



Influenza della sindrome infiammatoria sull'outcome generale e cognitivo dei pazienti anziani ricoverati presso una struttura riabilitativa

Monica Soave, Giovanni Ricevuti

*Sezione di Gerontologia e Geriatria, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica,
Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia*

Influenza della sindrome infiammatoria sull'outcome generale e cognitivo dei pazienti anziani ricoverati presso una struttura riabilitativa

Questo studio ha lo scopo di analizzare la correlazione esistente tra elevati livelli degli indici infiammatori e declino delle funzioni cognitive in pazienti ricoverati in istituti riabilitativi e di lungodegenza. È stata presa in considerazione una coorte di 200 pazienti, indifferentemente maschi e femmine, di età compresa tra i 60 e i 98 anni, ricoverati presso la Divisione di Geriatria dell'Istituto IDR S. Margherita di Pavia. Lo studio retrospettivo si è svolto in un periodo di circa 12 mesi nell'anno 2007/2008 e si è basato su cartelle cliniche di pazienti ricoverati nella struttura per un periodo riabilitativo di circa tre mesi ciascuno. I dati rilevati sono stati: età, sesso, provenienza e destinazione, diagnosi all'ingresso e alla dimissione, ricovero ospedaliero e intervento chirurgico nei trenta giorni precedenti la giornata del ricovero, patologie di base concomitanti, farmaci assunti, presenza di catetere vescicale, catetere venoso centrale, PEG, lesioni da decubito, sede/i di infezione, dati di laboratorio, dati culturali e test specifici (ADL, IADL, Indice di Barthel, MMSE). I dati analizzati hanno evidenziato che esiste una correlazione tra elevati livelli degli indici infiammatori e declino delle funzioni cognitive nei pazienti anziani ricoverati presso una struttura riabilitativa e che quindi le infezioni influenzano negativamente l'outcome generale e cognitivo di questi pazienti. I dati relativi al *Mini Mental Status Examination* (MMSE), infatti, hanno evidenziato che i pazienti con infezione presentano all'ingresso un discreto deficit cognitivo, con valori compresi tra 11 e 20, mentre alla dimissione, grazie alla rimozione della infezione, mostrano un miglioramento delle funzioni cognitive. In conclusione si può affermare che è necessario sia prevenire sia curare le infezioni al fine di preservare le funzioni cognitive e l'autonomia funzionale di questi pazienti.

The influence of the inflammatory syndrome on the general and cognitive outcome of old patients admitted to a rehabilitative institution

The object of this research is to analyse the correlation between the high levels of the inflammatory indices and the fall of the cognitive functions in the patients admitted to rehabilitative and long hospitalization institution. It has considered a group of 200 patients, both males and females, aged between 60 and 98, admitted to the geriatric unit of the S. Margherita Institution in Pavia. The retrospective research took place in a period of about 12 month in 2007-2008 and it based itself on the medical records of the patients admitted in the institution for a rehabilitative period of about three months each. The data gathered have been: the age, the sex, the provenance and the destination, the admission diagnosis and the discharged diagnosis, the admission to hospital and the op-

eration in the course of the thirty days before the admission day, the attendant pathologies, the medicines taken, the vesical catheter, the venous catheter, PEG, the decubitus ulcers, centre of infections, the laboratory data, the cultural data and the specific tests (ADL, IADL, Index of Barthel, MMSE). The data analysed have revealed that there is a correlation between the high levels of the inflammatory indices and the fall of the cognitive functions in the old patients admitted to a rehabilitative institution, so the infections affect adversely the general and cognitive outcome of these patients. The data concerning the Mini Mental Status Examination (MMSE) have pointed out that when the patients with infection arrive they have a moderate cognitive deficiency, with values between 11 and 20, whereas when they are discharged, they have an improvement of the cognitive functions, thanks to the removal of the infection. In conclusion we can affirm that it is necessary both to prevent and to treat the infections in order to conserve the cognitive functions and the functional self-sufficiency of these patients.

Introduzione

Infezioni più frequenti nell'anziano

L'invecchiamento è un processo inesorabile che porta al progressivo rallentamento delle funzioni fisiologiche e al progressivo declino della salute dell'organismo umano.

L'età rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di infezioni poiché è associata a modificazioni della risposta immunitaria umorale e cellulo-mediata e ad alterazioni fisiologiche quali il ridotto riflesso della tosse, la minore perfusione tissutale e i rallentati processi di riparazione delle ferite.

Altre condizioni che possono favorire lo sviluppo di infezioni sono rappresentate dalla ridotta attività fisica e/o dalla degenza a letto, da scadenti condizioni igienico-sanitarie, dall'istituzionalizzazione, dalla malnutrizione, da patologie debilitanti e associate a compromissione del sistema immunitario quali diabete mellito, litiasi biliare o renale, ipertrofia prostatica, broncopneumopatie croniche ostruttive, demenza, diverticolosi intestinale, disturbi circolatori, scompenso cardiocircolatorio, neoplasie e terapie antineoplastiche.

Le infezioni nel paziente geriatrico si manifestano frequentemente con presentazioni peculiari e atipiche responsabili, talvolta, di un ritardo nella diagnosi. Rispetto al giovane, infatti, i sintomi sono spesso sfumati, mal definiti o riportati e mascherati da patologie concomitanti. Spesso, inoltre, le limitazioni delle capacità cognitive rendono dubbia la deposizione del paziente. Occorre anche ricordare che la febbre nell'anziano può essere legata all'assunzione di farmaci più frequentemente di quanto accada nel giovane. Il tasso di letalità della maggior parte delle infezioni è tre volte maggiore nei pazienti anziani rispetto agli adulti con la stessa malattia.

Contribuiscono alla più elevata letalità e morbosità diversi fattori tra cui le ridotte riserve fisiologiche, la diminuita resistenza alle infezioni, le malattie croniche concomitanti, il ritardo nella diagnosi e nell'inizio della terapia, la scarsa tolleranza alle procedure invasive diagnostiche e terapeutiche, la minore risposta alla terapia antibiotica, il maggior rischio e la maggiore incidenza di infezioni nosocomiali e di reazioni indesiderate agli antibiotici.

A seconda del loro stato generale di salute, gli anziani possono essere inseriti in modo permanente o temporaneo in tre grandi contesti ambientali: la famiglia o la comunità, le strutture di terapia intensiva (ospedale) e l'assistenza a lungo termine. Le interazioni tra il contesto ambientale, la condizione funzionale e una o più malattie sottostanti influenzano i tipi di infezioni che si osservano spesso nella comunità, in ospedale o nella struttura di terapia a lungo termine.

In ambiente domestico o comunitario la maggior parte degli anziani è in grado di muoversi da sola ed è indipendente dal punto di vista funzionale. Le infezioni riscontrate più frequentemente in prima diagnosi in tale circostanza sono le infezioni respiratorie (bronchite, polmonite), le infezioni del tratto urinario (ITU), la gastroenterite, le infezioni intraddominali (colecistite, diverticolite, appendicite), la cellulite, l'artrite settica, l'*Herpes Zoster* e l'endocardite infettiva.

Tuttavia, a seconda della gravità della malattia, per molte di queste infezioni può essere indispensabile una gestione ospedaliera. Se un paziente anziano si trova in ospedale corre un concreto rischio di contrarre un'infezione nosocomiale. Tali infezioni includono le ITU (spesso correlate al cateterismo vescicale), la polmonite *ab ingestis* (compresa la post-intubazione endotracheale), le infezioni della pelle o dei tessuti molli (piaghe infette da decubito, infezioni da ferite), la tromboflebite settica (sepsi da cateteri endovenosi), le gastroenteriti tra cui la diarrea da *Clostridium Difficile* associata agli antibiotici e la batteriemia/sepsi.

In un contesto assistenziale a lungo termine, gran parte degli studi sulle infezioni sono stati condotti in strutture di assistenza infermieristica (case di cura). Diverse ricerche indicano che la polmonite, le ITU e le infezioni della pelle e dei tessuti molli rappresentano almeno il 75% di tutte le infezioni riscontrate nelle strutture di assistenza infermieristica. Sono state inoltre osservate con sempre maggiore frequenza negli istituti di cura a lungo termine la batteriemia/sepsi, le infezioni respiratorie virali, le epatiti virali e le diarrea/colite da *Clostridium Difficile*.

I batteri multifarmaco-resistenti, ovvero, i pneumococchi penicillina-resistenti, i bacilli gram-negativi farmaco-resistenti, lo *Staphylococcus Aureus* meticillina-resistente (*Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*, MRSA) e gli enterococchi vancomicina-resistenti (*Vancomycin-Resistant Enterococchi*, VRE) sono stati isolati in quantità più alte del previsto in individui che hanno soggiornato per un lungo periodo in istituti terapeutici. La maggioranza delle ITU nelle strutture di assistenza a lungo termine è causata da batteri gram-negativi. Si produce una resistenza ad una varietà di antibiotici osservata per *Escherichia Coli*, *Klebsiella* e *Providencia*.

I fattori di rischio per l'MRSA sono: l'età, le unità di terapia intensiva medica o una degenza prolungata in ospedale e un'anamnesi di procedure invasive. Le percentuali di colonizzazione con MRSA sono del 25% circa con tassi di infezione del 3% circa. Gli individui colonizzati non necessitano di terapia antimicrobica.

I fattori di rischio per VRE sono: una malattia grave, l'età avanzata, un ricovero prolungato in ospedale ed una precedente esposizione agli antibiotici specialmente alla vancomicina. La maggior parte dei pazienti anziani con VRE nelle strutture di lungodegenza viene semplicemente colonizzata e non necessita di terapia antibiotica. Tuttavia a chi è stato infettato con VRE deve essere somministrata una terapia antimicrobica di preferenza in un istituto di cura intensiva.

Le opzioni terapeutiche sono limitate. Ci si deve quindi avvalere dei test di suscettibilità in vitro per VRE e dei test di sinergia degli antibiotici in vitro per decidere quale sia la terapia antibiotica appropriata. Sono state proposte le combinazioni di penicillina, vancomicina e gentamicina se l'organismo è suscettibile alla gentamicina ad una concentrazione inibitoria minima (*Minimal Inhibitory Concentration*, MIC) inferiore di 32 µg/ml e di ciprofloxacina con ampicillina, novobiocina o rifampicina se la MIC alla ciprofloxacina è inferiore a 8 µg/ml.

