



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in Neuroscienze e riabilitazione neuropsicologica

Tesi di Laurea Magistrale

***Dall'ospedale alla realtà virtuale:  
un nuovo approccio per la prevenzione del delirium  
nell'anziano in degenza***

*From hospital to Virtual Reality:  
an innovative approach to prevent delirium in hospitalized older adults*

***Relatrice:***

**Prof.ssa Maria Devita**

***Correlatrice:***

**Dott.ssa Marina De Rui**

***Laureando: Angelo Corsa***

*Matricola: 2080294*

Anno accademico: 2024/2025



# INDICE

ABSTRACT .....	5
<b>L'ANZIANO OSPEDALIZZATO: UN EQUILIBRIO FRAGILE TRA CURA E AUTONOMIA .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 La complessità dell'invecchiamento: risorse e vulnerabilità nell'anziano .....</b>	<b>8</b>
<b>1.2 L'interazione anziano-sistema ospedaliero.....</b>	<b>11</b>
<b>1.2.1 I rischi dell'ospedalizzazione nell'anziano .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2.2 Declino cognitivo e funzionale nell'anziano in degenza .....</b>	<b>18</b>
<b>1.3 Verso un approccio centrato sul paziente geriatrico .....</b>	<b>21</b>
<b>IL DELIRIUM OSPEDALIERO NELL'ANZIANO TRA PREVENZIONE, TRATTAMENTO E INNOVAZIONE.....</b>	<b>28</b>
<b>2.1 Introduzione al delirium: un disturbo complesso e multifattoriale .....</b>	<b>28</b>
<b>2.1.1 Definizione nosografica, quadro clinico e dati epidemiologici .....</b>	<b>28</b>
<b>2.1.2 Eziopatogenesi .....</b>	<b>33</b>
<b>2.1.3 Basi neurobiologiche .....</b>	<b>35</b>
<b>2.1.4 Prognosi.....</b>	<b>38</b>
<b>2.2 Valutazione diagnostica del delirium .....</b>	<b>40</b>
<b>2.3 Prevenzione e trattamento del delirium.....</b>	<b>45</b>
<b>2.3.1 Strategie tradizionali: interventi farmacologici e non farmacologici.....</b>	<b>45</b>
<b>2.3.2 Strategie innovative: tecnologie emergenti e approcci personalizzati.....</b>	<b>48</b>
<b>LA RICERCA SPERIMENTALE .....</b>	<b>53</b>
<b>3.1 Obiettivi e ipotesi dello studio.....</b>	<b>53</b>
<b>3.2 Partecipanti .....</b>	<b>54</b>
<b>3.3 Materiali e metodi .....</b>	<b>56</b>
<b>3.3.1 Sustained Attention to Response Task (SART).....</b>	<b>56</b>
<b>3.3.2 Interventi non farmacologici.....</b>	<b>58</b>

3.4 Disegno e procedura sperimentale .....	62
<b>ANALISI DEI DATI E RISULTATI</b> .....	65
4.1 Analisi statistiche .....	65
4.2 Risultati.....	66
4.2.1 Caratteristiche demografiche e misure cognitive del campione alla <i>baseline</i> .....	66
4.2.2 Analisi di regressione .....	67
4.2.3 Analisi esplorative della varianza .....	70
4.2.4 Analisi della tollerabilità degli interventi non farmacologici .....	72
<b>DISCUSSIONE E CONCLUSIONE</b> .....	73
5.1 Discussione.....	73
5.2 Limiti e punti di forza.....	77
5.3 Prospettive future .....	79
5.4 Conclusione.....	80
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	83

## ABSTRACT

### **Introduzione:**

Il delirium, tipicamente diffuso nella popolazione geriatrica, emerge dall'interazione complessa tra fattori di rischio individuali (i.e., comorbidità, riserva cognitiva) e ambientali (i.e., polifarmacoterapia, mobilitazione prolungata, assenza di riferimenti spazio-temporali). La natura acuta ed eterogenea del delirium, nonostante la sua elevata prevalenza, rende difficile, soprattutto in contesti ospedalieri, la sua identificazione e presa in carico. Di conseguenza, la mancanza di una diagnosi precoce di delirium e l'assenza di un trattamento mirato sono associati a esiti prognostici sfavorevoli. Questo scenario evidenzia la necessità di ottimizzare le procedure diagnostiche per il riconoscimento del delirium e di adottare strategie di gestione più efficaci e meno invasive.

In contesto valutativo, le alterazioni di vigilanza, ampiamente riconosciute come elemento centrale nella caratterizzazione clinica del delirium (Tieges et al., 2014), potrebbero rappresentare un *marker* diagnostico precoce dell'insorgenza del disturbo.

Nell'ambito delle modalità di intervento, il delirium viene tradizionalmente trattato con approcci farmacologici e invasivi (i.e., somministrazione di benzodiazepine e/o antipsicotici, contenzioni fisiche). Di recente, numerosi studi in letteratura hanno messo in risalto gli effetti benefici di approcci innovativi, non farmacologici per la prevenzione del delirium che prevedono l'utilizzo della *Virtual Reality* (VR). A questo proposito, specialmente in contesti ospedalieri complessi, la possibilità di immergere i pazienti anziani in ambienti virtuali potrebbe favorire il riorientamento spazio-temporale ed emotivo, aspetti fondamentali per la cura e il benessere della persona.

### **Scopo:**

Lo studio mira a esaminare, per la prima volta in ambito clinico, un approccio integrato che combina la valutazione della vigilanza tramite il *Sustained Attention to Response Task* (SART) e l'implementazione di interventi non farmacologici VR. In questo contesto, l'aspetto innovativo è rappresentato dalla possibilità, per il paziente, di esplorare virtualmente diverse stanze del proprio domicilio, luogo significativo a livello identitario. L'obiettivo ultimo è quello di prevenire l'insorgenza di delirium e orientare le pratiche cliniche future verso modelli centrati sulla persona.

**Ipotesi:**

Si ipotizza che le diverse prestazioni di vigilanza al SART abbiano un potenziale impatto predittivo nell'insorgenza di delirium. Inoltre, si prevede che i trattamenti VR implementati siano efficaci nel ridurre il rischio di delirium, in termini di miglioramento delle fluttuazioni di vigilanza nel corso dell'ospedalizzazione.

**Metodo:**

Lo studio è stato condotto presso i reparti di Geriatria dell'Ospedale Sant'Antonio di Padova, coinvolgendo 115 pazienti ricoverati, suddivisi in due gruppi sperimentali e un gruppo di controllo. Fin dal primo giorno di ricovero (*baseline*), lo stato di vigilanza è stato valutato mediante il SART quattro volte al giorno (mattina, prima di pranzo, pomeriggio, prima di cena) a giorni alterni, per l'intero periodo della degenza. Contestualmente è stata somministrata la scala "4 A's Test" (4AT) per rilevare eventuali episodi di delirium.

Dal terzo giorno di ricovero, i pazienti assegnati ai gruppi sperimentali hanno preso parte, ogni mattina prima dell'inizio delle sessioni del SART, a interventi preventivi della durata di 10 minuti. Il gruppo "Musica" ha ascoltato una traccia musicale rilassante; mentre il gruppo "VR" ha sperimentato un'esperienza in realtà virtuale, in cui i pazienti hanno avuto la possibilità di esplorare uno spazio domestico personale e familiare. Più nello specifico, grazie alla collaborazione di un *caregiver* di riferimento, sono state acquisite immagini a 360° di diverse stanze della casa di ogni paziente utilizzando una fotocamera Insta360. Successivamente, le immagini sono state elaborate tramite il *software* Insta360 Studio 2023 e caricate nei visori *Meta Quest 2 Oculus*. Nel corso delle attività, supervisionate e guidate da personale adeguatamente formato, è stata somministrata una scala *Likert* per valutare il gradimento pre- e post-intervento.

Dati anamnestici, clinici e sociodemografici sono stati inizialmente raccolti per ciascun paziente, al fine di verificare i criteri di eleggibilità previsti dal protocollo.

## **Risultati:**

Il campione finale include 85 individui, suddivisi nei seguenti tre gruppi: gruppo “VR” (N = 23), gruppo “Musica” (N = 31), gruppo “Controllo” (N = 31).

L’analisi delle prestazioni di vigilanza, utilizzando modelli lineari generalizzati ad effetti misti, ha evidenziato un miglioramento della *performance* al SART in tutti i gruppi nel corso del ricovero ( $\beta = 0.071$ ,  $p < .001$ ), con effetti più marcati nei gruppi sperimentali.

In particolare, i gruppi “VR” e “Musica” hanno mostrato, nel tempo, un incremento più rapido e stabile della capacità di discriminare tra stimoli *target* e *non target* ( $d'$ ;  $\chi^2(2) = 3083.5$ ,  $p < .001$ ) e una diminuzione dei tempi di risposta al *task* ( $\chi^2(2) = 6.31$ ,  $p = .042$ ), con effetti significativamente più marcati osservati nel gruppo “VR”. Inoltre, l’intervento VR ha ridotto significativamente la variabilità intraindividuale ( $\chi^2(2) = 80.8664$ ,  $p < .0001$ ) sia in termini di discriminazione degli stimoli *target* sia nei tempi di reazione agli stimoli, favorendo un andamento della vigilanza più stabile.

## **Discussione:**

I risultati del presente studio, sebbene preliminari, forniscono evidenze promettenti a sostegno dell’efficacia degli interventi non farmacologici, in particolare dell’intervento VR, nel migliorare e stabilizzare l’attenzione sostenuta, una funzione cognitiva spesso compromessa nelle fasi prodromiche del delirium negli anziani ospedalizzati. L’esperienza immersiva in ambienti domestici familiari ha favorito il benessere cognitivo, il miglioramento del tono dell’umore e un maggiore coinvolgimento emotivo. In sintesi, la VR, grazie al suo elevato grado di personalizzazione, emerge come una tecnologia innovativa, sostenibile e ben tollerata dai pazienti anziani in degenza. La sua integrazione nei futuri modelli di cura centrati sulla persona anziana potrebbe rappresentare un cambiamento concreto nella prevenzione del delirium in ambito clinico.

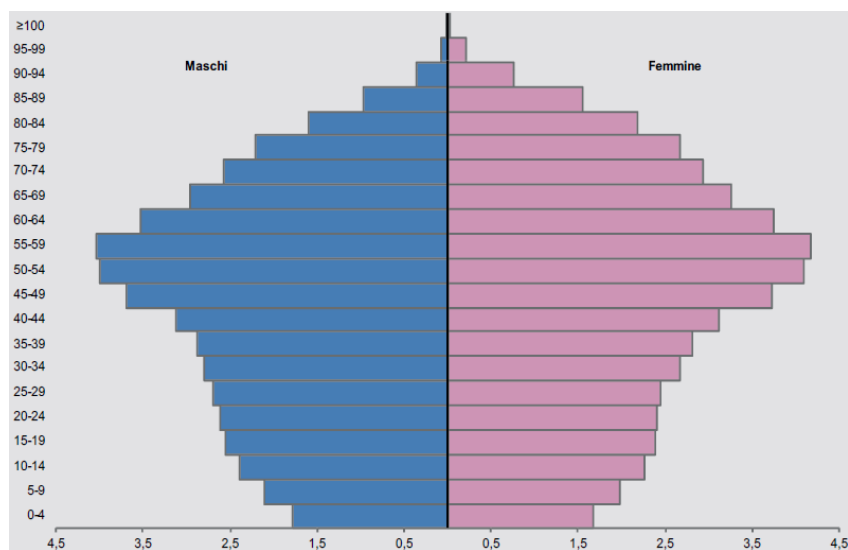
## CAPITOLO PRIMO

### L'ANZIANO OSPEDALIZZATO: UN EQUILIBRIO FRAGILE TRA CURA E AUTONOMIA

#### 1.1 La complessità dell'invecchiamento: risorse e vulnerabilità nell'anziano

Recenti indagini demografiche confermano una tendenza ormai consolidata: la popolazione italiana sta attraversando un rapido e continuo processo di invecchiamento. Secondo l'Annuario Statistico Italiano 2024, al primo gennaio dello stesso anno, l'età media della popolazione ha raggiunto i 46,6 anni, registrando un incremento di oltre due mesi rispetto all'anno precedente. L'invecchiamento della popolazione residente in Italia, determinato da un calo della natalità e dall'aumento della longevità, si riflette nella crescente incidenza degli individui di età superiore ai 65 anni, che rappresentano oggi il 24,3 % della popolazione (rispetto al 24,0% del 2023).

