

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

**Corso di laurea Magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica**

**Tesi di Laurea Magistrale**

**Fluttuazioni attentive nell'anziano ospedalizzato: un'indagine sulla  
Vigilanza in relazione al Delirium**

Attentional fluctuations in hospitalized older adults: an investigation of  
Vigilance in relation to Delirium

***Relatrice***

Prof.ssa Maria Devita

***Correlatrice***

Dott.ssa Marina De Rui

***Laureanda: Genny Castagna***

***Matricola: 2082041***

Anno Accademico 2024/2025



# INDICE

<b>CAPITOLO PRIMO: IL DELIRIUM.....</b>	<b>1</b>
1.1 Origini e inquadramento storico .....	1
1.2 Epidemiologia.....	2
1.3 Eziogenesi e fattori di rischio .....	7
1.4 Manifestazioni cliniche.....	10
1.4.1 Segni e sintomi.....	11
1.4.2 Forme cliniche .....	13
1.5 Diagnosi.....	14
1.5.1 Criteri diagnostici.....	15
1.5.2 Diagnosi differenziale.....	18
1.5.3 Delirium sub-sindromico .....	24
1.6 Assessment.....	25
1.6.1 Confusion Assessment Method (CAM).....	27
1.6.2 4AT.....	28
1.6.3 Altri strumenti.....	29
1.6.4 Valutazione clinica e di laboratorio: un approccio integrato .....	30
1.7 Trattamento, gestione e prevenzione .....	30
1.8 Prognosi .....	33
1.9 Costi sanitari ed economici.....	35
<b>CAPITOLO SECONDO: LA VIGILANZA .....</b>	<b>37</b>
2.1 La vigilanza: definizione e circuiti neurali coinvolti.....	37
2.2 Cambiamenti associati all'invecchiamento.....	40
2.3 Regolazione fisiologica: i ritmi circadiani.....	44
2.4 Attenzione sostenuta e delirium.....	45

2.5	Il progetto DEBEST (DElirium should BE STopped).....	46
2.5.1	Alle origini del DEBEST .....	47
2.5.2	Obiettivi dello studio.....	48
<b>CAPITOLO TERZO: MATERIALI E METODI .....</b>		<b>51</b>
3.1	Partecipanti .....	51
3.1	Materiali e strumenti .....	52
3.2	Procedura e disegno sperimentale.....	56
<b>CAPITOLO QUARTO: ANALISI DEI DATI E RISULTATI.....</b>		<b>63</b>
4.1	Analisi statistiche .....	63
4.2	Risultati.....	65
4.2.1	Statistiche descrittive .....	65
4.2.2	Verifica dell'omogeneità del campione .....	66
4.2.3	Analisi delle fluttuazioni attentive nel corso del tempo.....	66
4.2.4	Relazione tra la variabilità intra-individuale dei TR ed il d-prime .....	70
4.2.5	Analisi delle traiettorie latenti.....	71
4.2.6	Analisi condotte sul sottogruppo di pazienti con delirium .....	72
<b>CAPITOLO QUINTO: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI .....</b>		<b>75</b>
5.1	Discussione dei risultati .....	75
5.2	Limiti e punti di forza .....	80
5.3	Prospettive future .....	81
5.4	Conclusioni .....	82
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>		<b>85</b>

# ABSTRACT

**INTRODUZIONE:** Il delirium è un disturbo neurocognitivo ad esordio acuto, che si caratterizza per la contemporanea presenza di alterazioni a carico dell'attenzione, della memoria e delle funzioni esecutive, del comportamento psicomotorio, delle emozioni e del ritmo sonno-veglia. Particolarmente caratteristico è l'andamento clinico fluttuante, che prevede delle riesacerbazioni periodiche della sintomatologia. Il delirium si può manifestare in tre varianti cliniche: ipercinetica, ipocinetica oppure mista. Il suo esordio è di natura multifattoriale, innescato da una combinazione di svariati fattori predisponenti, precipitanti e scatenanti, che rendono la sua diagnosi notevolmente complessa. L'incidenza di questa condizione è significativamente più elevata nella popolazione ospedalizzata, poiché, rispetto a quella generale, presenta un numero maggiore di fattori di rischio. La letteratura ha finora dimostrato che una delle caratteristiche diagnostiche più significative del delirium, dal punto di vista cognitivo, è la fluttuazione dei livelli di attenzione sostenuta. Sebbene ci sia ancora poca chiarezza rispetto a questo, le prestazioni ai test di vigilanza dei pazienti con delirium risulterebbero peggiori rispetto ai controlli sani e anche rispetto a pazienti con altre patologie, inclusa la demenza. L'utilizzo di un test neuropsicologico come il *Sustained Attention to Response Task* (SART) potrebbe essere utile per identificare alterazioni attentive nei pazienti con delirium, differenziandolo da altre condizioni cliniche. Le linee guida attuali per il trattamento includono l'uso di farmaci antipsicotici, sedativi e ansiolitici, nonché il ricorso a contenzioni fisiche, al fine di minimizzare l'effetto delle alterazioni comportamentali e dello stato di agitazione. Tuttavia, per prevenire e ridurre l'insorgenza del delirium, i trattamenti non farmacologici si stanno dimostrando particolarmente promettenti. Questi approcci, che mirano a riorientare e stabilizzare il paziente, si focalizzano sul miglioramento del suo benessere psicologico e fisiologico senza ricorrere all'uso di farmaci.

**SCOPO:** L'obiettivo di questo elaborato è analizzare l'andamento dei livelli di vigilanza tramite il *Sustained Attention to Response Task* (SART), concentrandosi sulle fluttuazioni attentive nell'anziano ospedalizzato e sull'individuazione di eventuali pattern attentivi

ricorrenti. Successivamente, verrà eseguita un'analisi mirata delle fluttuazioni attentive nel sottogruppo di pazienti che hanno sviluppato delirium, con l'obiettivo di determinare se tali variazioni riflettano alterazioni dei meccanismi attentivi associati a questo disturbo. La ricerca intende contribuire ad una migliore comprensione delle dinamiche attenzionali nel contesto ospedaliero e al miglioramento degli strumenti di valutazione del delirium, considerando anche la difficoltà diagnostiche associate alle fasi iniziali e sub-sindromiche.

*METODO:* La raccolta dei dati è avvenuta presso i reparti della U.O.C. di Geriatria e della U.O.C. Geriatria OSA dell'Ospedale Sant'Antonio di Padova, con il reclutamento di 115 pazienti anziani. I livelli di vigilanza sono stati valutati somministrando il test SART quattro volte al giorno, a giorni alterni durante il periodo di ricovero, allo scopo di avere una panoramica quanto più precisa possibile del profilo attentivo di ciascun soggetto. Per consentire un confronto tra i dati raccolti e gli strumenti clinici già in uso è stata somministrata la scala diagnostica 4AT, progettata lo screening rapido dei sintomi di delirium.

*RISULTATI:* L'analisi del campione finale (N = 85) ha evidenziato un miglioramento progressivo e statisticamente significativo dell'attenzione sostenuta durante la degenza ospedaliera. In particolare, si è osservata una riduzione della variabilità intra-individuale nei tempi di reazione ed una maggiore stabilità nella sensibilità discriminativa, misurata attraverso l'indice *d-prime* ( $d'$ ), a indicare una prestazione meno fluttuante ed una più efficiente capacità di distinguere tra stimoli target e non. Inoltre, è stata riscontrata una correlazione negativa proprio tra questi due parametri (variabilità dei tempi di reazione e  $d'$ ), suggerendo che una maggiore stabilità dei tempi di risposta è associata ad un incremento dell'efficacia discriminativa. Le prestazioni hanno seguito un andamento ad U rovesciata nelle diverse sessioni giornaliere, con performance leggermente inferiori nelle fasce orarie mattutine e serali. Nei pazienti con delirium sono state osservate una significativa instabilità attentiva ed una riduzione dell'accuratezza sia durante che dopo l'episodio acuto. Non sono stati identificati pattern attentivi predittivi ma, complessivamente, i dati confermano l'elevata sensibilità del paradigma digitale nel rilevare fluttuazioni attentive anche sottili.

# CAPITOLO PRIMO: IL DELIRIUM

## 1.1 Origini e inquadramento storico

Il delirium rappresenta uno dei disturbi neurocognitivi più anticamente descritti che, nel corso dei secoli, ha assunto una rilevanza crescente all'interno della comunità scientifica. Le prime testimonianze di stati mentali alterati riconducibili a questa sindrome risalgono all'epoca dell'Antica Grecia, dove si distinguevano due principali manifestazioni: una forma iperattiva, definita *phrenitis* (frenesia), ed una forma ipoattiva, detta *lethargus* (letargia), entrambe associate a condizioni febbrili o a gravi malattie fisiche (Francis, 1992). Il termine *phrenitis*, che letteralmente significa “infiammazione della mente”, veniva usato per differenziare tali condizioni da forme di follia convenzionale, pur senza una comprensione causale sistematica. Contrariamente a quanto spesso riportato, fu Celio Aureliano – e non Ippocrate – a utilizzare per primo questo termine (Frederiks, 2000). Tuttavia, è con Aulo Cornelio Celso, nel I secolo d.C., che si ha l'introduzione formale del termine *delirium*, impiegato per descrivere un'alterazione mentale transitoria associata a febbre o traumi cranici (Adamis et al., 2007). Celso fu il primo a distinguerlo clinicamente da altre condizioni psichiatriche come la mania, la depressione e l'isteria.

La sistematizzazione moderna del delirium come sindrome medica ben definita avvenne però solo in epoca recente. È stato infatti soltanto con la pubblicazione del DSM-III (1980) da parte dell'*American Psychiatric Association* che furono introdotti criteri diagnostici rigorosi e condivisi, i quali hanno permesso di inquadrare il delirium all'interno dei principali sistemi classificatori internazionali, come il *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) e l'*International Classification of Diseases* (ICD). Questo lungo percorso storico testimonia la complessità clinica del delirium e l'evoluzione della sua interpretazione, da semplice descrizione sintomatica a sindrome neuropsichiatrica riconosciuta e studiata scientificamente (American Psychiatric Association, 1980; American Psychiatric Association, 2022; World Health Organization, 2019). Nonostante tali progressi, il delirium rappresenta tutt'oggi una sfida clinica significativa, sia per la variabilità dell'espressione clinica, sia per la complessa eziologia, che spesso rendono la diagnosi particolarmente difficile. Secondo la letteratura,

infatti, questa condizione risulta spesso sottodiagnosticata, con un conseguente ritardo nell'intervento terapeutico (Gibb et al., 2020).

Il delirium è attualmente considerato come una sindrome transitoria e potenzialmente reversibile, caratterizzata da un'alterazione acuta delle funzioni cognitive e cerebrali. I fattori scatenanti e le cause sottostanti possono essere molteplici, ma condividono uno stesso profilo sintomatologico, che varia in intensità e tipologia di sintomi manifestati. Nonostante tale variabilità nell'espressione fenotipica, uno degli elementi diagnostici centrali rimane sicuramente la compromissione dell'attenzione e della consapevolezza, accompagnate da un'alterazione dello stato cognitivo di base, non attribuibili a patologie neurocognitive preesistenti (American Psychiatric Association, 2013). Storicamente il delirium è stato classificato come “un problema dello stato mentale”, nello specifico dell'arousal (stato di vigilanza), caratterizzato da diversi gradi di obnubilamento. Oggi viene invece riconosciuto come un vero e proprio disturbo delle funzioni cognitive (Inouye et al., 2014).

Nel prossimo paragrafo verranno approfonditi la diffusione e l'impatto epidemiologico che tale condizione ha, soprattutto nel contesto ospedaliero.

## *1.2 Epidemiologia*

Una review condotta da Gibb e colleghi (2020) ha analizzato l'incidenza e la prevalenza del delirium tra i pazienti ospedalizzati, evidenziando una sorprendente stabilità dei tassi riportati dalla letteratura nel corso quattro decenni (1980-2019). Nonostante i progressi generali dei sistemi sanitari e l'attenzione crescente verso il delirium, l'incidenza di questa condizione rimane elevata. Secondo le stime, circa il 23% dei pazienti ospedalizzati sviluppa delirium (IC 95%: 19–26%; prevalenza complessiva). Sebbene i tassi varino a seconda dei criteri diagnostici adottati, la loro stabilità nel tempo classifica il delirium come una vera e propria emergenza sanitaria (Gibb et al., 2020).

La letteratura disponibile sul tema evidenzia, comunque, una grande variabilità rispetto ai dati disponibili sull'incidenza del delirium, la quale può dipendere da diversi fattori, primo fra tutti la difficoltà di riconoscerne le manifestazioni in contesti clinici dinamici.

Oltre a questo, anche la scelta dei criteri diagnostici può influenzare le stime: per esempio, le diagnosi basate sul DSM-IV sono più frequenti rispetto a quelle effettuate con il DSM-5 (Gibb et al., 2020). L'incidenza del delirium presenta notevoli variazioni anche in base al setting assistenziale e alle caratteristiche della popolazione ospedaliera, come evidenziato nella Tabella 1. Nei reparti di medicina generale, l'incidenza si attesta tra l'11% e il 14%, mentre raggiunge valori significativamente più elevati in contesti ad alta complessità. Infatti, i tassi maggiori si osservano nelle unità di terapia intensiva (UTI), dove si registra un'incidenza che varia dal 19% all'82%, e in quelle di cure palliative, con un'incidenza del 47%. Questi valori riflettono sia la gravità delle condizioni cliniche che l'elevata esposizione a fattori di rischio caratteristici di tali ambienti (Hshieh et al., 2018). Nel contesto chirurgico, l'incidenza del delirium post-operatorio oscilla tra l'11% e il 50% (11 – 46% per la chirurgia cardiaca e 13 – 50% per quella non-cardiaca), con valori che tendono ad aumentare in relazione alla complessità dell'intervento e all'età del paziente. Particolarmente rilevante è l'incidenza del 56% osservata nei pazienti con demenza, i quali sono intrinsecamente più vulnerabili allo sviluppo di fluttuazioni cognitive acute, incluso il delirium. È importante sottolineare, però, che tali dati sono probabilmente sottostimati, in quanto numerosi studi escludono proprio i pazienti con compromissione cognitiva o demenza preesistente (Hshieh et al., 2018).

Nella popolazione generale non ospedalizzata, invece, la prevalenza del delirium risulta relativamente bassa (1 – 2%), probabilmente perché l'esordio acuto di questa condizione porta tipicamente i pazienti a rivolgersi ai reparti di emergenza. Infatti, all'arrivo in pronto soccorso il delirium è presente nell'8 – 17% dei pazienti anziani e fino al 40% dei residenti in case di cura (Hshieh et al., 2018).

<b>Table 1 Incidence of delirium and associated outcomes, by population</b>			
	<b>Prevalence (%)<sup>a</sup></b>	<b>Incidence (%)<sup>a</sup></b>	<b>Outcomes (Adjusted RR<sup>b</sup>)</b>
<b>Surgical</b>			
Cardiac	—	11–46	Cognitive dysfunction 1.7; functional decline 1.9
Non-cardiac	—	13–50	Functional decline 2.1; cognitive dysfunction 1.6
Orthopaedic	17	12–51	Dementia or cognitive dysfunction 6.4–41.2; admission to institution 5.6
<b>Medical</b>			
General medical	18–35	11–14	Mortality 1.5–1.6; functional decline 1.5
Old age medicine	25	20–29	Falls 1.3; mortality 1.9; admission to institution 2.5
Intensive care	7–50	19–82	Mortality 1.4–13.0; longer length of stay 1.4–2.1; extended mechanical ventilation 8.6
Stroke	—	10–27	Mortality 2.0; any of increased length of stay, functional impairment, or death 2.1
Dementia	18	56	Cognitive decline 1.6–3.1; admission to an institution 9.3; mortality 5.4
Palliative care, cancer	—	47	—
Nursing home or postacute care	14	20–22	Mortality 4.9
Emergency department	8–17	—	Mortality 1.7

**TABELLA 1.** *Incidenza, prevalenza ed outcome associati al delirium (tratta da Hshieh et al., 2018).*

Analizzando i dati complessivi, emerge che circa 1 paziente su 4 sviluppa una qualche forma di delirium durante il ricovero ospedaliero, con un'incidenza particolarmente elevata tra gli anziani (Gibb et al., 2020). Questa popolazione risulta infatti particolarmente vulnerabile, a causa della fragilità intrinseca legata all'età avanzata, alla presenza di comorbidità e alla polifarmacoterapia (Gibb et al., 2020). Proprio in virtù di questa maggiore vulnerabilità, gli anziani rappresentano anche il gruppo più frequentemente indagato in letteratura, come evidenziato nella review sopra menzionata, in cui l'età media dei partecipanti varia tra i 66 e gli 87 anni (Gibb et al., 2020). In generale, la prevalenza complessiva del delirium nei pazienti anziani ospedalizzati si attesta intorno al 23,6%, valore significativamente più elevato rispetto a quanto osservato negli anziani ambulatoriali, dove la prevalenza varia tra il 2% e il 3,6% (Wu et al., 2025).

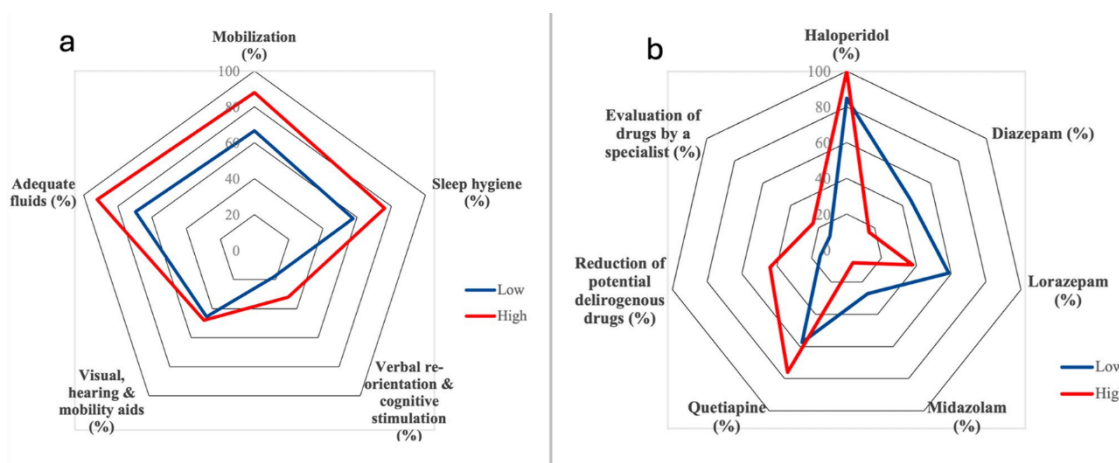
Questa differenza riflette il fatto che condizioni mediche più gravi, che richiedono il ricovero in ospedale, aumentano il rischio di sviluppare il delirium. Tra le cause più rilevanti vi è il ricovero per patologie cardiovascolari, che si associa a una maggiore incidenza di delirium a causa di riduzioni del flusso sanguigno cerebrale e ipossia lieve, che favoriscono neuroinfiammazione e alterazioni della funzione colinergica (Wu et al., 2025). Tra i fattori di rischio specifici individuati negli anziani ospedalizzati spiccano la fragilità, che riduce la capacità funzionale e la resilienza ai fattori stressanti, e una storia pregressa di cadute, indicativa di un declino fisico e cognitivo e potenziale causa di traumi che possono accelerare l'insorgenza del delirium. Infine, al contrario, un livello più elevato di istruzione sembra svolgere un ruolo protettivo, probabilmente grazie ad una maggiore riserva cognitiva che contrasta l'impatto dello stress e dell'invecchiamento cerebrale (Wu et al., 2025).

Tra i numerosi studi condotti sulla popolazione anziana, quello di Ornago e colleghi (2024) si distingue per aver focalizzato l'attenzione sul contesto italiano. Si stima che circa il 10% dei pazienti ospedalizzati presenti delirium, incidenza che aumenta ancora di più in coloro che hanno superato i 65 anni. In questa fascia, i pazienti maggiormente a rischio sono quelli con patologie acute o con riacutizzazioni di malattie croniche (Ornago et al., 2024). Un dato particolarmente significativo riguarda la prevalenza nei reparti con differenti livelli di alfabetizzazione sul delirium (*delirium health literacy*, HL). Nei reparti ad alta alfabetizzazione (HL) la prevalenza registrata era del 12,3% al mattino e del 13,4% la sera, mentre nei reparti a bassa alfabetizzazione (LL) rispettivamente del 7,4% e 7,7%. L'alfabetizzazione corrisponde al livello di consapevolezza, competenza e capacità del personale sanitario nel riconoscere, gestire e prevenire il delirium (Ornago et al., 2024). Essa si basa su due criteri:

- 1) L'utilizzo di strumenti diagnostici validati (come CAM e 4AT)
- 2) La presenza di protocolli strutturati per la gestione del delirium

La mancanza di uno o entrambi questi criteri determina una bassa alfabetizzazione. Il fatto che nei reparti HL la prevalenza sia quasi doppia rispetto ai LL evidenzia come un'adeguata formazione consenta un riconoscimento più rapido ed efficace del disturbo. Questa evidenza sottolinea il ruolo cruciale della formazione continua e della prevenzione. In questo contesto, accanto alle terapie farmacologiche, assume particolare

rilevanza l'adozione di approcci non farmacologici e la promozione di un ambiente assistenziale adeguato.

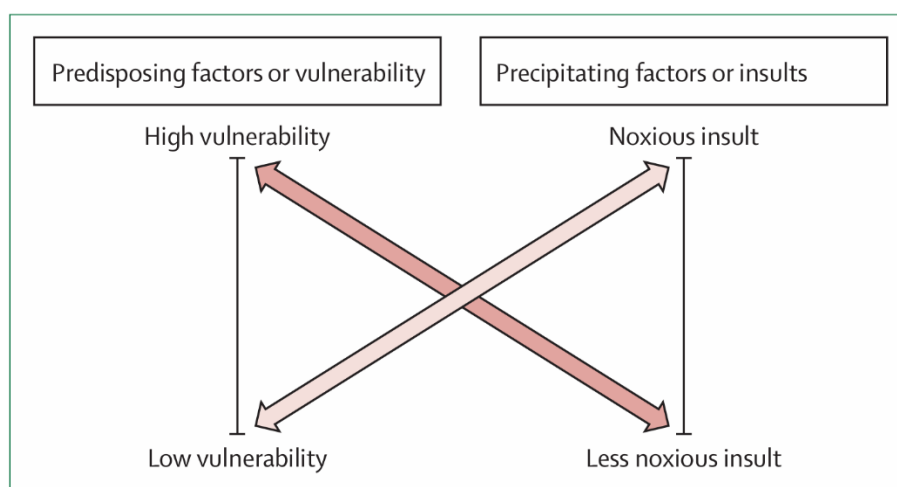


**FIGURA 1.** Approcci non farmacologici e farmacologici più comunemente adottati in base ai livelli di alfabetizzazione sul delirium (tratto da Ornago et al, 2024).

Infatti, i grafici radar tratti dallo studio di Ornago e colleghi (2024) evidenziano chiaramente come nei reparti HL si faccia maggior uso di strategie non farmacologiche, quali mobilitazione precoce, igiene del sonno, corretta idratazione e stimolazione cognitiva. Anche l'approccio farmacologico nei reparti HL risulta più mirato: si privilegia l'uso dell'Aloperidolo (considerato il *gold standard*), si evitano benzodiazepine ed altri farmaci potenzialmente delirogeni e si promuove una valutazione specialistica periodica. Quanto emerso finora evidenzia come il delirium rimanga una condizione ancora ampiamente diffusa e, sotto certi aspetti, poco conosciuta. Nonostante ciò – come sostenuto da Ornago e colleghi (2024) – esiste un ampio margine di miglioramento nella gestione di questo disturbo: per affrontare efficacemente questa sfida, è necessario implementare strategie multifattoriali che inizino dall'inserimento della formazione specifica sul delirium nei curricula universitari, garantendo così una preparazione adeguata degli operatori sanitari. A queste si devono aggiungere campagne di sensibilizzazione capillari, programmi di aggiornamento professionale continui ed una collaborazione interdisciplinare, tutti elementi essenziali per potenziare le capacità di riconoscimento, prevenzione e gestione del delirium (Ornago et al., 2024).

### 1.3 Eziogenesi e fattori di rischio

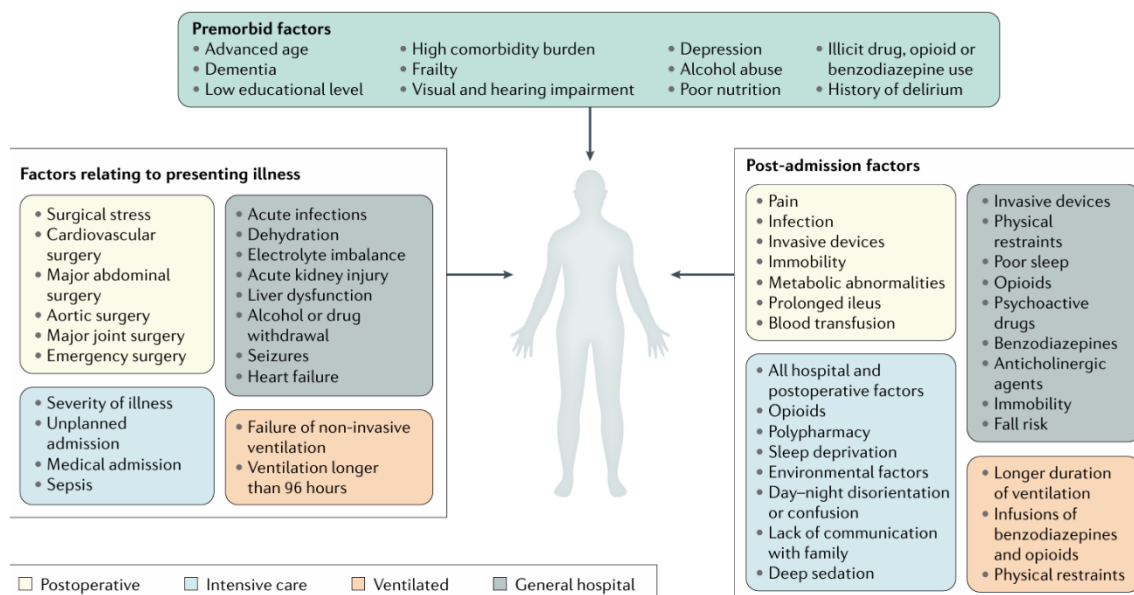
Il delirium è una condizione clinica acuta la cui insorgenza è generalmente determinata da una combinazione di fattori, piuttosto che da una singola causa. La sua eziologia è pertanto multifattoriale, soprattutto nella popolazione anziana, dove la vulnerabilità intrinseca favorisce l'instaurarsi di complessi intrecci tra fattori di rischio (Bellelli et al., 2021). Il concetto di *soglia di deliriogenesi* chiarisce questo fenomeno: è l'interazione tra la vulnerabilità individuale e la gravità del fattore scatenante a determinare l'insorgenza del delirium (Iglesider et al., 2022). Nei soggetti giovani e sani, l'evento precipitante deve essere più intenso o multiplo per innescare il disturbo, mentre negli anziani anche stimoli di modesta entità – come un cambiamento ambientale o un esame clinico invasivo – possono risultare sufficienti (Iglesider et al., 2022; Inouye et al., 2014). Di fatto, quindi, il delirium può essere visto come una risposta disfunzionale ad uno stressor acuto, che si verifica su un terreno di vulnerabilità preesistente (Wilson et al., 2020).



**FIGURA 2.** Modello multifattoriale del delirium nell'anziano (tratta da Inouye et al., 2014). L'insorgenza del delirium dipende da un'interazione complessa tra la vulnerabilità di base del paziente al momento del ricovero (fattori predisponenti) ed i fattori precipitanti o gli insulti che si verificano durante la degenza ospedaliera.