Patologie più frequenti nell'anziano

I disturbi più comuni che portano il paziente anziano a consultare il proprio medico sono:

1. malattie cardiovascolari spesso secondarie ad ipertensione arteriosa o aterosclerosi;
2. malattie dell'apparato locomotore (osteoporosi, artrosi ed artrite reumatoide);
3. alterazioni cutanee (prurito secondario a disidratazione cutanea, cheratosi seborroica, neoplasie cutanee ed ulcere);
4. malattie gastrointestinali (colon irritabile, diverticolosi, ipersecrezione acida gastrica, stipsi e colite ischemica);
5. malattie urogenitali (infezioni ed incontinenza urinaria secondarie nell'uomo a ipertrofia prostatica e nella donna a prolasso uterino o atrofia vaginale);
6. neoplasie (carcinoma polmonare o mammario);
7. disturbi della vista o dell'udito (presbiacusia e tinnito, cataratta, retinopatia e glaucoma);
8. malattie dell'apparato respiratorio (bronchite cronica, asma bronchiale, enfisema polmonare);

9. patologie cerebrovascolari (malattie psichiatriche e malattie cerebrali organiche).

Nella diagnosi e nella terapia dei pazienti anziani è opportuno ricordare che:

- gli indici fisiologici di funzionalità di organi ed apparati sono più bassi nei pazienti anziani rispetto ai più giovani: ad esempio, vi è una diminuzione della filtrazione glomerulare che determina una diminuzione della *clearance* della creatinina;
- nei pazienti anziani possono mancare i segni e i sintomi tipici di malattia: ad esempio, un infarto del miocardio può essere silente o una polmonite presentarsi senza febbre elevata, nella peritonite può non essere presente la tipica rigidità addominale;
- la farmacocinetica si modifica in età avanzata e l'attività dei farmaci può essere soggetta ad ampie fluttuazioni;
- spesso l'unico segno di malattia può essere rappresentato dalla confusione.

Meritano un particolare approfondimento la sindrome da deterioramento mentale senile e la demenza senile.

Sindrome da deterioramento mentale senile

Questo termine indica pazienti anziani affetti da disturbi mentali soggettivi e/o oggettivi. Sintomi tipici sono i seguenti:

- disfunzione intellettiva o cognitiva (distraibilità, alterazioni della memoria e nei casi avanzati alterazioni dell'orientamento spazio-temporale e disturbi della parola);
- alterazioni dell'umore e del senso di benessere (mancanza di interessi, appiattimento affettivo, ansia, labilità dell'umore, tendenza alla depressione);
- alterazioni del comportamento (apatia, irritabilità ed aggressività).

È molto raro che l'intero range di segni e sintomi che compongono il deterioramento mentale senile sia presente contemporaneamente nello stesso paziente. In genere la presenza di uno o più di questi segni spinge il paziente o qualcuno a lui vicino a consultare il medico ma può capitare che sia il medico stesso a rilevarli occasionalmente. Nella diagnosi differenziale del deterioramento mentale senile, se sono cioè presenti uno o più dei segni e sintomi prima elencati, sono da considerare le seguenti alternative:

- sindromi depressive acute o croniche;
- deterioramento intellettivo precoce o avanzato correlato all'età;
- stati confusionali acuti o cronici associati a malattie organiche.

Nei pazienti anziani le sindromi depressive possono presentarsi come deterioramento intellettivo (pseudodemenza depressiva). Nella maggior parte dei casi le alterazioni delle funzioni intellettive sono reversibili in seguito al trattamento. Il deterioramento intellettivo secondario a carenze nell'alimentazione, a distiroidismo o a terapia farmacologica (benzodiazepine, antiipertensivi, glicosidi, cardioattivi o anticolinergici) è anch'esso reversibile.

Le sindromi depressive sono tra le più frequenti cause trattabili di deterioramento mentale nei pazienti anziani. In questi ultimi gli stati depressivi possono presentarsi in modo abbastanza diverso rispetto a soggetti di mezza età. È meno frequente che la depressione si presenti sottoforma di sintomi vitali come inappetenza o insonnia. Segni e sintomi importanti nella depressione del paziente anziano sono:

- paura di malattie e povertà;
- lamentela di perdita di memoria, "divento vecchio...", ecc;
- disperazione;
- rallentamento grave;
- mancanza di interessi;

- trascuratezza.

La mancanza di interessi, l'appiattimento degli affetti ed il rallentamento generale possono rappresentare i sintomi predominanti ed essere erroneamente diagnosticati come stadi precoci di demenza. Questi casi vengono definiti pseudodemenza depressiva.

Demenza senile

Comprende:

- La demenza degenerativa primaria (soprattutto demenza senili tipo Alzheimer): è la più comune forma di demenza rappresentando più del 50% delle diagnosi. Non vi sono test diagnostici positivi per la demenza degenerativa primaria. La diagnosi va effettuata per esclusione. La caratteristica clinica principale è il graduale, lento e progressivo deterioramento intellettivo che tipicamente presenta il seguente andamento: nei primi anni alterazioni della memoria e dell'orientamento; negli anni successivi disturbi della parola (afasia), delle capacità di riconoscere gli oggetti (agnosia) e della capacità di effettuare movimenti volontari finalizzati o di manipolare gli oggetti (aprassia); incontinenza e completa immobilità (paziente allettato) nella fase terminale.
- La demenza multi-infartuale: le caratteristiche cliniche sono una serie di bruschi deterioramenti dello stato mentale del paziente con andamento a gradino, segni di infarti cerebrali di piccole o grandi dimensioni, sintomi quali paralisi lievi o alterazioni della parola che sono parzialmente o completamente reversibili. La patologia sottostante alla demenza multi-infartuale è rappresentata da sclerosi delle arteriole precapillari secondaria ad ipertensione arteriosa cronica (soprattutto se trattata in modo non appropriato) che determina occlusione acuta vascolare cerebrale.

Quasi tutte le malattie sistemiche metaboliche come pure numerosi farmaci possono indurre negli anziani uno stato confusionale acuto o cronico che è assai difficile differenziare dalla demenza. Le cause principali sono:

- metaboliche (insufficienza epatica o renale);
- endocrine (iper- o ipotiroidismo, iper- o ipoparatiroidismo, morbo di Cushing, morbo di Addison);
- carenze vitaminiche (B12, acido folico, tiamina);
- tossiche (farmaci sedativi o anticolinergici);
- infezioni, emboli, malnutrizione, ecc.

Le demenze reversibili hanno in genere esordio improvviso e rapida risoluzione in seguito alla correzione della causa scatenante. Il compito principale del medico di base è distinguere tra le modificazioni mentali patologiche dei pazienti anziani (deterioramento mentale senile) e quelle normalmente concomitanti all'invecchiamento e differenziare tra forme irreversibili e reversibili.

Invecchiamento cerebrale e decadimento mentale senile

Aspetti Macroscopici

Il quadro è quello di un organo ridotto di peso e con i caratteri dell'atrofia; questa viene documentata da i seguenti reperti:

- allargamento ed approfondimento dei solchi con appiattimento delle circonvoluzioni, più marcato a livello dei lobi frontali e temporali, di minore entità nella parte posteriore degli emisferi del tronco cerebrale e del cervelletto;
- dilatazione del sistema ventricolare a spese della sostanza bianca circostante, più evidente a carico dei ventricoli laterali e del terzo ventricolo, con aspetto granulare ed opacato del rivestimento ependimale;
- riduzione del volume dei nuclei grigi centrali e della sostanza bianca;

- ispessimento ed indurimento fibrotico della dura madre e delle leptomeningi con presenza in queste ultime di calcificazioni focali;
- maggiore prominenza delle granulazioni del Pacchioni, situate lungo il seno sagittale superiore.

Aspetti Microscopici

- *Il neurone*

Con il progredire dell'età a carico del neurone sono individuabili tre diversi tipi di modificazione:

- decremento numerico;
- riduzione dell'arborizzazione dendritica;
- presenza di manifestazioni cellulari a carattere degenerativo.

- *La perdita neuronale*

La perdita neuronale interessa tutto il cervello ma non in modo omogeneo dato che alcune aree e strutture cerebrali ne risultano modestamente colpite. La perdita di neuroni sembra comunque altamente selettiva a livello corticale interessando tutti gli strati corticali ma in particolare risulta essere spiccata nel II (granulare esterno) e IV (granulare interno) che sono in associazione anatomico-funzionale tra di loro. Questo processo, il cui inizio non è stato esattamente individuato, risulta attuarsi in misura maggiore entro i primi 20 anni di vita. Successivamente mostra andamento progressivo e si svilupperebbe massimamente nella quinta decade di vita in alcune aree corticali come la corteccia frontale superiore. Per un soggetto di 90 anni si è calcolata una perdita di neuroni nelle regioni frontale e temporale di circa il 40%.

Particolarmente labili all'invecchiamento sono i neuroni dopaminergici della *substantia nigra* ove si è evidenziato in cervelli umani un significativo decremento numerico con l'età: dai circa 400000 neuroni presenti alla nascita si passa infatti a circa 250000 a 60 anni. Una perdita quasi analoga è stata riscontrata per la popolazione noradrenergica del *locus coeruleus*. Per quanto concerne il sistema colinergico esistono notevoli evidenze sperimentali di una disfunzione di questo sistema nell'età avanzata e nella demenza, in particolare nella malattia di Alzheimer.

Anche il cervelletto, il cui peso parimenti diminuisce con l'avanzare dell'età, subisce una riduzione del proprio patrimonio neuronale; il decremento maggiore è stato in particolare documentato a carico delle cellule del Purkinje.

- *Riduzione dell'arborizzazione dendritica*

La riduzione dell'arborizzazione dendritica si presenta come la perdita neuronale nel senso che essa è maggiore nelle aree in cui risulta maggiore il depauperamento cellulare età-dipendente. Il processo in tutte le sue fasi evolutive è stato accuratamente analizzato nelle grandi cellule piramidali della corteccia motoria (cellule giganti di Betz). Queste cellule, presenti in numero relativamente esiguo, ben si prestano a questo scopo per le grosse dimensioni e l'enorme superficie della loro arborizzazione dendritica. L'alterazione iniziale è rappresentata da un'irregolare perdita delle spine dendritiche alla quale fa seguito la comparsa di rigonfiamenti delle radici dendritiche maggiori, inizialmente localizzati presso i punti di diramazione ed in prossimità dell'emergenza del ramo apicale del corpo cellulare. A tali alterazioni fa seguito una distorsione, rottura e perdita delle varie diramazioni dendritiche che si accompagna ad un progressivo rigonfiamento del corpo cellulare. L'evento finale è quello di una progressiva retrazione del ramo apicale fino alla sua perdita alla quale fa seguito quella dello steso corpo cellulare.