Questo fenomeno è descritto graficamente dalla piramide delle età (Figura 1.1): la figura si caratterizza per una base, che rappresenta le età più giovani, sempre più ristretta, e un vertice, indicativo delle fasce più anziane, in espansione. Al centro, il rigonfiamento dei *baby boomers*, nati tra la metà degli anni Sessanta e gli inizi dei Settanta, segnala il loro progressivo ingresso nelle età avanzate. A livello europeo, l'Italia si conferma il paese più anziano dell'UE27 con un indice di vecchiaia, definito come il rapporto tra la popolazione *over 65* e quella *under 15*, del 193%.



**Figura 1.1** Piramide delle età della popolazione residente in Italia al 1° gennaio 2024.

Tratto da: ISTAT (Annuario Statistico Italiano, 2024).

L'andamento dei recenti dati numerici avvalorava il crescente interesse rivolto, nel corso degli ultimi decenni, alla persona anziana. La ricerca sull'invecchiamento, inizialmente confinata ai domini medico e biologico della geriatria, si è ampliata significativamente con lo sviluppo della gerontologia e della psicologia dell'invecchiamento. Questo ha permesso di orientare l'attenzione al di là dei soli aspetti patologici, approfondendo l'evoluzione dei processi cognitivi, comportamentali e psicologici che accompagnano la persona che invecchia. Il rapido sviluppo di conoscenze in questo campo di indagine ha messo in evidenza come la definizione stessa di invecchiamento sia una questione aperta, in quanto complessa e multidimensionale.

Dal punto di vista ontogenetico, l'invecchiamento può essere definito come il processo biologico che comprende l'insieme dei cambiamenti fisiologici, genetici e molecolari che si verificano nel corso della vita, dalla fecondazione alla morte. In un'ottica evolutiva, invece, si privilegia l'interpretazione dell'invecchiamento come un progressivo adattamento delle specie nel tempo (Weinert e Timiras, 2003).

L'accezione tradizionale del termine "anziano" non è più in grado di riflettere pienamente la complessità delle persone che vivono questa fase del ciclo di vita. Da una parte, la vecchiaia viene definita ancora come l'età che inizia dai 65 anni, caratterizzata da una condizione di fragilità, ossia da una diminuzione delle risorse fisiche e mentali che rende l'individuo più vulnerabile e meno capace di affrontare le sfide quotidiane (De Beni e Borella, 2015); d'altro canto, è sempre più promosso il concetto di invecchiamento attivo, ovvero "il processo volto a ottimizzare le opportunità per la salute, la partecipazione e la sicurezza allo scopo di migliorare la qualità della vita durante l'invecchiamento" (World Health Organization, 2007).

Alla luce di queste premesse, tutte le prospettive teoriche convergono nel considerare l'invecchiamento una naturale tappa evolutiva intrinseca al ciclo di vita. In un'ottica di sviluppo dinamico, ogni persona che invecchia affronta una serie di cambiamenti comuni. Secondo l'ipotesi della "*causa comune*" (Baltes e Lindenberger, 1997), con l'avanzare dell'età, si assiste ad un declino delle funzioni sensoriali e percettive che si accompagna ad una riduzione dell'efficienza cognitiva. Ad esempio, disturbi dell'udito, a livello periferico o centrale, possono compromettere i processi di percezione di suoni linguistici, ostacolando la codifica nella memoria di lavoro e, più in generale, la comprensione e il richiamo del discorso (Lin et al., 2013).

Analogamente, la degenerazione maculare, la retinopatia diabetica, il glaucoma e la cataratta non solo compromettono la funzione visiva, ma sono condizioni patologiche associate ad una compromissione cognitiva (Swenor et al., 2020).

Invecchiare, sebbene sia associato ad un declino organico e fisiologico, è anche un momento caratterizzato da processi di stabilizzazione e arricchimento, in particolare sul piano cognitivo ed emotivo. Ad esempio, la persona anziana dispone di un magazzino lessicale e semantico più esteso, di una maggiore capacità di regolazione emotiva e di una più efficiente capacità di *problem-solving* sulla base dell'esperienza pregressa (De Beni e Borella, 2015). Di conseguenza, l'invecchiamento deve essere inteso come la continuazione di un processo di plasticità funzionale, ovvero di continuo adattamento e cambiamento sensibile a condizioni ambientali.

Tuttavia, l'interazione complessa tra fattori protettivi e fattori di rischio, sia individuali sia ambientali, influenza le traiettorie dell'invecchiamento delineando profili eterogenei nella popolazione anziana.

Ad esempio, evidenze scientifiche suggeriscono che un livello di istruzione più elevato, l'astensione dal fumo, una dieta mediterranea bilanciata, l'esercizio fisico regolare e una buona salute mentale siano presupposti che favoriscono un maggior benessere in età avanzata (Jorm et al., 1998; Davies, 2011). Pertanto, non solo fattori genetici, ma anche fattori psicosociali e uno stile di vita sano possono contribuire a creare le condizioni ottimali per un invecchiamento di successo.

Per contro, nel contesto dell'invecchiamento patologico, la cronicità si configura come il fattore di rischio più incidente tra gli anziani. Le malattie croniche, tra cui, ad esempio, artrite, osteoporosi, asma, diabete, ipertensione, malattie neurodegenerative, sono definite come “condizioni che persistono per almeno un anno e che richiedono un'attenzione medica continua e/o limitano le attività della vita quotidiana” (US Department of Health and Human Services, 2010). La compresenza di due o più condizioni croniche può essere descritta dai concetti di comorbidità e multimorbidità. La comorbidità implica una relazione tra una malattia di riferimento e le altre, mentre la multimorbidità considera un quadro clinico più complesso in cui diverse condizioni patologiche coesistono nel loro insieme.

Tuttavia, la multimorbidità può essere frequentemente complicata da un evento acuto come, ad esempio, una caduta, un'infezione, un'inflamazione, un'infiammazione, un'infezione, uno squilibrio elettrolitico o metabolico. Nello specifico, l'evento acuto può essere definito come “una nuova malattia relata alla malattia cronica, un'esacerbazione di una malattia cronica esistente o una nuova malattia non relata alle malattie coesistenti” (Buurman et al., 2016).

Generalmente, la presenza di più patologie croniche, in termini prognostici, è associata ad un aumento del rischio di mortalità e di disabilità, ad una compromissione dello stato funzionale e ad un peggioramento della qualità di vita della persona anziana (Salive, 2013). Ulteriormente, l'insorgenza di eventi acuti complica le condizioni mediche rendendo necessaria, spesso, l'ospedalizzazione o il ricorso all'istituzionalizzazione.

A questo proposito, l'equilibrio tra il bisogno di assistenza e il mantenimento dell'autonomia rappresenta una questione centrale nella gestione della persona anziana. Da un lato, vi sono anziani attivamente coinvolti e responsabili del proprio percorso di cura; dall'altro, vi sono anziani che necessitano di un'assistenza personalizzata, fornita da una rete di supporto primaria e/o secondaria, che mira alla stabilizzazione clinica e al sostegno funzionale compensativo, in molti casi, della perdita di autosufficienza. Per l'anziano più fragile e consapevole, a livello personale, questa condizione può generare vissuti ambivalenti: il senso di protezione e accoglienza si mescola con emozioni di sofferenza e colpa legate all'essere diventati dipendenti dall'altro, soprattutto in contesti nuovi, meno familiari, come quello ospedaliero. Infine, sul piano sanitario ed economico, nonostante l'incremento di risorse destinate all'assistenza, la richiesta di cure diventa sempre più eccedente compromettendo, spesso, la qualità, la personalizzazione degli interventi e limitando il tempo dedicato alla singola persona, alle sue vulnerabilità e alle sue risorse ancora presenti.

## **1.2 L'interazione anziano-sistema ospedaliero**

L'evoluzione demografica verso una popolazione sempre più anziana richiede un adattamento complesso e continuo dei sistemi sanitari moderni, con un impatto rilevante sulla gestione dei reparti di geriatria (Hajizadeh et al., 2025).

I pazienti geriatrici rappresentano la principale categoria di utenti dei servizi sanitari, usufruendo di visite ambulatoriali, ricoveri ospedalieri e cure istituzionali a lungo termine. A questo si aggiunge una crescente richiesta di una rete integrata di servizi sociali di supporto, che include assistenza economica, domiciliare e cura personale (Lowenstein et al., 1986).

I dati dell'Annuario Statistico del Servizio Sanitario Nazionale del 2023 rivelano che, in Italia, i ricoveri nei reparti geriatrici delle strutture pubbliche hanno raggiunto quota 95.698, totalizzando 1.190.437 giornate di degenza, con una durata media del ricovero pari a 12,4 giorni. Il tasso di occupazione dei posti letto geriatrico ha superato il 100,5%, segnalando una saturazione critica delle risorse disponibili. Tra le diagnosi principali al momento del ricovero vi sono: malattie neuropsichiatriche (i.e., delirium, demenza), eventi traumatici (i.e., cadute causate da sincope, ipotensione ortostatica o patologie neurologiche), malattie cardiovascolari (i.e., eventi coronarici acuti), infezioni (i.e., polmoniti, infezioni delle vie urinarie e sepsi), complicanze farmacologiche, situazioni definite come “casi sociali” (Samaras et al., 2010).

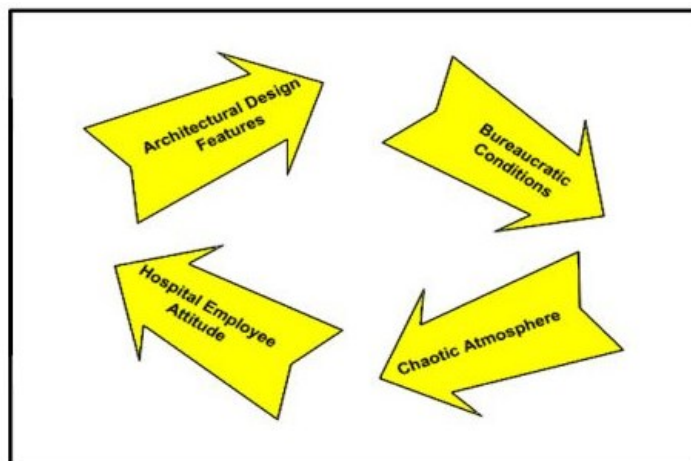
In accordo con il modello biopsicosociale, il ricovero ospedaliero non è determinato esclusivamente da condizioni cliniche, ma anche da fattori sociali e ambientali che influenzano lo stato di salute, il benessere e la funzionalità dei pazienti. Tutto questo si declina, innanzitutto, nella necessità di una maggiore comprensione delle cause del ricovero in questa fascia di età e, al contempo, di una maggiore attenzione ai diversi bisogni e priorità della persona anziana ricoverata al fine di migliorare la gestione ospedaliera e ottimizzare i percorsi di cura post-dimissione (Landeiro et al., 2019).

