



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO  
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CHIRURGIA E  
ODONTOIATRIA “SCUOLA MEDICA  
SALERNITANA”

Corso di Dottorato di Ricerca in  
Medicina Traslazionale dello Sviluppo e  
dell’Invecchiamento Attivo

XXXIII Ciclo  
Coordinatore: Prof. Palmiero Monteleone

Functional and Metabolic Brain Correlates in  
Hearing Loss and Rehabilitation

Tutor  
Ch.mo Prof. Fabrizio Esposito

Candidata  
Sara Ponticorvo  
Matr. 8800903

Anno Accademico 2020/2021

# Summary

The human auditory system serves the role of extracting information from objects in the environment engaging in analyses of the auditory world so that the listener can accomplish the goal of learning and communication. Several shreds of evidence demonstrate that disorders of one part of the auditory system often affect the function of other parts of it. This is especially apparent with regard to hyperactive disorders, but even noise-induced and age-related hearing loss (ARHL) are not isolated cochlear phenomena, but the auditory nervous system, in its different stages, is involved in these pathologic states, and consequently it is no longer valid the sharp division of disorders into peripheral and central. ARHL is one of the most common chronic health conditions affecting older adults and its high prevalence compels different research fields from audiologists, otolaryngologists, to neuroscientists, dedicated to understand the different mechanisms underlying this disorder and so that effective prevention, intervention, and rehabilitative strategies can be developed to ameliorate the quality of life of people affected. Historically, the impetus for investigations of ARHL was Professor Schuknecht's description in 1974, whose observations have underscored that ARHL is a complex phenomenon manifested in different forms among individuals. Today investigators recognize that hearing ability in advancing age results from a combination of different factors and that there is an association with cognitive-related process disruption and

brain alteration, hypothesizing the presence of a link between ARHL, cognitive impairment, and dementia. The sole possible rehabilitation process, in case of hearing deficit, is the use of a hearing aid, a device whose only charge is the amplification of the auditory input into the ear canal, but whose daily and prolonged usage and its interaction and effects on the multifactorial nature of the pathology are still unclear.

In this context, the aim of the research project reported in this thesis is the investigation about ARHL signs on the central nervous system, with additional attention to the effects of auditory rehabilitation with prolonged and continuous hearing aids usage during normal daily life. In order to address these issues, magnetic resonance imaging (MRI) was used to study the human brain in vivo and non-invasively, since it was already widely applied for the study of neurological and psychiatric disorders as well as to understand the basis of neural physiological processes and sensory perception. The first aim of this work is concentrated on the neural modification linked to ARHL in the primary auditory cortex, the entry point of the auditory signal in the central nervous system. For this purpose, in chapter 2 and chapter 3 the attention is dedicated to the analysis of the human primary auditory cortex in ARHL patients using innovative MRI methodologies to map the basal metabolic neuronal activity. Indeed, brain images of a group of ARHL patients and age- and sex-matched healthy normal hearing controls have been acquired to analyze the cerebral metabolic changes and to possible link those to the pathological course. A local cortical hypometabolic

pattern is revealed in the right primary auditory cortex that was found to be related to the audiogram steepness, that is, the difference in hearing loss relative to adjacent frequencies. Therefore, these new pieces of information were used to classify the different types of presbycusis and their relationship to different local cortical metabolic patterns in auditory cortex consequently showing how a classification based on multiple audiological features can individuate groups of patients with different hypometabolic cortical pattern and possibly different pathological etiology.

Then the second aim, presented in chapter 4 and chapter 5, is to expand the point of view from the local perspective to a more global view (on the entire brain) in a dual way: (i) combining the metabolic information with a whole brain functional connectivity analysis, to explore if and how the localized hypometabolic pattern in primary auditory cortex influences the global brain connectivity or drag a general reallocation of resources and a functional brain reorganization and (ii) using a longitudinal experimental framework, explore how all those brain changes interact when ARHL patients follow a rehabilitation period with continuous usage of hearing aids devices with an additional focus on the neuropsychological profile. In this case, the impact of HL condition (and its subsequent hearing aids mediated rehabilitation) was highlighted on the long-range neural communication between the primary auditory cortex and higher-order brain regions, suggesting that the hypoperfused early auditory cortex could be a seed place where different neuroplastic changes originate. Together with the functional and

metabolic analysis, the neuropsychological evaluation underlies the presence of an executive and attentional impairment in HL population. Therefore, it was proved for the first time, that the prolonged use of hearing aid devices, is not able to reverse the reduced activity in the primary sensory cortex, but can cause a global functional reorganization especially concentrated in the communication between the primary sensory centers and multimodal key areas of the frontal and temporal lobes as well as an improvement in visuo-spatial abilities only in patients whose hearing deficit is limited.