- *Manifestazioni cellulari ed extracellulari*

- Depositi di lipofuscina. I depositi di questo pigmento non sono in realtà caratteristiche specifiche del neurone senescente essendo presenti in altri tipi cellulari del SNC e di altri organi (fegato, milza, surrene, vescicole seminali, corpo luteo, prostata, testicoli, ecc.). Al microscopio ottico essi appaiono come particelle marroni, rotondeggianti od oblunghe ed aumentano di volume con l'età. Per quanto concerne la loro origine, da un punto di vista morfologico esistono evidenze sperimentali che fanno derivare questi depositi da processi di autofagocitosi che coinvolgono i lisosomi. Presumibilmente aree focali citoplasmatiche vengono inizialmente isolate entro delle membrane che derivano da cisterne del reticolo endoplasmatico formando vacuoli autofagici. Questi vacuoli si fondono con i lisosomi che cedono gli enzimi idrolitici necessari ai processi autofagici. Un'altra ipotesi postula invece che la lipofuscina sia il prodotto finale di processi di perossidazione lipidica. I radicali liberi, formati in seguito alla parziale riduzione dell'ossigeno, reagendo con gli acidi grassi insaturi dei lipidi, formano radicali liberi che si combinano con l'ossigeno portando alla formazione di radicali liberi perossido altamente reattivi. Questi, a loro volta, danno origine ad una serie di reazioni a catena che, agendo sui vari componenti cellulari, porterebbero come risultato finale alla formazione di lipofuscine.
- Grovigli neurofibrillari. La presenza di grovigli neuro fibrillari (*Neurofibrillary Tangle*, NFT) nella struttura fibrillare intraneuronale è stata rilevata con la colorazione all'argento. L'eziologia di questa NFT non è ancora definita e se ne sono suggerite quattro come possibili:
 1. possono originarsi dalla tubulina, proteina che costituisce il 10% circa delle proteine cerebrali;
 2. derivano da neurofilamenti preesistenti;
 3. sono una forma alterata della tubulina o dei neurofilamenti;
 4. derivano da una proteina neoformata.

Come possibili cause di patogenesi si sono suggerite trasmissioni di tipo virale o effetti dell'accumulo dell'alluminio, metallo che induce l'accumulo di neurofilamenti o altri ancora ma nessuna di queste possibilità è stata definitivamente verificata.

- Degenerazione granulo-vacuolare. La degenerazione granulo-vacuolare (GVD) è apparentemente tipica solo per l'uomo. Essa è costituita da una vescicola intracitoplasmatica del neurone con un granulo centrale scuro. La GVD si ritrova preferenzialmente nell'ippocampo, comincia ad apparire dopo la terza decade di vita ma la sua presenza rimane del tutto non comune prima della sesta decade; dopo tale età il 20% circa dei cervelli mostra GVD, percentuale che sale al 75% dopo gli 80 anni.
- Corpo di Hirano. Questa degenerazione che prende il nome dallo scopritore (Hirano, 1965), si presenta come un'inclusione intracitoplasmatica eosinofila. Detta inclusione comincia ad apparire nel cervello umano nella seconda decade di vita e poi rapidamente aumenta. I corpi di Hirano sono presenti in più alto numero in cervelli di soggetti affetti da demenza di tipo Alzheimer che in anziani normali, anche se, come per le altre degenerazioni morfologiche, non si conoscono ancora le relazioni tra essi, le altre degenerazioni ed i fenomeni dell'invecchiamento cerebrale fisiologico e patologico.

- Corpi di Lewy. Costituiti da materiale omogeneo, ialino, eosinofilo, con nucleo centrale più denso per uno stipamento dei filamenti intracellulari, sono inclusioni obiettivamente negli elementi neuronali della sostanza nigra. Queste formazioni hanno un'origine a tutt'oggi sconosciuta.
 - Inclusioni neuronali. Queste inclusioni sono di aspetto ialino, eosinofilo, costituite da fibrille ad alto contenuto in proteine e tipicamente presenti a livelli talamico e nel basso tronco encefalico.
 - Placche senili. Le placche senili (neuritiche) sono strutture discrete nel neuropilo che presentano un diametro medio di 70 micron e che sono presenti in abbondanza nella neocorteccia, nell'amigdala e nell'ippocampo. L'aspetto al microscopio elettronico ed ottico ne ha permesso la classificazione in tre tipi. Il tipo più piccolo consiste in un deposito granulare di amiloide chiaramente circoscritto con un diametro medio di circa 8-9 nm. Gli assoni e le fibre ricoperte di mielina nel dintorno risultano spostate ma non presentano altro segno di anormalità. Gli altri due tipi di placche sono più grandi e sono identificate come tipiche o classiche placche primitive. Le placche tipiche si distinguono per avere un corpo centrale di sostanza amiloide circondato da una corona di cellule astrogliari reattive, microglia, macrofagi, neuroni degeneranti ed occasionalmente da dendriti. Nelle primitive manca il corpo centrale amiloide e appaiono come una massa sferica di processi neuronali degeneranti, amiloide e cellule reattive. È stato suggerito un possibile ruolo del sistema monoaminergico nella patogenesi delle placche. La densità di queste ultime non è in relazione con la perdita neuronale nella neocorteccia, con lo spessore corticale né con il peso del cervello; le placche non mostrano differenze rivelanti tra emisfero destro e sinistro e si manifestano dopo la quinta decade di vita ed aumentano con l'età fino ad essere presenti nei due terzi di tutto il cervello dopo la nona decade.
- *La nevroglia*

La nevroglia risulta costituita da una varietà di cellule aventi come caratteristica peculiare la non eccitabilità. Queste cellule vengono così classificate in gliali (macroglia e microglia) ed ependimali. La macroglia di derivazione neuroectodermica comprende due tipi cellulari, gli astrociti e gli oligodendrociti. La microglia di derivazione mesenchimale comprende le cellule gliali. La glia ha molte funzioni verso il neurone: trofica, di riserva, di protezione dall'ammoniaca ematica, di regolazione degli scambi respiratori, di tampone verso l'accumulo di potassio, di assorbimento dell'acqua in eccesso. Le cellule ependimali sono di derivazione neuroectodermica e prendono parte alla costituzione di un epitelio monostratificato che riveste i ventricoli cerebrali e il canale midollare. Nell'invecchiamento alla riduzione della densità neuronale corrisponde un aumento di quella gliale in rapporto ad una iperplasia che interessa soprattutto gli elementi astrocitari di tipo fibroso. Questo processo di gliosi ha una distribuzione prevalentemente focale intorno ai piccoli vasi con cui sono in intimo contatto ed è particolarmente evidente in sede corticale ove è proporzionale al grado di atrofia. Caratteristica è inoltre la presenza dei corpi amilacei nei processi astrocitari in diverse regioni cerebrali. A carico delle cellule ependimali il reperto più tipico sembra la riduzione del numero dei microvilli e delle ciglia vibratili.

- *Lo spazio extracellulare*

Nel SNC dei mammiferi i corpi cellulari e i loro prolungamenti sono separati da uno spazio che costituisce il cosiddetto microambiente neuronale e gliale. Individuabile sotto forma di canali variamente orientati e disposti tra gli elementi cellulari, tale spazio è ricco di ioni cloro e di glicoproteine, il cui ruolo preminente è di mantenere l'omeostasi. Particolare importanza rivestono i glicosamminoglicani acidi che sono in grado di modificare sia la capacità di trasporto che la conducibilità elettrica del mezzo. Una misura dell'invecchiamento cerebrale sembra essere quella della variazione del rapporto tra spazio intra- ed extracellulare, anche se questa non è una caratteristica esclusiva del cervello. Sebbene il meccanismo di questa riduzione età-dipendente non sia ancora stato chiarito, è logico supporre che esso derivi da variazioni di composizione o di conformazione delle macromolecole quali, per esempio, i glicosamminoglicani.

- *Il trasporto assonale*

Una quantità enorme di materiale scorre dal corpo cellulare verso la periferia trasportando le molecole necessarie sia per il rinnovo degli elementi strutturali che per la funzione sinaptica. Nella direzione opposta altro materiale fluisce verso il corpo cellulare per essere catabolizzato o riutilizzato e smistato in altre direzioni. Questi movimenti sono conosciuti come "flusso asso plasmatico" o "trasporto assonale" e sono in grado di trasportare tutti i componenti dell'assone e dei dendriti che sono stati saggiati, inclusi i mitocondri. Il trasporto può essere "anterograde", quando sia diretto verso la periferia, e "retrogrado" in senso inverso.

Le velocità di flusso variano da 0.5 mm a più di 370 mm/giorno, individuando così un trasporto "veloce" (200/400 mm/giorno) ed uno "lento", con velocità inferiori. Il trasporto non sembra essere influenzato dalle dimensioni, dalla carica, ecc., del materiale trasportato, ma ogni sostanza si muove con caratteristiche proprie. Sono state descritte variazioni delle velocità di flusso assoplasmatico con l'età sia a livello centrale che periferico e sono state poste in relazione con i fenomeni degenerativi e di caduta delle capacità metaboliche caratteristiche dell'età avanzata. In particolare è stata posta attenzione alla capacità d'assemblaggio dei microtubuli per il loro coinvolgimento nel fenomeno del trasporto.

- *Il sistema vascolare*

I reperti di più comune riscontro nei soggetti di età superiore ai 55-60 anni sono:

- aspetto spiraliforme ed andamento tortuoso delle arterie perforanti che si estendono nello spessore della sostanza grigia corticale siano alla sottostante sostanza bianca;
- irregolarità del calibro delle arteriole intracerebrali;
- ispessimento delle pareti vascolari con restringimento del lume arteriolare;
- presenza di aree di ridotta vascolarizzazione soprattutto negli strati più profondi della corteccia cerebrale;
- aspetto acellulare ed omogeneo dello strato sottoendoteliale;
- ispessimento, sdoppiamento e frammentazione della lamina elastica interna;
- fibrosi e ialinizzazione della tunica media;
- accumuli di lipofuscina nelle cellule avventiziali e nello spazio perivascolare;
- incrostazione delle pareti delle arterie, specie del pallido e del putamen, da parte di depositi complessi di minerali;
- angiopatia congofila di Scholz caratterizzata dalla presenza nelle pareti delle piccole arteriole (ma anche delle venule), particolarmente a livello meningeo e della corteccia cerebrale, di depositi di materiale con le proprietà istochimiche e l'aspetto ultrastrutturale dell'amiloide.

- *La barriera ematoencefalica*

Poco si sa al momento attuale di come questa struttura anatomica cambi in seguito a malattie, all'età e/o a patologie legate all'età tipo la demenza, anche se è facile arguire che vi possono essere delle variazioni morfologiche legate a questi fenomeni. In letteratura infatti è stata descritta una diminuzione in funzione dell'età delle cellule endoteliali dei capillari, un marcato aumento dello spessore delle membrane basali ed una riduzione del numero di mitocondri (i capillari cerebrali possiedono infatti molti più mitocondri dei capillari di altri tessuti probabilmente per la grande richiesta di energia necessaria al mantenimento della barriera ematoencefalica).

Scopo del lavoro

Questo studio ha lo scopo di analizzare la correlazione esistente tra elevati livelli degli indici infiammatori e declino delle funzioni cognitive in pazienti ricoverati in istituti riabilitativi e di lungodegenza. Numerosi studi come quelli condotti dai Dipartimenti di Patologia Sperimentale dell'Università di Bologna e di Biopatologia e Metodologie Biomediche dell'Università di Palermo o dai Dipartimenti di Gerontologia e Geriatria dell'Università di Leida, di Epidemiologia e Biostatistica dell'Università di Rotterdam e di Psicologia dell'Università di Edimburgo hanno messo in evidenza un coinvolgimento dei processi infiammatori nella patogenesi della demenza.