Secondo Wilson e colleghi (2020), i fattori di rischio per il delirium possono essere distinti in due categorie principali: *predisponenti* e *precipitanti*. I primi comprendono caratteristiche cliniche e personali del paziente che ne aumentano la vulnerabilità, come età avanzata, compromissione cognitiva (es. demenza), fragilità, comorbidità (malattie

cardiovascolari, renali), disturbi psichiatrici, abuso di alcol, malnutrizione e deficit sensoriali (vista, udito). I secondi – che scatenano l’esordio – includono condizioni acute o la riesacerbazione di patologie croniche come sepsi, ictus, insufficienza epatica, traumi, interventi chirurgici, disidratazione, stress psicologico, alterazioni farmacologiche e cambiamenti ambientali. La figura proposta da Wilson e colleghi (2020) – di seguito – sintetizza graficamente questi elementi: nella parte superiore sono elencati quelli *premorbo*, ovvero le caratteristiche preesistenti del paziente che ne aumentano la vulnerabilità. Tali fattori determinano una condizione di aumentata suscettibilità che, in caso di eventi stressanti o acuti, può comportare l’esordio del delirium. Al centro della figura, sulla parte sinistra, troviamo i fattori *precipitanti* che si possono manifestare durante il ricovero e che sono legati alla malattia attuale, come infezioni acute, gravità della patologia, operazioni chirurgiche, disidratazione, ventilazione prolungata, sepsi. A destra, invece, sono rappresentati quei fattori che si possono manifestare in seguito all’ingresso in ospedale – e che hanno a che fare con l’ospedalizzazione stessa – come dolore, infezioni, squilibri metabolici, dispositivi invasivi, polifarmacoterapia, immobilità. La legenda cromatica evidenzia inoltre come ogni contesto clinico – dalla terapia intensiva alla degenza generale – presenti un profilo di rischio specifico, caratterizzato dalla presenza di alcuni fattori piuttosto che altri.



**FIGURA 3.** Fattori di rischio per il delirium: caratteristiche premorbose del paziente (predisponenti) e fattori precipitanti legati alla malattia o al ricovero ospedaliero (tratto da Wilson et al, 2020).

Tra i fattori di rischio più incisivi vi è la polifarmacoterapia, particolarmente diffusa nella popolazione anziana, spesso affetta da molteplici patologie contemporaneamente (Inouye et al., 2014; Wilson et al., 2020). L'assunzione simultanea di cinque o più farmaci è di per sé un elemento di rischio, che viene amplificato dalle modificazioni fisiologiche legate all'invecchiamento, come ridotta funzionalità epatica e renale, diminuzione della massa magra e dell'acqua corporea, aumento della percentuale di grasso, riduzione dell'albumina plasmatica (Iglseider et al., 2022). Alcuni farmaci ad azione sul sistema nervoso centrale – come antidepressivi, antipsicotici e antiepilettici – possono indurre ritenzione idrica e conseguente iponatriemia, mentre i farmaci antidiabetici possono causare ipoglicemia, entrambe condizioni associate al delirium (Iglseider et al., 2022). Non sorprende, dunque, che la polifarmacoterapia sia stata identificata come fattore implicato nello sviluppo del delirium in una percentuale di casi compresa tra il 12% e il 39% (Alagiakrishnan & Wiens, 2004).

A livello fisiopatologico, il delirium può essere interpretato come una disfunzione acuta delle funzioni cognitive, determinata da una rete complessa di meccanismi neurochimici e neurobiologici interagenti con i fattori predisponenti e precipitanti. Tra le ipotesi più condivise vi è quella del *fallimento nell'integrazione dei sistemi*, secondo cui il delirium risulta da disfunzionali interazioni tra le componenti fisiopatologiche coinvolte (Iglseider et al., 2022). Una disfunzione a qualsiasi livello del funzionamento cerebrale – neurotrasmettitori, metabolismo, flusso ematico, reti neurali – può contribuire all'esordio del disturbo (Inouye et al., 2014; Wilson et al., 2020). Particolare rilevanza è attribuita all'alterazione della neurotrasmissione, in particolare alla riduzione dell'acetilcolina e all'aumento della dopamina, spesso legate agli effetti collaterali di farmaci anticolinergici e dopaminergici. Altri meccanismi includono squilibri elettrolitici, ipossia, disfunzioni glucidiche e l'ipercortisolemia (Inouye et al., 2014). Un ruolo centrale è inoltre svolto dall'infiammazione sistemica, come quella che si verifica in caso di sepsi, traumi o interventi chirurgici che possono generare una risposta infiammatoria generalizzata. In casi come questi, le citochine infiammatorie attraversano la barriera emato-encefalica, attivando la microglia e inducendo uno stato di neuroinfiammazione con possibile danno neuronale. Questo processo può alterare il flusso sanguigno cerebrale, attivare l'apoptosi cellulare e modificare la produzione e il rilascio dei neurotrasmettitori, contribuendo alla disfunzione cognitiva osservabile (Hughes et al., 2012).

Infine, un elemento che aumenta ulteriormente la problematicità del quadro è la possibilità che il delirium costituisca un segno atipico di una patologia acuta sottostante, come ad esempio l'infarto miocardico. Di conseguenza, anche un cambiamento comportamentale minimo o apparentemente insignificante deve essere attentamente valutato e monitorato (Uguz et al., 2010).

Alla luce di questa complessità, risulta evidente che un intervento mirato su un singolo fattore non è sufficiente per affrontare il delirium in modo efficace. È necessario un approccio integrato, multicomponenziale e multidisciplinare che comprenda sia la prevenzione sia la gestione terapeutica. In quest'ottica i *modelli predittivi* possono rappresentare uno strumento utile per identificare precocemente i pazienti ad alto rischio, sui quali concentrare le strategie proattive. Tali modelli sono strumenti statistici o matematici che stimano la probabilità che un evento si verifichi in futuro, sulla base di variabili conosciute (Inouye et al., 1993; Newman et al., 2015). Permettono, inoltre, di selezionare i pazienti che necessitano di monitoraggio intensivo e di individuare i fattori modificabili su cui intervenire. La stratificazione del rischio risulta vantaggiosa sia per i clinici, che possono ottimizzare la gestione sanitaria, sia per i pazienti ed i caregiver, cui viene offerta una maggiore comprensione del decorso clinico e della prognosi (Inouye & Charpentier, 1996).

#### *1.4 Manifestazioni cliniche*

I sintomi del delirium si sviluppano in modo rapido: l'esordio è spesso improvviso oppure emerge nell'arco di poche ore o giorni. I principali segni iniziali comprendono uno stato confusionale acuto, un rapido declino dell'attenzione, della memoria e delle funzioni cognitive generali, un'alterazione del ciclo sonno-veglia e cambiamenti comportamentali acuti (Kirpınar, 2018).

Krahne e colleghi (2006) descrivono l'esistenza di una fase prodromica che può precedere l'onset del delirium vero e proprio di 1–3 giorni. Durante questa fase i pazienti possono apparire irritabili, agitati, distratti, ansiosi, affaticati o eccessivamente assonnati. In aggiunta, possono riferire ipersensibilità a stimoli luminosi o uditivi intensi.

Questi sintomi – che non per forza evolvono nella forma conclamata – richiedono attenzione clinica, poiché un riconoscimento precoce della fase prodromica può rivelarsi fondamentale per la prevenzione e la corretta gestione del delirium stesso, qualora si manifesti (Krahne et al., 2006). Una delle caratteristiche fondamentali di questa condizione, dal punto di vista sintomatologico, è l'andamento fluttuante dei segni e dei sintomi. I pazienti possono alternare momenti di lucidità a fasi di marcata confusione, agitazione o sonnolenza. Sebbene si osservi frequentemente un peggioramento notturno delle manifestazioni, la variabilità è notevole e contribuisce alla difficoltà di gestione del quadro clinico (Kirpinar, 2018).

#### *1.4.1 Segni e sintomi*

In uno studio comparativo su pazienti anziani ospedalizzati, Gottlieb e colleghi hanno evidenziato che nel gruppo con delirium si verificava una co-occorrenza del 100% dei seguenti sintomi: alterazione della coscienza, disorientamento, compromissione della memoria, decorso fluttuante e insorgenza acuta (Gottlieb et al., 1991).

La manifestazione fenotipica del delirium risulta eterogenea, in quanto la gravità e la tipologia dei sintomi clinici variano in funzione delle condizioni pre-morbide del paziente, della riserva cognitiva e del grado di vulnerabilità fisica e cerebrale (Kirpinar, 2018).

Ciononostante, è possibile identificare e delineare un nucleo sintomatologico ricorrente:

- *Alterazione della coscienza*: ove per coscienza si intende la capacità di essere consapevoli e responsivi agli stimoli interni ed esterni. Per essere considerata cosciente, una persona deve avere un adeguato livello di attivazione (*arousal*) e deve essere in grado di rispondere in modo verbale e comportamentale agli stimoli ricevuti. Secondo quanto indicato nel DSM-5, il delirium comporta alterazioni dello stato di coscienza, in cui il livello di arousal è ridotto, ma non completamente assente, come avviene invece in condizioni come il coma o lo stato vegetativo (American Psychiatric Association, 2013).

- *Compromissione dell'attenzione*: la difficoltà nel dirigere, focalizzare e mantenere l'attenzione rappresenta un criterio diagnostico centrale. I pazienti spesso necessitano che le richieste vengano loro ripetute, a causa dell'incapacità di mantenere il focus sull'elaborazione degli stimoli.
- *Disorganizzazione del pensiero e del linguaggio*: nei pazienti più compromessi si osservano difficoltà nella chiarezza, nella coerenza e nella velocità del pensiero e del linguaggio. Non solo faticano a comprendere ciò che viene loro comunicato, ma anche a fornire risposte adeguate. L'associazione tra i pensieri può venire meno, e in alcuni casi si manifesta anche afasia.
- *Disturbi della memoria*: prevalentemente a breve termine. A differenza delle patologie neurodegenerative in cui il deficit di memoria è strutturato e a lungo termine, nel delirium tali disturbi sono temporanei e legati più alla compromissione dell'attenzione e della codifica delle informazioni.
- *Alterazioni del ciclo sonno-veglia*: inserite anche queste nei sintomi core del delirium, sono espressione dell'alterazione del ritmo circadiano. Tipicamente, i pazienti manifestano sonnolenza diurna e iperattività notturna.
- *Disturbi percettivi*: secondo quanto riportato da Cole (2002), in almeno il 40% dei casi di delirium si riscontrano anche allucinazioni, deliri e distorsioni percettive.
- *Alterazioni emotive*: si manifestano repentini cambiamenti nell'umore, che possono includere irritabilità, apatia ed euforia, e potenzialmente anche alterazioni del comportamento e della personalità.
- *Anomalie dell'attività psicomotoria*: a seconda della forma clinica del delirium – di cui più avanti – i pazienti appaiono agitati ed iperattivi oppure, viceversa, rallentati ed ipoattivi.

Infine, il delirium comporta anche una compromissione delle funzioni cognitive superiori, che si manifestano con difficoltà di pianificazione, disorganizzazione nelle sequenze motorie, alterazioni delle abilità visuo-spaziali e di scrittura. Nei pazienti anziani, sono più frequenti manifestazioni somatiche come incontinenza urinaria, disturbi dell'andatura, tremori ed alterazioni del linguaggio, mentre i sintomi sensoriali risultano meno comuni rispetto ai pazienti più giovani (Lipowski, 1980).

#### 1.4.2 *Forme cliniche*

Basandosi sul livello di arousal e sulle funzioni psicomotorie è possibile distinguere tre principali forme di delirium. L'andamento clinico e la prognosi variano notevolmente in base alla fisiopatologia e all'eziologia sottostante (Fong et al., 2009).

Il *delirium iperattivo*, o *iperkinetico*, si manifesta con un aumento dell'attività psicomotoria, ipervigilanza, agitazione, irritabilità ed eventuali manifestazioni psicotiche. Sono frequenti comportamenti come il tentativo di rimuovere cateteri o flebo, urlare, agitarsi nel letto o girovagare per l'ambiente (Rudberg et al., 1997; Rummans et al., 1995). Questa forma di delirium è facilmente riconoscibile, principalmente grazie alla chiarezza delle manifestazioni comportamentali, ed è frequentemente associata a reazioni avverse a farmaci ad alto carico anticolinergico, intossicazioni da sostanze o sindrome da astinenza alcolica (Inouye et al., 2014; Kirpinar, 2018). Sebbene sia la forma più facilmente identificabile tramite gli strumenti di valutazione disponibili, a causa della sua intensità, viene spesso erroneamente considerata la più grave e pericolosa (Inouye et al., 2014). Tuttavia, contrariamente a quanto si potrebbe pensare, è associata a degenze più brevi e ad una prognosi migliore rispetto alle altre varianti di delirium (Kirpinar, 2018).

La *variante ipoattiva* o *ipocinetica*, al contrario, è spesso sottodiagnosticata, essendo facilmente confondibile con la depressione o la demenza (Spronk et al., 2009). I pazienti manifestano apatia, letargia, rallentamento motorio, sonnolenza e confusione (Martins & Fernandes, 2012). Il delirium ipoattivo è prevalente negli anziani (65%) ed è associato ad eziologie severe come infezioni, ipossia, ipotermia, iperglicemia, insufficienza d'organo, squilibri elettrolitici e disfunzioni tiroidee (Kirpinar, 2018). È correlato a tempi di degenza più lunghi e a prognosi più negative (Martins & Fernandes, 2012).

Infine, la *forma mista di delirium* si caratterizza per la presenza alternata di sintomi sia iperattivi che ipoattivi (Martins & Fernandes, 2012). I pazienti manifestano fluttuazioni marcate dell'attività psicomotoria, dell'arousal e delle funzioni cognitive. Tipicamente si osservano episodi di sonnolenza, apatia ed inerzia durante il giorno, accompagnati da agitazione, aumento dell'attività psicomotoria e comportamenti aggressivi durante la notte (Kirpinar, 2018). Secondo alcuni studi, i pazienti con delirium di tipo misto risultano

i più vulnerabili a sviluppare complicanze gravi e presentano un rischio più elevato di mortalità (Stagno et al., 2004).

### *1.5 Diagnosi*

La diagnosi di delirium risulta particolarmente complessa, poiché può assumere caratteristiche subdole difficili da riconoscere anche per i professionisti più esperti, soprattutto nelle forme ipocinetiche e subcliniche (Leonard et al., 2014). Come già evidenziato, il quadro clinico è caratterizzato da fluttuazioni dello stato di coscienza e dell'attenzione, spesso associate ad alterazioni significative delle funzioni cognitive. Tuttavia, non esistono – ad oggi – dei test univoci, né specifici esami di laboratorio, che possano garantire una diagnosi certa. Per questi motivi, la valutazione è principalmente clinica e si basa sull'osservazione diretta del paziente, sulla raccolta della storia medica e psicologica – sia recente che remota – e su un accurato esame fisico e cognitivo. Questo permette al clinico di riconoscere le fluttuazioni del paziente rispetto alla sua condizione di baseline e di discriminare il delirium rispetto ad altre condizioni cliniche confondenti. (Kirpinar, 2018). Tuttavia, nonostante l'importanza di una valutazione clinica attenta, un'indagine interessante condotta nel Regno Unito ha evidenziato come la formazione rispetto alla diagnosi e alla gestione del delirium sia spesso carente tra i medici in formazione, sebbene vi sia una buona consapevolezza in merito alla sua diffusione (Martins & Fernandes, 2012). Questo dato sottolinea la necessità di potenziare e consolidare la preparazione pratica dei professionisti sanitari, al fine di garantire un intervento più tempestivo ed accurato.

In generale, l'inquadramento è essenzialmente di natura clinica e si fonda su un'osservazione sistematica e accurata delle manifestazioni sintomatologiche, spesso condotta al letto del paziente. Il sospetto di delirium dovrebbe essere particolarmente elevato nei pazienti anziani che manifestano un'alterazione acuta o subacuta dello stato cognitivo, comportamentale o funzionale, ancor di più se in presenza di una diagnosi preesistente di demenza. Il processo diagnostico, come già accennato, richiede un'anamnesi approfondita, un esame obiettivo completo ed una valutazione dello stato mentale (Kirpinar, 2018). L'anamnesi deve mirare a confermare la presenza di un

cambiamento recente e improvviso rispetto al livello cognitivo abituale del paziente. È di fondamentale importanza ricostruire con precisione il decorso temporale delle alterazioni dello stato mentale, investigando contestualmente la presenza di patologie intercorrenti, l'uso attuale e recente di farmaci – e loro dosaggio – ed eventuali sindromi da sospensione (in particolare da alcol o benzodiazepine), nonché modificazioni ambientali rilevanti. Data la frequente compromissione delle capacità comunicative nei pazienti con delirium, il confronto con caregiver, familiari e personale sanitario risulta imprescindibile. In particolare, la consultazione delle cartelle cliniche può fornire informazioni di rilievo, quali episodi di disorientamento notturno, alterazioni comportamentali non spiegabili altrimenti e disturbi della percezione (Kirpinar, 2018).

### *1.5.1 Criteri diagnostici*

Per quanto riguarda i criteri diagnostici, passiamo ora ad analizzare quanto riportato dai due principali manuali di riferimento, ovvero l'*International Classification of Diseases* (ICD) ed il *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM).

Secondo la classificazione proposta dalla versione più recente dell'ICD (ICD-11) il delirium viene definito come un disturbo dell'attenzione, dell'orientamento e della consapevolezza, che si sviluppa nell'arco di un breve periodo di tempo, generalmente poche ore o giorni. Clinicamente si manifesta con una confusione significativa e/o una compromissione globale delle funzioni neurocognitive, con sintomi di carattere transitorio che fluttuano nel tempo, anche sulla base dell'eziologia. L'esordio rappresenta un cambiamento acuto rispetto ad una condizione di base, aspetto caratteristico e fondamentale per la diagnosi (World Health Organization, 2019).

Secondo la World Health Organization (2019), dal punto di vista eziopatogenetico il delirium può essere causato da:

- *Effetti fisiologici diretti di una condizione medica* non classificata tra i disturbi mentali, comportamentali o neuroevolutivi
- *Effetti fisiologici diretti di una sostanza o di un farmaco*, inclusi i casi di astinenza
- *Una combinazione di fattori multipli*
- *Cause ignote*

È importante considerare che il delirium non può e non deve essere meglio spiegato da un disturbo neurocognitivo preesistente o in evoluzione, come ad esempio il disturbo amnestico, quello neurocognitivo lieve o la demenza. Analogamente, vanno escluse altre condizioni psichiatriche come la schizofrenia, i disturbi dell'umore, il disturbo da stress post-traumatico o i disturbi dissociativi (World Health Organization, 2019). Inoltre, sebbene il delirium possa svilupparsi come complicanza di stati di intossicazione o astinenza, non deve essere attribuito a quadri tipici di intossicazione o astinenza da sostanze già noti. Da un punto di vista clinico, si caratterizza per un deficit globale delle funzioni cognitive, che coinvolge simultaneamente molteplici domini. A queste manifestazioni si aggiungono alterazioni percettive ed emotivo-affettive, accompagnate frequentemente da sintomi comportamentali quali agitazione, irrequietezza ed impulsività. Un altro elemento clinico rilevante – che verrà approfondito nel prossimo capitolo – è il disturbo del ciclo sonno-veglia, che può manifestarsi attraverso una riduzione della vigilanza ad insorgenza acuta o attraverso l'inversione completa del ritmo sonno-veglia stesso. La presenza di un disturbo cognitivo preesistente, come la demenza, aumenta la vulnerabilità e può rendere la prognosi molto più complessa (World Health Organization, 2019). Per quel che riguarda il labile confine con la normalità, l'ICD-11 specifica che, sebbene l'invecchiamento fisiologico sia associato a un certo grado di variazioni cognitive, il delirium si distingue nettamente per:

1. *Rapidità dell'insorgenza dei sintomi*
2. *Presenza di confusione significativa e/o una compromissione globale delle funzioni cognitive*
3. *Natura transitoria e fluttuante del quadro clinico*

Dopo aver analizzato i criteri dell'ICD-11, di seguito vengono presi in considerazione anche quelli dell'altro manuale diagnostico di riferimento, il DSM-5-TR (American Psychiatric Association, 2022), che sono strutturati come segue:

- A. *Disturbo della coscienza*: riduzione della capacità di percepire l'ambiente circostante, con difficoltà nel focalizzare, mantenere o spostare l'attenzione.
- B. *Cambiamento nelle funzioni cognitive o sviluppo di un disturbo percettivo*, non meglio spiegabili da una demenza preesistente, già accertata o in evoluzione.

C. *Insorgenza rapida*: il disturbo si è sviluppato in un breve periodo di tempo (solitamente da ore a giorni) e fluttua nel corso della giornata.

D. Quando il delirium è dovuto a una condizione medica generale vi è evidenza clinica delle conseguenze fisiologiche di tale condizione.

Quando il delirium è dovuto a intossicazione da sostanze, vi è evidenza, dalla storia clinica, dall'esame fisico o dai risultati di laboratorio, di uno dei seguenti:

1. I sintomi nei criteri A e B si sviluppano durante l'intossicazione da sostanze.
2. L'uso di farmaci è causalmente legato al disturbo.

Quando il delirium è dovuto a astinenza da sostanze, vi è evidenza che i sintomi nei criteri A e B si sono sviluppati durante o subito dopo la sindrome da astinenza.

Quando il delirium è dovuto a eziologie multiple, vi è evidenza che il delirium ha più di una eziologia (ad esempio, la combinazione tra condizioni mediche, intossicazione da sostanze, effetti collaterali di farmaci)

E. Delirium non altrimenti specificato – Questa categoria dovrebbe essere utilizzata per diagnosticare un delirium che non soddisfa i criteri per nessuno dei tipi sopra descritti.

Infine, può essere ulteriormente classificato sulla base della forma clinica con cui si manifesta (*iperattivo, ipoattivo o misto*) e della durata (*acuto o persistente*).

Come già sottolineato nel paragrafo sull'incidenza, nonostante i criteri diagnostici ben definiti, il delirium rimane frequentemente sottodiagnosticato. La diagnosi di delirium risulta spesso così sfumata che tra un terzo e i due terzi dei casi passano inosservati. Solo il 31% delle valutazioni, all'incirca, viene fatta correttamente, con tassi ancora più bassi negli anziani, nei pazienti pluripatologici e nelle forme ipocinetiche (Inouye et al., 2001; Siddiqi et al., 2006). Questa sottostima è dovuta sia alla complessità nel distinguere il delirium da altre condizioni neurocognitive o psichiatriche, sia alla carenza di valutazioni cognitive sistematiche durante il ricovero (Bianchi et al., 2024). Questi fattori rappresentano una sfida significativa per la pratica clinica e sottolineano l'importanza di una maggiore attenzione e formazione per migliorare la capacità diagnostica.

In sintesi, dunque, una corretta e completa diagnosi di delirium si basa su una valutazione accurata, che richiede un'osservazione continua dei cambiamenti cognitivi e

comportamentali del paziente, una conoscenza approfondita della sua storia clinica e l'esclusione di altre possibili cause di alterazione mentale. La valutazione tempestiva è cruciale per la gestione efficace di tale condizione, poiché un intervento precoce e mirato può migliorare significativamente l'outcome del paziente e prevenire complicanze gravi.

### *1.5.2 Diagnosi differenziale*

Come evidenziato nel paragrafo precedente, la natura transitoria caratteristica dei sintomi del delirium lo rende particolarmente complesso da diagnosticare in modo univoco, ancor di più se si tratta di pazienti pluripatologici. Sebbene alcune delle manifestazioni tipiche siano evidenti (i.e. agitazione psicomotoria, aggressività), l'iter diagnostico viene reso più complicato dalla somiglianza di queste con i sintomi di altre condizioni neurocognitive e psichiatriche. Dunque, per assicurare la miglior gestione sanitaria possibile, la diagnosi differenziale è di fondamentale importanza. Nel prossimo paragrafo verranno esplorati – quindi – i principali disturbi che possono essere erroneamente confusi con il delirium, le caratteristiche che li differenziano e l'approccio diagnostico integrato che può contribuire ad una diagnosi accurata e tempestiva.

La somiglianza dei sintomi cognitivi, comportamentali ed emotivi tra il delirium e la demenza rappresenta una sfida clinica rilevante, soprattutto per quel che riguarda la popolazione anziana (Kirpinar, 2018). Sebbene entrambe queste condizioni presentino una compromissione delle funzioni cognitive, la loro eziologia, decorso e prognosi differiscono significativamente. Il delirium, infatti, si manifesta con un esordio acuto, un andamento fluttuante ed una durata generalmente transitoria; è spesso innescato da fattori scatenanti acuti, come infezioni, squilibri metabolici ed effetti collaterali di alcuni farmaci (MSD Manual, n.d.). Al contrario, la demenza è un disturbo cronico e progressivo, caratterizzato da un deterioramento lento, graduale ed irreversibile delle funzioni cognitive, che evolve nel tempo fino a compromettere l'autonomia del paziente. Il termine demenza è, in verità, un termine “ombrello” per definire un ampio gruppo di segni e sintomi che generalmente affliggono la memoria, ma anche le funzioni cognitive superiori e le abilità sociali. Non è, dunque, un unico e specifico disturbo, ma bensì un modo per indicare una co-occorrenza specifica di segni e sintomi che possono originare da svariate cause. Ai sintomi cognitivi più comuni, che includono perdita di memoria, difficoltà di

linguaggio, disorientamento ed alterazioni percettive, si associano anche sintomi emotivo-comportamentali come cambiamenti di personalità, depressione, agitazione, ostilità, comportamenti bizzarri e sospettosità. Tali sintomi tendono a mantenere una traiettoria stabile, seppur peggiorativa, a differenza delle fluttuazioni tipiche del delirium (Mayo Clinic, 2024; MSD Manual, n.d.).

Per facilitare la comprensione e chiarire le differenze diagnostiche tra queste due condizioni, di seguito viene proposta una tabella che riassume i principali punti chiave.

<b>CARATTERISTICA</b>	<b>DELIRIUM</b>	<b>DEMENZA</b>
<i>Esordio</i>	Acuto, spesso notturno	Insidioso
<i>Decorso</i>	Fluttuante, con intervalli di lucidità durante il giorno; peggiora di notte	Stabile nel corso della giornata
<i>Durata</i>	Da ore a settimane	Da mesi ad anni
<i>Consapevolezza</i>	Ridotta (alterazione dello stato di coscienza)	Preservata (stato di coscienza integro, anche se può mancare la consapevolezza dei propri deficit)
<i>Vigilanza</i>	Anormalmente bassa o elevata	Generalmente normale
<i>Attenzione</i>	Compromessa: distraibilità, difficoltà di selezione e mantenimento dell'attenzione, fluttuazioni durante il giorno	Relativamente intatta nelle fasi iniziali
<i>Orientamento</i>	Spesso alterato nel tempo; il paziente può confondere persone e luoghi	Spesso compromesso
<i>Memoria</i>	Compromissione della memoria immediata e recente	Compromissione della memoria recente e remota

<i>Pensiero</i>	Disorganizzato	Impoverito
<i>Percezione</i>	Illusioni e allucinazioni frequenti, soprattutto visive	Solitamente assenti
<i>Linguaggio</i>	Incoerente, esitante, lento o rapido	Difficoltà nella ricerca delle parole
<i>Ciclo sonno-veglia</i>	Sempre alterato	Sonno frammentato
<i>Malattia fisica o tossicità indotta da farmaci</i>	Presente una o entrambe le condizioni (causa comune del delirio)	Generalmente assente; nella malattia di Alzheimer l'insorgenza non è legata a condizioni mediche acute o tossicità

**TABELLA 2.** Diagnosi differenziale tra delirium e demenza (adattata da Lipowski, 1987).

Tuttavia, la co-occorrenza delle due condizioni è tutt'altro che rara: infatti, ognuna è il principale fattore di rischio dell'altra. Così come i pazienti con delirium hanno un rischio 12 volte maggiore di sviluppare demenza, i pazienti con demenza sono 4 volte più a rischio di sviluppare almeno un episodio di delirium (Nitchingham & Caplan, 2021). A differenza della demenza che è irreversibile, però, il delirium è un fattore di rischio modificabile per la demenza, o quantomeno trattabile. Questa interazione, bidirezionale, descritta come “*dose-dipendente*”, trova la sua massima espressione nella sindrome del *Delirium Superimposed on Dementia* (DSD). Concettualmente, il DSD può essere considerato come un'esacerbazione dei sintomi della demenza. Tale condizione è particolarmente comune nella popolazione anziana ospedalizzata ed è associata ad un aumento dei tassi di degenza e mortalità (Nitchingham & Caplan, 2021). La diagnosi dei DSD è particolarmente complessa, sia per la sovrapposizione sintomatologica tra delirium e demenza, sia perché un disturbo può facilmente simulare le caratteristiche dell'altro, e viceversa.