Difatti, l'obiettivo primario del ricovero ospedaliero consiste nel recupero o miglioramento della salute del paziente, consentendo così una dimissione sicura e adeguata (Pistoria, 2025.). Pertanto, le professioni mediche e paramediche si dedicano, con competenza e impegno costante, a migliorare la qualità di vita degli anziani, promuovendo la capacità di funzionare in modo indipendente. Garantire la funzionalità della persona è uno degli esiti più auspicati nell'ambito delle professioni mediche, infermieristiche e, in generale, sanitarie (Admi et al., 2015). A questo scopo, le degenze sono progettate per essere relativamente brevi puntando a dimissioni che permettano ai pazienti di tornare a casa in sicurezza o di proseguire il percorso di cura in strutture assistenziali appropriate (Pistoria, 2025).

In questo contesto, i servizi di emergenza rivestono un ruolo cruciale per la popolazione anziana, fungendo sia da centri di pronto intervento sia da punti di accesso, altamente specializzati, per un supporto continuativo. Inoltre, si configurano come una rete di sicurezza preziosa nei casi in cui i passaggi tra i diversi livelli di assistenza sanitaria risultino complessi o problematici (Aminzadeh e Dalziel, 2002). L'ospedale può garantire un ambiente strutturato e controllato in cui l'anziano viene accolto e supportato (Tian, 2023). Il monitoraggio costante delle condizioni cliniche e l'accesso più diretto a risorse diagnostiche permettono di intervenire tempestivamente in caso di necessità, prevenendo peggioramenti e favorendo un recupero ottimale. Inoltre, la presenza costante di personale sanitario rafforza il senso di sicurezza e migliora anche la *compliance* terapeutica e la fiducia nel processo di cura (Kajonius e Kazemi, 2016). Infine, l'ambiente ospedaliero può anche rappresentare un'opportunità di socializzazione per l'anziano, alleviando il senso di solitudine e promuovendo un'interazione positiva sia con il personale sanitario che con altri pazienti ricoverati (Stephens et al., 1987; Teófilo et al., 2019).

Appare chiaro che l'ospedale è il *setting* ideale per prendersi cura delle fragilità del paziente anziano, sebbene il ricorso all'ospedalizzazione non sia sempre appropriato né produca esiti ottimali, configurandosi, il più delle volte, come un ulteriore fattore di rischio (Schwab et al., 2018; Isaia et al., 2021).

Di conseguenza, il ricovero ospedaliero di una persona anziana rappresenta una sfida complessa condizionata, in primo luogo, da limiti strutturali e organizzativi profondamente radicati nel sistema sanitario. I modelli standardizzati degli ospedali, orientati principalmente alla gestione di patologie acute e all'ottimizzazione dell'efficienza operativa, risultano spesso inadeguati per rispondere alle necessità specifiche dei pazienti geriatrici. Secondo Parke e Chappell (2010), quattro principali aree di criticità incidono negativamente sull'esperienza ospedaliera degli anziani: infrastrutture architettoniche poco adeguate, rigidità burocratiche, un'atmosfera caotica e un atteggiamento poco accogliente degli operatori sanitari (Figura 1.2).



**Figura 1.2 Interazione tra popolazione anziana e ambiente ospedaliero.**

Tratto da: Parke e Chappell (2010).

Le strutture ospedaliere non sempre rispondono in modo ottimale ai bisogni fisici dei pazienti geriatrici, rendendo l'esperienza di ricovero disorientante e stressante. Elementi strutturali come segnaletica poco chiara, lunghi corridoi, stanze sovraffollate e servizi igienici di difficile accesso compromettono l'autonomia dell'anziano, aumentando il rischio di cadute e il senso di smarrimento. Per di più, la mancanza di spazi dedicati alla riabilitazione e alla socializzazione complica il recupero post-acute, favorendo la progressiva perdita di indipendenza (Parke e Chappell, 2010).

I protocolli ospedalieri sono progettati per garantire l'efficienza del sistema sanitario. Aspetti come la rigidità nella programmazione dei pasti, degli orari di visita e delle dimissioni non tengono conto delle necessità individuali, creando disagio e aumentando il rischio di complicanze. Inoltre, la pressione a ridurre i tempi di degenza determina dimissioni affrettate, talvolta senza un'adeguata pianificazione della transizione verso il domicilio o altre strutture assistenziali, con possibili ripercussioni sulla continuità della cura (Parke e Chappell, 2010).

L'ambiente ospedaliero è caratterizzato da dinamiche operative e ritmi frenetici che possono risultare particolarmente problematici per i pazienti geriatrici. Il rumore costante, il frequente cambio di personale e un'organizzazione che richiede continui adattamenti sono fattori che generano vissuti negativi e un maggior livello di stress. Si evidenzia come il modello ospedaliero attuale, basato su produttività e rapidità, non sempre è compatibile con i tempi di recupero prolungati tipici della popolazione anziana (Parke e Chappell, 2010).

Un altro aspetto critico riguarda le modalità di interazione tra operatori sanitari e pazienti. La pressione lavorativa, legata all'elevato numero di ricoveri, e la cultura dell'efficienza possono limitare il tempo e l'attenzione rivolti alle necessità individuali degli anziani. Ad esempio, l'assenza di ausili di comunicazione adeguati, come campanelli di chiamata o lavagne visive, può far sentire i pazienti ignorati o abbandonati in quanto ostacolati nell'accesso all'assistenza infermieristica. Di conseguenza, la comunicazione sanitaria potrebbe non sempre rispondere a principi etici fondamentali come la necessità di ascolto, la presenza empatica e la tempestività nella risposta alle richieste dei pazienti (MacIsaac e Peter, 2025).

Infine, emergono preoccupanti disuguaglianze relative alle modalità di gestione dei diversi percorsi di cura: i pazienti definiti clinicamente "stabili" rischiano di ricevere cure meno personalizzate e adattarsi a spazi di cura non adatti (i.e., corridoi, sale d'attesa); d'altro canto, i pazienti più fragili, con situazioni più complesse, possono essere definiti come "problematici" e come un ostacolo al flusso di persone in pronto soccorso (MacIsaac e Peter, 2025). Questa dinamica non è solo il riflesso di atteggiamenti individuali, ma è il risultato di un assetto organizzativo che tende a privilegiare percorsi di cura più lineari e standardizzati (MacIsaac e Peter, 2025).

### **1.2.1 I rischi dell'ospedalizzazione nell'anziano**

L'ospedalizzazione, dunque, può anche esporre i pazienti a una vasta gamma di complicazioni acquisite in ospedale o nosocomiali (dal greco *nosokomeion*, ospedale, che a sua volta deriva dal greco *nòsos*, malattia). Le complicanze osservabili spaziano dalla maggiore esposizione a infezioni multi-farmacoresistenti fino a cambiamenti acuti nello stato mentale (i.e., delirium) o al decondizionamento fisico generalizzato. La prevalenza dei "rischi dell'ospedalizzazione" ha evidenziato come sia l'ambiente ospedaliero stesso a contribuire a esiti sfavorevoli per i pazienti. Secondo il modello dello stress nosocomiale (Fig. 1.3), la combinazione degli effetti delle malattie acute e delle variabili psicosociali legate alla degenza può avere un notevole impatto sulla vulnerabilità biopsicosociale della persona.



**Figura 1.3** Mappa concettuale del modello di stress nosocomiale.

Tratto da: Chang (2019).

Innanzitutto, condizioni mediche acute determinano un incremento dello stress psicofisiologico. Il sistema nervoso simpatico e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene determinano un aumento della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e una produzione anomala di cortisolo, con effetti dannosi in termini di regolazione immunitaria e capacità di recupero. Inoltre, la disregolazione del sonno, frequentemente osservata nei pazienti ospedalizzati a causa del rumore ambientale, della luce artificiale e delle continue interruzioni per le procedure mediche, contribuisce ulteriormente a peggiorare lo stato psicofisico complessivo (Chang, 2019).

Oltre agli effetti fisiologici direttamente associati alla malattia acuta, l'ospedalizzazione rappresenta, per molti pazienti, un'esperienza psicologica e sociale profondamente impattante. Il ricovero, infatti, è spesso percepito non solo come un evento "medico", ma anche come un evento traumatico, caratterizzato da un senso di incertezza e perdita di controllo sulla propria condizione (Chang, 2019).

Nel corso del ricovero, i pazienti, specialmente gli anziani, risentono negativamente della presenza di numerosi *stressors* psicosociali come l'isolamento sociale, la mancanza di interazioni significative con i propri familiari, l'inefficace comunicazione con il personale sanitario, l'ansia di tratto e/o di stato, la disregolazione del sonno, il sovraffollamento ospedaliero, la mancanza di *privacy*. Tutti questi fattori, interagendo tra loro, possono aumentare il livello di stress e la sensazione di impotenza, predisponendo il paziente a esiti psicologici negativi, tra cui ansia, depressione e disturbi post-traumatici da stress (Chang, 2019).

Ad esempio, i sintomi depressivi tra gli anziani sono comuni e, di solito, sottovalutati (Admi et al., 2015). Proprio l'ospedalizzazione è stata identificata come un potenziale rischio per lo sviluppo o l'acuirsi dei disturbi dell'umore. In effetti, soprattutto in contesti assistenziali, si riscontra nell'anziano malato un aumento di sintomi depressivi, più o meno severi, e di diagnosi di depressione maggiore (Admi et al., 2015). I sintomi legati all'ansia, invece, sono ancora più comuni in contesti clinici, soprattutto in fase di ricovero (Bryant et al., 2009). L'ansia tra gli anziani affetti da malattie croniche è invalidante tanto da compromettere la qualità di vita, influenzando negativamente vari aspetti del funzionamento quotidiano (Schuurmans e van Balkom, 2011). Malgrado la frequenza con cui si rivolgono ai servizi medici, gli anziani non ricevono un supporto psicologico e psichiatrico adeguato rispetto al loro bisogno (Pary et al., 2019).

In generale, nel panorama attuale della psichiatria geriatrica, la comorbidità di ansia e depressione è estremamente diffusa: fino al 90% dei pazienti con ansia presenta anche sintomi depressivi (Curran et al., 2020). La combinazione clinica delle due condizioni rende i sintomi più intensi e persistenti, determinando un peggioramento generale della salute e un aumento del tasso di mortalità (Curran et al., 2020).