Modelli animali con elevati livelli di citochine proinfiammatorie nel tessuto cerebrale presentano un processo di neurodegenerazione. Si è infatti rilevato che un'iperproduzione di citochine proinfiammatorie nelle colture tissutali determina un'attivazione della microglia e degli astrociti e un conseguente danno neuronale.

I pazienti geriatrici con disfunzioni cognitive però presentano spesso altre patologie (comorbidità) che potrebbero essere la causa degli elevati livelli degli indici infiammatori. È quindi importante comprendere il ruolo svolto da questi ultimi negli stadi iniziali del processo patologico quando è presente un declino delle funzioni cognitive ma non una demenza clinicamente conclamata.

Poiché la presenza di infezioni è molto frequente nei pazienti anziani e questo, spesso, si evidenzia con un aumento degli indici infiammatori, quasi sempre ad essa correlato, pare utile valutare direttamente il ruolo delle infezioni sull'*outcome* generale e cognitivo dei pazienti anziani ricoverati presso una struttura riabilitativa. Per questo motivo ci si è proposto di analizzare la presenza di infezioni in una coorte di 200 soggetti ricoverati presso l'Istituto IDR S. Margherita.

La nostra analisi ha preso in considerazione parametri clinici, biologici e strumentali dei pazienti ricoverati per poter evidenziare l'incidenza delle infezioni, l'autonomia dei pazienti, lo stato delle funzioni cognitive, la comorbidità e l'*outcome* dei pazienti. In particolare, poiché si vuole valutare l'influenza del processo infiammatorio sullo stato cognitivo dei pazienti, si è ristretto lo studio a pazienti con documentati deficit cognitivo, valutato con il *Mini Mental Status Examination* (MMSE), individuando un range di discreto decadimento con valori compresi tra 11 e 20.

Materiali e metodi

Questo studio ha preso in considerazione una coorte di 200 pazienti, indifferentemente maschi e femmine, di età compresa tra i 60 e i 98 anni, ricoverati presso la Divisione di Geriatria dell'Istituto IDR S. Margherita di Pavia. Lo studio retrospettivo si è svolto in un periodo di circa 12 mesi nell'anno 2007/2008 e si è basato su cartelle cliniche di pazienti ricoverati nella struttura per un periodo riabilitativo di circa tre mesi ciascuno.

I dati rilevati sono stati: età, sesso, provenienza e destinazione, diagnosi all'ingresso e alla dimissione, ricovero ospedaliero e intervento chirurgico nei trenta giorni precedenti la giornata del ricovero, patologie di base concomitanti, farmaci assunti, presenza di catetere vescicale, catetere venoso centrale, PEG, lesioni da decubito, test specifici (ADL, IADL, Indice di *Barthel*, MMSE), dati di laboratori, sede/i di infezione, dati colturali. In particolare, sono stati analizzati i valori dei seguenti indici biochimici principali di infiammazione: Hb, WBC, ferro, PCR, VES e fibrinogeno.

Risultati

Questo studio ha coinvolto 200 pazienti degenti presso l'Istituto IDR S. Margherita per un periodo massimo di ricovero di tre mesi ciascuno. Dei 200 pazienti esaminati il 37% presenta un'infezione. Dei pazienti con infezione il 69% è allettato mentre il 31% è deambulante. L'età media prevalente dei pazienti con infezione è di 70-80 anni. Per ogni paziente è stata fatta una valutazione multidimensionale sia all'ingresso sia alla dimissione.

La figura 1 e la tabella 1 presentano i dati relativi all'ADL. L'ADL (*Basic Activity of Daily Living*) fornisce un punteggio rappresentativo delle capacità del soggetto di alimentarsi, vestirsi, gestire l'igiene, lavarsi, usare i servizi igienici, spostarsi dalla sedia al letto e viceversa, deambulare in piano, salire e scendere le scale, controllare la defecazione e la minzione. Si evidenzia che i pazienti con infezione sono prevalentemente distribuiti all'ingresso in una popolazione con grave deficit dell'autonomia funzionale mentre alla dimissione la popolazione si sposta verso un grado di buona autonomia funzionale. Diversamente i pazienti senza infezione all'ingresso sono abbastanza ubiquitariamente distribuiti in tutti i diversi livelli di valutazione mentre alla dimissione sono prevalentemente distribuiti verso i valori della normalità.

La figura 2 e la tabella 2 presentano i dati relativi all'IADL. L'IADL (*Instrumental Activity of Daily Living*) valuta le attività della vita quotidiana che richiedono una certa abilità nell'uso di strumenti quali l'utilizzo del telefono e dei mezzi di trasporto, fare la spesa, preparare i pasti, eseguire i lavori domestici, assumere correttamente i farmaci e gestire il denaro. Si evidenzia che i pazienti con infezione sono prevalentemente distribuiti all'ingresso in una popolazione con grave deficit dell'autonomia funzionale mentre alla dimissione la metà dei pazienti con infezione presenta ancora un grave deficit dell'autonomia funzionale, la restante metà, invece, presenta un discreto miglioramento del grado di autonomia funzionale. Diversamente i pazienti senza infezione sono prevalentemente distribuiti all'ingresso in una popolazione con grave deficit dell'autonomia funzionale mentre alla dimissione la popolazione si sposta verso un discreto miglioramento del grado di autonomia funzionale.

La figura 3 e la tabella 3 presentano i dati relativi all'Indice di Barthel. L'indice di Barthel valuta le funzioni fisiche e la capacità di compiere gli atti della vita quotidiana. Si evidenzia che l'88% dei pazienti con infezione presenta all'ingresso un grave deficit dell'autonomia funzionale mentre alla dimissione il 57% dei pazienti con infezione continua a presentare un grave deficit dell'autonomia funzionale, il 43%, invece, mostra un discreto miglioramento del grado di autonomia funzionale. Diversamente il 60% dei pazienti senza infezione presenta all'ingresso un grave deficit dell'autonomia funzionale mentre alla dimissione il 100% dei pazienti senza infezione mostra un discreto miglioramento del grado di autonomia funzionale.

La figura 4 e la tabella 4 presentano i dati relativi all'MMSE (*Mini Mental Status Examination*). L'MMSE valuta l'orientamento, la memoria di fissazione, l'attenzione e il calcolo, la memoria di rievocazione e il linguaggio. Si evidenzia che sia i pazienti con infezione sia quelli senza infezione presentano all'ingresso un discreto deficit cognitivo mentre alla dimissione mostrano un miglioramento delle funzioni cognitive.

La figura 5 e la tabella 5 presentano i dati relativi al CIRS. Il CIRS è l'indice di comorbilità ed esprime la compromissione organica plurima responsabile della comparsa delle sindromi geriatriche. Si evidenzia che il 44% dei pazienti con infezione presenta un indice di comorbilità piuttosto alto con valori compresi tra 4 e 9 mentre il 78% dei pazienti senza infezione presenta un indice di comorbilità basso con valori compresi tra 1 e 3.

I dati di laboratorio rilevati all'ingresso e alla dimissione dei due gruppi di pazienti con e senza infezione sono stati sottoposti ad analisi statistica. I risultati sono riassunti nelle tabelle 6 e 7. Essi dimostrano che tra pazienti con infezione e pazienti senza infezione vi è una differenza di valori che, pur non essendo molto alta, trattandosi di pazienti anziani, quindi, molto spesso, con una polipatologia e con indici infiammatorio già elevati, è comunque significativa.

La figura 6 e la tabella 8 presentano i dati relativi ai valori dell'emoglobina (Hb). Si evidenzia che il 62% dei pazienti con infezione presenta all'ingresso valori di Hb uguali o superiori a 12 g/dl mentre alla dimissione la percentuale di pazienti con infezione che presenta tali valori di Hb si riduce ed è pari al 56%. Diversamente il 77% dei pazienti senza infezione presenta all'ingresso valori di Hb uguali o superiori a 12 mentre alla dimissione la percentuale dei pazienti senza infezione che presenta tali valori di Hb aumenta ed è pari all'80%.

La figura 7 e la tabella 9 presentano i dati relativi ai valori dei globuli bianchi. Si evidenzia che i pazienti con infezione sono prevalentemente distribuiti all'ingresso in una popolazione con valori di globuli bianchi (WBC) compresi tra 7 e $10 \times 10^6/\mu\text{l}$ mentre alla dimissione la popolazione si sposta discretamente verso valori di WBC compresi tra 4 e $7 \times 10^6/\mu\text{l}$. Diversamente i pazienti senza infezione sono prevalentemente distribuiti sia all'ingresso sia alla dimissione in una popolazione con valori di WBC compresi tra 4 e $7 \times 10^6/\mu\text{l}$.

La figura 8 e la tabella 10 presentano i dati relativi ai valori del ferro. Si evidenzia che sia i pazienti con infezione sia quelli senza infezione sono prevalentemente distribuiti all'ingresso in una popolazione con valori del ferro superiori a 50 $\mu\text{d}/\text{dl}$ e che alla dimissione la percentuale di tale popolazione aumenta.

La figura 9 e la tabella 11 presentano i dati relativi ai valori della proteina C reattiva (PCR). Si evidenzia che i pazienti con infezione sono prevalentemente distribuiti all'ingresso in una popolazione con valori di PCR superiori a 1 mg/dl mentre alla dimissione sono abbastanza ubiquitariamente distribuiti tra i vari livelli di valutazione. Diversamente i pazienti senza infezione sono prevalentemente distribuiti all'ingresso in una popolazione con valori della PCR superiori a 1 mentre alla dimissione sono prevalentemente distribuiti in una popolazione con valori di PCR inferiori a 0.5 mg/dl.

La tabella 12 presenta i dati relativi ai valori della velocità di eritrosedimentazione (VES). Si evidenzia che all'ingresso i pazienti con infezione presentano una media dei valori di VES superiore a quella dei pazienti senza infezione e che alla dimissione tale media diminuisce sia nel campione dei pazienti con infezione sia in quello dei pazienti senza infezione, ma maggiormente nel secondo campione. È stato calcolato l'indice di variazione relativo (IVR), che è il rapporto tra il valore finale e quello iniziale espresso in percentuale. L'IVR ha la funzione di dare una stima in percentuale di quanto il valore finale sia variato rispetto a quello iniziale. Nel caso della VES l'IVR evidenzia che la media dei valori di VES all'ingresso e alla dimissione nel campione dei pazienti con infezione si riduce del 12%, mentre la media dei valori di VES all'ingresso e alla dimissione nel campione dei pazienti senza infezione si riduce del 22%, quindi in modo più marcato. Questi dati sono stati sottoposti a analisi statistica con test di significatività sul confronto tra medie. Dal confronto della statistica campionaria con il valore teorico corrispondente, al livello di significatività del 5%, risulta la presenza di una differenza significativa alla dimissione tra la media dei valori di VES del campione dei pazienti con infezione e la media dei valori di VES del campione dei pazienti senza infezione.