Per garantire un iter diagnostico efficace è fondamentale tener conto di una serie di aspetti importanti – identificati da Nitchingham & Caplan (2021) – che fungono da guida per il clinico:

- 1) *Identificazione di un fattore scatenante*: infezioni, cambiamenti della terapia in atto, squilibri elettrolitici, sono tutti segnali che possono indicare la presenza di delirium.
- 2) *Storia clinica*: l'aiuto di familiari e caregiver è fondamentale per avere un quadro chiaro rispetto alle caratteristiche del paziente e ad eventuali cambiamenti avvenuti recentemente. È altresì indispensabile avere indicazioni rispetto allo stato cognitivo del paziente e al suo funzionamento tipico.
- 3) *Strumenti di screening*: è utile avvalersi di test che forniscano informazioni sullo stato di coscienza e vigilanza, i quali possano essere ripetuti per monitorare eventuali variazioni nel tempo.
- 4) *Osservazione clinica*: è fondamentale osservare il paziente e dare particolare rilievo ad eventuali segni come oscillazioni nei livelli di attenzione e coscienza. Se ci sono dubbi diagnostici, spesso si tende a considerare la diagnosi di delirium fino a prova contraria.
- 5) *Esami diagnostici*: a conclusione del ciclo diagnostico, per garantirne la completezza, è consigliabile fare degli esami di approfondimento per individuare le cause scatenanti.

Secondo la review degli stessi autori, la prevalenza di DSD nei pazienti anziani ospedalizzati varia dal 22% al 31%, rappresentando dunque un problema clinico di grande rilevanza. Poiché, come è già stato evidenziato sopra, gli outcome dei pazienti con DSD sono negativi, una diagnosi precoce ed una gestione tempestiva sono cruciali. Per di più, oltre il 40% dei pazienti ospedalizzati con delirium e un'età di almeno 70 anni presenta una forma di demenza o decadimento cognitivo non ancora diagnosticata. Per questo, è fondamentale collaborare con i caregiver per garantire un adeguato supporto nella gestione quotidiana del paziente (Nitchingham & Caplan, 2021).

La diagnosi differenziale tra *delirium ipoattivo* e *depressione* può risultare altresì particolarmente complessa, dato che entrambi i quadri clinici presentano sintomi

sovrapponibili, come rallentamento psicomotorio, pensiero ed eloquio rallentati, difficoltà attentive e mnestiche ed alterazioni del ciclo sonno-veglia (O'Sullivan et al., 2014). Secondo la letteratura, il delirium verrebbe diagnosticato erroneamente come depressione addirittura in più del 40% dei casi (Farrell & Ganzini, 1995). Tuttavia, possiamo individuare degli elementi distintivi cruciali che permettono di differenziare le due condizioni. In primo luogo, l'esordio del delirium è acuto ed i suoi sintomi fluttuano nel tempo, mentre la depressione tende a presentarsi con un'insorgenza graduale, insieme a sintomi persistenti e pervasivi. Un altro aspetto fondamentale riguarda i livelli di attenzione e di coscienza: mentre nel delirium la compromissione di questi aspetti è un sintomo centrale, nella depressione rimangono sostanzialmente invariati rispetto alla condizione di base. Infine, un ulteriore elemento distintivo di nota riguarda i pensieri predominanti: i pazienti con depressione manifestano sentimenti di colpa e svalutazione, che invece sono molto meno comuni nel delirium. Pertanto, sebbene la somiglianza tra le due condizioni possa generare confusione diagnostica, un'attenta valutazione dell'esordio, della storia clinica e dei sintomi consente ai clinici di effettuare una corretta diagnosi differenziale (Kirpinar, 2018).

Anche la diagnosi differenziale tra *delirium* e *disturbi psicotici* è altrettanto complessa, dal momento che entrambe le condizioni condividono manifestazioni cliniche come agitazione, eloquio disorganizzato e comportamenti bizzarri (Charlton & Kavanau, 2002). La distinzione clinica, però, è cruciale alla corretta gestione terapeutica, dato che gli approcci di cura differiscono significativamente. Come è stato ripetuto a più riprese finora, mentre il delirium è caratterizzato da sintomi fluttuanti, i disturbi psicotici sono legati ad un'insorgenza graduale e stabile. La storia clinica, in questi casi, è imprescindibile: i pazienti psicotici, solitamente, non sono scevri da episodi psicotici pregressi, o da una diagnosi psichiatrica vera e propria. Anche l'esordio è particolarmente eloquente: una sintomatologia presente sin dalla giovane età, per esempio, è più indicativa di un disturbo psicotico, come la schizofrenia, piuttosto che di delirium. Le psicosi, inoltre, non prevedono dei disturbi dell'attenzione e della coscienza e, in generale, le funzioni cognitive non appaiono così alterate come nel delirium. D'altra parte, le allucinazioni ed i disturbi del pensiero che emergono nel delirium sono decisamente più fluttuanti e, allo stesso tempo, meno complessi rispetto a quelli di schizofrenia ed altri

disturbi psicotici (Kirpinar, 2018). Ad esempio, se un paziente afferma di sentire voci che litigano, commentano o parlano tra loro (allucinazioni uditive), è molto più probabile che abbia un disturbo psicotico, piuttosto che delirium.

Anche gli *episodi maniacali*, tipici di svariati disturbi psichiatrici tra cui bipolare e schizoaffettivo, possono mimare i sintomi del delirium ipercinetico. Entrambi condividono infatti disorientamento, confusione, distraibilità ed irritabilità, soprattutto negli anziani, i quali manifestano invece meno frequentemente sintomi come umore espanso, idee di grandiosità ed euforia. Anche in questi casi, la storia clinica è cruciale per la diagnosi differenziale: episodi maniacali progressivi, storia di depressione, disturbo bipolare o disturbi dell'umore in generale solitamente rappresentano un campanello d'allarme per la mania, più che per il delirium (Kirpinar, 2018).

Infine, per completezza, di seguito vengono menzionate altre condizioni cliniche che è bene tenere in considerazione per una diagnosi differenziale precisa ed accurata (World Health Organization, 2019):

- 1) *Deterioramento cognitivo e stati confusionali associati a lesioni cerebrali acquisite o traumatiche*: in questi casi, il discrimine è la presenza di un evento neurologico, come un infortunio o una lesione cerebrale, che rappresenta la causa primaria dei sintomi.
- 2) *Amnesia globale transitoria*: pur essendo i sintomi mnestici simili a quelli del delirium, la differenza principale risiede nel fatto che nell'amnesia globale il deficit è generalmente limitato alla memoria, mentre nel delirium si associano anche disturbi dell'attenzione, della coscienza, delle emozioni e del comportamento. Se l'amnesia ha origine dissociativa, possono coesistere confusione e agitazione, ma non si verificano disturbi dell'attenzione e della consapevolezza, che sono invece presenti nel delirium.
- 3) *Disturbo fittizio e simulazione*: in queste situazioni, i sintomi del delirium sono volontariamente riprodotti, ma non sono associati ad una causa biologica sottostante. È utile esplorare attentamente i fattori scatenanti e valutare se possano effettivamente causare delirium o se la probabilità di tale evento sia poco plausibile.

- 4) *Disturbi d'ansia, di panico o da stress acuto*: questi disturbi possono manifestarsi con sintomi come ansia, depersonalizzazione e paura, che somigliano a quelli del delirium. In casi come questi è fondamentale identificare la presenza di un eventuale evento traumatico e approfondire la situazione attraverso un colloquio con i familiari per ottenere ulteriori dettagli utili alla diagnosi (Kirpinar, 2018).

### 1.5.3 *Delirium sub-sindromico*

Negli ultimi anni, la comprensione del delirium si è progressivamente orientata verso una concezione dimensionale, secondo cui la sindrome non rappresenta un'entità rigidamente presente o assente, ma piuttosto un continuum di alterazioni neurocognitive e comportamentali. In questo contesto si colloca il delirium sub-sindromico (*Subsyndromal Delirium, SSD*), una condizione clinicamente significativa che non soddisfa pienamente i criteri diagnostici del DSM, ma che condivide con il delirium conclamato numerosi fattori predisponenti e precipitanti (Levkoff et al., 1996).

Il SSD si manifesta con un numero e un'intensità inferiori di sintomi rispetto al delirium conclamato, ma presenta comunque implicazioni cliniche rilevanti. Una volta insorto, i sintomi possono andare incontro a remissione completa oppure progredire verso il disturbo franco (Cole et al., 2003). Ad ogni modo, elementi come l'età avanzata, il deterioramento cognitivo pregresso, la presenza di comorbidità funzionali, infezioni o dolore non adeguatamente controllato, rappresentano fattori di rischio comuni. Tra questi, la demenza, la compromissione fisica e l'età  $\geq 80$  anni si configurano come predittori significativi, pur senza possedere sufficiente specificità per discriminare nettamente tra SSD e delirium secondo i criteri DSM, suggerendo quindi una differenza di tipo quantitativo più che qualitativo (Levkoff et al., 1996). Gli stessi autori propongono una classificazione del SSD in due forme distinte: una *prevalente*, quando due o più sintomi sono presenti al momento del ricovero, ed una *incidente*, quando i sintomi emergono entro la prima settimana dall'ospedalizzazione. Quest'ultima osservazione sottolinea l'esistenza di una finestra temporale critica in cui il riconoscimento precoce può avere un impatto significativo sull'evoluzione clinica del disturbo.

Nonostante l'SSD si presenti in forma attenuata rispetto al delirium conclamato, numerosi studi hanno evidenziato le sue conseguenze negative a medio e lungo termine. I pazienti con SSD mostrano, infatti, un deterioramento cognitivo e funzionale maggiore rispetto ai soggetti asintomatici, una durata di degenza ospedaliera più lunga e, in alcuni casi, una ridotta sopravvivenza post-dimissione (Cole et al., 2003). Inoltre, una quota significativa di pazienti continua a presentare sintomi residui — come disorientamento o inattenzione — fino a sei mesi dopo la dimissione. Tali manifestazioni, sebbene sub-cliniche, possono comunque compromettere significativamente l'autonomia e la qualità della vita (Levkoff et al., 1996).

Il SSD si configura, dunque, come un'entità intermedia all'interno di uno spettro clinico più ampio, con caratteristiche potenzialmente prodromiche o residue rispetto al delirium pieno, ma con un impatto prognostico autonomo (Cole et al., 2003). Questo scenario sottolinea la necessità di sviluppare strumenti diagnostici più sensibili e di implementare strategie preventive non limitate ai soli casi “franchi” di delirium. In tal senso, l'identificazione e la gestione tempestiva di fattori modificabili, come dolore, febbre e infezioni, possono contribuire in modo significativo a prevenire l'insorgenza o la progressione del SSD (Levkoff et al., 1996). Nel complesso, i dati disponibili sostengono l'ipotesi che il delirium rappresenti una sindrome sfumata, più che un'entità rigidamente definita. Il riconoscimento del SSD come parte integrante di questo spettro invita a superare l'approccio dicotomico tradizionale e a promuovere una maggiore attenzione clinica verso le forme parziali o borderline, in particolare nei contesti ospedalieri e geriatrico-assistenziali, dove tali condizioni sono altamente prevalenti e impattanti.

## *1.6 Assessment*

Come abbiamo discusso nei paragrafi precedenti, la diagnosi di delirium può risultare particolarmente complessa (Leonard et al., 2014). Per questo, è di fondamentale importanza esaminare gli strumenti di screening attualmente più diffusi nella pratica clinica, evidenziandone caratteristiche, struttura ed efficacia.

Dalla letteratura emergono più di 24 strumenti per la diagnosi del delirium. La struttura più comune è la checklist, che elenca una serie di sintomi cognitivi, comportamentali e motori che fungono da guida per il clinico. Elementi essenziali per una diagnosi accurata comprendono una raccolta anamnestica quanto più dettagliata possibile, preferibilmente con il contributo del caregiver, ed una valutazione cognitiva, anche breve (Inouye et al., 2014). Quando le condizioni del paziente lo consentono, è raccomandato eseguire degli screening più completi e strutturati, come il *Mini Mental State Examination (MMSE)* od il *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*. In alternativa, si può ricorrere a delle prove semplificate che testano l'orientamento e l'attenzione, come la ripetizione dei giorni della settimana o dei mesi dell'anno in ordine inverso, la sottrazione seriale di 7 o la ripetizione di sequenze numeriche all'indietro. Poiché – come vedremo successivamente – il delirium porta con sé diverse conseguenze a lungo termine, ogni caso sospetto dovrebbe essere trattato come tale, fino a prova contraria (Goldberg et al., 2020; Tachibana & Inada, 2023).

La gestione clinica iniziale pone le sue fondamenta su 3 priorità essenziali:

- 1) *Mettere in sicurezza il paziente*, proteggendo le vie aeree, mantenendo una corretta idratazione e nutrizione e prevenendo lesioni cutanee e cadute
- 2) *Identificare la causa (o le cause) scatenanti*, ove possibile
- 3) *Gestire i sintomi*

Poiché il delirium può anche rappresentare un segnale precoce di una possibile emergenza medica, è fondamentale non sottovalutare la fase di valutazione clinica. A questo proposito, è bene sottolineare che gli accertamenti medici non dovrebbero essere generici, ma bensì specifici e mirati (Inouye et al., 2014).

Esistono numerosi strumenti che possono rivelarsi utili per l'assessment ed il monitoraggio clinico e cognitivo del paziente. Alcuni – già citati – più ad ampio spettro, mentre altri specificamente pensati e validati per il delirium.

### 1.6.1 *Confusion Assessment Method (CAM)*

Uno degli strumenti maggiormente diffusi è sicuramente il *Confusion Assessment Method (CAM)*, sviluppato sulla base dei criteri diagnostici del DSM-III-TR (Inouye et al., 1990).

Si basa su 4 caratteristiche principali, che riflettono i criteri diagnostici del delirium:

- 1) *Esordio acuto e decorso fluttuante delle alterazioni cognitive*
- 2) *Deficit attentivi*
- 3) *Pensiero disorganizzato*
- 4) *Alterazione del livello di coscienza*

Per considerarla positiva, una valutazione CAM deve necessariamente evidenziare la compresenza dei primi due criteri, associati ad almeno uno tra il terzo ed il quarto. La scala si compone di 20 item, di cui 10 osservazionali e 10 da somministrare direttamente al paziente, a cui si possono aggiungere ulteriori 2 domande – opzionali – che mirano ad approfondire la storia clinica e collaterale. Le sue proprietà psicometriche sono molto buone: la sensibilità oscilla tra il 94% ed il 100%, mentre la specificità tra il 90% ed il 95%. Quando somministrato da personale opportunamente formato, il CAM garantisce un'elevata affidabilità inter-valutatore e richiede un tempo di esecuzione ridotto, di circa 3 minuti (Inouye et al., 1990; Wei et al., 2008).

Nel corso del tempo sono state sviluppate numerose versioni adattate del CAM, sviluppate per specifici contesti e popolazioni cliniche (Brefka et al., 2022). Tra queste, si annoverano:

- *SHORT CAM*: versione ridotta a soli 4 item, particolarmente utile per la valutazione di pazienti anziani difficilmente valutabili o poco collaboranti;
- *CAM-ICU*: pensata per le unità di terapia intensiva; si compone di 8 item e si somministra in meno di 5 minuti;
- *FAMILY-CAM*: include nella valutazione anche il caregiver del paziente; si somministra in 5-10 minuti;
- *m-CAM-ED (modified Confusion Assessment Method for the Emergency Department)*: sviluppata per i reparti di emergenza, come il Pronto Soccorso.

### 1.6.2 4AT

Tra gli strumenti più recenti, il 4 'A's Test (4AT) ha guadagnato crescente interesse grazie alla sua rapidità ed efficacia. È stato validato in lingua italiana da Bellelli e colleghi nel 2014 ed è pensato per essere uno strumento di screening veloce (<2 minuti) somministrabile anche da personale non specificamente formato. Risulta adatto anche a pazienti poco collaboranti o che non sono in grado di muoversi, in quanto non richiede risposte motorie. Le sue proprietà psicometriche (sensibilità 89,7%; specificità 84,1%) lo rendono un valido strumento clinico, utile soprattutto nei contesti ospedalieri e geriatrici (Bellelli et al., 2014).

È composto dalle seguenti 4 sezioni (Bellelli et al., 2014):

- 1) *Vigilanza*: viene valutato lo stato di coscienza in modo osservazionale. Il punteggio varia da 0 (vigilanza nella norma) a 4 (alterazioni marcate come iperattività o profondo sopore);
- 2) *AMT4 (Abbreviated Mental Test-4)*: il paziente deve riferire correttamente la sua età, data di nascita, luogo ed anno corrente. Ogni errore comporta l'attribuzione di un punto. Se si commettono due o più errori, il punteggio massimo assegnabile è 2.
- 3) *Attenzione*: al paziente viene richiesto di elencare i mesi dell'anno in ordine inverso. La ripetizione corretta di almeno 7 mesi consecutivi comporta un punteggio di 0; in casi di errori multipli si assegna un punteggio di 1, mentre l'incapacità di iniziare l'esercizio corrisponde a 2 punti.
- 4) *Cambiamento acuto o decorso fluttuante*: si valuta la presenza di un cambiamento acuto dello stato cognitivo e comportamentale del paziente, comparso nelle ultime 2 settimane e presente durante le ultime 24 ore.

Il punteggio finale può variare da 0 a 12. Un punteggio uguale o superiore a 4 suggerisce la possibile presenza di delirium, mentre un punteggio tra 1 e 3 indica un probabile decadimento cognitivo. Un risultato pari a 0 indica la bassa probabilità di delirium, ma non ne consente l'esclusione definitiva, sottolineando – ancora una volta – l'importanza di una valutazione approfondita del paziente (Bellelli et al., 2014).

### 1.6.3 Altri strumenti

Oltre al CAM e al 4AT, sono disponibili svariati altri strumenti per lo screening e l'assessment del delirium, ciascuno con proprie caratteristiche peculiari.

Tra i principali figurano, secondo la letteratura scientifica (Almuhairi et al., 2024; Brefka et al., 2022):

- *Bedside Confusion Scale (BCS)*: particolarmente utile per identificare velocemente segni di disattenzione e alterazioni del comportamento psicomotorio in pazienti allettati;
- *Delirium Observation Screening Scale (DOS/DOSS)*: nella versione originale comprendeva 25 item, ora soltanto 13. È utile sia per la valutazione iniziale che per tenere monitorato il quadro clinico;
- *DRS-R98 (Revised Delirium Rating Scale - R98)*: strumento composto da 16 item divisi in una sottoscala diagnostica (3 item) e una di gravità (13 item), con un punteggio massimo totale di 46 (39 per la gravità). Viene somministrata integralmente al basale e solo la parte di gravità al follow-up. Ha dimostrato buona validità di costrutto, elevata consistenza interna e un'affidabilità inter-valutatore moderata. Integra dati provenienti da osservazione diretta, colloqui e cartella clinica, risultando adatta anche all'ambiente della terapia intensiva. Tuttavia, richiede tempo e personale specializzato, rendendola più indicata per la ricerca o valutazioni approfondite (Almuhairi et al., 2024);
- *MOYTB (Months of the Year Backwards)*: si richiede al paziente di enunciare i mesi dell'anno in ordine inverso. Un punteggio pari o superiore a 8 (1 punto per ogni errore) suggerisce la possibile presenza di delirium;
- *UB-2 (Ultrabrief 2-item Screener)*: strumento brevissimo per lo screening rapido dello stato cognitivo. Non specifico per il delirium, ma utile come primo step in una valutazione più ampia;
- *nu\_DESC (Nursing Delirium Screening Scale)*: progettata per essere utilizzata dal personale infermieristico.

#### 1.6.4 Valutazione clinica e di laboratorio: un approccio integrato

Per una diagnosi completa e approfondita del delirium, le indagini di laboratorio e strumentali svolgono un ruolo fondamentale, più che nella conferma diretta della sindrome, nell'identificazione delle cause scatenanti sottostanti. Gli esami ematici rappresentano uno strumento imprescindibile per rilevare carenze nutrizionali (come quelle di vitamina B1 e B12), segni di infezioni sistemiche, squilibri elettrolitici, anemia e alterazioni della funzionalità renale, epatica e tiroidea, che sono alcuni di quei fattori precipitanti o scatenanti che possono contribuire all'insorgenza del delirium. L'analisi delle urine è particolarmente utile nei pazienti anziani, nei quali le infezioni del tratto urinario rappresentano una causa frequente e spesso silente del quadro clinico (Krinitski et al., 2021). Tra le indagini strumentali, l'elettroencefalogramma (EEG) – pur non essendo specifico per il delirium – può contribuire alla diagnosi differenziale: il pattern tipico evidenzia solitamente un rallentamento diffuso dell'attività cerebrale, caratterizzato da un incremento di onde theta e delta. Per questo motivo, l'EEG può essere molto utile al clinico per discernere il delirium da altre condizioni cliniche e psichiatriche, come demenze, disturbi psichiatrici primari e crisi epilettiche atipiche o subcliniche. Tuttavia, non è possibile discriminare in modo affidabile, sulla base del tracciato EEG, tra le forme iperattiva e ipoattiva di delirium (Koponen et al., 1989).

#### 1.7 *Trattamento, gestione e prevenzione*

La prevenzione e la gestione del delirium rappresentano elementi fondamentali per garantire una presa in carico efficace e globale del paziente, soprattutto in ambito ospedaliero. La letteratura recente concorda sul fatto che gli interventi non farmacologici costituiscono la prima linea di azione, sia in termini preventivi che terapeutici. Questi interventi mirano a preservare l'orientamento spazio-temporale, garantire un'adeguata idratazione e nutrizione, promuovere la mobilitazione precoce, ottimizzare l'igiene del sonno, evitare la deprivazione sensoriale e favorire la stimolazione cognitiva e sensoriale. (Inouye et al., 2000). A questo proposito, uno dei modelli più diffusi in ambito preventivo è l'Hospital Elder Life Program (HELP), sviluppato dalla Dott.ssa Sharon Inouye presso la Yale School of Medicine (Inouye et al., 2000, 2006). Questo programma – ampiamente validato – è stato ideato per tentare di ridurre l'incidenza del delirium nei pazienti anziani

ospedalizzati, attraverso un approccio multidimensionale che include supporto cognitivo, orientamento, corretta nutrizione ed igiene sonno, attività motoria e monitoraggio ambientale (Inouye et al., 2000; Singler & Thomas, 2017). Obiettivi chiave del programma sono la conservazione delle funzioni cognitive e motorie, la riduzione dell'uso di contenzioni fisiche e farmacologiche e la diminuzione della durata della degenza ospedaliera. Una gestione efficace del delirium, tuttavia, va oltre l'applicazione di singoli programmi: infatti, richiede un approccio multidisciplinare in cui tutte le figure sanitarie – medici, infermieri, terapisti, operatori socio-sanitari – e familiari cooperano. Un'attenzione particolare va riservata anche all'ambiente di cura, poiché cambiamenti improvvisi – come spostamenti di stanza, introduzione di nuovi farmaci, o eccessiva stimolazione sensoriale – possono fungere da trigger per l'insorgenza del delirium in pazienti già fragili. Spesso, purtroppo, le misure non farmacologiche si rivelano insufficienti, soprattutto quando il paziente manifesta agitazione importante e diviene un rischio per l'incolumità propria o altrui. In casi come questi, si ricorre normalmente alla terapia farmacologica, seppur sia raccomandato di procedere con cautela. L'obiettivo del trattamento farmacologico, spesso definito “contenzione farmacologica”, è la gestione dei sintomi comportamentali, più che la rimozione della causa sottostante. È fortemente consigliato iniziare con un singolo farmaco alla dose minima efficace, evitando politerapie e monitorando attentamente gli effetti avversi. In ogni caso, gli interventi non farmacologici devono essere mantenuti in parallelo (Inouye et al., 2006).

Tra i farmaci più utilizzati vi è l'Aloperidolo, considerato il *gold standard* nel trattamento del delirium grazie alla sua efficacia rapida e al profilo relativamente sicuro in termini di effetti anticolinergici e sedazione. L'uso di Aloperidolo comporta un potenziale rischio di aritmie, motivo per cui è necessario un attento e frequente monitoraggio mediante elettrocardiogramma (ECG) (Serafim et al., 2015). Alternativamente, si può optare per gli antipsicotici atipici – come Risperidone, Olanzapina, Quetiapina e Aripiprazolo – che offrono un buon controllo sintomatologico con minori effetti extrapiramidali (Serafim et al., 2015). L'uso di benzodiazepine è riservato a casi selezionati, in cui il delirium è conseguente all'astinenza da alcol o sedativi; gli effetti collaterali – da monitorare attentamente – includono sedazione e depressione respiratoria. In particolare, nei pazienti anziani vanno evitati il più possibile, in quanto possono indurre quello che viene definito

“effetto paradossso”, che conduce al peggioramento dello stato confusionale (Champion et al., 2021). Un elemento chiave da considerare nella terapia farmacologica è il carico anticolinergico (*Anticholinergic Drug Burden, ADB*), che rappresenta l'effetto cumulativo dei farmaci ad azione anticolinergica assunti dal paziente. L'aumento del carico anticolinergico è fortemente associato all'incremento del rischio di delirium, soprattutto nella popolazione geriatrica, già particolarmente vulnerabile (Jeong et al., 2024). In una recente metanalisi, gli stessi autori hanno evidenziato come i pazienti con delirium presentino un ADB significativamente più elevato rispetto ai controlli, ovvero i pazienti senza delirium, sottolineando l'importanza di monitorare attentamente questo parametro al fine di ridurre il rischio di eventi cognitivi avversi. Anche in assenza di manifestazioni cliniche evidenti, comunque, l'ADB dovrebbe essere valutato sistematicamente come parte della gestione ospedaliera complessiva (Jeong et al., 2024). In conclusione, la prevenzione del delirium deve iniziare fin dal primo contatto con il paziente, con l'obiettivo di limitare l'impatto di fattori precipitanti durante il ricovero. Le misure non farmacologiche restano il cardine della prevenzione, mentre i trattamenti farmacologici devono essere considerati solo in situazioni selezionate, in un contesto di presa in carico integrata e monitoraggio continuo (Cerveira et al., 2017).

A conclusione di quanto illustrato finora, si propone la seguente tabella – tratta da Inouye e collaboratori (2014) – che costituisce una guida pratica per i clinici, riassumendo in modo sintetico le principali indicazioni operative e gli accorgimenti da avere.

- ✓ Esaminare tutti i pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) ricoverati in ospedale per identificare il delirium. Utilizzare strumenti di screening cognitivi semplici e il Confusion Assessment Method (CAM); ottenere informazioni sull'insorgenza e il decorso dei sintomi cognitivi da un familiare o caregiver informato.
- ✓ La valutazione della terapia farmacologica è cruciale: ridurre, quando possibile, l'uso di farmaci psicoattivi come primo intervento.
- ✓ Utilizzare approcci non farmacologici per trattare insonnia, ansia e agitazione.
- ✓ Riservare i trattamenti farmacologici ai casi di agitazione grave che mettono a rischio la prosecuzione delle cure essenziali (es. intubazione), l'incolumità del

paziente, o nei casi di sintomi psicotici gravi e angoscianti (es. allucinazioni, deliri).

- ✓ Includere i familiari nella cura, in particolare per favorire il riorientamento del paziente e prevenire comportamenti autolesivi.
- ✓ Evitare ordini di allettamento; promuovere la mobilità e l'autonomia nelle attività quotidiane.
- ✓ Assicurarsi che i pazienti abbiano a disposizione occhiali, apparecchi acustici e protesi dentarie, se necessari: vedere, sentire e mangiare sono funzioni essenziali in ogni contesto di cura.
- ✓ Informare i pazienti sul programma giornaliero e coinvolgerli attivamente nella cura. Mantenere una comunicazione regolare con pazienti e familiari.