Le evidenze attuali confermano una progressiva espansione di queste problematiche cliniche: tra i pazienti ospedalizzati, il 13.5% presenta depressione grave, il 18.4% sintomi di depressione moderata e il 18.7% sintomi d'ansia (Admi et al., 2015). Sebbene, alcuni pazienti mostrino una riduzione dei sintomi in un periodo di tempo relativamente breve (Bryant et al., 2009), per molti altri i sintomi ansioso-depressivi correlati al ricovero non si attenuano al momento della dimissione. Oltre il 40% dei pazienti, infatti, riferisce la persistenza dei sintomi a distanza di tre mesi, con conseguenze rilevanti in termini di pianificazione del recupero e del trattamento (Admi et al., 2015).

Tuttavia, ottenere dati epidemiologici accurati relativi a queste condizioni è complicato da una serie di significativi problemi metodologici: ad esempio, le stime di prevalenza dei disturbi depressivi variano in modo sostanziale (dal 27% al 46%) a seconda delle strategie diagnostiche attuate (Koenig et al., 1997). Inoltre, i disturbi affettivi sono frequentemente sottodiagnosticati tanto che risulta difficile distinguere quanto siano dovuti a quadri eziologici preesistenti o rappresentino una conseguenza della malattia acuta e del ricovero ospedaliero (Koenig et al., 1997).

La degenza rappresenta un momento particolarmente delicato nella vita di un anziano, non solo per le problematiche cliniche associate alla patologia di base, ma anche per le conseguenze psicologiche e cognitive che essa comporta.

### **1.2.2 Declino cognitivo e funzionale nell'anziano in degenza**

Gli anziani, come riportato in letteratura, possono essere esposti a un rischio aumentato di problemi cognitivi in contesto ospedaliero (Chinnappa-Quinn et al., 2020). Il rischio di sviluppo di declino cognitivo è preoccupante data la sua associazione a elevati tassi di morbilità e mortalità che porta alla progressiva perdita delle capacità funzionali, ad un peggioramento delle condizioni mediche, ad un aumento della dipendenza e delle esigenze di assistenza e istituzionalizzazione (Mathews et al., 2014). Il deterioramento cognitivo può ostacolare la gestione delle malattie acute, mentre le condizioni acute, a loro volta, possono contribuire alla neurodegenerazione e al danno cerebrale, conducendo ad un possibile declino cognitivo. Quest'ultima evidenza è supportata da numerosi studi che mostrano un rischio aumentato di deterioramento cognitivo in pazienti con malattie specifiche, come insufficienza cardiovascolare e ictus (Leys et al., 2005; Vogels et al., 2007).

Le stime sulla prevalenza di compromissione cognitiva nei pazienti anziani ospedalizzati variano tra il 14% e il 66% a seconda del tipo di strumento utilizzato per misurare la cognizione, della definizione di compromissione cognitiva stessa e del tipo di reparto ospedaliero considerato (Boustani et al., 2010). La compromissione cognitiva negli anziani ospedalizzati può manifestarsi in una varietà di forme, che spaziano dal *Mild Cognitive Impairment* (MCI), al delirium fino alla demenza conclamata.

La demenza, tipicamente caratterizzata dal declino della memoria e di almeno un altro dominio cognitivo (i.e., linguaggio, funzioni esecutive), interferisce ampiamente con il funzionamento sociale o occupazionale di una persona (Burns e Iliffe, 2009).

Il delirium, invece, è un disturbo acuto della consapevolezza che comporta una ridotta capacità di concentrarsi e fluttuazioni dell'attenzione nell'arco della giornata. Fino al 38% degli anziani ospedalizzati con compromissione cognitiva sviluppa almeno un episodio di delirium, la cui insorgenza aumenta il rischio di deterioramento cognitivo a lungo termine (Boustani et al., 2010). I principali fattori che predispongono al delirium sono la polifarmacologia, l'isolamento, i disturbi del sonno e i deficit sensoriali, che alterano l'assetto cognitivo e comportamentale del paziente fragile. Il delirium non solo complica la gestione clinica del paziente, ma è un predittore negativo per il recupero funzionale e l'autonomia, aumentando il rischio di istituzionalizzazione e mortalità (Schattner, 2023).

Infine, il MCI rappresenta una condizione clinica intermedia tra l'invecchiamento cognitivo fisiologico e il declino cognitivo patologico. La compromissione cognitiva lieve è caratterizzata dalla presenza di un deficit cognitivo, in assenza di delirium, che non compromette la funzionalità quotidiana (Boustani et al., 2010). Il MCI può precedere l'esordio della demenza, pur non evolvendo necessariamente in essa (Petersen, 2016). In molti casi, sia il MCI che la demenza possono non essere stati diagnosticati prima del ricovero e, spesso, non vengono riconosciuti né dal paziente stesso né dai *caregiver* (Helvik, 2021).

Gli anziani ospedalizzati con compromissione cognitiva sono particolarmente vulnerabili tanto da richiedere un'attenta gestione clinica. La compromissione cognitiva potrebbe impattare negativamente sull'attuazione di procedure diagnostiche e terapeutiche, sulle tempistiche relative all'acquisizione del consenso informato e sull'aderenza alle raccomandazioni mediche (Boustani et al., 2010).

A loro volta, le complicanze ospedaliere (i.e., contenzioni fisiche, cateteri urinari), l'ambiente ospedaliero con il suo carico di stress psicologico, la ridotta mobilità e la privazione sensoriale potrebbero peggiorare la progressione del declino cognitivo. In particolare, l'uso di farmaci anticolinergici e la presenza di ripetuti episodi di delirium aumentano ulteriormente tale rischio, determinando esiti sfavorevoli che persistono anche nella fase post-ricovero (Boustani et al., 2010).

A questo proposito, è stato dimostrato che la presenza di deterioramento cognitivo, sebbene rimanga spesso non riconosciuta dal personale ospedaliero (Pisani et al., 2003), è associata a una prognosi più sfavorevole e a un maggiore rischio di delirium (Israni et al., 2018). Inoltre, le esigenze assistenziali degli anziani ospedalizzati con delirium e demenza implicano un aumento delle richieste al personale infermieristico, del rischio di istituzionalizzazione post-dimissione, della durata del ricovero e dei costi sanitari (Boustani et al., 2010).

D'altra parte, è stato osservato che non solo gli anziani con compromissione cognitiva, ma anche gli anziani con un buon livello di autonomia funzionale al momento del ricovero sono esposti ad un significativo rischio di declino funzionale, sia durante la degenza che dopo la dimissione.

Il declino funzionale è definito come la perdita, parziale o totale, della capacità di svolgere una o più attività della vita quotidiana tra il ricovero e la dimissione (Basic et al., 2017). Le attività compromesse (de Vos et al., 2012) si distinguono in:

- *Activities of Daily Living* (ADL), ovvero attività della vita quotidiana legate alla cura di sé e all'autonomia personale (i.e., lavarsi, vestirsi o usare il bagno)
- *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL), ovvero attività strumentali della vita quotidiana (i.e., fare la spesa, gestire la casa, preparare i pasti, prendere l'autobus).

Il declino funzionale non si limita alla compromissione delle attività della vita quotidiana, ma può comportare conseguenze fisiche e psicosociali rilevanti, come disidratazione, malnutrizione, cadute, depressione e delirium (de Vos et al., 2012). Inoltre, il declino funzionale è strettamente legato al declino cognitivo: in particolare, il declino cognitivo è stato riconosciuto come il principale fattore predittivo del declino funzionale, soprattutto in riferimento alle IADL (Zisberg et al., 2016).

Il declino funzionale rappresenta una delle conseguenze più frequenti e impattanti dell'ospedalizzazione geriatrica, con importanti ripercussioni non solo per il paziente, ma anche per i *caregiver* e per l'intero sistema sanitario. Circa il 30% degli anziani ricoverati per condizioni acute perde, tre mesi dopo la dimissione, la capacità di svolgere attività della vita quotidiana rispetto al livello di autonomia precedente al ricovero (Cornette et al., 2006). Quest'esito si associa a un incremento dell'utilizzo di risorse sanitarie, ad un aumento dell'istituzionalizzazione e della mortalità (Cornette et al., 2006).

### 1.3 Verso un approccio centrato sul paziente geriatrico

I modelli di cura e le buone pratiche assistenziali sono fondamentali nel trattamento del paziente geriatrico, caratterizzato da processi fisiopatologici complessi e fragilità (Hickman et al., 2007). Infatti, c'è uno sforzo sempre maggiore nel rendere i sistemi sanitari più “*age-friendly*” con l'obiettivo di garantire agli anziani cure di qualità in modo continuativo (Fulmer et al., 2018). Tuttavia, se da un lato i pazienti anziani valutano positivamente le loro esperienze in contesti ambulatoriali, dall'altro gli anziani ospedalizzati vengono spesso trascurati a causa di percorsi di cura poco compatibili con un ambiente centrato quasi esclusivamente sulla cura acuta (Elliott et al., 2022).

Purtroppo, episodi ricorrenti di cura inadeguata nei confronti di pazienti anziani comportano ancora conseguenze negative sul loro benessere psicofisico e sulla loro qualità di vita. In particolare, l'impiego di pratiche assistenziali standardizzate, invasive e la presenza di errori terapeutici figurano tra i fattori dannosi per la salute degli anziani (Alanazi e Alharby, 2022).

Innanzitutto, l'adozione di un approccio di cura poco personalizzato, associato a procedure assistenziali di bassa qualità, espone i pazienti anziani ricoverati ad una serie di conseguenze fisiche significative e potenzialmente invalidanti. Ad esempio, la non osservanza di una necessaria prassi igienica come la corretta disinfezione delle mani, la sterilizzazione degli strumenti e il rispetto delle misure di isolamento può portare a infezioni contratte in ospedale (i.e., polmonite, infezioni del tratto urinario). Queste infezioni possono prolungare la degenza ospedaliera e portare a complicazioni gravi fino al decesso (Alanazi e Alharby, 2022). Altrettanto preoccupante è la questione dell'immobilità prolungata: lunghi periodi di permanenza a letto senza adeguati riposizionamenti, uniti ad un'insufficiente gestione del sollievo dalla pressione, favoriscono la comparsa di piaghe da decubito. Oltre ad essere dolorose, le ulcere da pressione aumentano il rischio di infezioni e rischiano di prolungare la degenza (Alanazi e Alharby, 2022).

In contesto ospedaliero, un'ulteriore dimensione problematica per il paziente anziano riguarda la polifarmacoterapia, resa necessaria dalla frequente multimorbilità dei quadri clinici. Errori nella gestione della terapia farmacologica, come prescrizione, somministrazione o monitoraggio errati possono impattare negativamente sulle condizioni di salute ed essere causa di ricoveri ripetuti (Alanazi e Alharby, 2022).

Inoltre, l'ambiente ospedaliero rappresenta una sfida soprattutto per i pazienti con deterioramento cognitivo (Thyrian, 2017). Spesso, l'assistenza ospedaliera presenta importanti lacune: la compromissione cognitiva può non essere riconosciuta o le procedure assistenziali adottate non sono adatte (Pisani et al., 2003; Boekholt et al., 2025). In particolare, quando il contatto con il personale sanitario è limitato, i *caregiver* informali o gli stessi pazienti si trovano a dover gestire da soli i propri bisogni, compromettendo gravemente il loro benessere (Boekholt et al., 2025).