La tabella 13 presenta i dati relativi ai valori del fibrinogeno. Si evidenzia che all'ingresso i pazienti con infezione presentano una media dei valori del fibrinogeno superiore a quella dei pazienti senza

infezione e che alla dimissione tale media diminuisce sia nel campione dei pazienti con infezione sia in quello dei pazienti senza infezione, ma maggiormente nel secondo campione. È stato calcolato l'indice di variazione relativo (IVR). Quest'ultimo evidenzia che la media dei valori del fibrinogeno all'ingresso e alla dimissione nel campione dei pazienti con infezione si riduce del 13%, mentre la media dei valori del fibrinogeno all'ingresso e alla dimissione nel campione dei pazienti senza infezione si riduce del 23%, quindi in modo più marcato. Questi dati sono stati sottoposti a analisi statistica con test di significatività sul confronto tra medie. Dal confronto della statistica campionaria con il valore teorico corrispondente, al livello di significatività del 5%, risulta la presenza di una differenza significativa tra le medie dei valori del fibrinogeno all'ingresso e alla dimissione nel campione dei pazienti senza infezione e alla dimissione tra la media dei valori del fibrinogeno del campione dei pazienti con infezione e la media dei valori del fibrinogeno del campione dei pazienti senza infezione.

Discussione

I dati analizzati in questa ricerca evidenziano che esiste una correlazione tra elevati livelli degli indici infiammatori e declino delle funzioni cognitive nei pazienti anziani ricoverati presso una struttura riabilitativa e che quindi le infezioni influenzano l'*outcome* generale e cognitivo di questi pazienti.

I dati relativi al *Mini Mental Status Examination*, infatti, evidenziano che i pazienti con infezione presentano all'ingresso un discreto deficit cognitivo, con valori compresi tra 11 e 20, mentre alla dimissione, grazie alla rimozione dell'infezione, mostrano un miglioramento delle funzioni cognitive.

L'infezione consiste in una risposta dell'organismo ospite alla presenza di un microorganismo patogeno. La possibilità che un microorganismo patogeno possa determinare un'infezione dipende dalla sua capacità di superare una serie di meccanismi difensivi dell'ospite comprendenti le superfici mucocutanee, i fagociti, il complemento e il sistema immunitario. Il sistema immunitario è costituito da due componenti interattive: l'immunità naturale o innata mediata da monociti e cellule killer naturali (*Natural Killer*, NK) e l'immunità acquisita o adattativa che è, a sua volta, costituita da altre due componenti, ovvero, l'immunità umorale mediata dalle immunoglobuline prodotte dai linfociti B e l'immunità cellulare mediata dai linfociti T. I monociti e le cellule NK dell'immunità naturale rispondono ai carboidrati e ai lipidi tipici della parete delle cellule batteriche e, attraverso il complemento, che è un sistema di enzimi plasmatici, provocano la morte per lisi osmotica o apoptosi delle cellule batteriche stesse. Essi costituiscono la prima linea di difesa aspecifica contro le infezioni e, attraverso la produzione di molecole ormono-simili chiamate citochine, attivano anche i linfociti B e T, ciascuno dei quali esprime un recettore antigenico specifico costituendo così la seconda linea di difesa, più lenta ma più specifica, contro le infezioni. La capacità, quindi, di ogni organismo di regolare l'attivazione dell'immunità innata e la risposta infiammatoria è fondamentale per dare inizio all'azione di difesa contro i microrganismi patogeni, allo scopo di limitare il danno tissutale e promuovere una rapida guarigione.

In seguito a un danno cellulare provocato da un trauma o da un'infezione, la risposta infiammatoria si attiva, costituendo un complesso sistema di interazioni molecolari e cellulari allo scopo di riparare il danno tissutale. La risposta infiammatoria è costituita sia da eventi locali sia da eventi sistemici mediati dalle citochine. Se il tessuto non viene riparato o in risposta a un insulto di basso grado ma continuo, l'infiammazione diventa una condizione cronica che danneggia continuamente i tessuti circostanti. Infatti, durante la risposta infiammatoria, il danno tissutale e il processo di guarigione procedono simultaneamente. Il danno tissutale causato dall'infiammazione, di solito si sviluppa lentamente, talvolta asintomaticamente per anni, ma può portare a un grave deterioramento tissutale.

Le citochine sono molecole che agiscono sul microambiente circostante per la trasmissione dei segnali intercellulari. Gli effetti delle citochine sulle cellule bersaglio possono essere inibiti o aumentati da altre citochine, da ormoni e da recettori antagonisti delle citochine. Il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α), l'interleuchina-1 (IL-1) e l'interleuchina-6 (IL-6) sono le classiche citochine pro-infiammatorie. La loro capacità di attivare gli effetti sia locali sia sistemici della risposta infiammatoria è provata. Localmente, le citochine contribuiscono ad attivare le cellule infiammatorie e, insieme alle chemochine, che inducono l'espressione di molecole di adesione, causano il loro reclutamento locale. Quando la risposta infiammatoria è intensa, le citochine vengono prodotte in maggiore quantità, provocando la risposta di fase acuta, caratterizzata da: leucocitosi, febbre, sonnolenza, anoressia e sintesi epatica di proteine di fase acuta quali l' α -1-antichimotripsina, la PCR e il fibrinogeno. Le citochine inibitorie, però, come l'IL-10, riducono l'attivazione dei linfociti T e dei fagociti mononucleati inibendo il rilascio di citochine pro-infiammatorie ed eliminando quindi il processo infiammatorio.

Studi recenti condotti dai Dipartimenti di Gerontologia e Geriatria dell'Università di Leida e di Epidemiologia e Biostatistica dell'Università di Rotterdam hanno evidenziato che elevati livelli di PCR sono associati a un declino delle funzioni cognitive e che tale associazione risulta essere più forte nei soggetti portatori del gene dell'apolipoproteina E4, responsabile di un indebolimento della risposta dell'organismo al danno cerebrale.

Ulteriori studi condotti dal Dipartimento di Psicologia dell'Università di Edimburgo hanno evidenziato che esiste una correlazione anche tra elevati livelli di fibrinogeno e declino delle funzioni cognitive. Il fibrinogeno, infatti, interviene nel processo di aggregazione piastrinica. Elevati livelli di fibrinogeno, pertanto, sono correlati con un aumentato rischio di trombosi vascolare, responsabile di infarti cerebrali multipli e, conseguentemente, dell'insorgenza di demenza multi-infartuale.

Un notevole incremento dell'aspettativa di vita, associato a una significativa riduzione della mortalità, ha portato a un notevole aumento del numero degli anziani nelle società moderne. Questo fenomeno demografico si è verificato parallelamente a un'epidemia di patologie croniche solitamente associate all'invecchiamento. La maggior parte delle patologie correlate all'età ha un'etiologia e una patogenesi complesse. La diagnosi clinica e la terapia di queste patologie richiedono, pertanto, un approccio medico multidisciplinare, che comporta un progressivo incremento dei costi della spesa sanitaria.

Studi clinici e sperimentali suggeriscono che la risposta infiammatoria sia il principale meccanismo d'innescò del danno tessutale associato a malattie correlate all'età, quali la malattia di Alzheimer, l'aterosclerosi, il diabete, la sarcopenia e il cancro. L'invecchiamento, infatti, è connesso a un'alterata regolazione età-dipendente della risposta infiammatoria provocata da stress antigenici cronici che bombardano l'immunità innata. L'infiammazione, pertanto, è la conseguenza della capacità dell'organismo di contrastare e modulare gli effetti di un'ampia varietà di agenti stressanti che causano l'accumulo di danni molecolari e cellulari.

È necessario, inoltre, ricordare che vari fattori, quali la ridotta produzione di steroidi sessuali, il fumo di sigaretta, l'arteriosclerosi, la batteriuria asintomatica e l'aumento del tessuto adiposo, contribuiscono, probabilmente, a incrementare la risposta infiammatoria e che i pazienti anziani presentano spesso altre patologie (comorbidità) che potrebbero essere la causa degli elevati livelli degli indici infiammatori.

A supporto delle considerazioni finora fatte vi sono recenti studi sulla patogenesi della malattia di Alzheimer condotti dai Dipartimenti di Patologia Sperimentale dell'Università di Bologna e di Biopatologia e Metodologie Biomediche dell'Università di Palermo. Questi studi hanno evidenziato che esiste una correlazione tra elevati livelli degli indici infiammatori e declino delle funzioni cognitive nei pazienti anziani e che questa correlazione risulta essere maggiore nei soggetti portatori del gene dell'apolipoproteina E4, responsabile di un indebolimento della risposta dell'organismo al danno cerebrale.

La malattia di Alzheimer è una malattia neurodegenerativa caratterizzata da: perdita di neuroni e sinapsi, depositi extracellulari di proteina β amiloide (placche senili) e depositi intracellulari di filamenti elicoidali appiattiti (degenerazione neurofibrillare). Questi depositi provocano un'iperproduzione da parte di astrociti e microglia, sia del tessuto cerebrale danneggiato sia di quello sano circostante, di citochine pro-infiammatorie, quali l'IL-1 e l'IL-6 e proteine di fase acuta, come l' α -1-antichimotripsina. Gli indici infiammatori, pertanto, potrebbero essere usati per monitorare la progressione della malattia.

In conclusione, le lesioni cerebrali associate a malattia di Alzheimer, che sono da collegare alle placche senili e alla degenerazione neurofibrillare, sono caratterizzate dalla presenza di un ampio spettro di mediatori dell'infiammazione, quali citochine, chemochine, componenti del complemento e proteine di fase acuta, prodotti dalle cellule nervose stesse. Sebbene, quindi, il danno cerebrale sia causato dalla presenza delle placche senili e dalla degenerazione neurofibrillare, esiste una forte convinzione che l'infiammazione peggiori il danno cerebrale stesso. Numerosi studi, in accordo con ciò, hanno dimostrato che il rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer è influenzato da numerosi polimorfismi a carico dei geni che codificano per le citochine pro-infiammatorie. La presenza di tali polimorfismi, infatti, è responsabile di un'umentata produzione di citochine pro-infiammatorie e, poiché i polimorfismi sono comuni nella popolazione generale, è quindi elevata la probabilità che alcuni individui siano portatori di alleli associati a un aumentato rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer.

Tabelle e figure

Tabella 1. Valutazione multidimensionale ADL all'ingresso e alla dimissione dei pazienti ammessi allo studio.