**TABELLA 3.** *Linee guida per i clinici per una corretta gestione del delirium nei pazienti anziani (tratta da (Inouye et al., 2014)*

### *1.8 Prognosi*

Il delirium non conduce a conseguenze negative soltanto nel breve termine, ma ha un impatto prognostico significativo anche nel lungo periodo, andando ad influire sulla mortalità, le funzioni cognitive e la necessità di istituzionalizzazione (Tachibana & Inada, 2023). Una metanalisi condotta da Witlox e colleghi (2010) ha evidenziato un hazard ratio di 1.95 rispetto alla mortalità dei pazienti (in questo caso anziani) con delirium (HR = 1.95; 95% CI: 1.51-2.52). Ciò significa che il gruppo delirium presenta una probabilità di morte quasi doppia rispetto ai controlli, anche dopo aver considerato le variabili confondenti quali età, sesso, comorbidità e gravità di malattia (Witlox et al., 2010). A confermare ulteriormente l'impatto di tale condizione, la metanalisi di Aung Thein e colleghi (2020) si concentra sull'esplorare l'associazione tra delirium e mortalità nei pazienti ospedalizzati – soprattutto anziani – in un arco di tempo che va dal 1981 al 2018. Anche in questo caso i risultati si rivelano particolarmente significativi, confermando il legame tra il delirium ed il netto aumento del rischio di mortalità (Aung Thein et al., 2020). Secondo le analisi condotte, i pazienti anziani ospedalizzati presentano un rischio di mortalità di 3.18 volte maggiore rispetto ai controlli senza delirium (OR = 3.18; 95% CI: 2.73–3.70); tale rischio aumenta ulteriormente tra coloro che sono ricoverati in terapia

intensiva (ICU), dove raggiunge un valore pari a 7.09 (OR = 7.09; 95% CI: 3.60–14.0), addirittura doppio rispetto alla media. Questa metanalisi mette in luce, inoltre, che nonostante gli sviluppi in ambito scientifico e sanitario, le probabilità di morte associate al delirium non hanno subito variazioni significative negli ultimi trent'anni (Aung Thein et al., 2020). Anche per quel che riguarda l'istituzionalizzazione i risultati sono tutt'altro che rassicuranti. Infatti, coloro che sviluppano delirium hanno una probabilità 2.41 volte maggiore (OR = 2.41; 95% CI: 1.77–3.29) di essere trasferiti in case di cura o strutture assistenziali una volta dimessi. L'impatto, dunque, si riflette chiaramente anche nel lungo periodo, andando ad inficiare l'autonomia personale e rendendo spesso necessaria un'assistenza continuativa (Tachibana & Inada, 2023).

Per quel che concerne l'impatto sulle funzioni cognitive, emerge un'associazione tra delirium e decadimento cognitivo e/o demenza, legame di cui, in verità, abbiamo già discusso precedentemente. Gli studi confermano – infatti – che i pazienti che manifestano delirium possono presentare un deterioramento cognitivo che perdura anche dopo la risoluzione dell'episodio acuto. Nello specifico, il rischio di sviluppare demenza sarebbe 11.9 volte maggiore nel gruppo delirium rispetto ai controlli (OR = 11.9; 95% CI: 7.29–19.6). Tale sindrome, dunque, non è da considerarsi unicamente come indicatore di fragilità cognitiva, ma si configura anche come un fattore di rischio rilevante per il deterioramento delle funzioni cognitive nel lungo periodo (Tachibana & Inada, 2023).

Infine, alcuni studi hanno esaminato l'impatto dei sottotipi motori del delirium sulla prognosi, evidenziando differenze significative: in particolare, nei pazienti colpiti da ictus, il sottotipo ipoattivo aumenta il rischio di morte a 90 giorni (RR = 8.83; 95% CI: 3.30–23.66), seguito da quello misto (RR = 7.19; 95% CI: 2.27–22.77) e quello iperattivo (RR = 3.36; 95% CI: 0.44–25.78) (Fialho Silva et al., 2021; Tachibana & Inada, 2023). Hughes e colleghi (2021) hanno evidenziato che il delirium ipoattivo aumenta significativamente il rischio di morte nei giorni successivi (HR = 3.35; 95% CI: 1.51–7.46), al contrario di quello iperattivo che, invece, non presenta un simile rischio. Tuttavia, non tutti gli studiosi sono concordi: per esempio, Evensen e colleghi (2019) non hanno riscontrato differenze significative nella durata dell'ospedalizzazione, nella mortalità o nell'istituzionalizzazione rispetto ai differenti sottotipi di delirium.

A sintesi di questo dibattito scientifico ancora aperto, Al Huraizi e colleghi (2023) offrono un contributo significativo attraverso una tabella riassuntiva che confronta sistematicamente le diverse evidenze relative all'impatto clinico dei sottotipi di delirium, come illustrato di seguito.

<b>Clinical Outcomes n (%) unless Specified Otherwise</b>	<b>Total 153 (100%)</b>	<b>Hypoactive Delirium 102 (66.67%)</b>	<b>Hyperactive Delirium 11 (7.19%)</b>	<b>Mixed Delirium 40 (26.14%)</b>	<b>p-Value</b>
LOS (IQR), days	7 (4–13)	7 (4–12)	6 (4–6)	9 (6–16)	0.05
Inpatient all-cause mortality	25 (16.34%)	19 (18.63%)	1 (9.09%)	5 (12.50%)	0.62
90-day all-cause mortality	39 (25.49%)	28 (27.45%)	1 (9.09%)	10 (25.00%)	0.47
1-year all-cause mortality	55 (35.95%)	40 (39.22%)	2 (18.18%)	13 (32.50%)	0.38

**TABELLA 4.** *Esiti associati al delirium stratificati in base al sottotipo (tratta da Al Huraizi et al., 2023).*

Questi dati suggeriscono che il sottotipo motorio influisce sugli esiti del delirium, seppur le differenze non siano statisticamente significative. Il sottotipo ipocinetico si attesta come la forma più frequente, ma è anche quella che conduce a tassi di mortalità più elevati sia durante il ricovero, che a 90 giorni e ad un anno.

In sintesi, il delirium conduce ad esiti negativi sia nel breve che nel lungo termine e questo lo delinea come una condizione che necessita della massima attenzione. Una gestione tempestiva e corretta è fondamentale sia per prevenire complicanze acute, ma anche per ridurre il rischio di danni permanenti per il paziente, sia dal punto di vista cognitivo e fisico, che delle autonomie.

### *1.9 Costi sanitari ed economici*

In conclusione, il delirium rappresenta una condizione associata a costi rilevanti, non solo sanitari, ma anche sociali ed economici. Come evidenziato da Caplan e colleghi (2020),

l'impatto finanziario del delirium è significativo: comporta, infatti, un prolungamento dei tempi di degenza sia nei reparti ospedalieri che nelle unità di cura intensiva (ICU), con un conseguente incremento delle spese per tutto il sistema sanitario (Caplan et al., 2020; van Lieshout et al., 2022).

Leslie e colleghi (2008) hanno stimato che i costi medi giornalieri per l'assistenza ai pazienti con delirium risultano essere circa 2.5 volte superiori, sottolineando ulteriormente il peso economico legato a tale condizione. Inoltre, in seguito alla dimissione, molti pazienti necessitano di un'assistenza continuativa in strutture secondarie o residenziali, generando ulteriori oneri economici (Caplan et al., 2020). Tuttavia, le ricadute più profonde e difficilmente calcolabili si riscontrano sul piano della salute, sia dei pazienti che dei familiari che se ne prendono cura. Oltre al già discusso incremento del rischio di mortalità, morbilità ed istituzionalizzazione, emergono con evidenza anche rilevanti conseguenze psicologiche e sociali, che compromettono significativamente la qualità della vita (Caplan et al., 2020; Leslie et al., 2008). In tale ottica, la prevenzione si configura – ancora una volta – come un elemento cruciale: l'implementazione di interventi mirati a ridurre l'incidenza di delirium si traduce, infatti, non solo in un abbattimento dei costi sanitari, ma anche nel miglioramento della condizione clinica dei pazienti, del benessere generale, dell'autonomia e della funzionalità cognitiva. Nonostante ciò, però, i servizi attualmente disponibili sono spesso insufficienti o inadeguati, anche a causa della limitata consapevolezza delle consistenti e gravi implicazioni legate al delirium (Caplan et al., 2020; Inouye et al., 2014; Leslie et al., 2008).

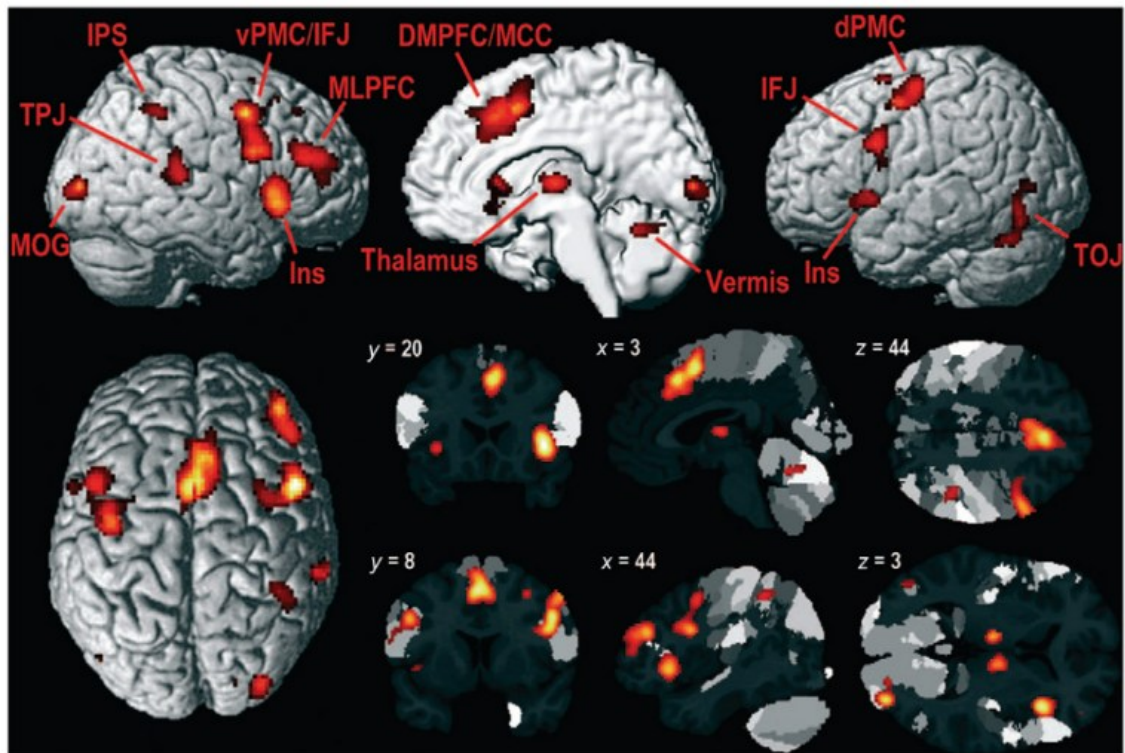
## CAPITOLO SECONDO: LA VIGILANZA

In questo capitolo verrà approfondito il concetto di vigilanza, intesa come uno degli aspetti fondamentali dell'attenzione e della regolazione dello stato di coscienza. Si partirà da una definizione generale del costrutto, per poi esplorarne i principali meccanismi neurofisiologici sottostanti, con particolare riferimento alle strutture cerebrali coinvolte nel mantenimento dello stato di allerta e nella modulazione dei livelli attentivi. Verrà quindi analizzato come la vigilanza subisca cambiamenti con l'avanzare dell'età, illustrando le principali modalità con cui può essere misurata in ambito clinico e sperimentale. Infine, verrà discusso il legame tra alterazioni della vigilanza e l'insorgenza del delirium, evidenziando le implicazioni cliniche.

### *2.1 La vigilanza: definizione e circuiti neurali coinvolti*

L'attenzione sostenuta – o vigilanza – viene definita come la capacità di mantenere un impegno attentivo costante su un compito per un intervallo di tempo prolungato; costituisce una funzione cognitiva essenziale per l'adattamento all'ambiente ed il funzionamento quotidiano, dato che supporta altri domini cognitivi superiori, come la memoria, l'apprendimento ed il controllo esecutivo (Fortenbaugh et al., 2017). A differenza di altre tipologie di attenzione, quella sostenuta si differenzia per la sua natura temporale prolungata e per la necessità di inibire distrattori interni ed esterni. Esistono diversi modelli e teorie che spiegano l'attenzione e ne descrivono le componenti, ma certamente uno dei più accreditati è quello di Posner e Petersen del 1990. Secondo gli studiosi, l'attenzione sarebbe organizzata in modo gerarchico; i livelli più basilari di questa “piramide” – tra cui l'attenzione sostenuta e l'orientamento – sono fondamentali non solo ai livelli di attenzione superiori, ma anche a tutte le funzioni cognitive complesse. La capacità di mantenere l'attenzione, dunque, influisce su tutta l'attività cognitiva (Tieges et al., 2014). Le evidenze di neuroimaging concordano nel considerare il coinvolgimento di un'ampia rete neurale, costituita da regioni corticali e sottocorticali, che sarebbe sottesa al suo funzionamento. Langner ed Eickhoff identificano addirittura 14 cluster che si attiverebbero – in modo coerente – durante i compiti di attenzione sostenuta, tra i quali la corteccia pre-supplementare (pre-SMA), la corteccia cingolata

media, l'insula anteriore bilaterale, la corteccia prefrontale inferiore e dorsolaterale, la giunzione temporo-parietale destra, il talamo ed il verme cerebellare (Langner & Eickhoff, 2013). Di seguito viene proposta un'immagine tratta dall'articolo degli stessi autori, che contribuisce a rendere, visivamente, la complessità delle aree neurali coinvolte.



**FIGURA 4.** Foci di attività cerebrale con significativa convergenza in tutti gli esperimenti inclusi nella meta-analisi (tratta da Langner & Eickhoff, 2013). Coordinate riferite allo spazio del Montreal Neurological Institute (MNI); seguono la convenzione neurologica (sinistra = sinistra). Acronimi (con significato tradotto in italiano): DMPFC = corteccia prefrontale dorsomediale (inclusa l'area motoria pre-supplementare); dPMC/vPMC = corteccia premotoria dorsale/ventrale; IFJ = giunzione frontale inferiore; Ins = corteccia insulare anteriore; IPS = solco intraparietale (incluso il lobulo parietale inferiore adiacente); MLPFC = corteccia prefrontale mediale e laterale; MOG = giro occipitale medio; TOJ/TPJ = giunzione temporo-occipitale/temporo-parietale.

Evidenze successive dimostrano, inoltre, che queste regioni non operano in modo esclusivo, bensì si integrano dinamicamente con svariate altre reti e aree cerebrali non strettamente collegate all'attenzione. Non si tratta, dunque, dell'attivazione selettiva di un solo circuito, ma piuttosto di una modulazione flessibile e continua tra le stesse reti, per cui la capacità di mantenere un adeguato livello di vigilanza dipende strettamente

dalla qualità dell'interazione neurale. L'area motoria pre-supplementare (pre-SMA) sembra rivestire un ruolo cruciale in questo, poiché mostra una correlazione significativa con la performance nei soggetti che manifestano minori cali di vigilanza, suggerendo il suo coinvolgimento centrale nel sostegno dell'attenzione focalizzata nel tempo.

Per quanto riguarda l'evoluzione dell'attenzione sostenuta nel corso della vita, essa segue un andamento non lineare: tende a svilupparsi progressivamente durante l'infanzia e la giovane età adulta, raggiungendo un picco intorno ai quarant'anni, per poi iniziare un graduale declino con l'avanzare dell'età (Fortenbaugh et al., 2017). Questo andamento riflette la riorganizzazione funzionale dei circuiti cerebrali, per cui si passa da una predominanza di processi bottom-up, che si basano sull'elaborazione sensoriale, ad un crescente reclutamento di meccanismi top-down, sostenuti dalle regioni frontali. Tale processo rispecchia l'adattamento strategico del cervello che avviene con l'invecchiamento, volto a compensare la ridotta elaborazione automatica con un maggiore controllo cognitivo. In ambito clinico, i deficit di attenzione sostenuta rappresentano un indice sensibile e trasversale a numerose condizioni psichiatriche e neurologiche, associate a disfunzioni non soltanto delle reti classicamente associate all'attenzione, ma anche ad aree cerebellari, limbiche, sottocorticali ed occipitali, ribadendo ancora una volta l'esistenza di un sistema distribuito ed altamente connesso (Fortenbaugh et al., 2017).

Dopo aver approfondito l'attenzione sostenuta ed il suo ruolo nei processi cognitivi, è utile spostare l'attenzione su come l'esperienza dell'ospedalizzazione possa interferire con tali funzioni. Diversi studi, infatti, sottolineano come il ricovero ospedaliero – sia in seguito a malattie critiche che non – sia spesso associato ad un peggioramento delle capacità cognitive, con un impatto particolarmente evidente su attenzione, memoria e funzioni esecutive. Le anomalie nel funzionamento cognitivo, tra l'altro, possono persistere anche per un lungo periodo, con cambiamenti evidenti che possono manifestarsi anche sei anni dopo la dimissione (Ehlenbach et al., 2010). Il meccanismo che lega ospedalizzazione e declino cognitivo risulta ancora per certi versi poco chiaro, a causa del fatto che i meccanismi neurofisiologici alla base sono molteplici e complessi. Da un lato, l'ospedalizzazione potrebbe aggravare un declino cognitivo preesistente; dall'altro, potrebbe rappresentare essa stessa la causa scatenante di un'improvvisa perdita

delle capacità cognitive. D'altronde, numerosi fattori – tipici dell'ospedalizzazione – come ipossiemia, infiammazione sistemica, uso di farmaci sedativi o analgesici, disregolazione della glicemia e della pressione – possono avere un impatto neurocognitivo. Negli anziani, in particolare in quelli già fragili, l'ospedalizzazione tende ad intensificare tali effetti, rendendo più evidenti le condizioni cognitive, che siano essere nella norma o compromesse. Pertanto, il monitoraggio del profilo cognitivo in questa fascia d'età risulta fondamentale, soprattutto considerato il fatto che una buona funzionalità cognitiva rappresenta un elemento chiave per il benessere psicologico e influisce significativamente sulla qualità della vita (Ehlenbach et al., 2010).

Alla luce dell'impatto dell'ospedalizzazione sulle funzioni cognitive, diventa importante esplorare come la vigilanza cambi lungo il corso della vita e, in particolare, come si caratterizzi negli anziani. In età avanzata, infatti, la vigilanza riveste un ruolo cruciale nel mantenimento dell'equilibrio cognitivo complessivo, configurandosi anche come un indicatore sensibile rispetto a diverse condizioni cliniche.

## 2.2 *Cambiamenti associati all'invecchiamento*

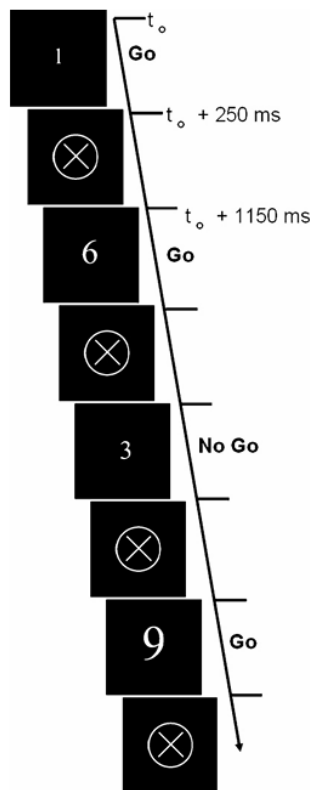
Sebbene l'invecchiamento sia comunemente associato ad un generale declino di diverse abilità cognitive – come la memoria episodica, la velocità di elaborazione e la flessibilità cognitiva – le evidenze relative all'attenzione sostenuta delineano un quadro più complesso. In particolare, numerosi studi indicano che, rispetto ai giovani, gli adulti anziani tendono a privilegiare l'accuratezza rispetto alla rapidità, mostrando prestazioni più precise nonostante una maggiore lentezza nelle risposte (Vallesi et al., 2021). Tali risultati sono stati rilevati principalmente attraverso l'impiego di paradigmi di tipo Go/No-Go, specificamente progettati per valutare in modo sensibile l'andamento dell'attenzione sostenuta nel tempo. Uno dei più utilizzati è il *Sustained Attention to Response Task* (SART), una variante caratterizzata da un'alta frequenza di stimoli “Go”, in cui al partecipante è richiesto di rispondere a tutti gli stimoli eccetto uno, designato come “No-Go”. La struttura altamente ripetitiva di questo compito induce una risposta automatica e routinaria, rendendo quindi più difficile – e cognitivamente impegnativa – l'inibizione della risposta quando compare lo stimolo “No-Go”, da non premere. Gli

errori che ne derivano, noti come *action slips* (o errori di commissione), sono considerati indicatori del fallimento del controllo attentivo e risultano particolarmente efficaci nel rilevare momentanei cali di vigilanza (Staub et al., 2013). Nei paradigmi classici caratterizzati da un'elevata frequenza di stimoli "Go", gli anziani tendono ad avere performance inferiori rispetto ai soggetti più giovani, poiché questi compiti tendono a misurare prevalentemente i tempi di reazione. Le prestazioni ridotte osservate negli anziani riflettono la tendenza, tipica di questa fascia d'età, a preferire l'accuratezza a scapito della velocità, come strategia compensatoria. Tale pattern è ben evidenziato nei paradigmi in cui la frequenza degli stimoli è invertita, come ad esempio nello stesso SART. In questi compiti, infatti, gli anziani evidenziano prestazioni paragonabili o addirittura migliori rispetto ai giovani: seppur siano più lenti a rispondere agli stimoli "Go", sono d'altra parte più capaci di inibire la risposta automatica che tende ad insorgere per i "No-Go", commettendo – di fatto – minori errori di commissione (Vallesi et al., 2021). Questo fenomeno può essere interpretato come il risultato di una strategia compensatoria legata all'invecchiamento, già menzionata in precedenza, secondo cui gli anziani tendono ad esercitare un maggiore controllo inibitorio. Si è infatti ipotizzato che adottino uno stile di risposta più cauto e regolato, che non solo contribuisce a ridurre la probabilità di commettere errori, ma risulta anche associato ad una minore incidenza del *mind wandering*, ossia la tendenza a distrarsi a causa di stimoli interni non rilevanti per il compito (Jackson & Balota, 2012; Vallesi et al., 2021).

A livello neurale, queste strategie sembrano supportate da un maggiore coinvolgimento delle strutture deputate al controllo esecutivo, come la corteccia cingolata anteriore (ACC) e l'area premotoria supplementare (pre-SMA), che risultano più attive negli anziani con buone prestazioni rispetto ai giovani con prestazioni equivalenti (Carriere et al., 2010). Il mantenimento efficace dell'attenzione in compiti poco stimolanti e ripetitivi richiede infatti un controllo top-down continuo, che consenta di mantenere attivi gli obiettivi del compito, monitorare le risposte, inibire quelle automatiche e contrastare le distrazioni interne (Staub et al., 2013). Alla luce di queste evidenze, si può ipotizzare che il rallentamento osservato nei partecipanti anziani non rappresenti necessariamente un deficit, quanto piuttosto un indicatore di una maggiore consapevolezza metacognitiva e di un uso più strategico e adattivo delle risorse cognitive residue.

Alla luce delle considerazioni riportate finora, risulta cruciale disporre di strumenti in grado di misurare in modo sensibile e specifico le componenti attentive nella popolazione anziana. Non tutti i paradigmi utilizzati, infatti, si rivelano idonei a misurare adeguatamente la vigilanza in questa fascia d'età: alcuni, come quelli classici, tendono ad enfatizzare quegli aspetti che negli anziani risultano effettivamente compromessi, come la velocità di reazione, trascurando, invece, quelli preservati, con il rischio di fornire una rappresentazione parziale o distorta delle reali capacità attentive (Staub et al., 2014; Vallesi et al., 2021). In quest'ottica, i paradigmi come il SART si dimostrano particolarmente indicati, motivo per cui di seguito verrà proposta una panoramica su tale strumento.

Il SART è un compito computerizzato impiegato in ambito neuropsicologico per la valutazione dell'attenzione sostenuta e del controllo cognitivo (Molenberghs et al., 2009). Nella versione originale vengono presentate, visivamente, delle sequenze randomiche di numeri, che vanno da 1 a 9. I soggetti devono rispondere, premendo un tasto, a tutti gli stimoli – prove “Go” – ad eccezione del numero “3” – ovvero il target “No-Go”. Gli stimoli – in totale 225 – vengono presentati per una durata di 250 millisecondi, seguiti da una maschera della durata di 900 millisecondi. L'intervallo temporale complessivo per ciascun trial (stimolo + maschera) è quindi pari a 1150 millisecondi, secondo uno schema che rispecchia il seguente (Molenberghs et al., 2009; Robertson et al., 1997).



**FIGURA 5.** Paradigma sperimentale del SART (tratto da Molenberghs et al. 2009).

Le tipologie di errori possibili sono due:

- 1) *Errori di commissione*: il soggetto preme alla comparsa dello stimolo “No-Go”, al quale non dovrebbe rispondere.
- 2) *Errori di omissione*: si verificano quando il soggetto non preme il tasto entro il limite di tempo stabilito, mancando una risposta attesa.

Il SART si distingue da altri compiti di vigilanza perché è relativamente breve e richiede al soggetto di rispondere molto spesso (prove “Go”), mentre gli stimoli “No-Go” – da evitare – sono rari. Gli errori commessi e la variabilità dei tempi di reazione sono collegati all’abilità di mantenere l’attenzione nel tempo (Vallesi et al., 2021). Il compito è in grado di rilevare sensibilmente i cali attentivi, grazie all’elevata frequenza di stimoli target, il che consente di monitorare l’attenzione – quasi costantemente – per tutta la durata del compito (Molenberghs et al., 2009; Robertson et al., 1997; Vallesi et al., 2021). Tali fluttuazioni, idealmente, si manifestano con una maggiore variabilità nei tempi di risposta o come omissioni. Anche gli errori di commissione sono particolarmente informativi, e possono riflettere cali attentivi o fallimenti inibitori (Molenberghs et al., 2009).

### 2.3 Regolazione fisiologica: i ritmi circadiani

Oltre alla rete neurale e alle modificazioni legate all'invecchiamento che sottendono alla vigilanza, è fondamentale considerare i meccanismi fisiologici che ne regolano il ciclo temporale. Tra questi, i ritmi circadiani giocano un ruolo centrale nel modulare lo stato di attivazione e la capacità attentiva nel corso della giornata.

L'essere umano è una creatura diurna, il cui stato di veglia e attività è naturalmente associato al periodo di luce (*fase ergotropica*), mentre il riposo è legato alle ore di buio (*fase tropotropica*), secondo un ritmo regolare di circa 24 ore. Questo meccanismo riflette un adattamento evolutivo della specie e coinvolge la maggior parte delle funzioni corporee. Tali ritmi sono regolati da un "orologio biologico interno", situato nei nuclei soprachiasmatici dell'ipotalamo (Costa, 1991). I ritmi circadiani non influenzano solo il comportamento durante la veglia, ma anche molteplici variabili neurocomportamentali, come il livello di fatica, la vigilanza e le capacità cognitive (Van Dongen & Dinges, 2000). Tuttavia, oltre al ritmo circadiano, anche il processo omeostatico incide sulle prestazioni umane: quest'ultimo è legato alla diminuzione delle performance in presenza di affaticamento e sonnolenza, e al loro miglioramento dopo un adeguato riposo (Zhang et al., 2012). Queste evidenze sottolineano come le funzioni cognitive non siano costanti durante la giornata, ma soggette a fluttuazioni. In particolare, i livelli di vigilanza, tema centrale di questo elaborato, sono soggetti a variazioni riconducibili sia a fattori omeostatici sia circadiani. Le prestazioni cognitive tendono a migliorare attorno a mezzogiorno, con un ulteriore picco nel pomeriggio e in serata, mentre risultano inferiori durante la notte e le prime ore del mattino. Un calo fisiologico, noto come "calo post-prandiale", si verifica anche dopo il pranzo (Valdez, 2019). Queste fluttuazioni possono essere influenzate da diversi fattori individuali, tra cui il cronotipo, la privazione di sonno – a cui la vigilanza è particolarmente sensibile (Horowitz et al., 2003) – l'età e l'assunzione di farmaci. A tal proposito, la letteratura segnala che negli anziani il ritmo circadiano subisce un'anticipazione, con una maggiore propensione ad addormentarsi e svegliarsi prima rispetto ai più giovani. Di conseguenza, le prestazioni cognitive mattutine degli anziani risultano comparabili a quelle dei giovani, ma tendono a peggiorare nel tardo pomeriggio (Hood & Amir, 2017). Tali osservazioni hanno importanti implicazioni cliniche: conoscere le fluttuazioni circadiane permette infatti di pianificare in modo

ottimale la somministrazione dei test cognitivi e le attività da proporre agli anziani, sfruttando i momenti in cui sono più vigili e attivi, sia mentalmente che fisicamente (Hood & Amir, 2017).