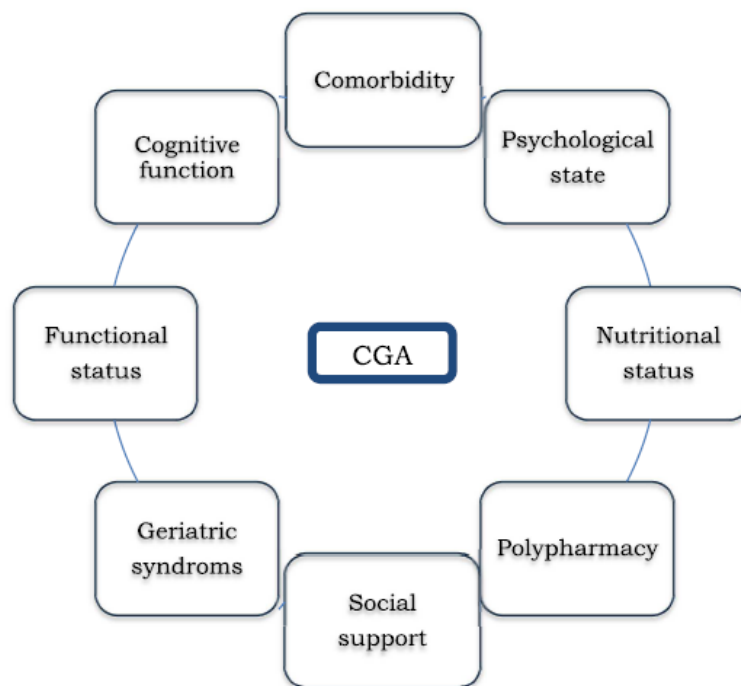
Anche comportamenti irrispettosi, maltrattamenti o, nei casi più gravi, condotte abusanti da parte del personale sanitario possono aggravare le condizioni dell'anziano fragile e generare vissuti di impotenza, ansia e disagio emotivo fino ad un declino del benessere fisico e mentale (Alanazi e Alharby, 2022). A questo proposito, l'impiego di contenzioni fisiche ha rappresentato a lungo un intervento abituale nel contesto di cura dell'anziano fragile e, soprattutto, dell'anziano con compromissione cognitiva. Nei reparti di geriatria, l'uso di strumenti di contenimento raggiunge un'incidenza del 24% (Bredthauer et al., 2005). Le sponde da letto, le cinture di contenimento e le *geri chairs* vengono comunemente utilizzate per garantire la protezione e la sicurezza dei pazienti, per prevenire le cadute e per controllare il loro comportamento. Tuttavia, si tratta di pratiche fortemente discusse da un punto di vista etico, spesso associate al complesso tema dell'abuso degli anziani (Bredthauer et al., 2005).

Nel corso degli ultimi trent'anni, sebbene permangano le tracce di modalità operative di cura convenzionali, la medicina geriatrica ha conosciuto una profonda trasformazione. Riconosciuta come specializzazione in diversi paesi europei, la geriatria, oggi, si occupa della presa in carico diagnostica e terapeutica globale del paziente anziano, dedicando una particolare attenzione anche alla prevenzione e alla valutazione precoce (Stuck e Masud, 2022). Superando il classico approccio medico orientato alla cura intensiva, quello geriatrico si propone come olistico e multidisciplinare, con l'obiettivo di ottimizzare la funzionalità della persona anziana. Questo cambio di paradigma ha favorito la diffusione di reparti specializzati in valutazione e gestione geriatrica, con geriatri incaricati di garantire un'assistenza migliore possibile ai pazienti anziani in ospedale. In termini di evidenze cliniche, questi reparti riducono i successivi ricoveri in strutture residenziali, la mortalità e migliorano gli esiti funzionali (Stuck e Masud, 2022).

È proprio in questi contesti specialistici che si sta assistendo a una crescente tendenza all'implementazione di modelli di cura, intesi come un insieme di diversi elementi concettuali finalizzati all'erogazione di assistenza sanitaria considerando i bisogni del paziente e le possibilità che le figure professionali e il sistema stesso possono offrire (Hickman et al., 2007).

Innanzitutto, alla base di ogni percorso assistenziale fondato su un modello di cura condiviso vi è la necessità di un'attenta raccolta anamnestica e di una ricostruzione completa della storia clinica del paziente ai fini di una valutazione diagnostica precisa e personalizzata, capace di orientare in modo efficace la pianificazione terapeutica successiva (Monteiro Machado et al., 2022).

Ad esempio, numerose evidenze suggeriscono che il *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA) è un “processo valutativo multidimensionale e interdisciplinare progettato per identificare le condizioni mediche, psicologiche e funzionali dei pazienti anziani fragili con lo scopo di sviluppare un piano coordinato e integrato per il trattamento e il *follow-up*” (Roller-Wirnsberger et al., 2020). Una caratteristica del CGA (Figura 1.4) è il suo approccio multifattoriale che permette di adattare l'assistenza geriatrica all'individualità e alle priorità di ciascun paziente. L'impiego del CGA si associa a una migliore accuratezza nella diagnosi, a una completa pianificazione delle cure, alla prevenzione delle sindromi geriatriche (i.e., delirium, depressione, decondizionamento fisico) e ad un aumento della possibilità di tornare a vivere a casa dopo l'ospedalizzazione (Roller-Wirnsberger et al., 2020). Inoltre, è stato dimostrato che un modello assistenziale complesso basato sul CGA esercita anche un effetto protettivo sulle funzioni cognitive dei pazienti (Roller-Wirnsberger et al., 2020).



**Figura 1.4 Domini valutati nel *Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)*.**

Tratto da: Taberna et al., 2020.

Considerati i presupposti valutativi appena esposti ed esaminando ora gli aspetti pratici dell'assistenza e della gestione terapeutica, i cosiddetti *models of care* (MoCs) si fondano sul garantire un'assistenza centrata sul paziente, basata sul valore e fondata sul lavoro in *team* (Bettelli, 2025).

L'assistenza centrata sul paziente progetta l'intero percorso di cura, rispettoso e sensibile, attorno a preferenze, bisogni e valori della persona assistita. In questa prospettiva, sono i valori del paziente a guidare le decisioni cliniche, rendendolo parte attiva del processo assistenziale. Questo approccio ha come obiettivo primario la prevenzione delle complicazioni legate alla degenza, e, ad esempio, si traduce concretamente in un'attenzione maggiore per alcuni aspetti dell'assistenza infermieristica (i.e., la vestizione, il trasferimento dal letto alla sedia, l'uso del bagno, il supporto all'alimentazione). Attraverso una comunicazione efficace tra professionisti, pazienti e familiari, vengono stabiliti obiettivi comuni: il mantenimento della mobilità del paziente, l'integrità cutanea, la continenza e la stimolazione delle funzioni cognitive. Il *team* si occupa anche della pianificazione delle dimissioni e del reinserimento domiciliare, con aggiornamenti regolari sulla base dell'evoluzione clinica del paziente (Bettelli, 2025).

L'assistenza basata sul valore, d'altra parte, si focalizza sul miglioramento della qualità dei servizi sanitari e dei risultati per i pazienti, riducendo i costi associati a complicanze, ricoveri ed errori sanitari. I principi fondamentali per garantirla sono efficacia, efficienza, equità, centralità del paziente, sicurezza e tempestività, integrati in protocolli di assistenza fondati sull'evidenza scientifica (Bettelli, 2025).

Infine, un approccio interprofessionale basato sul lavoro in *team* è fondamentale per il miglioramento dell'assistenza sanitaria. La collaborazione tra professionisti (i.e., geriatri, infermieri, fisioterapisti, neuropsicologi) favorisce la creazione di sistemi dinamici e adattivi che permettono l'integrazione dei progressi medici nella pratica quotidiana (Borestein et al., 2016). L'approccio basato sul lavoro in *team* è, dunque, indispensabile per la definizione del personale e delle sue funzioni (i.e., la missione del *team*, la descrizione delle mansioni individuali); per stabilire regole e linee guida (i.e., standard di pratica, criteri di valutazione); e per identificare obiettivi chiari e misurabili (Bettelli, 2025).

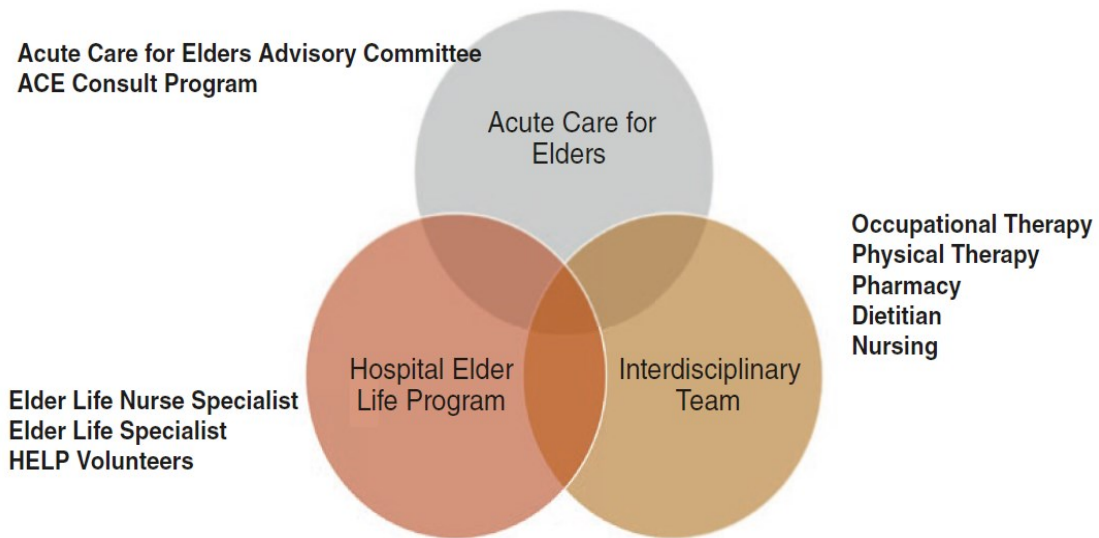
Di seguito, sono illustrati alcuni esempi di MoCs che evidenziano approcci innovativi nella gestione dei pazienti anziani ospedalizzati.

Il modello *Nurses Improving Care for Healthsystem Elders* (NICHE) nasce dall'esigenza di trasformare la qualità delle cure attraverso lo sviluppo di modelli di assistenza infermieristica *evidence-based* per la cura geriatrica specializzata. Questo modello adotta protocolli clinici specifici per le sindromi geriatriche e promuove il potenziamento delle competenze del personale tramite interventi formativi e di coordinamento. Il programma NICHE contribuisce a rendere l'ambiente di cura più sensibile e preparato nei confronti della fragilità geriatrica (Cacchione, 2020).

Un altro cambiamento paradigmatico è rappresentato dal modello *Acute Care for Elders* (ACE) che offre un'assistenza con l'obiettivo di prevenire e ridurre la disabilità associata all'ospedalizzazione. I reparti ACE sono progettati per accogliere pazienti anziani, senza distinzione sulla base del motivo di ricovero, e mirano al mantenimento dell'autonomia nelle *Activities of Daily Living* (ADL), alla prevenzione di complicazioni ospedaliere (i.e., cadute, piaghe da decubito, immobilità, declino cognitivo, delirium) e alla riduzione al minimo di contenzioni fisiche e cateteri (Palmer et al., 2018).