		0/6	1/6	2/6	3/6	4/6	5/6	6/6
Pazienti con infezione	<i>Ingresso</i>	27.8%	55.7%	0	5.5%	5.5%	5.5%	0
	<i>Dimissione</i>	0	0	0	0	0	50%	50%
Pazienti senza infezione	<i>Ingresso</i>	19%	29%	19%	9.5%	0	9.5%	14%
	<i>Dimissione</i>	14.3%	0	0	14.3%	14.3%	42.8%	14.3%

Tabella 2. Valutazione multidimensionale IADL all'ingresso e alla dimissione dei pazienti ammessi allo studio.

		0/8	1/8	2/8	3/8	4/8	5/8	6/8	7/8	8/8
Pazienti con infezione	<i>Ingresso</i>	59%	0	23%	6%	6%	6%	0	0	0
	<i>Dimissione</i>	0	50%	0	0	0	0	50%	0	0
Pazienti senza infezione	<i>Ingresso</i>	41%	14%	14%	9%	0	9%	9%	0	4%
	<i>Dimissione</i>	0	0	0	33%	33%	0	34%	0	0

Tabella 3. Valutazione dell'indice di Barthel all'ingresso e alla dimissione dei pazienti ammessi allo studio.

		0-20	21-60	61-90	91-99	100
Pazienti con infezione	<i>Ingresso</i>	47%	41%	12%	0	0
	<i>Dimissione</i>	15%	42%	38%	5%	0
Pazienti senza infezione	<i>Ingresso</i>	30%	30%	40%	0	0
	<i>Dimissione</i>	0	0	100%	0	0

Tabella 4. Valutazione multidimensionale MMSE all'ingresso e alla dimissione dei pazienti ammessi allo studio.

		0-10	11-20	21-30
Pazienti con infezione	<i>Ingresso</i>	0	100%	0
	<i>Dimissione</i>	0	25%	75%
Pazienti senza infezione	<i>Ingresso</i>	0	100%	0
	<i>Dimissione</i>	0	33.3%	66.7%

Tabella 5. Valutazione multidimensionale CIRS all'ingresso dei pazienti ammessi allo studio.

	0-3	4-6	7-9
Pazienti con infezione	55.6%	33.3%	11.1%
Pazienti senza infezione	77.8%	22.2%	0

Tabella 6. Media e deviazione standard dei dati di laboratorio rilevati nei pazienti con infezione all'ingresso e alla dimissione.

	Variabile	Media	Deviazione standard
Ingresso	<i>Hb (g/dl)</i>	11.20632	3.151003
	<i>PLT (x10000/μl)</i>	253.3846	114.8857
	<i>WBC (x10000/μl)</i>	5.733149	3.99938
	<i>TP (g/dl)</i>	5.807692	1.546937
	<i>ALB%</i>	57.44167	14.69042
	<i>Gamma%</i>	12.82083	5.055086
	<i>Ferro (μg/dl)</i>	49.76923	22.8776
	<i>PCR (mg/dl)</i>	7.707308	17.34486
	<i>VES 1° ora</i>	47.76254	19.75978
	<i>Fibrinogeno (mg/dl)</i>	448.7839125	196.9325172
Dimissione	<i>Hb (g/dl)</i>	10.42431	3.846082
	<i>PLT (x10000/μl)</i>	275.5658	123.3317
	<i>WBC (x10000/μl)</i>	8.135255	4.190721
	<i>TP (g/dl)</i>	5.08599	1.97921
	<i>ALB%</i>	49.44755	19.10094
	<i>Gamma%</i>	12.63779	4.761676
	<i>Ferro (μg/dl)</i>	54.96829	23.9749
	<i>PCR (mg/dl)</i>	4.239584	6.192444
	<i>VES 1° ora</i>	44.08895	17.14199
	<i>Fibrinogeno (mg/dl)</i>	418.4268186	213.5362243

Tabella 7. Media e deviazione standard dei dati di laboratorio rilevati nei pazienti senza infezione all'ingresso e alla dimissione.

	Variabile	Media	Deviazione standard
Ingresso	<i>Hb (g/dl)</i>	10.57999	4.56923
	<i>PLT (x10000/μl)</i>	160.852	67.92924
	<i>WBC (x10000/μl)</i>	8.762599	3.655133
	<i>TP (g/dl)</i>	5.181954	2.970235
	<i>ALB%</i>	42.01599	24.05034
	<i>Gamma%</i>	13.96228	7.562979
	<i>Ferro (μg/dl)</i>	52.52665	38.8158
	<i>PCR (mg/dl)</i>	2.65218	1.53502
	<i>VES 1° ora</i>	54.89286	19.44885
	<i>Fibrinogeno (mg/dl)</i>	502.9666667	130.0002487
Dimissione	<i>Hb (g/dl)</i>	9.828645	4.407824
	<i>PLT (x10000/μl)</i>	149.2367	66.14618
	<i>WBC (x10000/μl)</i>	8.124165	3.578216
	<i>TP (g/dl)</i>	4.813335	2.471571
	<i>ALB%</i>	39.02171	20.02112
	<i>Gamma%</i>	12.89573	6.414388
	<i>Ferro (μg/dl)</i>	50.24151	22.85699
	<i>PCR (mg/dl)</i>	2.465987	1.273491
	<i>VES 1° ora</i>	42.8	20.59997
	<i>Fibrinogeno (mg/dl)</i>	387.8333333	158.7796792

Tabella 8. Valutazione dei valori dell'emoglobina all'ingresso e alla dimissione dei pazienti ammessi allo studio.

		10 g/dl	11 g/dl	12 g/dl	>12 g/dl
Pazienti con infezione	<i>Ingresso</i>	24%	14%	24%	38%
	<i>Dimissione</i>	11.1%	33.3%	22.3%	33.3%
Pazienti senza infezione	<i>Ingresso</i>	7.7%	15.3%	27%	50%
	<i>Dimissione</i>	13.3%	6.7%	33.3%	46.7%

Tabella 9: Valutazione dei valori dei globuli bianchi all'ingresso e alla dimissione dei pazienti ammessi allo studio.

		<4x10⁶/μl	4-7x10⁶/μl	7-10x10⁶/μl
Pazienti con infezione	<i>Ingresso</i>	4.6%	31.8%	63.6%
	<i>Dimissione</i>	10.5%	47.4%	42.1%
Pazienti senza infezione	<i>Ingresso</i>	0	75.9%	24.1%
	<i>Dimissione</i>	0	75%	25%

Tabella 10. Valutazione dei valori del ferro all'ingresso e alla dimissione dei pazienti ammessi allo studio.

		<20 μg/dl	20-50 μg/dl	>50 μg/dl
Pazienti con infezione	<i>Ingresso</i>	11.5%	38.5%	50%
	<i>Dimissione</i>	0	42.8%	57.2%
Pazienti senza infezione	<i>Ingresso</i>	6.5%	45.2%	48.3%
	<i>Dimissione</i>	0	42.9%	57.1%

Tabella 11. Valutazione della PCR all'ingresso e alla dimissione dei pazienti ammessi allo studio.

		<0.5 mg/dl	0.5-1 mg/dl	>1 mg/dl
Pazienti con infezione	<i>Ingresso</i>	19.2%	11.5%	69.3%
	<i>Dimissione</i>	38.9%	33.3%	27.8%
Pazienti senza infezione	<i>Ingresso</i>	29%	12.9%	58.1%
	<i>Dimissione</i>	50%	14.3%	35.7%

Tabella 12. Media dei valori di VES all'ingresso e alla dimissione dei pazienti ammessi allo studio.

		VES 1° ora
Pazienti con infezione	<i>Ingresso</i>	61
	<i>Dimissione</i>	53.6
Pazienti senza infezione	<i>Ingresso</i>	54.9
	<i>Dimissione</i>	42.8

Tabella 13. Media dei valori del fibrinogeno all'ingresso e alla dimissione dei pazienti ammessi allo studio.

		VES 1° ora
Pazienti con infezione	<i>Ingresso</i>	545.8
	<i>Dimissione</i>	472.6
Pazienti senza infezione	<i>Ingresso</i>	503
	<i>Dimissione</i>	387.8

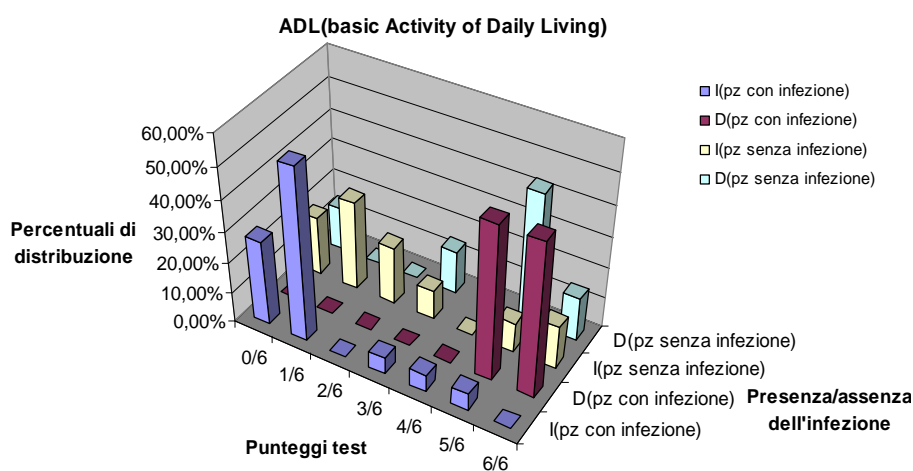


Figura 1. Valutazione multidimensionale ADL all'ingresso e alla dimissione dei pazienti ammessi allo studio.

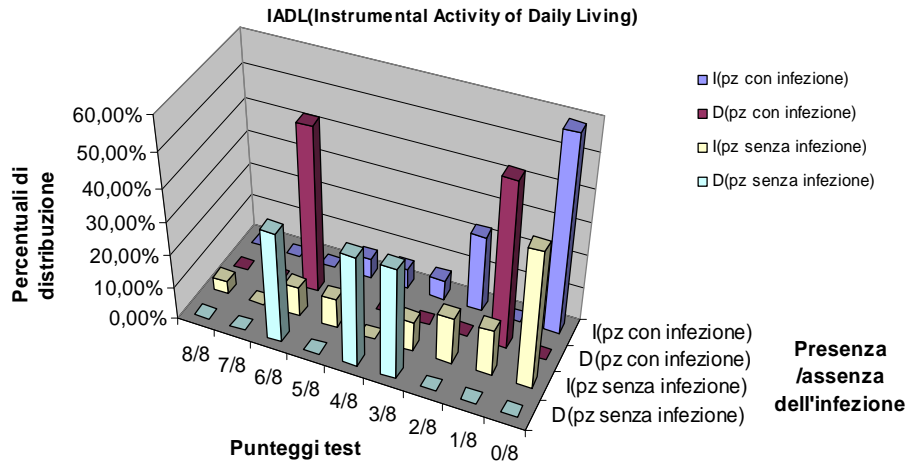


Figura 2. Valutazione multidimensionale IADL all'ingresso e alla dimissione dei pazienti ammessi allo studio.