Tra le condizioni cliniche in cui le alterazioni del ritmo circadiano giocano un ruolo centrale, proprio il delirium rappresenta un esempio emblematico. Come è già stato anticipato nel capitolo primo, i dati di letteratura dimostrano la forte associazione tra il delirium e le alterazioni dei ritmi circadiani, che a loro volta influenzano l'attenzione, il sonno e l'attività motoria. I pazienti con delirium manifestano, infatti, non soltanto delle inversioni del ritmo sonno-veglia, ma anche compromissioni significative dell'attenzione, suggerendo che disfunzioni del sistema biologico interno possano contribuire al deterioramento cognitivo (Fitzgerald et al., 2013). Anche le alterazioni motorie, che possono manifestarsi sia come ipoattività sia come iperattività, risultano correlate a un'alterata regolazione circadiana. Le variazioni delle manifestazioni del delirium nell'arco della giornata confermano ulteriormente il legame tra questa condizione e l'integrità del ritmo circadiano, indicando come la sua compromissione possa incidere profondamente sul comportamento e sullo stato mentale del paziente (Fitzgerald et al., 2013).

#### 2.4 *Attenzione sostenuta e delirium*

Come già descritto in precedenza, il delirium non è una condizione statica, ma si presenta come uno spettro continuo che va dal delirium sub-sindromico (*Subsyndromal Delirium – SSD*) a quello conclamato (*Full Syndromal Delirium – FSD*) (Daly et al., 2018).

Il SSD è caratterizzato da sintomi più lievi rispetto al delirium franco e viene inquadrato come una potenziale fase prodromica, che si distingue dal FSD per gravità, numero e tipo di sintomi, sui quali vi è crescente attenzione scientifica.

Questo stadio è di fondamentale importanza, dato che la sua identificazione precoce sarebbe cruciale al fine di prevenire l'evoluzione del quadro verso forme più gravi di delirium (Daly et al., 2018). I dati suggeriscono che i pazienti con SSD mostrano deficit più marcati nei test di attenzione già all'inizio della degenza ospedaliera – in particolare

coloro i quali sono progrediti verso il delirium conclamato – suggerendo dunque il potenziale valore predittivo di tali test (Daly et al., 2018). Tuttavia, non tutti gli autori concordano con questa versione: per esempio, van Zuylen e colleghi (2020) tentano di individuare i pazienti a rischio delirium – in seguito ad operazioni chirurgiche – grazie a test basati sui tempi di reazione. Le analisi condotte restituiscono un basso valore predittivo poiché, in caso di test positivo, vi è solo il 20% di possibilità che il paziente sviluppi il delirium postoperatorio (*Postoperative Delirium* – POD). Il valore predittivo negativo, al contrario, è alto: ciò significa che tali tipi di test sono in grado di escludere, con una certa sicurezza, chi non svilupperà delirium. Al contrario, autori come Lowery e colleghi (2007) evidenziano come l'utilizzo di test attentivi più articolati, che indagano non soltanto i tempi di reazione (TR), ma anche le loro fluttuazioni, possano predire il rischio di delirium post-operatorio. Infatti, secondo le analisi condotte, i pazienti che hanno sviluppato il POD evidenziavano – sia dalla valutazione preoperatoria – tempi di reazione più lenti e maggiori fluttuazioni. Rispetto a queste, coloro i quali superavano gli altri di almeno 1 deviazione standard, avevano un rischio 5 volte maggiore di sviluppare delirium (Lowery et al., 2007).

Tale dibattito – ancora aperto – evidenzia una sorta di gap in letteratura, nonché la mancanza di un consenso unanime. Si vengono a creare, dunque, due filoni scientifici contrapposti: uno che sostiene l'inefficienza dei test attentivi nel prevenire sensibilmente l'esordio del delirium e nell'identificare i pazienti a rischio (van Zuylen et al., 2020), l'altro che invece sostiene l'importanza fondamentale di costruire dei test cognitivi studiati appositamente per indagare la fase prodromica, focalizzandosi in primis sulla vigilanza e le sue fluttuazioni (Daly et al., 2018; Lowery et al., 2007).

## 2.5 *Il progetto DEBEST (DELirium should BE STopped)*

Delineato il quadro teorico, verrà presentato ora il progetto DEBEST, sviluppato per tradurre in pratica i concetti esaminati e affrontare operativamente il complesso tema del delirium.

Come abbiamo avuto modo di esplorare nel capitolo precedente, tale condizione è molto diffusa, spesso sotto-diagnosticata e per certi versi ancora incompresa (Gibb et al., 2020; Leonard et al., 2014). Allo stato attuale, il suo trattamento verte molto sul contenere i sintomi, in modo fisico o farmacologico, e poco sul tentare di scongiurarne le cause. Le conseguenze a breve e lungo termine sono tali da dover considerare il delirium come un serio problema sanitario e sociale. Secondo tale prospettiva, dunque, il delirium viene riconosciuto come un rischio clinico potenzialmente evitabile – o quantomeno gestibile – ed è addirittura considerato come un chiaro indicatore di qualità e sicurezza delle cure ospedaliere (Shekelle et al., 2001).

Alla luce di queste premesse, diventa essenziale pensare al delirium in ottica preventiva: ridurre la sua incidenza quanto più possibile vuol dire ridurre anche, di conseguenza, la durata della degenza, il rischio di mortalità, le conseguenze cognitive e la disabilità funzionale. Le basi teoriche su cui si basa il progetto di ricerca DEBEST, dunque, sono proprio queste: tentare di pensare al delirium come una piaga sanitaria scongiurabile grazie ad un'adeguata diagnosi precoce ed un trattamento preventivo mirato.

### 2.5.1 *Alle origini del DEBEST*

Prima di addentrarci nel progetto vero e proprio è bene fare riferimento al suo precursore, ovvero lo studio pilota effettuato da Devita e colleghi (*under preparation*), che ha contribuito a fornire delle basi preliminari pratiche ed esperienziali per affrontare la raccolta dati vera e propria nel modo più adeguato possibile. Tale studio si è posto l'obiettivo di valutare l'andamento dello stato di vigilanza, come indice precoce di delirium, utilizzando il compito computerizzato *Continous Performance Test (CPT)*. Al fine di valutare le fluttuazioni attentive il CPT è stato somministrato quattro volte al giorno, registrando i tempi di reazione (TR) e l'accuratezza delle risposte fornite dai pazienti. Sono stati confrontati i risultati con variabili come età, scolarità, motivo di ricovero e farmacoterapia. Sebbene nessuno dei pazienti del campione abbia sviluppato delirium secondo la scala 4AT, gli schemi attentivi emersi potrebbero potenzialmente rappresentare dei segnali prodromici che vale la pena approfondire.

Nonostante la numerosità campionaria ridotta, infatti, i risultati mettono in luce come attraverso un semplice compito di attenzione sostenuta possa evidenziare dei pattern ricorrenti nelle fluttuazioni attentive. L'analisi della variabilità tramite coefficiente di variazione (CV) ha evidenziato tre pattern principali: uno stabile (*vigilanza costante*), uno curvilineo (*vigilanza altalenante*), ed uno costantemente elevato (*vigilanza instabile durante tutta la giornata*). Questi dati suggeriscono che i pazienti potrebbero manifestare diversi pattern di vigilanza nel tempo, aprendo la possibilità che uno o più di questi andamenti rappresentino la fase prodromica del delirium. Questi dati suggeriscono che i pazienti potrebbero effettivamente manifestare andamenti differenti nella vigilanza, sollevando la possibilità che una o più di tali traiettorie possano riflettere, potenzialmente, la fase prodromica del delirium.

L'assenza di episodi di delirium conclamato osservata in questo studio pilota va interpretata con cautela, in quanto la bassa numerosità campionaria limita la possibilità di trarre inferenze generalizzabili. Nonostante ciò, questi risultati aprono alla necessità di approfondire ulteriormente tale ambito attraverso uno studio su più ampia scala, che vada ad integrare non soltanto l'analisi delle fluttuazioni attentive per una valutazione precoce, ma anche interventi di tipo riabilitativo non invasivi e facilmente tollerabili, con l'obiettivo ultimo di agire in anticipo sui fattori di rischio del delirium. È proprio su queste premesse che il progetto DEBEST trova il suo fondamento, traducendo la teoria in un'applicazione concreta e mirata.

### 2.5.2 *Obiettivi dello studio*

Il progetto DEBEST si propone di esplorare in modo sistematico le fluttuazioni della vigilanza – ovvero le variazioni nei livelli di attenzione sostenuta – nei pazienti anziani ospedalizzati, mediante un compito computerizzato. L'obiettivo è duplice: da un lato, indagare il funzionamento dei meccanismi di vigilanza in questa popolazione specifica, dall'altro, verificare se tali variazioni possano contribuire a delineare il profilo attentivo del delirium o rappresentarne segnali precoci utili per la prevenzione e l'identificazione tempestiva. Questo intento si inserisce in una più ampia strategia di cura orientata all'identificazione tempestiva dei fattori di rischio, con l'obiettivo di facilitare interventi mirati e personalizzati sin dalle fasi iniziali.

Accanto a questo obiettivo, lo studio prevede anche l'implementazione di due interventi non farmacologici e non invasivi – la cui analisi approfondita non verrà affrontata in questa tesi – con l'intento di contribuire ad una comprensione ancora maggiore delle strategie preventive potenzialmente applicabili nei contesti clinici e ospedalieri. Gli interventi basati sull'ascolto di musica rilassante e sull'esposizione a contenuti di realtà virtuale sono supportati da evidenze scientifiche che ne riconoscono l'efficacia nel ridurre fattori di rischio del delirium, come ansia, disorientamento, disturbi del sonno e percezione del dolore. Nello specifico, la musica rilassante favorisce un effetto calmante sul sistema nervoso autonomo, riducendo frequenza cardiaca, pressione sanguigna e ritmo respiratorio, contribuendo così al benessere psicofisico dei pazienti (Johnson et al., 2018). La realtà virtuale, invece, offre esperienze immersive in ambienti rilassanti che riducono ansia, dolore e depressione, migliorano il sonno e supportano la funzione cognitiva, rappresentando un trattamento sicuro e personalizzabile senza effetti collaterali farmacologici (Hill et al., 2022). Particolarmente rilevante è l'uso di ambienti virtuali familiari, che favoriscono il senso di continuità con la vita quotidiana e la connessione emotiva, come dimostrato in uno studio effettuato da Mukai e colleghi (2023) su pazienti oncologici. Sebbene finora la realtà virtuale sia stata studiata principalmente in ambienti come l'oncologia e la terapia intensiva, il protocollo DEBEST introduce la sua applicazione nei pazienti con delirium, ipotizzando che l'immersione in ambienti emotivamente significativi possa migliorare il benessere psicologico e alleviare i sintomi, aprendo nuove strade per trattamenti non farmacologici.

In sintesi, il progetto si propone di esplorare il delirium da una prospettiva originale, che integra aspetti cognitivi, emotivi e clinici. L'obiettivo è ampliare la comprensione del fenomeno, andando oltre la rilevazione diagnostica, per promuovere strategie di identificazione, monitoraggio ed intervento centrate sul paziente, applicabili anche in contesti ospedalieri complessi, e orientate al sostegno del benessere psicologico e cognitivo.

Nel capitolo successivo verranno illustrate nel dettaglio la metodologia adottata e le fasi operative che ne hanno guidato lo sviluppo e la realizzazione.



## CAPITOLO TERZO: MATERIALI E METODI

### 3.1 Partecipanti

Il campione iniziale, di 115 partecipanti, è stato reclutato dalle due Unità Geriatriche dell’Azienda Ospedale di Padova, nello specifico l’U.O.C. Geriatria e l’U.O.C. Geriatria OSA (Ospedale Sant’Antonio). La selezione del campione è stata effettuata secondo i criteri di inclusione ed esclusione, riportati nella seguente tabella.

CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE
Età superiore ai 65 anni	Diagnosi di delirium al momento del ricovero
Madrelingua italiana	Positività al COVID-19
Stato di veglia	Compromissioni neurologiche, cognitive o sensoriali tali da impedire la partecipazione
Firma del consenso informato e del trattamento dei dati	Presenza di pacemaker o storia di epilessia (soltanto per il gruppo VR)

TABELLA 5. Criteri di inclusione ed esclusione dello studio.

I partecipanti, in seguito ad una spiegazione del protocollo di ricerca e alla firma del consenso informato e del trattamento dei dati, sono stati assegnati ad uno dei 3 gruppi sperimentali – ovvero Controllo, Musica, Realtà Virtuale – secondo un disegno quasi-randomico: ogni partecipante che soddisfaceva i criteri clinici e disponeva di un caregiver disponibile a collaborare è stato assegnato direttamente al gruppo di Realtà Virtuale (RV). I rimanenti sono stati invece distribuiti in modo casuale tra il gruppo Musica ed il gruppo di Controllo. 30 partecipanti sono stati esclusi poiché si sono ritirati entro due giorni

dall'inizio dell'intervento, per scelta volontaria o complicazioni mediche, motivo per cui non sono stati considerati per le analisi statistiche condotte.

Il campione finale, dunque, è così suddiviso:

- *Gruppo RV*: 23 partecipanti
- *Gruppo Musica*: 31 partecipanti
- *Gruppo di Controllo*: 31 partecipanti

La selezione e la gestione dei partecipanti, così come l'intero protocollo di ricerca, è stata condotta nel rispetto delle normative etiche vigenti e ha ricevuto l'approvazione del Comitato Etico dell'Ospedale di Padova (AOP3189, AOP3255).

### 3.1 *Materiali e strumenti*

Il progetto nel suo complesso è stato strutturato per raccogliere un'ampia varietà di dati, con l'obiettivo di ottenere una visione multidimensionale ed integrata dei partecipanti. Le principali variabili considerate, volte a delineare il profilo individuale di ciascun partecipante, includono:

- 1) *Variabili socio-demografiche*: sesso, età, stato civile, convivenza;
- 2) *Storia medica*: motivo e durata del ricovero, comorbidità, terapia farmacologica;
- 3) *Abitudini di vita quotidiana*, come attività fisica, fumo, alimentazione, consumazione di alcolici.

Di seguito si fornisce una descrizione dettagliata dei materiali e degli strumenti utilizzati nella fase di raccolta dati:

- *Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ; Pfeiffer, 1975)*, per una valutazione dello stato cognitivo globale. Il punteggio registrato è stato estratto dal diario clinico di ciascun paziente, in quanto veniva somministrato – come da protocollo interno – dal personale sanitario al momento del ricovero. Lo SPMSQ è uno strumento sintetico, composto da dieci domande volte a valutare l'orientamento del soggetto. Pur non offrendo una valutazione completa del funzionamento cognitivo globale, si è ritenuto opportuno non affiancarlo ad altri test, al fine di non sovraccaricare i partecipanti e non compromettere la loro compliance.

- *4AT*: già descritta nel primo capitolo, si tratta di una scala osservativa impiegata per la diagnosi del delirium. Composta da quattro sezioni, applicabile in circa due minuti. È stata somministrata quotidianamente, almeno una volta al giorno, a ciascun partecipante per l'intera durata della sua partecipazione allo studio.
- *Scala Likert* per la valutazione dello stato emotivo del paziente. È composta da cinque icone rappresentanti un gradiente di emozioni (dal molto negativo al molto positivo), allo scopo di registrare in modo immediato ed intuitivo lo stato emotivo percepito dal paziente. Tale scala è stata somministrata prima e dopo ciascun intervento (sia di realtà virtuale che di musica) per rilevare eventuali variazioni soggettive dell'umore concomitanti all'intervento.



**FIGURA 6.** *Scala likert impiegata per indagare lo stato emotivo percepito dal paziente prima e dopo gli interventi di musica e realtà virtuale.*

- *Cognitive Reserve Index questionnaire (CRI-q)*, per la stima della riserva cognitiva. Composto da 3 sezioni – istruzione, occupazione e tempo libero – è stato somministrato personalmente ad ogni partecipante o, nei casi più complessi, ad un familiare. L'affidabilità delle risposte è stata garantita dalla presenza di un somministratore esperto, che ha condotto e supervisionato l'intervista in maniera strutturata (Nucci et al., 2012).
- *Fotocamere Insta360 X3 Kit Ultimate*, per l'acquisizione delle immagini dell'ambiente domestico.
- *Treppiede*: impiegato per garantire la stabilità della fotocamera e facilitare l'acquisizione di immagini secondo un'inquadratura corretta e replicabile.
- *Istruzioni (scritte e video)*: per l'utilizzo appropriato della fotocamera, al fine di assicurare una procedura standardizzata e la corretta acquisizione delle immagini.
- *Visori VR Meta Quest 2* (1832x1920 pixel per occhio), per il trattamento di RV.
- *Cuffie* per l'ascolto dei contenuti musicali.

- *Traccia audio rilassante (60-80 bpm)*: utilizzata per l'intervento sperimentale del gruppo Musica.
- *Sustained Attention to Response Task (SART)*: questo test computerizzato, breve e di semplice somministrazione, è stato impiegato per valutare le performance di vigilanza. Considerata la rilevanza centrale del compito all'interno del protocollo sperimentale, si fornisce di seguito una descrizione dettagliata della versione impiegata.

La variante finale del compito SART utilizzata è stata modificata a partire dalla versione originale, utilizzando *OpenSesame* v4.0 (Mathôt et al., 2012), una piattaforma open-access specifica per la realizzazione di esperimenti in ambito psicologico e neuroscientifico. La variante impiegata si differenzia dall'originale principalmente per una maggiore durata di presentazione degli stimoli (750 millisecondi vs 250 ms), al fine di garantire ai partecipanti un tempo sufficiente per elaborare e fornire la risposta. Questa scelta è stata presa a seguito di un'ampia fase preliminare di test svolta direttamente in reparto, che ha consentito di identificare le modifiche necessarie per garantire la realizzazione di uno strumento accessibile e adeguato alle effettive capacità degli utenti coinvolti. Il numero totale di *trial* è stato ridotto rispetto alla versione standard (200 vs 225), ma definito in modo da garantire la significatività statistica e la validità delle misurazioni ottenute. Inoltre, per agevolare la modalità di risposta, è stato utilizzato un *mouse* collegato al computer in sostituzione della tradizionale barra spaziatrice. Questa soluzione si è dimostrata particolarmente efficace per pazienti con disturbi motori o difficoltà di coordinazione manuale, in quanto il *mouse* ha funzionato come un telecomando pratico e maneggevole, facilitando l'interazione con il task.

Il compito si articola come segue: all'avvio, il programma richiede allo sperimentatore di inserire dati anagrafici del partecipante, quali età e sesso. Successivamente, viene mostrata una schermata che permette di selezionare la sessione che il partecipante sta per svolgere, numerata da uno a quattro. In seguito, sullo schermo vengono mostrate le istruzioni scritte, seguite da una fase di prova composta da 19 *trial*, inclusivi di 3 stimoli "No-Go", che permette al partecipante di familiarizzare con il compito. Al termine della fase di prova viene visualizzato un riepilogo contenente il conteggio dei falsi allarmi, delle omissioni e la media dei tempi di reazione. Finita questa fase, e solo dopo

l'approvazione del partecipante, si procede con la sessione sperimentale vera e propria, costituita da 180 trial complessivi, tra cui 20 stimoli "No-Go". Al termine dell'ultimo stimolo il task si conclude con la visualizzazione di una schermata riepilogativa analoga a quella della fase di prova. La durata complessiva del task è di circa 5-6 minuti. Per maggiore chiarezza, si definiscono come "falsi allarmi" le risposte errate agli stimoli "No-Go" (la cifra "3"), mentre per "omissioni" si intendono le mancate risposte agli stimoli "Go" (le cifre da 1 a 9, escluso il 3). La misura dei tempi di reazione (TR) corrisponde al tempo impiegato per rispondere e viene riportata nella schermata finale sotto forma di media.

Sullo schermo appariranno dei numeri da 1 a 9.  
Premi la barra spaziatrice ogni volta che vedi un numero.  
**IMPORTANTE!**  
Non premi la barra spaziatrice se compare il numero 3!  
Cerca di essere il più veloce ed accurato possibile.

Premi 'INVIO' per fare una prova.

**FIGURA 7.** Schermata contenente le istruzioni del SART visualizzata dal partecipante.

La presentazione degli stimoli, sia nella sessione di prova che in quella sperimentale, consiste nella comparsa di cifre singole (da 1 a 9) visualizzate al centro dello schermo secondo un ordine quasi casuale; ogni cifra è mantenuta visibile per una durata di 750 millisecondi, con un intervallo interstimolo di 900 millisecondi. Le risposte vengono registrate grazie ad un *mouse* collegato al computer, utilizzato dai partecipanti per rispondere, il cui tasto sinistro è contrassegnato da un'etichetta colorata per facilitarne l'individuazione. I partecipanti possono rispondere in qualsiasi momento entro un intervallo di 1650 millisecondi dall'inizio dello stimolo (ovvero la durata complessiva della coppia stimolo – intervallo); superato questo limite, la mancata risposta viene registrata come omissione.

Sebbene non tutti i materiali e gli strumenti elencati costituiscono oggetto diretto di indagine nella presente tesi, la loro inclusione e descrizione è finalizzata a restituire una rappresentazione complessiva del protocollo sperimentale, con l'intento di evidenziarne l'articolazione metodologica e la complessità operativa che ha caratterizzato l'intera fase di raccolta dati.

### 3.2 Procedura e disegno sperimentale

La procedura sperimentale adottata e le misurazioni raccolte vengono illustrate nel diagramma di flusso che segue.

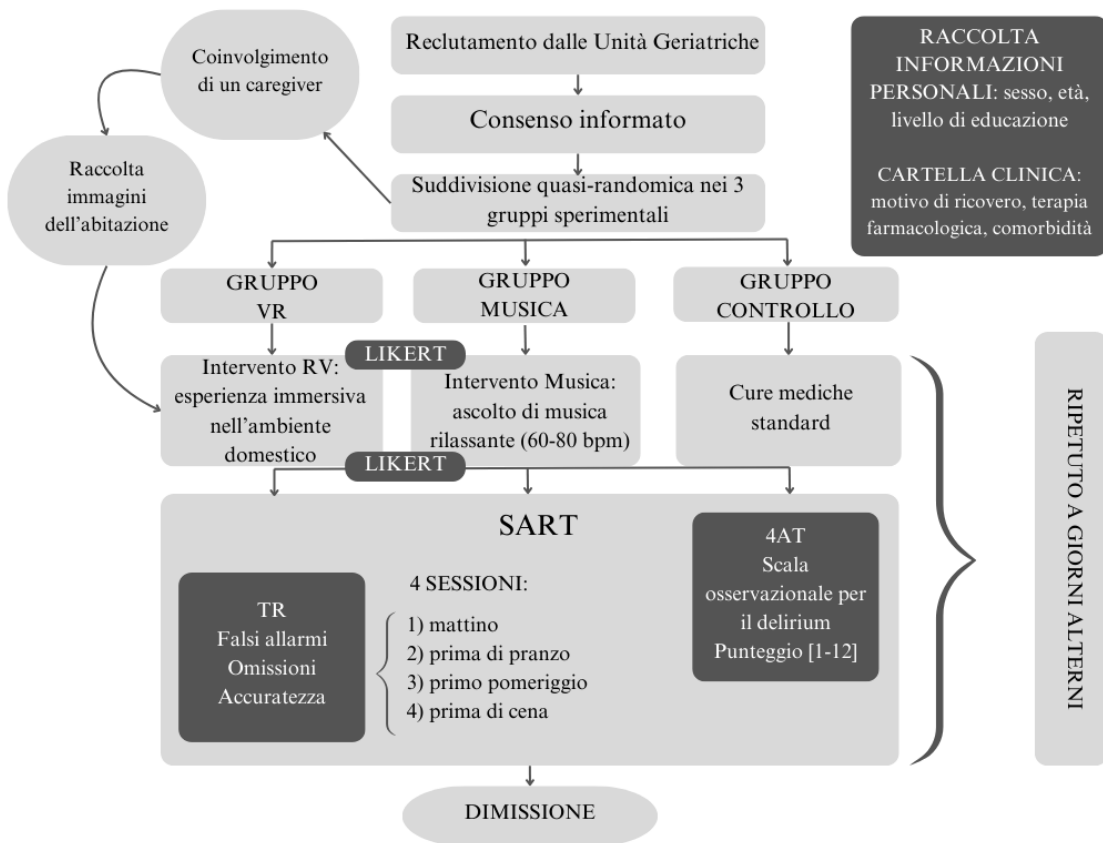


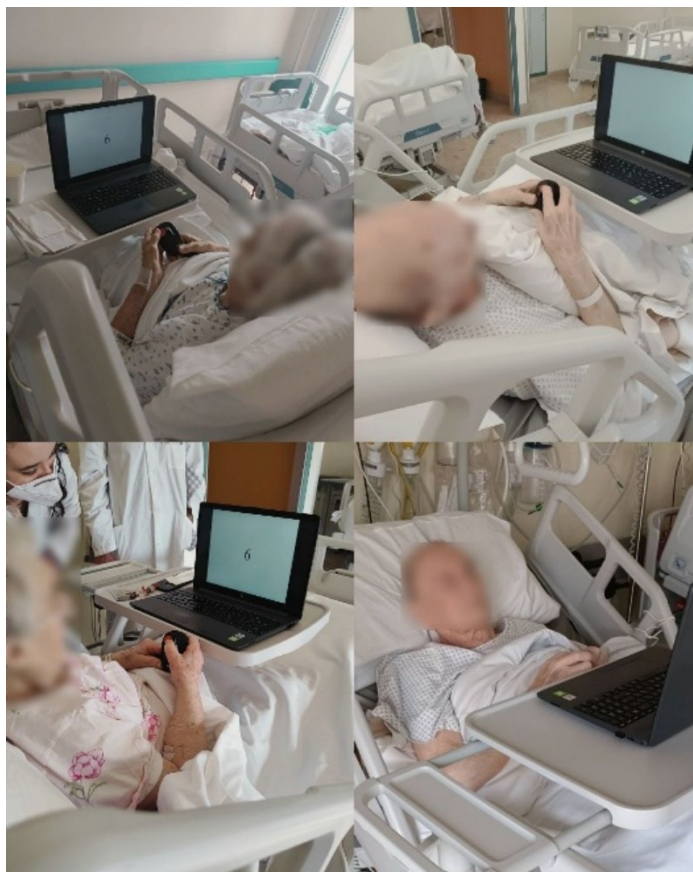
FIGURA 8. Diagramma di flusso illustrativo della procedura sperimentale.

