMurray, B.,
Maguire, E. A., Billig, A. J., & Sedley, W. (2020, November 11).
How can hearing loss cause dementia?. *Neuron*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7664986/>

(31) Comprendere la relazione tra perdita dell'udito legata all'età e
malattia di Alzheimer: una revisione narrativa - PMC (nih.gov)

- (32) Shukla, A., Harper, M., Pedersen, E., Goman, A., Suen, J. J., Price, C., Applebaum, J., Hoyer, M., Lin, F. R., & Reed, N. S. (2020, May). Hearing loss, loneliness, and Social Isolation: A systematic review. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8292986/>
- (33) Husain FT, Carpenter-Thompson JR, Schmidt SA. L'effetto della perdita dell'udito da lieve a moderata sulle reti di elaborazione uditiva ed emotiva. *Fronte Syst Neurosci*. 2014; 8:10.
- (34) Rutherford, B. R., Brewster, K., Golub, J. S., Kim, A. H., & Roose, S. P. (2018, March 1). Sensation and psychiatry: Linking age-related hearing loss to late-Life Depression and cognitive decline. *The American journal of psychiatry*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5849471/>
- (35) Swords G. M., Nguyen L. T., Mudar R. A., Llano D. A. (2018). Auditory system dysfunction in Alzheimer disease and its prodromal states: a review. *Ageing Res. Rev.* 44 49–59. [10.1016/j.arr.2018.04.001](https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.04.001)
- (36) Pérez-González, D., Schreiner, T. G., Llano, D. A., & Malmierca, M. S. (2022, June 2). Alzheimer's disease, hearing loss, and deviance detection. *Frontiers in neuroscience*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9201340/>
- (37) Hampel H., Mesulam M.-M., Cuello A. C., Khachaturian A. S., Vergallo A., Farlow M. R., et al. (2018). Revisiting the Cholinergic

Hypothesis in Alzheimer's Disease: Emerging Evidence from Translational and Clinical Research. *J. Prev. Alzheimer's Dis.* 6 1–14.
10.14283/jpad.2018.43

(38) Wilkins, H. M. (2018). Mitochondrial biogenesis. *Mitochondrial Biogenesis - an overview | ScienceDirect Topics*.
<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/mitochondrial-biogenesis>

(39) Salat DH, Kaye JA, Janowsky JS (1999) Volumi prefrontali della materia grigia e bianca nell'invecchiamento sano e nella malattia di Alzheimer . *Arch Neurol* 56 , 338–344.

(40) Gagné JP, Besser J, Lemke U (2017) Valutazione comportamentale dello sforzo di ascolto utilizzando un paradigma a doppio compito: una revisione . *TendenzeAscolta* 21 , 1–25.

(41) Torsello A;Wolf FI;Paludetti G;Gaetani E;Pola R;, P. P. (2004). Age-dependent modifications of expression level of VEGF and its receptors in the inner ear. *Experimental gerontology*.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15288700/>

(42) Borsini, W. (n.d.). *Dalle vibrazioni dell' aria all' esperienza uditiva*. Walter Borsini Neurologia. <https://www.peopleandneuroscience.it/libri-e-altri-scritti/dalle-vibrazioni-dell-aria-all-esperienza-uditiva>