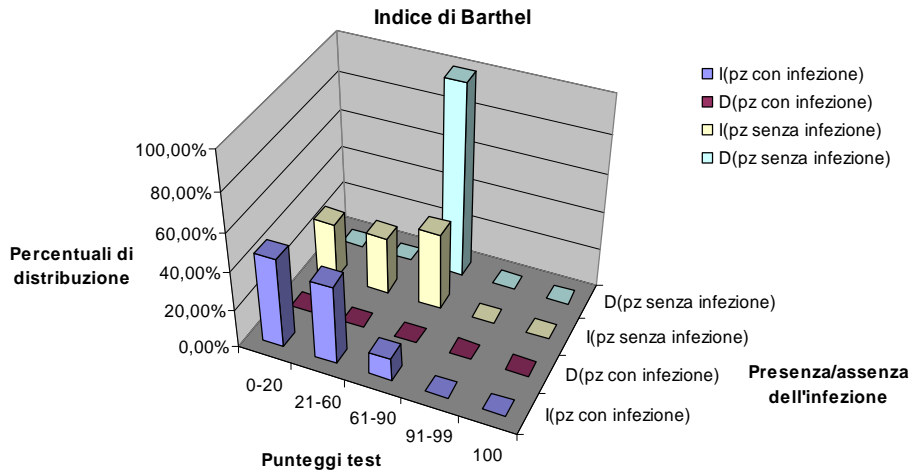


Figura 3. Valutazione dell'indice di Barthel all'ingresso e alla dimissione dei pazienti ammessi allo studio.

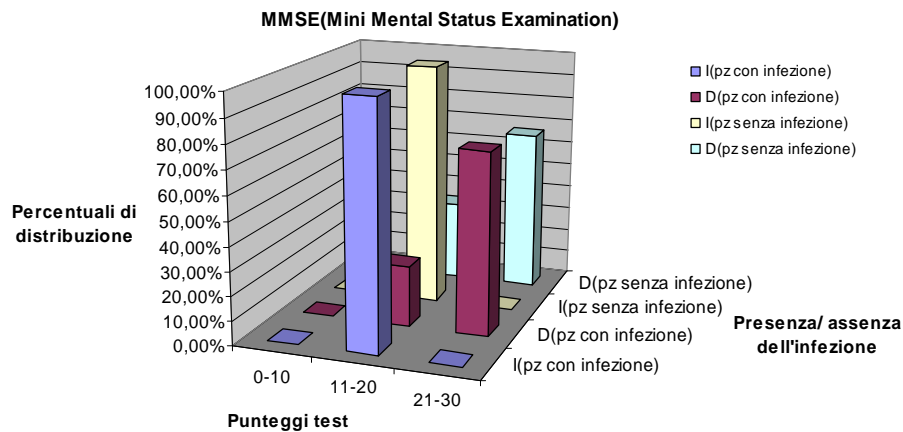


Figura 4. Valutazione multidimensionale MMSE all'ingresso e alla dimissione dei pazienti ammessi allo studio.

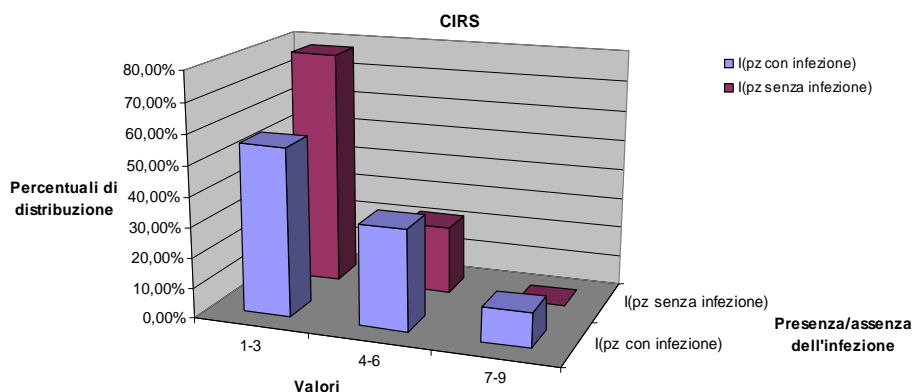


Figura 5. Valutazione multidimensionale CIRS all'ingresso dei pazienti ammessi allo studio.

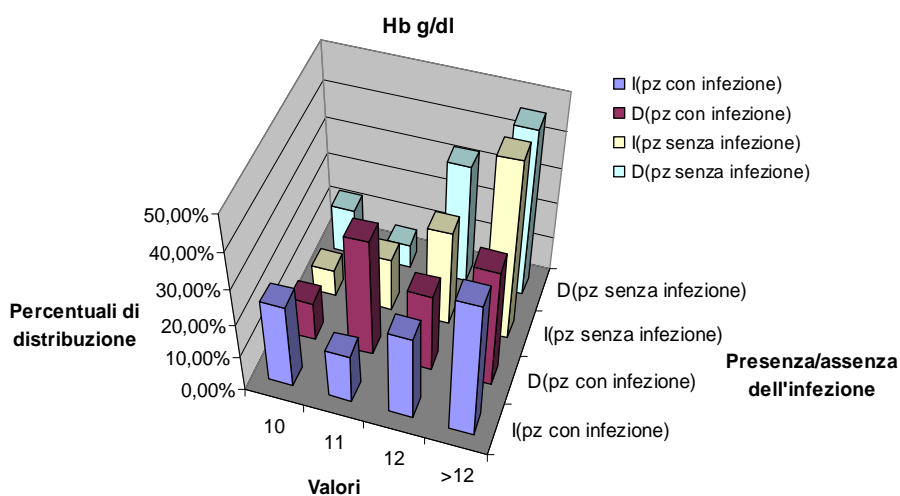


Figura 6. Valutazione dei valori dell'emoglobina all'ingresso e alla dimissione dei pazienti ammessi allo studio.

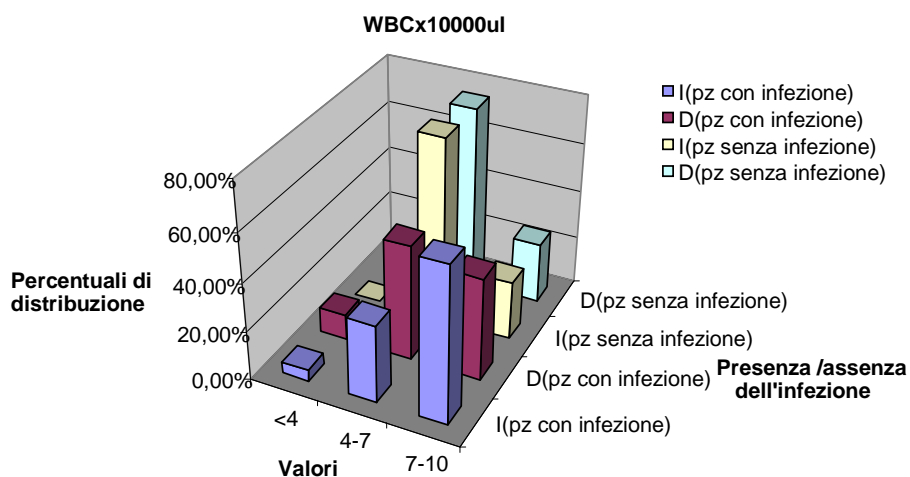


Figura 7. Valutazione dei valori dei globuli bianchi all'ingresso e alla dimissione dei pazienti ammessi allo studio.

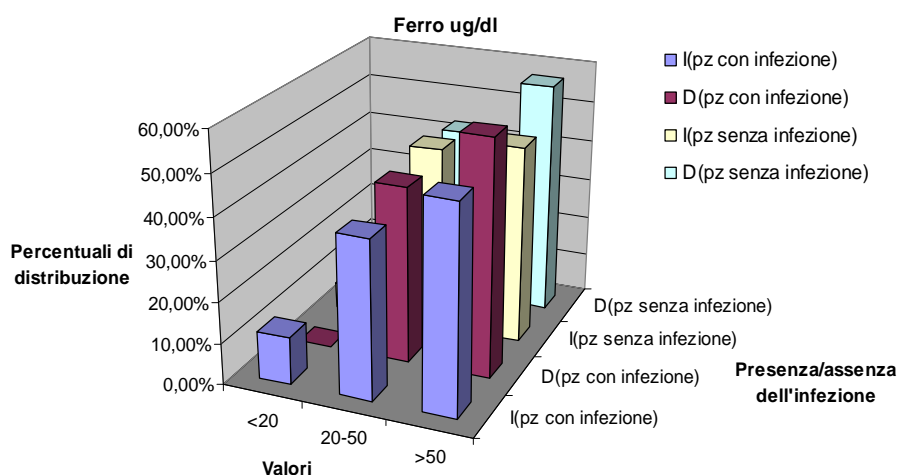


Figura 8. Valutazione dei valori del ferro all'ingresso e alla dimissione dei pazienti ammessi allo studio.

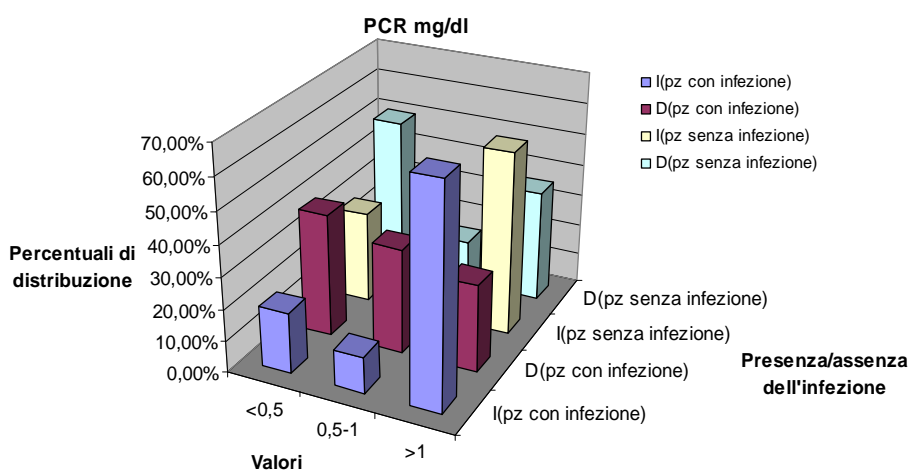


Figura 9. Valutazione di PCR all'ingresso e alla dimissione dei pazienti ammessi allo studio.