I partecipanti sono stati selezionati e reclutati entro 48 ore dal loro ingresso in ospedale. Il primo contatto è avvenuto al mattino, tra la colazione e la visita medica quotidiana. Il

gruppo di ricerca ha illustrato il progetto ai pazienti che, in seguito ad un primo screening, risultavano idonei secondo i criteri di inclusione. Successivamente sono state valutate la loro disponibilità e volontà a partecipare allo studio. La conferma definitiva dell'idoneità alla partecipazione è stata effettuata in collaborazione con il personale medico-sanitario e attraverso la consultazione delle cartelle cliniche. Dopo aver raccolto il consenso informato, quindi, i pazienti sono stati distribuiti in uno dei tre gruppi sperimentali secondo un criterio quasi-randomizzato, tenendo conto dei requisiti di eleggibilità. I caregiver dei pazienti destinati al gruppo RV sono stati coinvolti durante gli orari di visita programmati. I partecipanti non idonei sono stati assegnati in modo casuale al gruppo Musica oppure a quello di Controllo. Per tenere monitorata la possibile comparsa di delirium ogni partecipante è stato valutato quotidianamente con la scala 4AT, descritta nel primo capitolo. Tale strumento veniva somministrato ogni mattina e ripetuto nel corso della giornata soltanto in caso di sintomi come disorientamento, sonnolenza e agitazione, al fine di evitare un potenziale effetto confondente dovuto alla pratica. Successivamente è stato somministrato ai partecipanti di tutti e tre i gruppi sperimentali il SART, quattro volte al giorno, secondo la seguente scansione temporale:

1. *Mattina*, immediatamente dopo la colazione (indicativamente tra le 9.00 e le 11.00)
2. *Tarda mattinata*, poco prima dell'arrivo del pranzo (tra le 11:30 e le 12:30)
3. *Primo pomeriggio*, indicativamente tra le 14:00 e le 16:00
4. *Tardo pomeriggio*, prima dell'arrivo della cena (tra le 16:30 e le 18:30)

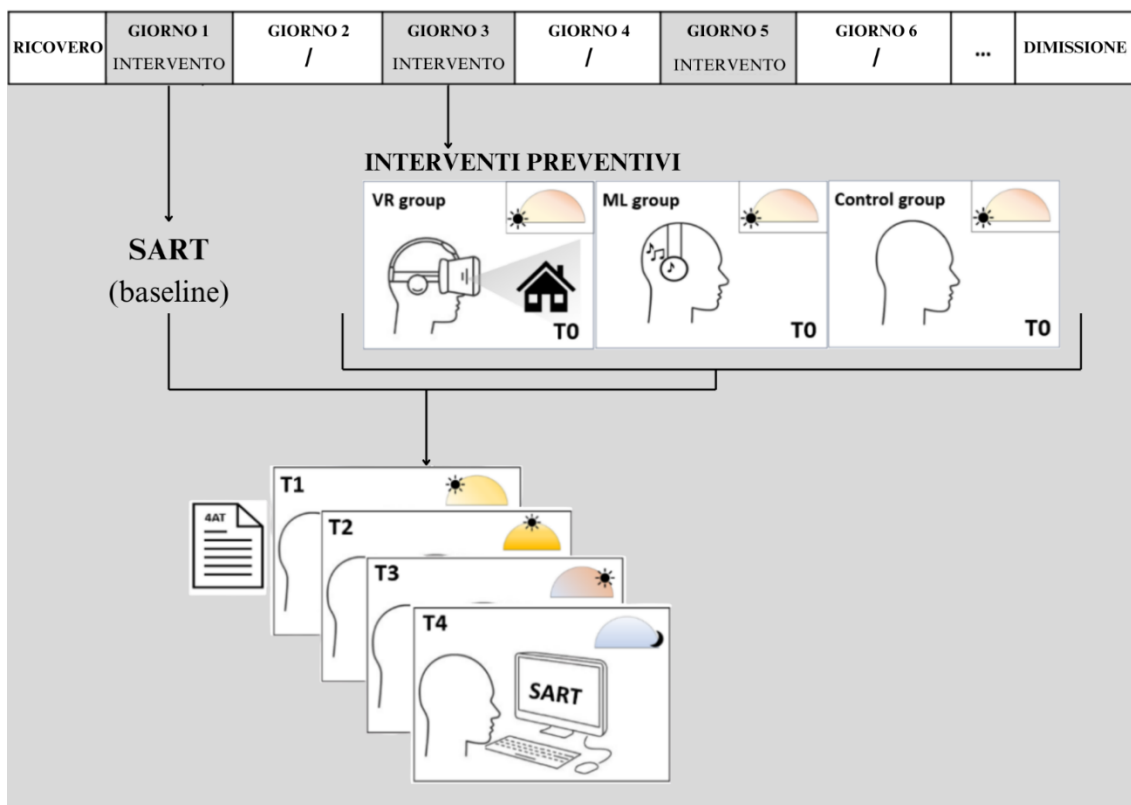
La somministrazione del compito era affidata ad operatori appositamente formati, sia nell'utilizzo degli strumenti previsti dallo studio, sia nella gestione della relazione con i pazienti, i loro familiari ed il personale medico-sanitario.



**FIGURA 9.** *Partecipanti immortalati durante lo svolgimento del SART.*

A partire dal secondo giorno di trattamento, i gruppi RV e Musica hanno ricevuto il rispettivo intervento, subito dopo la colazione e prima dell'esecuzione della prima sessione di test. La scelta di far iniziare successivamente i trattamenti è stata fatta sia per ottenere una valutazione di baseline uniforme per tutti, sia per consentire agli sperimentatori di raccogliere il materiale necessario all'eventuale trattamento con realtà virtuale. Per questi motivi, anche i partecipanti del gruppo RV e del gruppo Musica – durante il primo giorno – hanno svolto esclusivamente le quattro sessioni del SART.

Di seguito viene presentato uno schema che illustra come sono stati distribuiti e somministrati, nel corso dei giorni di ricovero, sia il SART che i trattamenti non farmacologici. L'intero protocollo è stato svolto a giorni alterni, per tutta la durata del ricovero, fino alla dimissione o all'eventuale ritiro anticipato dei partecipanti, dovuto a condizioni di stanchezza, complicanze mediche o dimissioni.



**FIGURA 10.** *Disegno sperimentale. La versione rivisitata del SART è stata somministrata a tutti i partecipanti a partire dal primo giorno di partecipazione allo studio, quattro volte al giorno. A partire dal secondo giorno di test (terzo giorno di ospedalizzazione), i partecipanti appartenenti sia al gruppo VR che al gruppo Musica hanno ricevuto ogni mattina, prima di completare le quattro sessioni giornaliere del SART, un intervento preventivo della durata di 10 minuti. Questa procedura è stata ripetuta a giorni alterni per tutta la durata dell'ospedalizzazione.*

Per quanto riguarda il gruppo RV, l'intervento consisteva in un'esplorazione immersiva del proprio ambiente domestico tramite l'utilizzo del visore *Meta Quest 2 Oculus*. I partecipanti visualizzavano fotografie panoramiche statiche (a 360°), scattate nelle zone di maggiore significato affettivo o preferite dai pazienti, come alcune stanze della casa, l'orto o altri spazi interni ed esterni. Tali riprese sono state realizzate dai caregiver, che fossero essi familiari o persone vicine ai pazienti, a cui erano stato affidato il materiale utile (si veda la sezione *Materiali*). L'esperienza complessiva, della durata di 10 minuti, si è svolta sotto la guida di un operatore esperto, che ha accompagnato i partecipanti nell'esplorazione dell'ambiente virtuale, focalizzandosi sulla rievocazione di ricordi legati agli spazi domestici, soffermandosi in particolare sugli aspetti spaziali, autobiografici ed emotivi associati a tali ricordi.

Di seguito vengono elencate alcune delle domande rivolte ai partecipanti, utilizzate per orientare l'esperienza in modo coerente e standardizzato:

- *Dove si trova questo luogo che vede? Che stanza è?*
- *Che mobili ci sono? Dove sono collocati?*
- *C'è qualche emozione o ricordo particolare che le suscita questa stanza? Vuole raccontarmelo?*
- *Le piace passare il tempo qui? Quali attività svolge solitamente?*
- *Se si concentra, le viene in mente qualche profumo particolare associato a questo luogo?*
- *Cosa vede alla sua destra? E alla sua sinistra?*
- *Ci sono quadri? Finestre? Oggetti particolari che mi vuole descrivere?*

Per quanto riguarda l'intervento previsto per il gruppo Musica, tutti i partecipanti hanno ascoltato la stessa traccia, appositamente selezionata per la sua lunga durata al fine di variare il punto di inizio nelle sessioni di trattamento successive ed evitare la reiterazione dello stesso segmento musicale. Il volume veniva regolato in base alle preferenze individuali di ciascun partecipante; anche in questo caso, la durata complessiva dell'intervento era di 10 minuti.



**FIGURA 11.** *Fotografie raffiguranti i partecipanti durante gli interventi proposti.*

Sebbene gli interventi proposti non rappresentino il focus principale della tesi, si è ritenuto utile presentare il progetto nella sua interezza, poiché le diverse componenti risultano strettamente interconnesse e solo una visione d'insieme consente di coglierne la complessità.

Le attività e l'intera organizzazione sono state pianificate in modo da non interferire con le procedure medico-infermieristiche, con la premura che durante il loro svolgimento la stanza fosse libera da personale sanitario. Considerando che l'intero protocollo è stato condotto all'interno di un contesto ospedaliero, è stata fondamentale una collaborazione costante e strutturata con tutte le figure presenti in reparto. L'ambiente clinico, infatti, ha richiesto un elevato grado di flessibilità e adattamento continuo, in risposta alla complessità organizzativa e alle esigenze specifiche del personale e dei pazienti.



## CAPITOLO QUARTO: ANALISI DEI DATI E RISULTATI

### 4.1 *Analisi statistiche*

Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando R (R Core Team, 2023).

Inizialmente è stata valutata l'eventuale presenza di differenze tra i gruppi alla baseline, relativamente a variabili demografiche, cognitive e prestazionali, tutte raccolte durante la prima giornata di test. La normalità delle distribuzioni è stata verificata tramite il test di Shapiro–Wilk. In base all'esito di tale verifica, sono stati impiegati test parametrici (ANOVA a una via) o non parametrici (test di Kruskal–Wallis) per il confronto tra i gruppi. I dati analizzati inclusi arrivano fino al sesto giorno di testing (corrispondente al dodicesimo giorno di ospedalizzazione), ovvero l'ultimo momento possibile in cui era garantita la presenza di almeno un soggetto per ciascuno dei tre gruppi sperimentali.

Rispetto alle analisi condotte sul SART, gli outcome principali considerati sono:

- il punteggio *d'* (*d-prime*), un indice derivato dalla “teoria della rilevazione segnale”, che rappresenta una misura di sensibilità percettiva e riflette la capacità di discriminare correttamente target e non-target. In contesti specifici, come nei compiti di attenzione sostenuta, può essere utilizzato come indicatore dell'andamento della vigilanza nel tempo (Macmillan & Creelman, 2004; Miller, 1996).
- i *tempi di reazione* (TR), ossia la velocità con cui il soggetto risponde agli stimoli, che forniscono informazioni non solo sulla rapidità delle risposte, ma anche sull'efficienza dei processi attentivi e cognitivi sottostanti, inclusa la capacità di mantenere costante la prestazione. Sono stati tenuti in considerazione i TR sia per le risposte corrette che per i falsi allarmi.

Per analizzare questi dati è stato adottato un approccio multilivello, basato su modelli lineari misti e modelli misti generalizzati, che consentono di analizzare le variazioni intra- e interindividuali nel tempo.

In merito al campione generale le analisi principali si sono focalizzate su:

- indagare le fluttuazioni attentive nel tempo, sia all'interno della giornata (effetti della sessione), sia nel corso della degenza (effetto dei giorni di ospedalizzazione);

- comprendere la relazione tra la variabilità dei TR ed i punteggi d', per esplorare possibili segnali – più o meno precoci – di instabilità cognitiva;
- esplorare la possibile presenza di pattern ricorrenti nelle traiettorie di vigilanza nel corso del tempo.

Rispetto a quest'ultimo punto, sono stati aggregati i dati giornalieri dei singoli pazienti (media di d' e TR per giorno) e, tramite il pacchetto GBMT (*Growth-Based Model for Trajectories*), è stato applicato un modello a gruppi latenti per l'identificazione di traiettorie longitudinali condivise. Questo approccio statistico permette di individuare gruppi di soggetti che seguono pattern simili di cambiamento nel tempo, facilitando l'analisi delle dinamiche evolutive della vigilanza durante la degenza. Sono state considerate due variabili (d' e TR), il tempo è stato codificato come giorno di test ed il numero di gruppi è stato fissato a tre, con modelli polinomiali. L'obiettivo principale consiste nell'analizzare i pattern di evoluzione dell'attenzione per verificare l'eventuale presenza di un gruppo di pazienti con un andamento significativamente diverso rispetto agli altri e verificare se tale differenza possa riflettere specificità a livello comportamentale o, più precisamente, essere associata alla presenza o al rischio di delirium.

Per quanto riguarda la valutazione dei sintomi di delirium, misurata mediante il punteggio 4AT, è stata riscontrata una distribuzione fortemente asimmetrica con accumulo di osservazioni prossime allo zero ( $M = 0.92$ ;  $SD = 1.37$ ), limitando la possibilità di effettuare inferenze statisticamente solide circa la relazione tra tale variabile e gli altri parametri comportamentali o cognitivi. Tuttavia, è stata condotta un'ulteriore analisi – più dettagliata – sul sottogruppo di pazienti che ha sviluppato delirium durante la degenza. Nello specifico, si è esaminato l'andamento delle misure attentive nelle fasi immediatamente precedenti, concomitanti e successive all'episodio di delirium, con l'obiettivo di individuare eventuali marcatori o pattern attentivi che possano precedere l'esordio clinico del disturbo. Parallelamente, si è voluto esplorare più nel dettaglio il profilo attentivo caratteristico dei soggetti che sviluppano delirium, al fine di migliorarne la comprensione e supportare la ricerca sulle fasi prodromiche e di remissione.

## 4.2 Risultati

### 4.2.1 Statistiche descrittive

Le analisi sono state condotte su un campione finale di 85 partecipanti (età media = 86,8 anni; range = 72–101 anni), selezionati dopo l'esclusione di 30 soggetti che hanno abbandonato lo studio entro le prime due giornate di intervento (età media = 88,7 anni; DS = 7,05), a causa di ritiro volontario o complicanze mediche non riconducibili al delirium.

Le statistiche descrittive relative alle variabili demografiche e cognitive di interesse (età, anni di scolarità, punteggio al *Cognitive Reserve Index*, punteggio allo *Short Portable Mental Status Questionnaire* e numero delle giornate di testing) e alle misure di performance al compito SART (accuratezza, indice d' e TR) sono presentate nella seguente tabella, suddivise per gruppo sperimentale (Controllo, Musica, Realtà Virtuale). Tali misure si riferiscono alla fase di baseline (primo giorno di testing) e risultano comparabili tra le condizioni sperimentali. La suddivisione in gruppi è proposta esclusivamente a fini descrittivi, in quanto il presente elaborato non si propone di testare direttamente gli effetti dei trattamenti sperimentali.

	<b>CONTROLLO (n = 31)</b>	<b>MUSICA (n = 31)</b>	<b>RV (n = 23)</b>
<b>Età in anni (M±DS)</b>	87.19 ± 5.71	86.31 ± 4.47	85.74 ± 7.37
<b>Scolarità in anni (M±DS)</b>	8.36 ± 5.03	6.64 ± 4.71	8.37 ± 4.96
<b>Punteggio CRI (M±DS)</b>	95.51 ± 19.44	99.59 ± 23.64	102.67 ± 20.87
<b>Punteggio SPMSQ (M±DS)</b>	3.83 ± 3.06	3.69 ± 2.81	3.08 ± 2.41

<b>Giornate di testing (M±DS)</b>		2.37±1.37	2.41±1.28	2.28±1.26
<b>SART</b>	<b>d' (M±DS)</b>	1.45 ± 0.94	1.34 ± 0.88	1.49 ± 0.96
	<b>Accuratezza (M±DS)</b>	0.75 ± 0.43	0.79 ± 0.41	0.80 ± 0.40
	<b>TR in ms (M±DS)</b>	675.43 ± 317.43	692.84 ± 335.24	678.18 ± 311.64

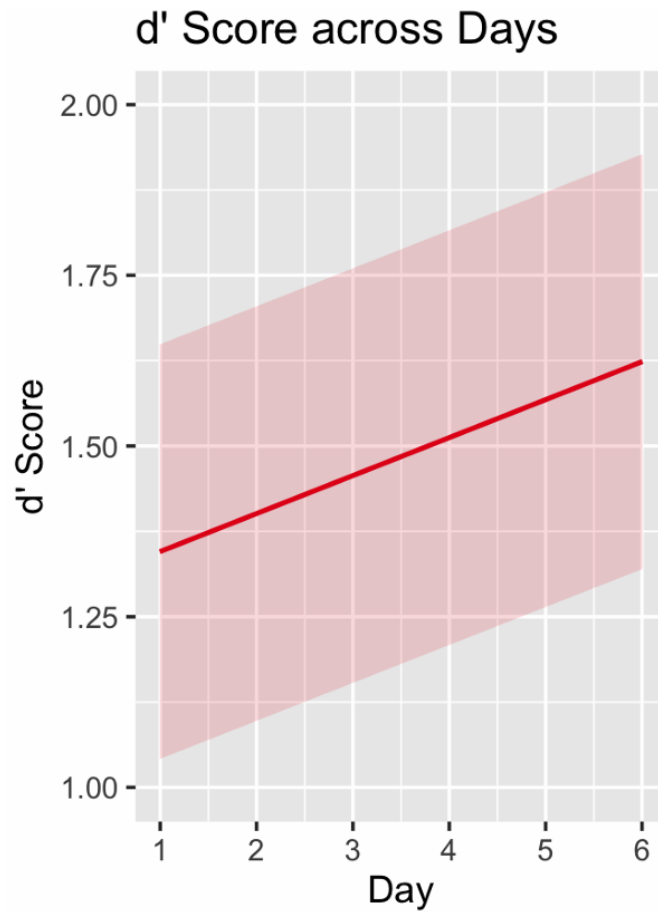
**TABELLA 6.** Statistiche descrittive delle variabili socio-demografiche e cognitive rilevate alla baseline, suddivise per gruppo sperimentale. I dati sono presentati come media (M) ± deviazione standard (DS). Abbreviazioni: RV= Realtà Virtuale; CRI = Cognitive Reserve Index; SPMSQ = Short Portable Mental Status Questionnaire; TR= Tempi di Reazione; ms= millisecondi. La significatività statistica è stata fissata a  $p < .05$ .

#### 4.2.2 Verifica dell'omogeneità del campione

La verifica dell'omogeneità dei gruppi sperimentali effettuata mediante i test ANOVA o Kruskal-Wallis non ha evidenziato differenze statisticamente significative (tutti i  $p > .05$ ) in nessuna delle variabili analizzate: età, livello di istruzione, indice di riserva cognitiva, punteggio SPMSQ, durata media della degenza, punteggio d', media dell'accuratezza e dei tempi di reazione, indicando una buona comparabilità di base tra le condizioni sperimentali.

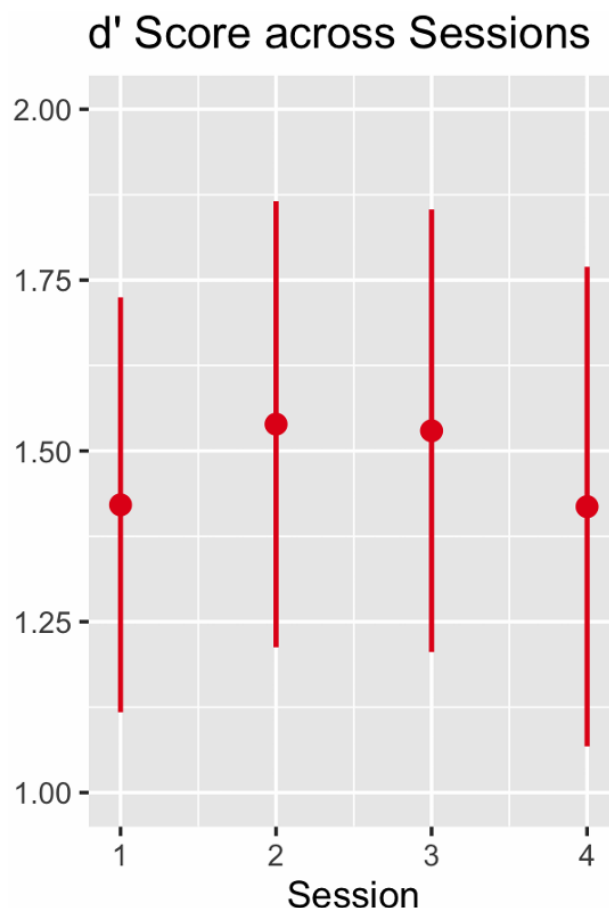
#### 4.2.3 Analisi delle fluttuazioni attentive nel corso del tempo

Un modello lineare misto è stato utilizzato per analizzare l'effetto del tempo sulla prestazione (d'), includendo come predittori fissi il gruppo, la sessione giornaliera e i giorni di ospedalizzazione, con effetti casuali per soggetto. I risultati ottenuti mettono in evidenza che i giorni di ospedalizzazione hanno avuto un effetto positivo e statisticamente significativo sulle prestazioni ( $\chi^2 (1) = 1097.68, p < .001$ ). Nello specifico, il punteggio d' aumenta progressivamente con il passare dei giorni ( $\beta = 0.0714, SE = 0.0022, p < .001$ ).



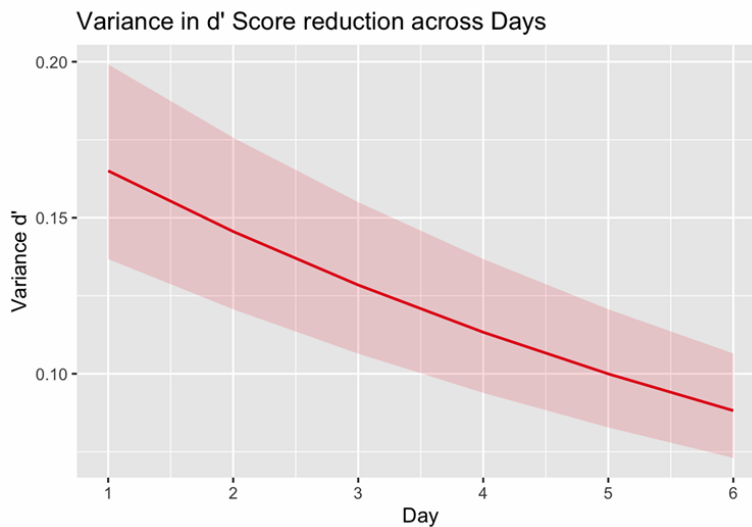
**FIGURA 12.** *Evoluzione dell'indice d' durante i giorni di ospedalizzazione.*

Dal punto di vista delle fluttuazioni intra-giornaliere, non si è osservato un effetto principale significativo della sessione ( $\chi^2(3) = 3.99, p = .26$ ); tuttavia, la presenza di un trend marginale quadratico ( $\beta = -0.111, SE = 0.057, p = .052$ ) lascia intravedere un andamento della performance giornaliera a U rovesciata, con un lieve miglioramento nelle sessioni centrali.



**FIGURA 13.** *Andamento dell'indice d' nelle quattro sessioni giornaliere.*

È stato analizzato l'effetto del tempo (giorni di ospedalizzazione standardizzati) e del gruppo sperimentale (Controllo, Musica e RV) sulla variabilità intra-individuale del punteggio d', mediante un modello misto generalizzato con distribuzione Gamma. Con il termine “*variabilità intra-individuale*” si intende l'ampiezza delle fluttuazioni nelle prestazioni cognitive osservate in un singolo partecipante. Nello specifico, il termine si riferisce alle variazioni nei livelli di attenzione che ciascuno manifesta nel corso della degenza ospedaliera. I risultati evidenziano che, nel corso dei giorni di ricovero, si è osservata una riduzione significativa della variabilità intra-individuale dell'indice d' ( $\beta = -0.158$ ,  $SE = 0.004$ ,  $p < .001$ ).



**FIGURA 14.** *Andamento della varianza dell'indice d' nel corso dei giorni di ospedalizzazione.*

L'andamento dei tempi di reazione e la loro variabilità sono stati analizzati mediante un modello misto generalizzato, considerando come fattori il gruppo di appartenenza, il momento della giornata e la durata dell'ospedalizzazione. I risultati ottenuti evidenziano un andamento che si mantiene complessivamente stabile nel corso della degenza ospedaliera. In particolare, non sono stati rilevati effetti principali significativi per il giorno di test ( $\chi^2(1) = 0.19, p = 0.66$ ), per la sessione ( $\chi^2(3) = 1.78, p = 0.62$ ) o per il gruppo sperimentale ( $\chi^2(2) = 1.21, p = 0.55$ ). Tuttavia, l'analisi delle interazioni ha rivelato dinamiche più sottili: sono emerse interazioni significative tra il giorno di test ed il gruppo ( $\chi^2(2) = 6.31, p = 0.043$ ) e tra il gruppo e la sessione giornaliera ( $\chi^2(6) = 15.54, p = 0.016$ ). In particolare, nel gruppo RV si osserva un calo significativo dei tempi di reazione con l'avanzare dei giorni di test ( $\beta = -0.065, p = 0.013$ ) e una riduzione dei tempi nelle sessioni successive durante la giornata ( $\beta = -0.056, p = 0.012$ ). Questo pattern è emerso anche nei risultati rispetto alla variabilità intra-individuale dei tempi di reazione. Anche in questo caso, non sono emersi effetti principali per gruppo ( $\chi^2(2) = 2.24, p = 0.33$ ), giorno di test ( $\chi^2(1) = 0.42, p = 0.52$ ) o sessione ( $\chi^2(3) = 4.98, p = 0.17$ ), ma si è rilevata un'interazione significativa tra gruppo e giorni di test ( $\chi^2(2) = 12.10, p = 0.0024$ ). Nello specifico, il gruppo RV evidenzia una significativa riduzione della variabilità nel tempo ( $\beta = -0.337, p < .001$ ), compatibile con un miglioramento della stabilità della performance. Infine, le analisi post-hoc sulle sessioni giornaliere rilevano un miglioramento progressivo sia nei tempi medi (sessione 1 vs 4:  $p < .001$ ) sia nella loro variabilità (sessione 1 vs 2:  $p < .001$ ).

#### 4.2.4 Relazione tra la variabilità intra-individuale dei TR ed il d-prime

Dalle analisi sul dataset complessivo è emersa una correlazione negativa significativa tra la variabilità intra-individuale dei tempi di reazione e il punteggio d' nel compito SART, con un coefficiente di Spearman pari a  $\rho = -0.755$  ( $p < .001$ ).

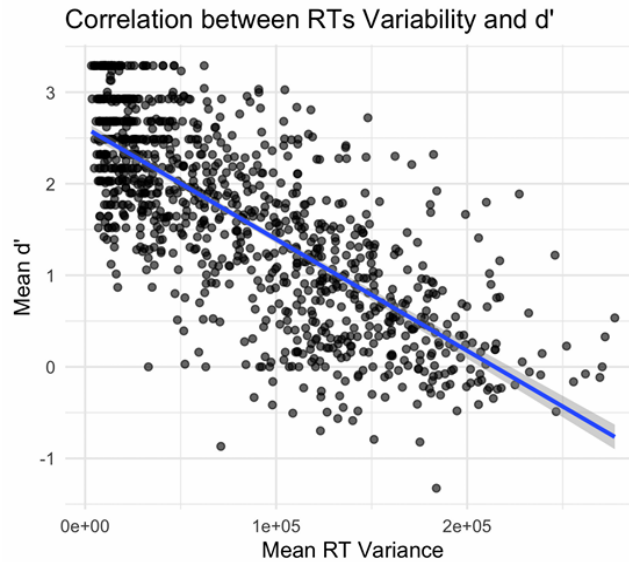


FIGURA 15. Correlazione negativa tra la varianza media dei TR ed il d'.

Analizzando separatamente i dati relativi ai partecipanti del sottogruppo con delirium, si riconferma una correlazione negativa e significativa tra la varianza dei tempi di risposta (TR) ed il d' ( $\rho = -0.839$ ,  $p < .001$ ).

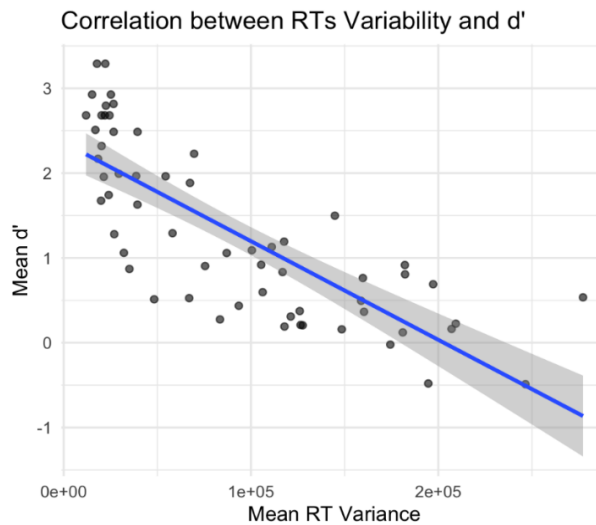


FIGURA 16. Correlazione negativa tra varianza media dei TR ed il d' nel sottogruppo delirium.