Infine, il modello *Hospital Elder Life Program* (HELP) si distingue per la sua missione mirata alla prevenzione del delirium e del declino funzionale negli anziani ricoverati. Il programma si struttura in sei protocolli standardizzati, ognuno volto a contrastare fattori di rischio specifici associati al delirium: deterioramento cognitivo, privazione del sonno, immobilità, deficit visivo, deficit uditivo e disidratazione (Bettelli, 2025).

I programmi HELP sono stati implementati con successo nei reparti ACE, in collaborazione con *team* interdisciplinari (Fig. 1.5).



**Figura 1.5 Integrazione tra i modelli di cura ACE e HELP e il *team* interdisciplinare.**

Tratto da: Tejada et al., 2024.

Parallelamente allo sviluppo e alla messa in atto dei diversi MoCs, nel contesto attuale della sanità geriatrica, l'attenzione è rivolta anche alla prevenzione come chiave di volta per anticipare e ridurre l'impatto delle conseguenze negative dell'ospedalizzazione sul paziente anziano. Le scelte di *screening* e prevenzione, influenzate dal diverso grado di fragilità presente, sono strettamente connesse alla prognosi e agli obiettivi di cura per ogni paziente anziano (Nicholas e Hall, 2011). In particolare, l'aderenza alle linee guida per lo *screening* delle sindromi geriatriche è significativamente più bassa rispetto a quello per le malattie croniche (Nicholas e Hall, 2011).

A questo proposito, le compromissioni cognitive sono state definite come le condizioni con più carenze nella qualità dell'assistenza geriatrica, ma l'obiettivo fondamentale resta quello di individuare fattori di rischio modificabili e di intervenire precocemente per prevenire i disturbi cognitivi, con particolare attenzione al delirium (Carpenter et al., 2021).

In questo contesto, la prevenzione non farmacologica è particolarmente importante: attualmente, le strategie farmacologiche disponibili per trattare la demenza non sono approvate come opzioni terapeutiche per prevenire il declino cognitivo (Yao et al., 2020). Come promettente strategia di prevenzione, gli interventi non farmacologici non producono effetti collaterali avversi, sono più facili da implementare e risultano tollerati meglio nella popolazione anziana (Yao et al., 2020). Nello specifico, gli approcci non farmacologici hanno dimostrato di preservare o migliorare le capacità cognitive (Ngandu et al., 2015).

In quest'ottica, l'intervento neuropsicologico rivolto agli anziani assume un ruolo fondamentale: ad esempio, la stimolazione cognitiva è un esercizio mentale strutturato basato sullo svolgimento guidato di una serie di compiti che mirano a rinforzare specifiche funzioni cognitive (i.e., memoria, attenzione, funzioni esecutive), prevenendo il declino cognitivo (Brodziak et al., 2015). Il *training* cognitivo, infatti, potrebbe avere un potenziale effetto preventivo, con evidenze di miglioramento nelle prestazioni di ragionamento, velocità di elaborazione e memoria (Naqvi, et al., 2013).

Negli ultimi tempi, la centralità della persona nei servizi sanitari è diventata ormai una priorità a livello globale. In particolare, quando si progetta l'assistenza sanitaria per le persone anziane, è importante "far sentire la loro voce". L'assistenza sanitaria incentrata sulla prospettiva del singolo è spesso definita *person-centred care* (PCC), assistenza centrata sulla persona (Nilsen et al., 2021). L'assistenza centrata sul paziente mira a una vita funzionale a differenza di quella centrata sulla persona che mira a una vita significativa, comprendendo in un unico insieme il *background* sociale e culturale, le preferenze e le risorse della persona, oltre che aspetti clinici. In definitiva, la PCC rappresenta uno sviluppo innovativo e indispensabile di cure di alta qualità, mostrando di migliorare i risultati sanitari, la soddisfazione e l'indipendenza delle persone con malattie croniche, oltre che a contribuire alla diminuzione di ricoveri ripetuti ed errori medici (Nilsen et al., 2021).

## CAPITOLO SECONDO

### IL DELIRIUM OSPEDALIERO NELL'ANZIANO TRA PREVENZIONE, TRATTAMENTO E INNOVAZIONE

#### 2.1 Introduzione al delirium: un disturbo complesso e multifattoriale

Il delirium, una sindrome neuropsichiatrica ad insorgenza acuta e caratterizzata da un andamento fluttuante dell'attenzione e della consapevolezza (Iglseider et al., 2022), si presenta più frequentemente negli anziani, sebbene possa manifestarsi anche tra i più giovani (Pandharipande et al., 2013). I cambiamenti fisiologici legati all'invecchiamento, infatti, incidono negativamente sulla riserva cerebrale funzionale, variabile fondamentale nel determinare la comparsa, l'intensità e la reversibilità del delirium (Bugiani, 2021).

Ad oggi, il delirium è sempre più al centro dell'attenzione scientifica in quanto rappresenta una condizione clinica multifattoriale, grave e diffusa tra gli anziani ricoverati in ospedale (Inouye et al., 2014).

Il delirium, oltre a compromettere drasticamente la qualità della vita del singolo anziano in degenza, determina ricadute rilevanti sul piano economico e sociale a carico della collettività e dei sistemi sanitari nazionali. Secondo le stime, i costi relativi al delirium variano considerevolmente a seconda del contesto di cura: tra 806 e 24.509\$ per i pazienti ricoverati, tra 1.529 e 14.462\$ per i pazienti in terapia intensiva e tra 1.045 e 12.452\$ per i residenti in comunità. Questa variabilità è riconducibile a differenze nell'identificazione clinica del delirium e dei suoi sottotipi, così come alle modalità di finanziamento, specifiche per paese, dei diversi servizi sanitari (Kinchin et al., 2021). In Europa, il costo aggiuntivo assistenziale per ciascun paziente con diagnosi di delirium si aggira attorno a 1200€. Indipendentemente dalla durata del ricovero, i costi complessivi legati al delirium sono così distribuiti: il 60% riguarda l'assistenza infermieristica, il 30% i servizi medici e il 10% i farmaci aggiuntivi. Il costo medio giornaliero si attesta intorno a 260€ (Weinrebe et al., 2015).

#### 2.1.1 Definizione nosografica, quadro clinico e dati epidemiologici

Il riferimento diagnostico per il delirium è rappresentato dal Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, quinta edizione, *Text Revision* (DSM-5-TR). Nel capitolo dei “disturbi neurocognitivi”, la diagnosi di delirium si fonda sui seguenti criteri:

- A. “Un’alterazione dell’attenzione (cioè ridotta capacità di dirigere, focalizzare, mantenere e spostare l’attenzione associata a una ridotta consapevolezza dell’ambiente).
- B. L’alterazione si sviluppa in un periodo di tempo breve (generalmente da ore ad alcuni giorni), rappresenta un cambiamento rispetto al livello base dell’attenzione e della consapevolezza, e tende a presentare fluttuazioni della gravità nel corso della giornata.
- C. Una ulteriore modificazione cognitiva (per es., deficit di memoria, disorientamento, linguaggio, capacità visuo-spaziale o percezione).
- D. Le alterazioni dei Criteri A e C non sono meglio spiegate da un altro disturbo neurocognitivo preesistente, stabile o in evoluzione e non si verificano nel contesto di un livello di attivazione gravemente ridotto, come il coma.
- E. Vi sono evidenze, fondate sull’anamnesi, sull’esame obiettivo o sugli esami di laboratorio, che l’alterazione è la conseguenza fisiologica diretta di un’altra condizione medica, di intossicazione da sostanze o di astinenza (cioè dovuta a sostanze di abuso o a farmaci), o di esposizione a una tossina, oppure è dovuta a eziologie molteplici”.

In aggiunta, si rende necessario specificare se si tratti di:

- “Delirium da intossicazione da sostanze: questa diagnosi dovrebbe essere posta in luogo di una diagnosi di intossicazione o astinenza da una sostanza solo quando i sintomi del criterio A e C predominano nel quadro clinico e sono sufficientemente gravi da giustificare attenzione clinica.
- Delirium da astinenza da sostanze: questa diagnosi dovrebbe essere posta in luogo di una diagnosi di astinenza da sostanze, quando i sintomi nei criteri A e C predominano nel quadro clinico e quando sono sufficientemente gravi da giustificare attenzione clinica.
- Delirium indotto da farmaci: questa diagnosi si applica quando i sintomi dei Criteri A e C sono un effetto collaterale di un farmaco assunto come prescrizione medica.
- Delirium dovuto ad un’altra condizione medica: ci sono evidenze, fondate sull’anamnesi, sull’esame fisico o sugli esami di laboratorio che l’alterazione è attribuibile alle conseguenze fisiologiche di un’altra condizione medica.

- Delirium dovuto ad eziologie molteplici: ci sono evidenze, fondate sull'anamnesi, sull'esame fisico o sugli esami di laboratorio che il delirium ha più di una eziologia".

Sia i criteri diagnostici sia gli specificatori sono rimasti invariati nel passaggio dal DSM-5 al DSM-5-TR, ma l'ultima versione ha migliorato la chiarezza terminologica e ha ampliato le sezioni dedicate ai fattori di rischio, agli indicatori precoci e alla prognosi del delirium.

Il delirium, in primo luogo, si distingue clinicamente sulla base della sua durata: il delirium acuto dura poche ore o giorni a differenza del delirium persistente che dura settimane o mesi (DSM-5-TR, APA, 2022).

Le manifestazioni cliniche del delirium includono una combinazione di sintomi fisici, biologici e psicologici, caratterizzati da un esordio rapido e un decorso fluttuante. Questi sintomi si dividono in: cognitivi, non cognitivi e motori.

Tra i sintomi cognitivi, si osservano disturbi dell'attenzione, della memoria, dell'orientamento, della comprensione, della vigilanza, delle capacità visuo-spaziali e delle funzioni esecutive. Le alterazioni fluttuanti dei livelli di vigilanza, che rientrano tra i criteri diagnostici, sono considerate il sintomo cognitivo più presente nel delirium. I deficit di memoria riguardano sia la memoria a breve che a lungo termine, con una specifica compromissione della memoria più recente. Anche il disorientamento spazio-temporale e personale, i disturbi visuo-spaziali e le difficoltà esecutive, se presenti, compromettono ulteriormente la funzionalità del paziente (Grover e Avasthi, 2018).

I sintomi non cognitivi includono disturbi del ciclo sonno-veglia, disturbi del linguaggio, labilità affettiva, anomalie percettive (i.e., allucinazioni, illusioni) e deliri. Le alterazioni del ciclo sonno-veglia, in particolare, possono variare da disturbi notturni a una grave interruzione del ritmo circadiano (Grover e Avasthi, 2018).

I sintomi motori del delirium includono un aumento o una diminuzione dell'attività psicomotoria (Grover e Avasthi, 2018). Difatti, il criterio più comune per classificare i pazienti con delirium è la categorizzazione in sottotipi psicomotori. Nel 1983, Lipowski ha introdotto, per la prima volta, i sottotipi psicomotori ipoattivo e iperattivo, ai quali si è aggiunto, nel 1990, il sottotipo misto. Viene riconosciuta anche la categoria "nessun sottotipo" per i pazienti senza manifestazioni psicomotorie (Bowman et al., 2021). Ogni sottotipo presenta un profilo sintomatologico distinto:

- il delirium ipoattivo/ipocinetico si manifesta con linguaggio rallentato e ridotto in produzione, letargia, ipersonnia, apatia e disturbi percettivi.
- il delirium iperattivo/iperinetico si caratterizza per un eloquio accelerato, iperattività motoria, agitazione, labilità emotiva, con comparsa di allucinazioni e stati euforici.
- il delirium misto è caratterizzato dalla combinazione di sintomi sia del delirium iperattivo che del delirium ipoattivo.