# Sommario

Il ruolo del sistema uditivo negli umani è quello di estrarre informazioni dall'ambiente circostante per fornire all'ascoltatore indicazioni per un'analisi del "mondo uditivo", allo scopo di imparare e comunicare. Numerose evidenze scientifiche dimostrano che un parziale malfunzionamento del sistema uditivo può avere effetto e coinvolgere funzioni svolte da altre parti di esso. Questo è osservabile in particolare nei disordini dovuti ad iperattività (i.e. acufeni), ma risulta essere altrettanto vero in caso di perdite uditive (generali o parziali) causate da eccessiva esposizione al rumore o legate all'invecchiamento, che in tal modo risultano essere fenomeni non unicamente legati ad un danno cocleare periferico ma piuttosto risultano coinvolgere l'intero sistema nervoso uditivo (nei suoi differenti livelli), tanto da rendere sempre meno netta la suddivisione tra patologie periferiche e centrali. L'ipoacusia dovuta all'invecchiamento (o presbiacusia) è una delle più comuni patologie degli anziani e la sua alta diffusione coinvolge attivamente differenti (e normalmente distanti) ambiti di ricerca e personalità, dagli audiologi, gli otorinolaringoiatri ai neuroscienziati, tutti dedicati alla comprensione dei diversi meccanismi coinvolti e con lo scopo di sviluppare effettive misure di prevenzione, intervento e riabilitazione per migliorare la qualità della vita delle persone affette da questo disturbo. Storicamente l'impulso allo studio approfondito della presbiacusia parte dalla descrizione fattane dal Professor

Schuknecht nel 1974, le cui osservazioni sottolineavano la complessità del fenomeno che si manifestava in forme diverse tra le persone. Oggi, gli esperti del settore riconoscono che le capacità uditive degli anziani derivano dalla combinazione di diversi fattori e che sicuramente esiste una associazione con il degrado dei processi cognitivi e delle alterazioni cerebrali, ipotizzando la presenza di un legame tra presbiacusia, declino cognitivo e demenza. L'unico processo di riabilitazione in caso di presbiacusia è l'utilizzo di una protesi uditiva, un dispositivo il cui esclusivo compito è quello di amplificare l'input sonoro all'interno del canale uditivo, ma le cui implicazioni, date da un utilizzo giornaliero e prolungato, sulla multifattorialità del disturbo sono ad oggi poco chiare.

In questo contesto, lo scopo di questo progetto di ricerca, riportato in questa tesi, è analizzare i segni di presbiacusia nel sistema nervoso centrale con una attenzione aggiuntiva agli effetti dell'utilizzo giornaliero e prolungato di protesi uditive. A questo scopo, viene suggerito l'utilizzo dell'imaging con risonanza magnetica (MRI) per studiare il cervello umano in-vivo e in modo non invasivo, considerando anche il largo utilizzo di questo strumento per lo studio di patologie neurologiche e psichiatriche, così come l'utilizzo per la ricerca di base nel capire i processi neurali fisiologici e legati alla percezione sensoriale. Il primo scopo di questo lavoro è dunque concentrato sull'analisi delle eventuali alterazioni neurali, legate alla presbiacusia e localizzate nella corteccia uditiva primaria, il punto di ingresso del segnale uditivo all'interno del sistema nervoso centrale. A questo scopo

nei capitoli 2 e 3 l'attenzione è concentrata sull'analisi della corteccia uditiva primaria umana in pazienti presbiacusici con l'utilizzo di una metodica di MRI avanzata che permette la quantificazione del metabolismo neuronale basale. Per cui, le immagini cerebrali di un gruppo di pazienti con presbiacusia e di controlli normo-udenti, in media non differenti in età e sesso, sono state acquisite per rilevare eventuali differenze in termini di metabolismo cerebrale e per associare questi cambiamenti al decorso patologico. I risultati hanno mostrato un locale ipometabolismo corticale localizzato nella corteccia uditiva primaria dell'emisfero di destra, che risulta essere correlato alla caratteristica audiologica di steepness, ossia la differenza di perdita uditiva tra due frequenze adiacenti. Visto le differenti manifestazioni cliniche di presbiacusia, questo primo risultato è stato poi utilizzato per classificare le diverse tipologie di pazienti in relazione alla diversa tipologia di pattern ipometabolico della corteccia uditiva primaria ed è stato mostrato come una classificazione basata su più caratteristiche audiologiche riesca ad individuare gruppi con diversi pattern di ipometabolismo corticale e probabilmente con patologie a differente eziologia.

Il secondo scopo, esposto nei capito 4 e 5 è quello di espandere il punto di vista da una prospettiva locale ad una globale (sull'intero sistema nervoso centrale) in due modalità: (i) combinando l'informazione metabolica con un'analisi di connettività funzionale (sull'intero cervello), al fine di esplorare se e come il pattern di ipometabolismo locale nella corteccia uditiva primaria influenza la

connettività cerebrale o stimola una riallocazione di risorse e una riorganizzazione funzionale e (ii) utilizzando un protocollo sperimentale longitudinale, esplorare come questi cambiamenti cerebrali interagiscono quando un paziente con presbiacusia segue una riabilitazione con utilizzo giornaliero e continuo di protesi uditive, con un focus aggiuntivo sul profilo neuropsicologico. In questo caso è stato evidenziato l'impatto della condizione di presbiacusia nella comunicazione neurale ad ampio raggio tra la corteccia uditiva primaria e regioni normalmente dedicate a funzionalità di alto livello, suggerendo così che la ipoperfusione delle aree uditive primarie può essere considerata un punto di partenza, da cui hanno origine differenti tipologie di modificazioni neuroplastiche. Insieme ai cambiamenti riscontrati in termini di metabolismo e funzionalità cerebrale, le analisi neuropsicologiche hanno evidenziato un malfunzionamento nelle abilità esecutive ed attentive in pazienti presbiacusici. L'utilizzo prolungato di protesi uditive ha mostrato non causare una inversione della ipoattività della corteccia sensoriale primaria ma una riorganizzazione globale funzionale specialmente concentrata nell'alterazione della comunicazione tra i centri sensoriali primari e delle aree multimodali del lobo frontale e temporale e un concomitante, nei soli pazienti con un danno uditivo contenuto, miglioramento delle abilità visuo-spaziali.