Tra le altre associazioni esplorate nel dataset complessivo, è stata osservata una correlazione moderata e positiva tra i tempi di reazione medi e la loro variabilità ( $\rho = 0.318$ ). Oltre a questa, non sono state riscontrate correlazioni significative tra la variabilità dell'indice  $d'$  e le altre misure analizzate (media  $d'$  e TR, varianza TR).

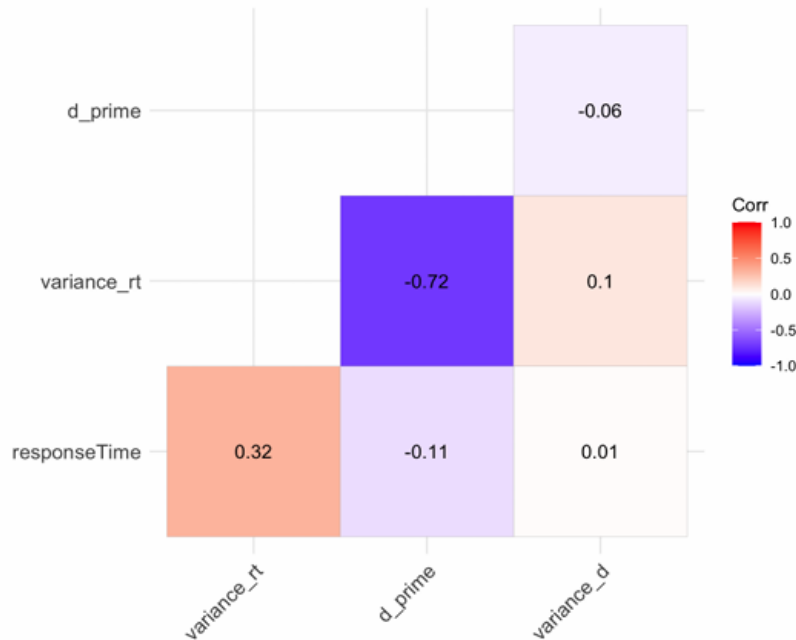


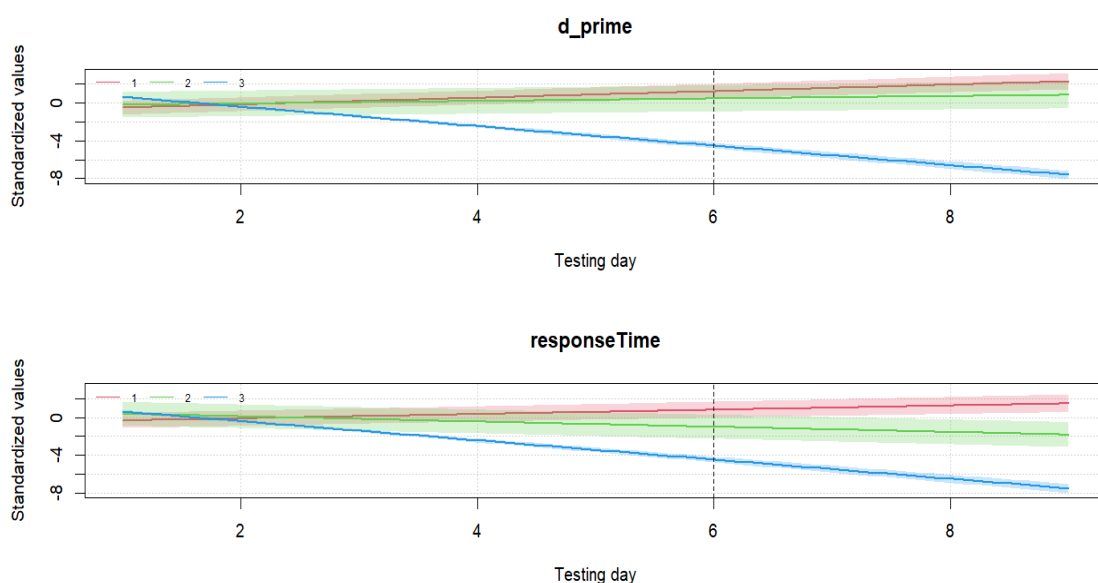
FIGURA 17. Heatmap della matrice di correlazione di Pearson tra le variabili.

#### 4.2.5 Analisi delle traiettorie latenti

Per esplorare la possibile presenza di sottogruppi di soggetti con pattern longitudinali simili, è stata condotta un'analisi di *Group-Based Multitrajectory Modeling* (GBMT), che consente di identificare gruppi distinti in base all'andamento simultaneo di più variabili nel tempo. Il modello è stato applicato alle medie giornaliere dei TR e al  $d'$  di ciascun partecipante. Sono stati stimati tre gruppi di traiettorie, modellati con polinomi di secondo grado per cogliere la possibile curvatura dei trend temporali.

L'analisi ha condotto all'identificazione di 3 gruppi:

- Gruppo 1 (n = 19, 22.35 %): traiettoria stabile associata a performance cognitive preservate;
- Gruppo 2 (n = 61, 71.76 %): traiettoria stabile, rappresentante la maggioranza del campione;
- Gruppo 3 (n = 5, 5.88 %): traiettoria caratterizzata da declino progressivo.



**FIGURA 18.** *Andamento delle traiettorie medie dei tre gruppi identificati in base ai parametri  $d'$  e TR. Le traiettorie stimate sono state confrontate su scala standardizzata per facilitarne la comparazione.*

Sebbene non siano state condotte analisi statistiche formali, è stata effettuata una verifica esplorativa delle variabili socio-demografiche e cognitive note (età, livello di istruzione, sesso, riserva cognitiva e grado di decadimento cognitivo), al fine di escludere evidenti squilibri tra i tre gruppi risultanti. L'indagine non ha evidenziato pattern anomali o differenze sistematiche tali da suggerire un'influenza rilevante di questi fattori sui risultati osservati.

È importante precisare che le traiettorie rappresentate sono basate su dati osservati fino al sesto giorno di testing. I punti successivi sono ottenuti tramite stima, dal momento che i dati raccolti oltre il sesto giorno erano insufficienti per garantire una modellizzazione affidabile.

#### 4.2.6 *Analisi condotte sul sottogruppo di pazienti con delirium*

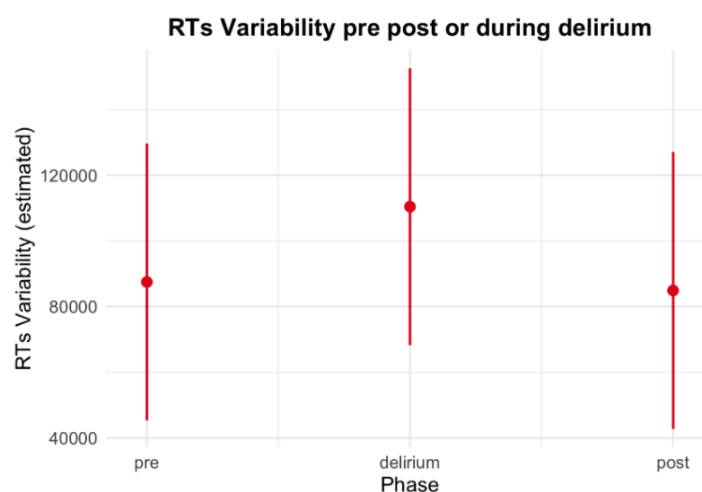
Per delineare il sottogruppo di pazienti che ha sviluppato delirium durante il periodo di raccolta dati, sono stati inclusi coloro che hanno ottenuto, in almeno una sessione, un punteggio  $\geq 4$  al test 4AT. Il sottogruppo così definito comprende 7 pazienti, con un'età media di 88 anni (DS = 3,88), di cui 5 di sesso maschile e 2 femmine; 5 appartengono

al gruppo Controllo, 1 al gruppo Musica e 1 al gruppo RV. Sebbene l'obiettivo della presente tesi non sia quello di indagare l'efficacia dei trattamenti non farmacologici, è comunque interessante osservare come il campione risulti distribuito in modo asimmetrico tra i tre gruppi sperimentali. Infine, ulteriori dati descrittivi relativi al sottogruppo mostrano una media del punteggio totale al Cognitive Reserve Index pari a 96,43 (DS = 12,92), un livello medio di scolarità di 9,33 anni (DS = 3,47) ed un punteggio medio allo SPMSQ di 5,47 (DS = 2,82).

I giorni di test relativi a questo sottogruppo specifico sono stati suddivisi in tre fasi temporali:

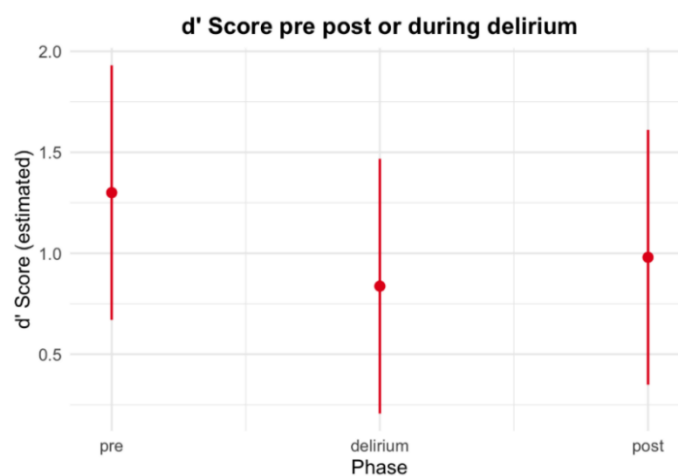
- *Pre-delirium* (sessioni immediatamente precedenti a un punteggio 4AT $\geq$ 4)
- *Delirium* (sessioni con punteggio  $\geq$ 4)
- *Post-delirium* (sessioni successive)

L'ANOVA di tipo II ha evidenziato un effetto principale significativo della fase di test ( $\chi^2(2) = 832.49, p < .001$ ). I confronti post-hoc hanno rivelato che la variabilità era significativamente più elevata durante la fase *delirium* rispetto sia alla fase *post-delirium* ( $\beta = 25.529, SE = 1.270, z = 20.11, p < .0001$ ) sia alla fase *pre-delirium* ( $\beta = 22.931, SE = 0.851, z = 26.93, p < .0001$ ). Inoltre, è stata osservata una differenza significativa tra la fase *post* e *pre-delirium* ( $\beta = -2.598, SE = 1.220, z = -2.13, p = .033$ ).



**FIGURA 19.** Variabilità stimata dei tempi di reazione (ms) nelle diverse fasi del test. I punti rossi indicano le medie stimate. Le barre di errore rappresentano gli intervalli di confidenza al 95%.

Un secondo modello lineare misto ha valutato l'effetto della fase di test sul parametro  $d'$ . L'ANOVA di tipo II ha evidenziato un effetto significativo della fase ( $\chi^2(2) = 1228.07$ ,  $p < .001$ ), mentre l'effetto del gruppo non è risultato significativo ( $\chi^2(2) = 1.70$ ,  $p = .427$ ). I confronti post-hoc hanno rivelato che il  $d'$  era significativamente più basso durante la fase *delirium* rispetto alla fase *pre-delirium* ( $\beta = -0.463$ ,  $SE = 0.0135$ ,  $z = -34.34$ ,  $p < .0001$ ) e alla fase *post-delirium* ( $\beta = -0.143$ ,  $SE = 0.0201$ ,  $z = -7.11$ ,  $p < .0001$ ). Inoltre, la fase *post-delirium* presentava un  $d'$  significativamente inferiore rispetto alla fase *pre-delirium* ( $\beta = -0.320$ ,  $SE = 0.0193$ ,  $z = -16.59$ ,  $p < .0001$ ).



**FIGURA 20.** Punteggio  $d'$  stimato ( $z$ ) nelle diverse fasi del test. I punti rossi indicano le medie stimate. Le barre di errore rappresentano gli intervalli di confidenza al 95%.

## CAPITOLO QUINTO: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

### 5.1 *Discussione dei risultati*

Il presente studio si è proposto di esplorare le fluttuazioni attentive negli anziani ospedalizzati, con particolare attenzione al legame tra instabilità attentiva e sviluppo di delirium. L'obiettivo era approfondire la comprensione delle fluttuazioni attentive in un contesto clinico complesso, considerando non solo i pazienti con delirium conclamato, ma anche l'anziano ospedalizzato in generale. Per misurare le fluttuazioni della vigilanza è stato impiegato un paradigma digitale basato su una versione adattata del *Sustained Attention to Response Task* (SART), volto a monitorare in modo continuativo lo stato di vigilanza in pazienti anziani ricoverati in geriatria. La somministrazione ripetuta del compito ha permesso di tracciare, con elevata risoluzione temporale, l'evoluzione della vigilanza sia nel corso della degenza che nell'arco della giornata, fornendo una misura oggettiva e sensibile anche a fluttuazioni intra-individuali spesso non rilevabili mediante strumenti osservativi tradizionali.

I risultati principali emersi dall'analisi del campione finale di 85 partecipanti hanno rivelato un quadro complessivamente positivo dell'evoluzione dello stato di vigilanza durante l'ospedalizzazione, in termini di maggiore stabilità e accuratezza della performance. Contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, si è rilevato un miglioramento significativo e costante del *d'*, che indica una crescente capacità di distinguere correttamente gli stimoli target da quelli non target. Questo *trend* positivo suggerisce che i pazienti sviluppano una crescente familiarità con il compito e, più in generale, una regolazione adattiva dello stato attentivo che potrebbe riflettere sia processi di apprendimento che una graduale riduzione dello stress acuto iniziale. Particolarmente rilevante è risultata l'osservazione della riduzione della variabilità intra-individuale nel tempo, sia rispetto ai tempi di reazione che al *d'*. I dati evidenziano come le oscillazioni nelle prestazioni di ciascun paziente si riducano progressivamente in ampiezza. In altre parole, mentre inizialmente le capacità attentive subiscono maggiori fluttuazioni, nel corso della degenza queste oscillazioni tendono a stabilizzarsi. Tale fenomeno suggerisce

che i pazienti non solo migliorano le loro prestazioni medie, ma sviluppano anche una maggiore regolarità nel mantenere l'attenzione, con minori episodi di distrazione o cali improvvisi della vigilanza. La valutazione della variabilità intra-individuale risulta particolarmente informativa poiché rappresenta un indicatore più sensibile rispetto alla semplice media dei valori, in grado di evidenziare più efficacemente l'instabilità cognitiva e la vulnerabilità neurologica, aspetti di particolare rilievo nel contesto geriatrico (Bunce et al., 2013).

Le analisi specifiche relative alla variazione della performance in funzione del momento della giornata (sessione) hanno evidenziato un *trend* marginale, ma interessante, che suggerisce un andamento della prestazione ad U rovesciata. Nello specifico, si osserva un lieve incremento medio della performance durante le sessioni centrali della giornata, riscontrabile sistematicamente in tutti i partecipanti. Questo pattern appare coerente con quanto riportato in letteratura riguardo alle caratteristiche dei ritmi circadiani tipiche della popolazione anziana (si veda il capitolo 2). A differenza dei giovani adulti, infatti, gli anziani tendono a non manifestare un calo post-prandiale delle funzioni cognitive così marcato, ma mostrano invece una maggiore vulnerabilità alla fatica cognitiva nelle fasce orarie della prima mattina e del tardo pomeriggio. Questo fenomeno potrebbe essere legato ad una tendenza tipica dell'invecchiamento, ovvero lo spostamento anticipato del ritmo sonno-veglia, che comporta un risveglio precoce al mattino ed una maggiore sonnolenza nelle ore serali (Hood & Amir, 2017). Di conseguenza, le sessioni mattutine e tardo-pomeridiane/serali potrebbero essere associate a livelli leggermente inferiori di performance rispetto a quelle centrali. Sebbene l'effetto non abbia raggiunto la significatività statistica, l'andamento osservato è in linea con le evidenze empiriche e suggerisce la necessità di ulteriori approfondimenti, in particolare in campioni più ampi o mediante disegni sperimentali mirati a isolare l'effetto del momento della giornata sulla performance.

L'analisi delle relazioni tra le diverse misure cognitive registrate ha rilevato che all'aumentare dell'instabilità nei tempi di reazione (ovvero quando i TR diventano più variabili e meno costanti), si osserva una diminuzione della capacità discriminativa (valutata con il d', che evidenzia "quanto bene" una persona riesce a distinguere tra

stimoli target e non). In altre parole, maggiore è la variabilità nei tempi di reazione, peggiore è la qualità dell'attenzione. Questo effetto risulta ancor più evidente nei pazienti con delirium, nei quali l'instabilità attentiva appare molto accentuata. Ciò suggerisce che la variabilità nei tempi di reazione potrebbe essere un buon indicatore comportamentale della compromissione cognitiva tipica di questa condizione. Tuttavia, è opportuno sottolineare che non è possibile affermare con certezza che questa associazione sia più marcata rispetto a quella riscontrata nell'intero campione, dato che i due risultati si basano su campioni distinti e non è stato eseguito un confronto statistico diretto tra le correlazioni. Va inoltre considerato che la dimensione ridotta del sottogruppo ( $n = 7$ ) potrebbe aver influenzato sia la stima della correlazione sia il livello di significatività. Nonostante tali limiti, però, la presenza di una correlazione forte e statisticamente significativa anche in un campione ristretto lascia ipotizzare che la relazione tra instabilità dei tempi di risposta e ridotta sensibilità percettiva ( $d'$ ) possa essere mantenuta anche nei soggetti con delirium. Inoltre, è importante tenere in considerazione che il *p-value* tende generalmente a ridursi con l'aumento della dimensione del campione, per cui il risultato significativo in un piccolo campione rafforza la plausibilità dell'associazione.

Dall'analisi delle traiettorie latenti non è emerso alcun pattern chiaramente riconducibile al rischio di delirium, dato che le prime due risultano praticamente sovrapposte, mentre la terza, composta da soli cinque soggetti, sembra rappresentare casi isolati. Tale osservazione è coerente con gli altri risultati emersi, che evidenziano un generale miglioramento delle prestazioni esteso a tutti i pazienti, motivo per cui la maggior parte di essi si colloca in una delle due traiettorie con andamento positivo molto simile. Il terzo gruppo, che si discosta in modo marcato dagli altri due, presenta un profilo evolutivo atipico. Tuttavia, è composto da soli cinque soggetti, un numero troppo esiguo per poter trarre conclusioni generalizzabili. È plausibile che la traiettoria osservata sia influenzata da dati anomali piuttosto che rappresentare una dinamica significativa. In fase iniziale si era ipotizzato che questi soggetti potessero appartenere al gruppo dei pazienti con delirium, ma questa ipotesi è stata smentita, poiché solo uno dei cinque ha sviluppato effettivamente il disturbo. Considerando che il sottocampione dei pazienti con delirium comprende sette individui, la presenza anche solo parziale di questi all'interno della traiettoria osservata avrebbe potuto suggerire un'associazione significativa. Al contrario,

la presenza di un solo caso rafforza l'idea che la traiettoria osservata sia un'eccezione. Concentrandosi specificamente sui pazienti che hanno sviluppato delirium, l'analisi ha fornito evidenze interessanti riguardo alla natura delle alterazioni attentive associate a questa condizione. I risultati hanno confermato che il delirium si accompagna ad una marcata compromissione dei processi attentivi, caratterizzata da un significativo aumento dell'instabilità comportamentale (variabilità dei TR) e da una riduzione della capacità discriminativa (d'). Di particolare rilievo è l'evidenza che tali alterazioni non si manifestano solo durante la fase acuta del disturbo – in cui raggiungono l'apice – ma persistono anche nel periodo successivo, evidenziando l'impatto duraturo del delirium sul funzionamento cognitivo. Va sottolineato che le analisi non hanno evidenziato pattern attentivi specifici precedenti all'insorgenza del delirium, né indicatori riconducibili a uno stato di delirium sub-sindromico. Sebbene questo risultato possa sembrare deludente rispetto agli obiettivi iniziali dello studio, rappresenta comunque un contributo importante in chiave esplorativa, poiché ha consentito di raccogliere dati sull'andamento dell'attenzione durante e dopo gli episodi di delirium. Tale aspetto è particolarmente rilevante, considerando le notevoli difficoltà associate alla valutazione cognitiva di pazienti in fase acuta. Per questo motivo, disporre di dati raccolti proprio durante l'episodio costituisce un'opportunità preziosa per la ricerca. Inoltre, il paradigma digitale utilizzato ha permesso di mettere in luce alterazioni attentive significative e instabili sia nella fase acuta che successiva, differenziandosi dai pattern osservati nel campione generale e offrendo importanti spunti per approfondimenti futuri.

Dal punto di vista metodologico, i risultati sottolineano l'efficacia e la sensibilità del SART – e della versione modificata adottata in questo studio – come strumento di monitoraggio delle funzioni attentive in contesti clinici. La capacità del compito di rilevare variazioni sottili e dinamiche nella vigilanza, unita alla sua praticabilità in contesti ospedalieri — complessi e lontani dalle condizioni controllate di laboratorio — ne evidenzia il potenziale come strumento per la ricerca clinica. Proprio questa capacità di individuare anche le più piccole variazioni si rivela particolarmente preziosa in contesti in cui differenze apparentemente minime possono influire in modo significativo sul benessere individuale, fornendo uno strumento sensibile in grado di cogliere cambiamenti che potrebbero invece passare inosservati con metodi tradizionali.

Infine, è interessante osservare che l'incidenza di delirium nel campione totale è risultata inferiore rispetto a quanto atteso nei reparti di geriatria (Fuchs et al., 2020; Iglseider et al., 2022). Una possibile spiegazione è che il protocollo stesso – attraverso la regolare somministrazione del compito – abbia esercitato una sorta di effetto protettivo, fungendo da forma implicita di "allenamento cognitivo frequente". Se confermato, questo effetto evidenzerebbe il potenziale di strumenti digitali semplici e a basso costo non solo come mezzi valutativi, ma anche come interventi preventivi nella gestione del rischio di delirium e di altre forme di disorientamento acuto.

Il presente studio contribuisce alla comprensione delle dinamiche attentive negli anziani ospedalizzati, con un focus specifico su coloro che hanno sviluppato delirium. I risultati evidenziano come la valutazione digitale e continua della vigilanza rappresenti una risorsa utile per rilevare segnali di vulnerabilità cognitiva troppo lievi o sfumati per essere colti con i metodi tradizionali. Questa sensibilità consente di aprire nuove prospettive per la prevenzione, la diagnosi precoce e la personalizzazione degli interventi nei contesti geriatrico-assistenziali. Questo aspetto è cruciale, poiché negli anziani ospedalizzati una ridotta capacità di compensazione cognitiva rende anche minime variazioni attentive segnali utili per identificare una fragilità emergente o un possibile peggioramento clinico. In quest'ottica, la valutazione continua della vigilanza offre un'opportunità concreta per un'identificazione tempestiva di tali segnali. In definitiva, lo studio condotto introduce ad una prospettiva innovativa per la pratica clinica e la ricerca geriatrica. È riuscito, infatti, a cogliere e quantificare in un contesto ospedaliero — notoriamente instabile e difficile da standardizzare — costrutti cognitivi estremamente sfuggenti, come il livello di vigilanza e le sue fluttuazioni nel corso del tempo. Misurare quanto una persona sia vigile, e come questa vigilanza cambi nell'arco della giornata, significa superare i limiti statici delle valutazioni tradizionali e avvicinarsi ad una comprensione più dinamica, sensibile e realistica della condizione cognitiva del paziente anziano ospedalizzato. Un approccio che, oltre a rappresentare una novità metodologica, apre la strada alla formulazione di strumenti più efficaci e ad interventi clinici sempre più tempestivi e personalizzati.

## 5.2 *Limiti e punti di forza*

Lo studio presenta diverse limitazioni legate principalmente al contesto ospedaliero: la popolazione di anziani fragili ospedalizzati ha mostrato elevato rischio di abbandono e difficoltà nel mantenere motivazione costante, compromettendo la continuità delle valutazioni. Inoltre, fattori ambientali incontrollabili (rumori, visite mediche, terapie invasive, sedativi) hanno introdotto variabilità aggiuntiva nelle prestazioni, non direttamente riconducibile alle funzioni attentive. Questi elementi, combinati alla specificità della popolazione studiata, limitano la generalizzabilità dei risultati, rendendoli difficilmente estendibili a gruppi con caratteristiche diverse, come ad esempio soggetti più giovani, pazienti ambulatoriali o residenti in strutture assistenziali. Dal punto di vista metodologico, il SART – pur dimostrandosi uno strumento sensibile nel rilevare le variazioni della vigilanza – fornisce una valutazione limitata delle funzioni cognitive nel loro complesso. Di conseguenza, per ottenere un quadro più completo e accurato del funzionamento cognitivo, risulta necessario integrare il SART con batterie di test multidimensionali, più ampie e diversificate. La somministrazione ripetuta del test potrebbe aver provocato effetti di stanchezza e noia, particolarmente rilevanti in pazienti già affaticati, influenzando così le loro prestazioni; di conseguenza, parte della variabilità osservata potrebbe derivare da una diminuzione della motivazione piuttosto che da un effettivo cambiamento nei livelli di vigilanza. Inoltre, paradossalmente, la ripetizione del test potrebbe aver agito come una forma di stimolazione cognitiva anche nel gruppo di controllo, riducendo le differenze tra gruppi e complicando l'attribuzione dei miglioramenti osservati agli interventi specifici o ad altri fattori. Infine, la bassa numerosità del sottogruppo di pazienti che ha sviluppato delirium ha impedito confronti statistici robusti, limitando l'analisi a considerazioni esplorative.

Nonostante queste criticità, lo studio presenta significativi punti di forza che ne evidenziano l'originalità ed il valore scientifico. Nello specifico, si distingue per la sua capacità di affrontare la complessità della ricerca clinica in ambiente ospedaliero, un contesto ricco di variabili e difficoltà operative che spesso limitano l'accuratezza e la ripetibilità dei risultati. La possibilità di monitorare la vigilanza con continuità e con una precisione temporale elevata rappresenta un importante progresso rispetto agli strumenti tradizionali, spesso inadeguati a cogliere le fluttuazioni sottili e transitorie tipiche del

delirium. In particolare, sebbene non sia stato possibile validare uno strumento predittivo, lo studio ha permesso di profilare in modo dettagliato l'andamento della vigilanza negli anziani ospedalizzati, offrendone una mappatura dinamica. Inoltre, il SART ha consentito di rilevare alterazioni attentive non solo nella fase precedente all'episodio, ma anche in quella acuta e nel periodo successivo, fornendo una visione più completa e realistica del fenomeno. Inoltre, particolarmente rilevante risulta l'impostazione propositiva dello studio, che concepisce il delirium come condizione prevenibile piuttosto che inevitabile, rappresentando un cambio di paradigma per la pratica clinica. Infine, pur non rappresentando l'obiettivo centrale di questa tesi, si ritiene opportuno evidenziare come l'introduzione e l'applicazione di approcci non farmacologici all'interno di un reparto ospedaliero costituiscano un contributo concreto e innovativo, offrendo strumenti alternativi e promettenti per la gestione dei pazienti e arricchendo il valore applicativo complessivo del lavoro.

### 5.3 *Prospettive future*

Partendo dai punti di forza e dai limiti emersi, è possibile individuare alcune direzioni promettenti per future applicazioni cliniche e scientifiche. Tra queste, il monitoraggio della vigilanza tramite compiti digitali brevi e ripetibili, come il SART, si è rivelato particolarmente efficace. Grazie alla sua capacità di rilevare anche lievi variazioni dell'attenzione, questo strumento potrebbe offrire un valido supporto nell'identificazione precoce di alterazioni cognitive, comprese le prime manifestazioni di delirium, disorientamento e vulnerabilità. Tuttavia, la necessità di superare i limiti legati alla ripetitività e alla difficoltà di somministrazione suggerisce lo sviluppo di versioni più dinamiche, interattive e tollerabili, mantenendo solide le proprietà psicometriche. In quest'ottica, lo sviluppo di strumenti brevi e facilmente somministrabili tramite *smartphone* o *tablet* — dispositivi più leggeri ed accessibili rispetto al PC — potrebbe favorire ulteriormente la loro integrazione nella routine clinica, ampliandone al contempo l'utilizzo anche in contesti extra-ospedalieri.