I sottotipi psicomotori appena elencati si distinguono sulla base di un *continuum* di gravità: ad esempio, si distingue un delirium ipoattivo lieve da un delirium ipoattivo grave.

L'incidenza, la gravità e l'andamento clinico fluttuante dei sottotipi psicomotori di delirium variano notevolmente. Sebbene il delirium ipoattivo sia più diffuso del sottotipo iperattivo, il rapporto tra sottotipi cambia significativamente, con una prevalenza del delirium ipoattivo tra il 28% e il 56% e del sottotipo iperattivo tra il 10% e il 47%. In linea generale, i sottotipi psicomotori ipoattivo e misto sono correlati a esiti clinici peggiori e a un maggior consumo di risorse mediche (Bowman et al., 2021).

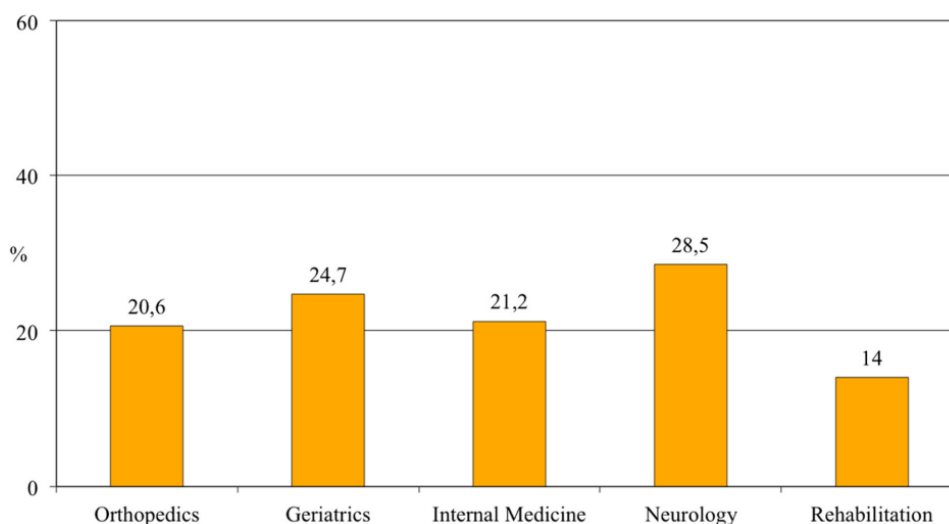
Inoltre, il DSM-5-TR definisce anche la categoria “delirium con altra specificazione”, in cui rientra il delirium subsindromico, ovvero “una presentazione delirium-simile che comporta disturbi nell’attenzione, nel pensiero di livello più alto e nel ritmo circadiano in cui la gravità della compromissione cognitiva è inferiore a quella richiesta per la diagnosi di delirium”. Il delirium subsindromico, difficile da distinguere dal delirium lieve, può essere considerato parte dello spettro di gravità del delirium.

Infine, la classificazione “delirium senza specificazione” è applicata quando i sintomi del delirium sono predominanti, ma non soddisfano pienamente i criteri per il delirium o per altri disturbi neurocognitivi (DSM-5-TR, APA, 2022).

Ad oggi, il delirium costituisce un problema sanitario globale e grave: i tassi di prevalenza raggiungono fino al 50% dei pazienti anziani, configurandosi come la complicanza ospedaliera più comune (Eeles et al., 2017). Le evidenze epidemiologiche indicano una prevalenza del delirium pari al 22% nei paesi occidentali, inferiore rispetto al 49% riscontrato nei paesi orientali, dove la mancanza di linee guida e di strategie di gestione chiare per il delirium si configurano come un fattore determinante (Wu et al., 2024).

In Italia, la scarsa uniformità rispetto all'applicazione di protocolli *evidence-based* per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento del delirium si riflette in dati epidemiologici variabili. Da un lato, a livello nazionale si riporta una prevalenza di delirium del 22%; dall'altro, evidenze recenti, dopo un'analisi dei dati raccolti in cinquantotto reparti ospedalieri italiani in occasione del *World Delirium Awareness Day* 2023, hanno complessivamente stabilito una prevalenza del 9,6% al mattino e del 10,4% alla sera (Ornago et al., 2024).

Nel dettaglio, in riferimento ai diversi contesti clinici in cui il delirium è diffuso, emerge una discrepanza tra la prevalenza del delirium nei pazienti anziani ambulatoriali, compresa tra il 2% e il 3,6%, rispetto a quella riscontrata nei pazienti anziani ricoverati, che raggiunge il 23,6%, soprattutto in presenza di condizioni mediche gravi (Wu et al., 2024). In pronto soccorso, la prevalenza di delirium si attesta intorno al 15,2% (Chen et al., 2022). Se si considerano, invece, i tassi di incidenza, ovvero i nuovi casi diagnosticati rispetto ad una popolazione a rischio, si osservano valori tra il 20-29% nei reparti di geriatria fino al 19-83% nei reparti di terapia intensiva (Boettger et al., 2021). In Italia, il "*Delirium Day*" è il primo studio nazionale multicentrico volto a definire la prevalenza del delirium tra pazienti anziani ricoverati in reparti per acuti e riabilitativi (Figura 2.1). Secondo i risultati di questo studio, 429 pazienti (22,9%) hanno manifestato delirium, con una prevalenza più marcata in neurologia (28,5%) e geriatria (24,7%) rispetto ai reparti di riabilitazione (14,0%).



**Figura 2.1** Prevalenza di delirium nei reparti ospedalieri italiani (*Delirium Day*, 2015).

Tratto da: Bellelli et al., 2016.

Malgrado i continui sforzi della ricerca scientifica, il delirium continua ad essere non riconosciuto e sottostimato, tanto che i tassi di identificazione, sia in *screening* che in diagnosi, non evidenziano cambiamenti significativi nel tempo (Helfand et al., 2021; Mei et al., 2023).

### **2.1.2 Eziopatogenesi**

Un'approfondita conoscenza dell'eziopatogenesi del delirium è cruciale per migliorare i percorsi di cura dei pazienti geriatrici. Secondo il modello multifattoriale, l'insorgenza del delirium non è determinata da un singolo fattore, bensì dall'interazione complessa tra fattori di rischio (Tabella 2.1), classificati in predisponenti (o intrinseci) e precipitanti (o controllabili). L'identificazione precoce e accurata di questi fattori combinati è indispensabile per prevenire o gestire adeguatamente il quadro clinico in questione. Un'analisi completa e competente della storia premorbose del paziente si rende necessaria ai fini di una formulazione diagnostica corretta (Eeles et al., 2021). In effetti, pazienti con un'alta vulnerabilità intrinseca possono manifestare delirium anche in presenza di pochi fattori precipitanti; al contrario, i pazienti meno vulnerabili, solo se esposti a più condizioni precipitanti, possono manifestare il disturbo.

**Tabella 2.1 Fattori di rischio predisponenti e precipitanti nell'insorgenza del delirium.**

Modificato da: Fagherazzi et al., 2015; Mei et al., 2023.

<b>FATTORI PREDISPONENTI</b>	<b>FATTORI PRECIPITANTI</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Età avanzata</li> <li>▪ Basso livello di istruzione</li> <li>▪ Sesso maschile</li> <li>▪ Demenza o declino cognitivo</li> <li>▪ Depressione</li> <li>▪ Compromissione sensoriale (visiva e/o uditiva)</li> <li>▪ Compromissione nelle Activities of Daily Living (ADLs) o immobilità</li> <li>▪ Storia di delirium</li> <li>▪ Storia di alcolismo</li> <li>▪ Malnutrizione</li> <li>▪ Comorbidità</li> <li>▪ Fragilità</li> <li>▪ Polifarmacoterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Combinazioni farmacologiche o sospensione improvvisa di farmaci (i.e., benzodiazepine)</li> <li>▪ Patologia acuta: infezioni (i.e., polmonite, infezioni del tratto urinario, sepsi), ipossia, shock, disidratazione, febbre, stipsi, riacutizzazioni cardiache, polmonari e renali</li> <li>▪ Lesioni neurologiche primarie (i.e., ictus, emorragia)</li> <li>▪ Squilibri metabolici e/o elettrolitici</li> <li>▪ Dolore e anestesia chirurgica</li> <li>▪ Fattori ambientali (i.e., contenzione fisica, cateterismo, monitoraggio invasivo, ricovero in unità di terapia intensiva)</li> <li>▪ Disturbi del sonno</li> </ul>

Specificatamente, nei pazienti di età superiore agli 80 anni, la demenza e una storia clinica di epilessia sono tra i fattori predisponenti che più aumentano il rischio di delirium. Allo stesso tempo, scompensi cardiaci e respiratori, squilibri nell'omeostasi corporea (i.e., insufficienza renale acuta e sepsi) sono i fattori precipitanti più impattanti per lo sviluppo di questa condizione clinica (Marquetand et al., 2021).

### 2.1.3 Basi neurobiologiche

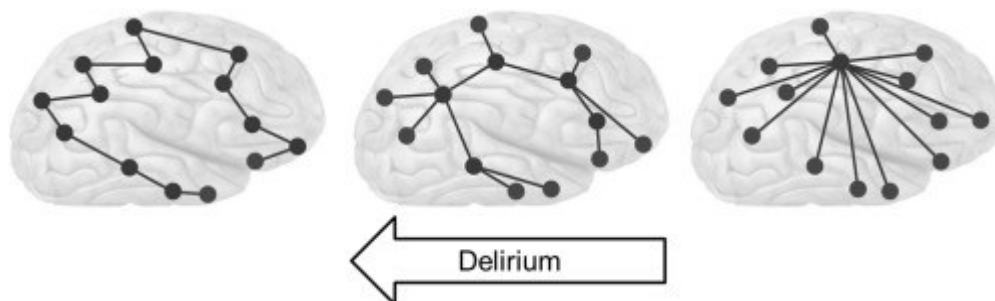
Diversi meccanismi neurobiologici, insieme ai fattori di rischio già menzionati, sono coinvolti nella patogenesi del delirium. Come per i fattori predisponenti e precipitanti, anche questi meccanismi interagiscono tra loro, rendendo difficile una classificazione ben distinta del delirium su base eziologica. Nelle persone ad alto rischio, il delirium si definisce come “l’incapacità del cervello vulnerabile di mostrare resilienza in risposta a un fattore di stress acuto”. Questa vulnerabilità può essere dovuta ad una serie di processi interconnessi, tra cui cambiamenti nella connettività cerebrale, alterazioni neurotrasmettitoriali, neuroinfiammatorie e cambiamenti cerebrovascolari (Wilson et al., 2020).

In primo luogo, l’ipotesi dell’invecchiamento neuronale sostiene che i processi fisiologici legati all’invecchiamento stesso e la neurodegenerazione determinano cambiamenti nella connettività strutturale e funzionale del cervello (Maldonado, 2018).