Bibliografia

1. Campbell AK, Chiang E. Transgenic models to assess the pathogenic actions of cytokines in the central nervous system. *Mol Psychiatry* 1997;2:125-129.
2. Ho GJ, Drego R, Hakimian E et al. Mechanisms of cell signaling and inflammation in Alzheimer disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:247-256.
3. Eikelenboom P, Veerhuis R. The importance of inflammatory mechanisms for the development of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 1999;34:453-461.
4. Schmidt H, Curb JD. Early inflammation and dementia: A 2.5-year follow-up of the Honolulu Asia Aging Study. *Ann Neurol* 2002;52:168-174.
5. Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia. The Rotterdam Study. *Arch Neurol* 2004;61:668-672.
6. Dik MG, Jonker C, Hack CE et al. Serum inflammatory proteins and cognitive decline in older persons. *Neurology* 2005;64:1371-1377.
7. Weaver JD, Huang MH, Albert M et al. Interleukin-6 and risk of cognitive decline. MacArthur Studies of Successful Aging. *Neurology* 2002;59:371-378.
8. Teumissen CE, van Boxtel MP, Bosma H et al. Inflammation markers in relation to cognition in a healthy aging population. *J Neuroimmunol* 2003;134:142-150.
9. Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology* 2003;61:76-80.

10. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2:89-98.
11. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
12. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1356-1364.
13. Henderson AS, Easton S, Jorm AF et al. Apolipoprotein E allele epsilon 4, dementia, and cognitive decline in a population sample. *Lancet* 1995;346:1387-1390.
14. Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT et al. Determinants of disease and disability in the elderly. The Rotterdam Elderly Study. *Eur J Epidemiol* 1991;7:403-422.
15. van der Meer I, Bots ML, Hofman A et al. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 2004;109:1089-1094.
16. Slooter AJ, Cruts M, Kalmijn S et al. Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population – based incidence study. The Rotterdam Study. *Arch Neurol* 1998;55:964-968.
17. Ott A, Breteler M, van Harskamp F et al. Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:574-580.
18. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
19. Capeland JR, Kellett JM. A semi-structured clinical interview for the assessment of diagnosis and mental state in the elderly. The Geriatric Mental State Schedule. *Psychol Med* 1976;6:439-449.
20. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ et al. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 1986;149:698-709.
21. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982;17:37-49.
22. Bolla MK, Haddad L, Humphries SE et al. High-throughput method for determination of apolipoprotein E genotypes with use of restriction digestion analysis by microplate array diagonal gel electrophoresis. *Clin Chem* 1995;41:1599-1604.
23. Houck PJ, Shepherd J, Blauw GJ et al. Testing cognitive function in elderly populations: the PROSPER study. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:385-389.
24. Luteijn F, van der Ploeg F. Croninger Intelligentie Test. *Lisse, the Netherlands: Swets & Zeitlinger*, 1983.
25. Copeland JR, Dewey ME, Griffiths-Jones HM. A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGE-CAT. *Psychol Med* 1986;16:89-99.
26. Brand N, Jolles J. Learning and retrieval rate of words presented auditorily and visually. *J Gen Psychol* 1985;112:201-210.
27. van Boxtel MP, Buntinx F, Houck PJ et al. The relation between morbidity and cognitive performance in a normal aging population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998;53A:M147-M154.
28. van den Biggelaar AH, Huizinga TW, de Craen AJ et al. Impaired innate immunity predicts frailty in old age. The Leiden 85-plus study. *Exp Gerontol* 2004;39:1407-1414.
29. Ravaglia G, Forti P, Maioli F et al. Serum C-reactive protein and cognitive function in healthy Italian community dwellers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60A:MI1017-MI1021.
30. Modern Epidemiology, 2nd Ed. *Lippincott Williams & Wilkins*, Philadelphia 1998.
31. Poirier J. Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1994; 17:525-530.
32. van Exel E, de Craen AJ, Remarque EJ et al. Interaction of atherosclerosis and inflammation in elderly subjects with poor cognitive function. *Neurology* 2003;61:1695-1701.
33. Chamorro A. Role of inflammation in stroke and atherothrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:1-5.
34. Rost NS, Wolf PA, Kase CS et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischaemic attack. The Framingham Study. *Stroke* 2001;32:2575-2579.
35. Gupta A, Watkins A, Thomas P et al. Coagulation and inflammatory markers in Alzheimer's and vascular dementia. *Int J Clin Pract* 2005;59:52-57.
36. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and the degenerative diseases of aging. *Ann NY Acad Sci* 2004;1035:104-116.
37. Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM et al. Circulating biomarkers of cognitive decline and dementia. *Clin Chim Acta* 2006;364:91-112.
38. Schmidt R, Schmidt H, Curb JD et al. Early inflammation and dementia: A 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol* 2002;52:168-174.
39. Van Oijen M, Witteman JC, Hofman A et al. Fibrinogen is associated with an increased risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Stroke* 2005;36:2637-2641.
40. Bischoff J, Busse A, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment – a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:403-414.
41. Cervilla J, Prince M, Joels S et al. Premorbid cognitive testing predicts the onset of dementia and Alzheimer's disease better than and independently of APOE genotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1100-1106.
42. Grober E, Lipton RB, Hall C et al. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology* 2000;54:827-832.
43. Ravaglia G, Forti P, Maioli F et al. Serum C-reactive protein and cognitive function in healthy elderly Italian community dwellers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1017-1021.

44. Wilson CJ, Cohen HJ, Pieper CF. Cross-linked fibrin degradation products (D-dimer), plasma cytokines, and cognitive decline in community-dwelling elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1374-1381.
45. Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology* 2003;61:76-80.
46. Weaver JD, Huang MH, Albert M et al. Interleukin-6 and risk of cognitive decline. MacArthur Studies of Successful Aging. *Neurology* 2002;59:371-378.
47. Dik MG, Jonker C, Hack CE et al. Serum inflammatory proteins and cognitive decline in older persons. *Neurology* 2005;64:1371-1377.
48. Fowkes FGR, Housley E, Cawood EHH et al. Edinburgh Artery Study. Prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991;20:384-92.
49. Office of Population Censuses and Surveys. Classification of Occupations. HMSO, London 1980.
50. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull World Health Org* 1962;27:645-658.
51. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings: Standards and Procedures for Measurement and Classification. *John Wright*, London 1982.
52. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FGR et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1996;25:1172-1181.
53. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ et al. Hemostatic factors, inflammatory markers, and progressive peripheral atherosclerosis. The Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 2006;163:334-349.
54. Tzoulaki I, Murray GD, Price JF et al. Hemostatic factors, inflammatory markers, and progressive peripheral atherosclerosis. The Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 2006;163:334-341.
55. Wechsler Memory Scale-Revised. *The Psychological Corporation*, San Antonio 1987.
56. Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales. *Lewis*, London 1977.
57. Neuropsychological Assessment, 3rd Ed. *Oxford University Press*, New York 1995.
58. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Manual. *The Psychological Corporation*, San Antonio 1981.
59. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-370.
60. National Adult Reading Test (NART) Test Manual, 2nd Ed. *NFER-Nelson*, Windsor 1991.
61. Fowkes FGR, Housley E, Riemersma RA et al. Smoking, lipids, glucose tolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischaemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;135:331.
62. Deary IJ, Crawford JR. An instantaneous estimate of a lifetime cognitive change. *Intelligence* 2004;32:113-119.
63. A Primer on Regression Artefacts. *Guilford Press*, New York 1999.
64. Teunissen CE, van Boxtel MPJ, Bosma H et al. Inflammation markers in relation to cognition in a healthy aging population. *J Neuroimmunol* 2003;134:142-150.
65. Bots ML, Elwood PC, Salonen JT et al. Level of fibrinogen and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE. A collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Commun H* 2002;56:14-18.
66. Knuiman MW, Folsom AR, Chambless LE et al. Association of hemostatic variables with MRI-detected cerebral abnormalities. The Atherosclerosis Risk in Communities. *Neuroepidemiology* 2001;20:96-104.
67. Schneider JA, Wilson RS, Cochran EJ et al. Relation of cerebral infarctions to dementia and cognitive function in older persons. *Neurology* 2003;60:1082-1088.
68. Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL et al. Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. *Neurology* 2004;62:1148-1155.
69. Wilson CJ, Finch CE. Cytokines and cognition-the case for a head-to-toe inflammatory paradigm. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:2041-2056.
70. Robbie L, Libby P. Inflammation and atherothrombosis. *Ann NY Acad Sci* 2001;947:167-179.
71. Lindsberg PJ, Carpen O, Paetau A et al. Endothelial ICAM-1 expression associated with inflammatory cell response in human ischaemic stroke. *Circulation* 1996;94:939-945.
72. Hawang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases. *Circulation* 1997;96:4219-4225.
73. Rao KM, Pieper CS, Currie MS et al. Variability of plasma IL-6 and crosslinked fibrin dimers over time in community dwelling elderly subjects. *Am J Clin Pathol* 1994;102:802-805.
74. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000;343:338-344.
75. Janeway C Jr, Medzhitov R. Viral interference with IL-1 and toll signalling. *Annu Rev Immunol* 2002;20:197-216.
76. Krieger M. The other side of scavenger receptors: pattern recognition for host defense. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:275-280.
77. Muzio M, Natoli G, Sacconi S et al. The Human toll signalling pathway: divergence of nuclear factor Kappa B and JNK/SAPK activation upstream of tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6). *J Exp Med* 1998;187:2097-2101.
78. Guha M, Mackman N. LPS induction of gene expression in human monocytes. *Cell Signal* 2001;13:85-94.
79. Acute and Chronic Inflammation. *Robbins*, Philadelphia 2003.
80. Bidwell J, Kenn L, Gallagher G et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. *Genes Immun* 1999;1:3-19.

81. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:4485.
82. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-1812.
83. Candore G, Colonna-Romano G, Lio D et al. Immunological and Immunogenetic markers of successful and unsuccessful ageing. *Advances in Cell Aging and Gerontology* 2003;13:29-45.
84. Pawelec G, Ouyang Q, Colonna-Romano G et al. Is human immunosenescence clinically relevant? Looking for "Immunological risk phenotypes". *Trends Immunol* 2002;23:330-332.
85. Pawelec G, Akbar A, Caruso C et al. Is immunosenescence infectious? Contribution of persistent Herpes viruses to immunosenescence and influence on human longevity. *Trend Immunol* 2004;25:406-410.
86. Lloberas J, Celada A. Effect of aging on macrophage function. *Exp Geront* 2002;37:1325-1331.
87. Renshaw M, Rockwell J, Engleman C et al. Cutting edge: impaired Toll-like receptor expression and function in aging. *J Immunol* 2002;169:4697-4701.
88. Pawelec G, Solana R, Remarque E et al. Impact of aging on innate immunity. *J Leukoc Biol* 1998;64:703-712.
89. Plackett TP, Boehmer ED, Faunce DE et al. Aging and innate immune cells. *J Leukoc Biol* 2004;76:1-9.
90. Di Lorenzo G, Balistreri CR, Candore G et al. Granulocyte and natural killer activity in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1999;108:25-38.