La ricerca svolta ha posto l'attenzione anche sulla fattibilità e l'utilità clinica di introdurre interventi preventivi direttamente in reparto, proprio durante il ricovero. Questa possibilità, testata con esiti incoraggianti, merita di essere estesa ad altri contesti clinici,

in cui il benessere cognitivo è spesso trascurato nonostante la stretta connessione con gli esiti di salute. L'adozione di un approccio integrato che affianchi l'attenzione per il benessere fisico a quella per il benessere psicologico e cognitivo costituisce una strategia concreta per migliorare la qualità assistenziale. In questa direzione, il coinvolgimento attivo di familiari e personale sanitario attraverso percorsi di sensibilizzazione rappresenta un elemento chiave per sostenere efficacemente i pazienti e diffondere una cultura del benessere cognitivo condivisa e consapevole. Una priorità rilevante riguarda la formazione specifica sul delirium: il rafforzamento delle competenze per il riconoscimento precoce e la prevenzione di questo fenomeno deve essere centrale in ogni sistema di cura orientato alla qualità e alla centralità della persona. Dal punto di vista metodologico, si sottolinea l'esigenza di studi futuri con campioni più ampi ed osservazioni longitudinali estese per confermare le ipotesi, affinare gli strumenti predittivi e consentire confronti statistici robusti. L'estensione del protocollo a reparti chirurgici, oncologici e di terapia intensiva potrà consentire, infine, di cogliere le specificità e le diverse sfumature del funzionamento attentivo in altre popolazioni a rischio, contribuendo allo sviluppo di strumenti e programmi di supporto sempre più efficaci, mirati e personalizzati in base al contesto clinico specifico.

#### *5.4 Conclusioni*

Il presente lavoro ha contribuito a una migliore comprensione delle dinamiche attentive negli anziani ospedalizzati, con particolare attenzione alle variazioni della vigilanza associate al delirium. L'utilizzo di strumenti digitali come il SART ha dimostrato di essere promettente non solo per la rilevazione sensibile e continua delle fluttuazioni attentive, ma anche come potenziale strumento di intervento preventivo. Nonostante le complessità e le limitazioni insite nello studio di una popolazione fragile inserita in un contesto ospedaliero, i risultati ottenuti evidenziano come un monitoraggio attento e personalizzato possa rappresentare un passo avanti significativo verso una gestione più efficace e precoce delle condizioni neurocognitive critiche, come il delirium. Guardando al futuro, è auspicabile che le ricerche continuino ad affinare e ampliare questi approcci, integrando strumenti più flessibili e tollerabili e coinvolgendo un numero maggiore di

pazienti, al fine di consolidare evidenze robuste e trasferibili in diversi contesti clinici. Solo attraverso un impegno multidisciplinare ed una sensibilizzazione diffusa sarà possibile realizzare una presa in carico sempre più centrata sulla persona, capace di prevenire e gestire in modo tempestivo e mirato le fragilità e le condizioni critiche degli anziani ospedalizzati.

In conclusione, questo studio contribuisce a rafforzare l'importanza attribuita al benessere cognitivo nella presa in carico geriatrica, evidenziando la necessità di accrescere la conoscenza clinica e le competenze operative in merito a condizioni complesse come il delirium e sottolineando l'importanza di adottare strumenti innovativi e personalizzati nella pratica clinica quotidiana.



## BIBLIOGRAFIA

- Al Farsi, R. S., Al Alawi, A. M., Al Huraizi, A. R., Al-Saadi, T., Al-Hamadani, N., Al Zeedy, K., & Al-Maqbali, J. S. (2023). Delirium in Medically Hospitalized Patients: Prevalence, Recognition and Risk Factors: A Prospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, 12(12), 3897. <https://doi.org/10.3390/jcm12123897>
- Al Huraizi, A. R., Al-Maqbali, J. S., Al Farsi, R. S., Al Zeedy, K., Al-Saadi, T., Al-Hamadani, N., & Al Alawi, A. M. (2023). Delirium and Its Association with Short- and Long-Term Health Outcomes in Medically Admitted Patients: A Prospective Study. *Journal of Clinical Medicine*, 12(16), 5346. <https://doi.org/10.3390/jcm12165346>
- Alagiakrishnan, K., & Wiens, C. A. (2004). An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgraduate Medical Journal*, 80(945), 388–393. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2003.017236>
- Almuhairi, E. S., Badejo, M., Peer, A., Pitkanen, M., & McKenzie, C. A. (2024). The Validity and Applicability of the Revised Delirium Rating Scale (DRS-R98) for Delirium Severity Assessment in a Critical Care Setting. *Journal of Intensive Care Medicine*, 39(3), 240–249. <https://doi.org/10.1177/08850666231199986>
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd ed.; DSM-III). Washington, DC: Author.

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.; DSM-5-TR). American Psychiatric Publishing.
- Aung Thein, M. Z., Pereira, J. V., Nitchingham, A., & Caplan, G. A. (2020). A call to action for delirium research: Meta-analysis and regression of delirium associated mortality. *BMC Geriatrics*, 20(1), 325. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01723-4>
- Bellelli, G., Morandi, A., Davis, D. H. J., Mazzola, P., Turco, R., Gentile, S., Ryan, T., Cash, H., Guerini, F., Torpilliesi, T., Del Santo, F., Trabucchi, M., Annoni, G., & MacLulich, A. M. J. (2014). Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: A study in 234 hospitalised older people. *Age and Ageing*, 43(4), 496–502. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu021>
- Bianchi, L. A., Harris, R., & Fitzpatrick, J. M. (2024). Barriers to healthcare professionals recognizing and managing delirium in older adults during a hospital stay: A mixed-methods systematic review. *Journal of Advanced Nursing*, 80(7), 2672–2689. <https://doi.org/10.1111/jan.16018>
- Brefka, S., Eschweiler, G. W., Dallmeier, D., Denking, M., & Leinert, C. (2022). Comparison of delirium detection tools in acute care: A rapid review. *Zeitschrift Fur Gerontologie Und Geriatrie*, 55(2), 105–115. <https://doi.org/10.1007/s00391-021-02003-5>

- Bunce, D., Bielak, A. A. M., Cherbuin, N., Batterham, P. J., Wen, W., Sachdev, P., & Anstey, K. J. (2013). Utility of intraindividual reaction time variability to predict white matter hyperintensities: A potential assessment tool for clinical contexts? *Journal of the International Neuropsychological Society*, *19*(9), 971–976.  
<https://doi.org/10.1017/S1355617713000830>
- Caplan, G. A., Teodorczuk, A., Streatfeild, J., & Agar, M. R. (2020). The financial and social costs of delirium. *European Geriatric Medicine*, *11*(1), 105–112.  
<https://doi.org/10.1007/s41999-019-00257-2>
- Carriere, J. S. A., Cheyne, J. A., Solman, G. J. F., & Smilek, D. (2010). Age trends for failures of sustained attention. *Psychology and Aging*, *25*(3), 569–574.  
<https://doi.org/10.1037/a0019363>
- Cerveira, C. C. T., Pupo, C. C., Dos Santos, S. D. S., & Santos, J. E. M. (2017). Delirium in the elderly: A systematic review of pharmacological and non-pharmacological treatments. *Dementia & Neuropsychologia*, *11*(3), 270–275.  
<https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-030009>
- Champion, C., Novais, T., Dorey, J.-M., Krolak-Salmon, P., & Lepetit, A. (2021). [Paradoxical reactions to benzodiazepines in the elderly]. *Geriatric Et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillissement*, *19*(3), 305–312.  
<https://doi.org/10.1684/pnv.2021.0958>
- Charlton, B. G., & Kavanau, J. L. (2002). Delirium and psychotic symptoms—An integrative model. *Medical Hypotheses*, *58*(1), 24–27.  
<https://doi.org/10.1054/mehy.2001.1436>

- Cole, M. G., McCusker, J., Dendukuri, N., & Han, L. (2002). Symptoms of delirium among elderly medical inpatients with or without dementia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *14*(2), 167–175. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.167>
- Cole, M., McCusker, J., Dendukuri, N., & Han, L. (2003). The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. *Journal of the American Geriatrics Society*, *51*(6), 754–760. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2389.2003.51255.x>
- Costa, G. (1991). Shiftwork and Circadian Variations of Vigilance and Performance. In J. A. Wise, V. D. Hopkin, & M. L. Smith (A c. Di), *Automation and Systems Issues in Air Traffic Control* (pp. 267–280). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-76556-8\\_27](https://doi.org/10.1007/978-3-642-76556-8_27)
- Daly, C., Leonard, M., O’Connell, H., Williams, O., Awan, F., Exton, C., O’Connor, M., Adamis, D., Dunne, C. P., Cullen, W., & Meagher, D. J. (2018). Attention, vigilance, and visuospatial function in hospitalized elderly medical patients: Relationship to delirium syndromal status and motor subtype profile. *International Psychogeriatrics*, *30*(4), 493–501. <https://doi.org/10.1017/S1041610217002174>
- Ehlenbach, W. J., Hough, C. L., Crane, P. K., Haneuse, S. J. P. A., Carson, S. S., Curtis, J. R., & Larson, E. B. (2010). Association Between Acute Care and Critical Illness Hospitalization and Cognitive Function in Older Adults. *JAMA*, *303*(8), 763–770. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.167>

- Evensen, S., Saltvedt, I., Lydersen, S., Wyller, T. B., Taraldsen, K., & Sletvold, O. (2019). Delirium motor subtypes and prognosis in hospitalized geriatric patients—A prospective observational study. *Journal of Psychosomatic Research*, *122*, 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.04.020>
- Farrell, K. R., & Ganzini, L. (1995). Misdiagnosing delirium as depression in medically ill elderly patients. *Archives of Internal Medicine*, *155*(22), 2459–2464.
- Fialho Silva, I. T., Assis Lopes, P., Timotio Almeida, T., Ramos, S. C., Caliman Fontes, A. T., Guimarães Silva, D., Martins Soares, C., Oliveira Carneiro, L., Souza, I. F. B., Ferreira Abreu, F., Nascimento Silva, G., Mascarenhas de Souza, L., Brito Pinheiro, T., de Souza E Silva, F. N., de Santana, J. P., Kelly Silva, B., Almeida Souza, D., Silva Macedo, S., Almeida Ismael, L. S., & Pereira de Jesus, P. A. (2021). Impact of Delirium and Its Motor Subtypes on Stroke Outcomes. *Stroke*, *52*(4), 1322–1329. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.026425>
- Fitzgerald, J. M., Adamis, D., Trzepacz, P. T., O'Regan, N., Timmons, S., Dunne, C., & Meagher, D. J. (2013). Delirium: A disturbance of circadian integrity? *Medical Hypotheses*, *81*(4), 568–576. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.06.032>
- Fong, T. G., Tulebaev, S. R., & Inouye, S. K. (2009). Delirium in elderly adults: Diagnosis, prevention and treatment. *Nature Reviews. Neurology*, *5*(4), 210–220. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.24>
- Fortenbaugh, F. C., DeGutis, J., & Esterman, M. (2017). Recent theoretical, neural, and clinical advances in sustained attention research. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1396*(1), 70–91. <https://doi.org/10.1111/nyas.13318>

- Francis, J. (1992). Delirium in Older Patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(8), 829–838. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01859.x>
- Frederiks, J. A. (2000). Inflammation of the mind. On the 300th anniversary of Gerard van Swieten. *Journal of the History of the Neurosciences*, 9(3), 307–310. [https://doi.org/10.1076/0964-704x\(200012\)9:3;1-#:ft307](https://doi.org/10.1076/0964-704x(200012)9:3;1-#:ft307)
- Fuchs, S., Bode, L., Ernst, J., Marquetand, J., von Känel, R., & Böttger, S. (2020). Delirium in elderly patients: Prospective prevalence across hospital services. *General Hospital Psychiatry*, 67, 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2020.08.010>
- Gibb, K., Seeley, A., Quinn, T., Siddiqi, N., Shenkin, S., Rockwood, K., & Davis, D. (2020). The consistent burden in published estimates of delirium occurrence in medical inpatients over four decades: A systematic review and meta-analysis study. *Age and Ageing*, 49(3), 352–360. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa040>
- Goldberg, T. E., Chen, C., Wang, Y., Jung, E., Swanson, A., Ing, C., Garcia, P. S., Whittington, R. A., & Moitra, V. (2020). Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline. *JAMA Neurology*, 77(11), 1–9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2273>
- Gottlieb, G. L., Johnson, J., Wanich, C., & Sullivan, E. (1991). Delirium in the medically ill elderly: Operationalizing the DSM-III criteria. *International Psychogeriatrics*, 3(2), 181–196. <https://doi.org/10.1017/s1041610291000650>

- Hill, J. E., Twamley, J., Breed, H., Kenyon, R., Casey, R., Zhang, J., & Clegg, A. (2022). Scoping review of the use of virtual reality in intensive care units. *Nursing in Critical Care*, 27(6), 756–771. <https://doi.org/10.1111/nicc.12732>
- Hood, S., & Amir, S. (2017). The aging clock: Circadian rhythms and later life. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(2), 437–446. <https://doi.org/10.1172/JCI90328>
- Horowitz, T. S., Cade, B. E., Wolfe, J. M., & Czeisler, C. A. (2003). Searching night and day: A dissociation of effects of circadian phase and time awake on visual selective attention and vigilance. *Psychological Science*, 14(6), 549–557. [https://doi.org/10.1046/j.0956-7976.2003.psci\\_1464.x](https://doi.org/10.1046/j.0956-7976.2003.psci_1464.x)
- Hshieh, T. T., Inouye, S. K., & Oh, E. S. (2018). Delirium in the Elderly. *The Psychiatric Clinics of North America*, 41(1), 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2017.10.001>
- Huang, J. (2025). *Delirium* (Vol. 2025). Manuale MSD. <https://www.msmanuals.com/it/professionale/malattie-neurologiche/delirium-e-demenza/delirium>
- Hughes, C. G., Hayhurst, C. J., Pandharipande, P. P., Shotwell, M. S., Feng, X., Wilson, J. E., Brummel, N. E., Girard, T. D., Jackson, J. C., Ely, E. W., & Patel, M. B. (2021). Association of Delirium during Critical Illness With Mortality: Multicenter Prospective Cohort Study. *Anesthesia and Analgesia*, 133(5), 1152–1161. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005544>

- Hughes, C. G., Patel, M. B., & Pandharipande, P. P. (2012). Pathophysiology of acute brain dysfunction: What's the cause of all this confusion? *Current Opinion in Critical Care*, 18(5), 518–526. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328357effa>
- Ieong, C., Chen, T., Chen, S., Gao, X., Yan, K., He, W., Hong, H., Gu, Y., Chen, X., & Yuan, G. (2024). Differences of anticholinergic drug burden between older hospitalized patients with and without delirium: A systematic review and meta-analysis based on prospective cohort studies. *BMC Geriatrics*, 24(1), 599. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05197-6>
- Iglseder, B., Frühwald, T., & Jagsch, C. (2022). Delirium in geriatric patients. *Wiener Medizinische Wochenschrift (1946)*, 172(5–6), 114–121. <https://doi.org/10.1007/s10354-021-00904-z>
- Inouye, S. K., & Charpentier, P. A. (1996). Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*, 275(11), 852–857.
- Inouye, S. K., Baker, D. I., Fugal, P., Bradley, E. H., & HELP Dissemination Project. (2006). Dissemination of the hospital elder life program: Implementation, adaptation, and successes. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(10), 1492–1499. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00869.x>
- Inouye, S. K., Bogardus, S. T., Baker, D. I., Leo-Summers, L., & Cooney, L. M. (2000). The Hospital Elder Life Program: A model of care to prevent cognitive and functional decline in older hospitalized patients. Hospital Elder Life Program.

*Journal of the American Geriatrics Society*, 48(12), 1697–1706.  
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb03885.x>

Inouye, S. K., Foreman, M. D., Mion, L. C., Katz, K. H., & Cooney, L. M. (2001). Nurses' recognition of delirium and its symptoms: Comparison of nurse and researcher ratings. *Archives of Internal Medicine*, 161(20), 2467–2473.  
<https://doi.org/10.1001/archinte.161.20.2467>

Inouye, S. K., van Dyck, C. H., Alessi, C. A., Balkin, S., Siegel, A. P., & Horwitz, R. I. (1990a). Clarifying confusion: The confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Annals of Internal Medicine*, 113(12), 941–948.  
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-941>

Inouye, S. K., van Dyck, C. H., Alessi, C. A., Balkin, S., Siegel, A. P., & Horwitz, R. I. (1990b). Clarifying confusion: The confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Annals of Internal Medicine*, 113(12), 941–948.  
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-941>

Inouye, S. K., Viscoli, C. M., Horwitz, R. I., Hurst, L. D., & Tinetti, M. E. (1993). A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Annals of Internal Medicine*, 119(6), 474–481.  
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-6-199309150-00005>

- Inouye, S. K., Westendorp, R. G. J., & Saczynski, J. S. (2014). Delirium in elderly people. *Lancet (London, England)*, 383(9920), 911–922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60688-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60688-1)
- Jackson, J. D., & Balota, D. A. (2012). Mind-wandering in Younger and Older Adults: Converging Evidence from the Sustained Attention to Response Task and Reading for Comprehension. *Psychology and aging*, 27(1), 106–119. <https://doi.org/10.1037/a0023933>
- Johnson, K., Fleury, J., & McClain, D. (2018). Music intervention to prevent delirium among older patients admitted to a trauma intensive care unit and a trauma orthopaedic unit. *Intensive & Critical Care Nursing*, 47, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2018.03.007>
- Kirpinar, I. (2018). Delirium: Clinical Features, Diagnosis and Differential Diagnosis. In A. T. Isik & G. T. Grossberg (A c. Di), *Delirium in Elderly Patients* (pp. 19–37). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-65239-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-65239-9_3)
- Koponen, H., Partanen, J., Pääkkönen, A., Mattila, E., & Riekkinen, P. J. (1989). EEG spectral analysis in delirium. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 52(8), 980–985. <https://doi.org/10.1136/jnnp.52.8.980>
- Krahne, D., Heymann, A., & Spies, C. (2006). How to monitor delirium in the ICU and why it is important. *Clinical Effectiveness in Nursing*, 9, e269–e279. <https://doi.org/10.1016/j.cein.2006.09.005>

- Krinitzki, D., Kasina, R., Klöppel, S., & Lenouvel, E. (2021). Associations of delirium with urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in adults aged 65 and older: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 69(11), 3312–3323. <https://doi.org/10.1111/jgs.17418>
- Langner, R., & Eickhoff, S. B. (2013). Sustaining attention to simple tasks: A meta-analytic review of the neural mechanisms of vigilant attention. *Psychological Bulletin*, 139(4), 870–900. <https://doi.org/10.1037/a0030694>
- Leonard, M. M., Agar, M., Spiller, J. A., Davis, B., Mohamad, M. M., Meagher, D. J., & Lawlor, P. G. (2014). Delirium diagnostic and classification challenges in palliative care: Subsyndromal delirium, comorbid delirium-dementia, and psychomotor subtypes. *Journal of Pain and Symptom Management*, 48(2), 199–214. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.03.012>
- Leslie, D. L., Marcantonio, E. R., Zhang, Y., Leo-Summers, L., & Inouye, S. K. (2008). One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Archives of Internal Medicine*, 168(1), 27–32. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.4>
- Levkoff, S. E., Liptzin, B., Cleary, P. D., Wetle, T., Evans, D. A., Rowe, J. W., & Lipsitz, L. A. (1996). Subsyndromal Delirium. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 4(4), 320–329. <https://doi.org/10.1097/00019442-199622440-00006>

- Lipowski, Z. J. (1980). A new look at organic brain syndromes. *The American Journal of Psychiatry*, 137(6), 674–678. <https://doi.org/10.1176/ajp.137.6.674>
- Lowery, D. P., Wesnes, K., & Ballard, C. G. (2007). Subtle attentional deficits in the absence of dementia are associated with an increased risk of post-operative delirium. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 23(6), 390–394. <https://doi.org/10.1159/000101453>
- Macmillan, N. A., & Creelman, C. D. (2004). *Detection Theory: A User's Guide* (2<sup>a</sup> ed.). Psychology Press. <https://doi.org/10.4324/9781410611147>
- Martins, S., & Fernandes, L. (2012). Delirium in elderly people: A review. *Frontiers in Neurology*, 3, 101. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00101>
- Mathôt, S., Schreij, D., & Theeuwes, J. (2012). OpenSesame: An open-source, graphical experiment builder for the social sciences. *Behavior Research Methods*, 44(2), 314–324. <https://doi.org/10.3758/s13428-011-0168-7>
- Miller, J. (1996). The sampling distribution of  $d'$ . *Perception & Psychophysics*, 58(1), 65–72. <https://doi.org/10.3758/BF03205476>
- Molenberghs, P., Gillebert, C. R., Schoofs, H., Dupont, P., Peeters, R., & Vandenberghe, R. (2009). Lesion neuroanatomy of the Sustained Attention to Response task. *Neuropsychologia*, 47(13), 2866–2875. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.012>
- Mukai, T., Tsukiyama, Y., Yamada, S., Nishikawa, A., Hayami, S., Noguchi, R., Yoshida, J., Kashiwada, M., Ohta, S., Shimokawa, T., & Yamaue, H. (2023). Virtual

Reality Images of the Home Are Useful for Patients With Hospital-Based Palliative Care: Prospective Observational Study With Analysis by Text Mining. *Palliative Medicine Reports*, 4(1), 214–219.

<https://doi.org/10.1089/pmr.2023.0017>

Newman, M. W., O'Dwyer, L. C., & Rosenthal, L. (2015). Predicting delirium: A review of risk-stratification models. *General Hospital Psychiatry*, 37(5), 408–413.

<https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.05.003>

Nitchingham, A., & Caplan, G. A. (2021). Current Challenges in the Recognition and Management of Delirium Superimposed on Dementia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 17, 1341–1352. <https://doi.org/10.2147/NDT.S247957>

Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): A new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clinical and Experimental Research*, 24(3), 218–226. <https://doi.org/10.3275/7800>

O'Sullivan, R., Inouye, S. K., & Meagher, D. (2014). Delirium and depression: Inter-relationship and overlap in elderly people. *The Lancet. Psychiatry*, 1(4), 303.

[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70281-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70281-0)

Ornago, A. M., Pinardi, E., Okoye, C., Mazzola, P., Ferrara, M. C., Finazzi, A., Nydahl, P., von Haken, R., Lindroth, H., Liu, K., Morandi, A., Bellelli, G., National Collaborators, & Italian Participating Clinicians. (2024). Delirium prevalence and delirium literacy across Italian hospital wards: A secondary analysis of data from

the World Delirium Awareness Day 2023. *European Geriatric Medicine*, 15(5), 1405–1413. <https://doi.org/10.1007/s41999-024-01019-5>

Pfeiffer, E. (1975). A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 23(10), 433–441. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1975.tb00927.x>

Rudberg, M. A., Pompei, P., Foreman, M. D., Ross, R. E., & Cassel, C. K. (1997). The natural history of delirium in older hospitalized patients: A syndrome of heterogeneity. *Age and Ageing*, 26(3), 169–174. <https://doi.org/10.1093/ageing/26.3.169>

Rummans, T. A., Evans, J. M., Krahn, L. E., & Fleming, K. C. (1995). Delirium in elderly patients: Evaluation and management. *Mayo Clinic Proceedings*, 70(10), 989–998. <https://doi.org/10.4065/70.10.989>

Serafim, R. B., Bozza, F. A., Soares, M., do Brasil, P. E. A. A., Tura, B. R., Ely, E. W., & Salluh, J. I. F. (2015). Pharmacologic prevention and treatment of delirium in intensive care patients: A systematic review. *Journal of Critical Care*, 30(4), 799–807. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.04.005>

Shekelle, P. G., MacLean, C. H., Morton, S. C., & Wenger, N. S. (2001). Acove quality indicators. *Annals of Internal Medicine*, 135(8 Pt 2), 653–667. [https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-8\\_part\\_2-200110161-00004](https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-8_part_2-200110161-00004)

- Siddiqi, N., House, A. O., & Holmes, J. D. (2006). Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: A systematic literature review. *Age and Ageing*, 35(4), 350–364. <https://doi.org/10.1093/ageing/afl005>
- Singler, K., & Thomas, C. (2017). [HELP - Hospital Elder Life Program—Multimodal delirium prevention in elderly patients]. *Der Internist*, 58(2), 125–131. <https://doi.org/10.1007/s00108-016-0181-0>
- Spronk, P. E., Riekerk, B., Hofhuis, J., & Rommes, J. H. (2009). Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Medicine*, 35(7), 1276–1280. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1466-8>
- Stagno, D., Gibson, C., & Breitbart, W. (2004). The delirium subtypes: A review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response. *Palliative & Supportive Care*, 2(2), 171–179. <https://doi.org/10.1017/s1478951504040234>
- Staub, B., Doignon-Camus, N., Bacon, E., & Bonnefond, A. (2014). Investigating sustained attention ability in the elderly by using two different approaches: Inhibiting ongoing behavior versus responding on rare occasions. *Acta Psychologica*, 146, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2013.12.003>
- Staub, B., Doignon-Camus, N., Després, O., & Bonnefond, A. (2013). Sustained attention in the elderly: What do we know and what does it tell us about cognitive aging? *Ageing Research Reviews*, 12(2), 459–468. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.12.001>

- Tachibana, M., & Inada, T. (2023). Poor prognostic impact of delirium: Especially on mortality and institutionalisation. *Psychogeriatrics: The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 23(1), 187–195.  
<https://doi.org/10.1111/psyg.12914>
- Tieges, Z., Brown, L. J. E., & MacLulich, A. M. J. (2014). Objective assessment of attention in delirium: A narrative review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(12), 1185–1197. <https://doi.org/10.1002/gps.4131>
- Uguz, F., Kayrak, M., Çiçek, E., Kayhan, F., Ari, H., & Altunbas, G. (2010). Delirium Following Acute Myocardial Infarction: Incidence, Clinical Profiles, and Predictors. *Perspectives in Psychiatric Care*, 46(2), 135–142.  
<https://doi.org/10.1111/j.1744-6163.2010.00249.x>
- Valdez, P. (2019). Circadian Rhythms in Attention. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 92(1), 81–92.
- Vallesi, A., Tronelli, V., Lomi, F., & Pezzetta, R. (2021). Age differences in sustained attention tasks: A meta-analysis. *Psychonomic Bulletin & Review*, 28(6), 1755–1775. <https://doi.org/10.3758/s13423-021-01908-x>
- Van Dongen, H. P. A., & Dinges, D. F. (2000). Circadian rhythms in fatigue, alertness, and performance. In *Principles and practice of sleep medicine*. Saunders.
- van Zuylen, M. L., Hermanides, J., Ten Hoope, W., Preckel, B., van de Beek, D., van Gool, W. A., & Schoenmaker, N. (2020). Registration of attentional function as a predictor of incident delirium (the RAPID study). *Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)*, 6(1), e12031. <https://doi.org/10.1002/trc2.12031>

- Wei, L. A., Fearing, M. A., Sternberg, E. J., & Inouye, S. K. (2008). The Confusion Assessment Method (CAM): A Systematic Review of Current Usage. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(5), 823–830. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01674.x>
- Wilson, J. E., Mart, M. F., Cunningham, C., Shehabi, Y., Girard, T. D., MacLulich, A. M. J., Slooter, A. J. C., & Ely, E. W. (2020). Delirium. *Nature Reviews. Disease Primers*, 6(1), 90. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00223-4>
- Witlox, J., Eurelings, L. S. M., de Jonghe, J. F. M., Kalisvaart, K. J., Eikelenboom, P., & van Gool, W. A. (2010). Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: A meta-analysis. *JAMA*, 304(4), 443–451. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1013>
- World Health Organization. (2019). *International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision)*. <https://icd.who.int/>
- World Health Organization. (n.d.). *Patient safety*. Retrieved June 5, 2025, from <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/patient-safety>
- Wu, C.-R., Chang, K.-M., Tranyor, V., & Chiu, H.-Y. (2025). Global incidence and prevalence of delirium and its risk factors in medically hospitalized older patients: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Nursing Studies*, 162, 104959. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2024.104959>
- Zhang, J., Wen, J. T., & Julius, A. (2012). Optimal circadian rhythm control with light input for rapid entrainment and improved vigilance. *2012 IEEE 51st IEEE Conference on Decision and Control (CDC)*, 3007–3012. <https://doi.org/10.1109/CDC.2012.6426226>