Le principali anomalie strutturali osservate nel delirium comprendono l’atrofia corticale, la compromissione di fasci di sostanza bianca e alterazioni volumetriche e morfologiche cerebrali. Studi di *diffusion tensor imaging* (DTI) hanno evidenziato che la ridotta integrità del corpo calloso è associata a una maggiore durata del delirium (Morandi et al., 2012). Ulteriori evidenze riportano che anomalie nell’ippocampo, nel talamo, nel proencefalo basale e nel cervelletto e nei tratti di sostanza bianca associati (i.e., fornice, capsula interna, corpo calloso) sono correlate sia all’incidenza sia alla gravità del delirium (Cavallari et al., 2016). Inoltre, i pazienti con delirium persistente mostrano anche volumi inferiori del lobo frontale superiore e dell’ippocampo post-dimissione (Smith et al., 2024).

I dati provenienti da studi di *functional Magnetic Resonance Imaging* (fMRI), durante e dopo l’episodio di delirium, mostrano alterazioni nella sincronizzazione dell’attività di varie reti neurali (Figura 2.1). In particolare, tra le reti maggiormente coinvolte vi è il *Default Mode Network* (DMN), che include il lobo temporale mediale, la corteccia prefrontale mediale, la corteccia cingolata posteriore, il precuneo ventrale e la regione parietale inferolaterale. Queste regioni cerebrali, caratterizzate da un’attivazione sincrona durante i periodi di riposo, presentano un *pattern* di attivazione alterato che potrebbe causare le manifestazioni cliniche del delirium (Choi et al., 2012). Tuttavia, non è stato ancora chiarito se il DMN sia la sola rete ad avere un ruolo primario nella genesi del delirium o se sia una tra le varie reti disfunzionali.

In ogni caso, queste evidenze di natura dinamica sostengono l'ipotesi della disconnessione di reti, secondo cui il delirium sarebbe il risultato di un'alterazione nella connettività tra *networks* (Maldonado, 2018).



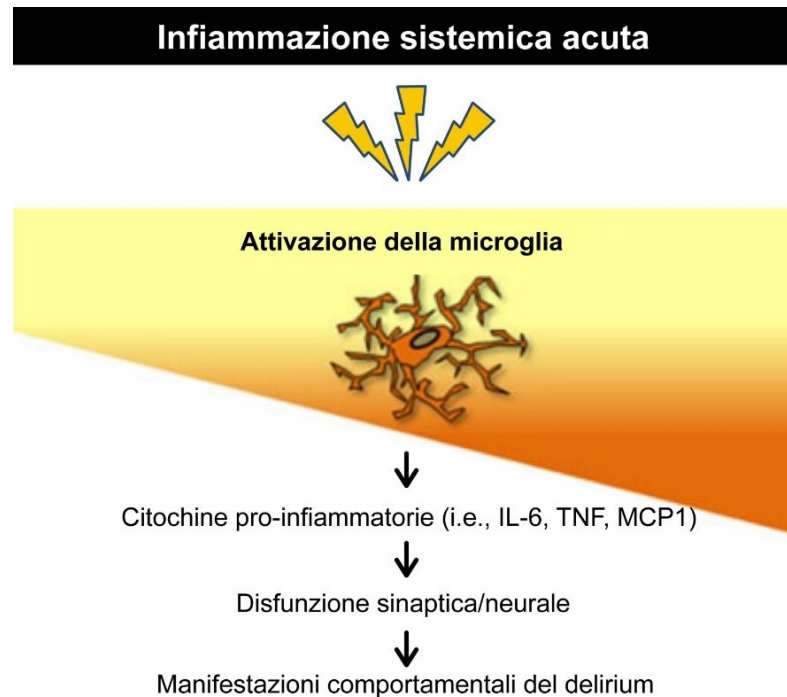
**Figura 2.1 Mappatura delle alterazioni della connettività funzionale nel delirium.**

Tratto da: van Montfort et al., 2018.

A livello neurochimico, il delirium può essere innescato, innanzitutto, da compromissioni della trasmissione colinergica che possono contribuire al manifestarsi della sintomatologia. Tuttavia, queste alterazioni non sono presenti universalmente, ma è più probabile che si verifichino in pazienti con una vulnerabilità colinergica preesistente. Anche un'eccessiva o scarsa attività dopaminergica e noradrenergica, agendo sulla funzione corticale frontale, potrebbe determinare in misura maggiore un sottotipo iperattivo o ipoattivo del disturbo. Infine, un aumento dell'attività GABAergica nella rete corticotalamica sembrerebbe essere un fattore importante nel modello patogenetico del delirium (Wilson et al., 2020).

Anche l'infiammazione periferica è un noto fattore di rischio per il delirium, sebbene i meccanismi di azione a livello cerebrale non siano ancora del tutto chiari. Un'infiammazione sistemica acuta (Figura 2.2), definita sulla base della concentrazione di citochine circolanti (i.e., IL-6, TNF, MCP1), è correlata maggiormente con l'esordio di delirium, soprattutto negli anziani. Tuttavia, un tasso elevato di citochine può presentarsi in pazienti con sepsi, trauma o post-chirurgici. Pertanto, i fattori di rischio predisponenti giocano sempre un ruolo determinante nel comprendere se l'infiammazione possa innescare delirium. In presenza di un quadro patologico (i.e., neurodegenerazione), la microglia può stimolare le citochine pro-infiammatorie, in particolare quelle reattive all'ossigeno e all'azoto, che colpiscono sia gli astrociti che i neuroni. Gli astrociti, a loro volta, producono livelli aumentati di chemochine, che contribuiscono a ridurre il supporto metabolico necessario per il funzionamento neuronale (Wilson et al., 2020).

Questo meccanismo non solo incide sulle manifestazioni comportamentali del delirium, ma anche sull'insorgenza di nuovi insulti cerebrali che potrebbero determinare un deterioramento cognitivo a lungo termine (Wilson et al., 2020).



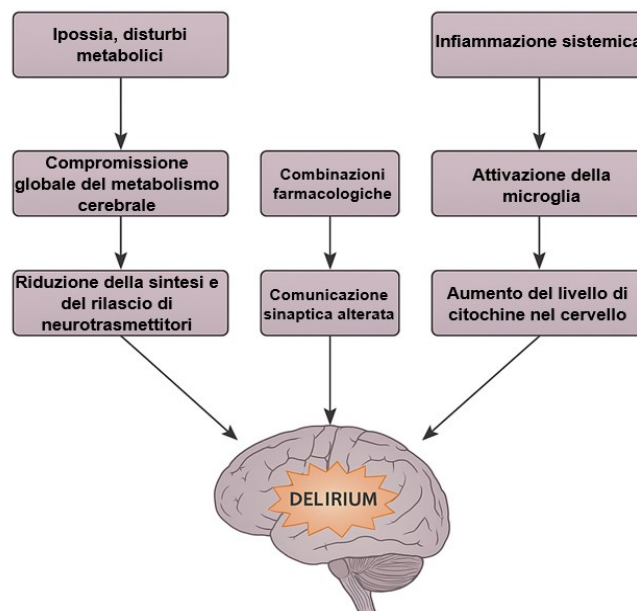
**Figura 2.2** Gli effetti neurofisiologici di un'infiammazione sistemica acuta nell'anziano.

Modificato da: Cerejeira et al., 2010.

Infine, l'invecchiamento innesca anche alterazioni nella vascolarizzazione cerebrale, con conseguente compromissione della perfusione e della reattività cerebrovascolare. Questi cambiamenti impediscono il trasporto di proteine plasmatiche nel cervello e alterano la permeabilità della barriera ematoencefalica, rendendo il cervello più vulnerabile a interruzioni dell'apporto di energia o di ossigeno e agli effetti delle molecole infiammatorie. Condizioni come ipossia, ipercoagulazione e ipoglicemia, in diversi casi, possono contribuire a un'insufficienza metabolica, favorendo l'insorgenza del delirium (Wilson et al., 2020).

In definitiva, lo studio del delirium risulta complesso a causa della compresenza di numerosi fattori di rischio e meccanismi patofisiologici implicati (Figura 2.3).

Attualmente, l'assenza di un modello eziologico condiviso non permette di definire coerentemente le cause di questa condizione. Pertanto, la comprensione dell'eziologia del delirium è un'importante area di ricerca ancora da esplorare (Ormseth et al., 2023).



**Figura 2.3** Panoramica integrata dei meccanismi eziopatogenetici del delirium.

Modificato da: Fong et al. 2009.

### 2.1.4 Prognosi

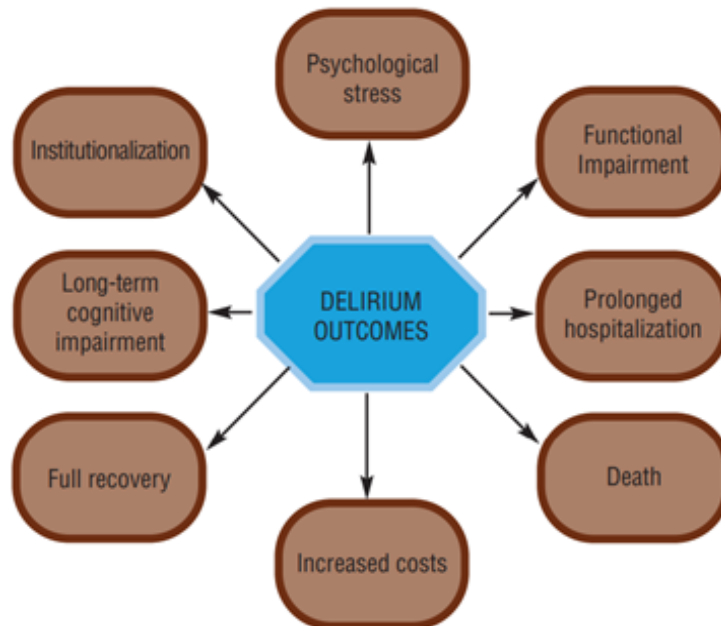
Il delirium è comunemente associato ad una prognosi sfavorevole, soprattutto per quanto riguarda i pazienti ricoverati in ospedale o istituzionalizzati. Nella popolazione geriatrica, lo sviluppo del delirium comporta gravi conseguenze cliniche a breve e lungo termine, con un impatto rilevante sulla salute generale e sul processo di cura (Figura 2.4).

Tra le principali complicanze vi sono degenze più lunghe, ricoveri ripetuti e un tasso più elevato di infezioni, piaghe da decubito e incontinenza. Molti pazienti mostrano un declino funzionale marcato al momento della dimissione, con una perdita di autonomia rispetto all'ingresso in ospedale. Anche il tasso di mortalità aumenta significativamente tra i pazienti con delirium: circa il 16% muore durante il ricovero stesso, il 24% dei pazienti ambulatoriali più anziani muore entro tre mesi dalla diagnosi e, nei ricoverati, la mortalità post-dimissione può variare dal 15% al 37% (Quispel-Aggenbach et al., 2024).

Inoltre, non è raro che il delirium persista oltre la fase acuta: nei pazienti anziani, la sua prevalenza raggiunge il 44,7% a un mese e il 21% a sei mesi dalla dimissione (Al Huraizi et al., 2023).

Un'analisi dei pazienti con delirium in remissione ha evidenziato che l'80% di essi ha riportato un recupero delle funzioni cognitive. Tuttavia, nessun paziente ha segnalato un ritorno al proprio funzionamento cognitivo pre-delirium (Quispel-Aggenbach et al., 2024).

Infine, il tasso di nuove diagnosi di demenza, a tre mesi dalla dimissione, è risultato elevato tra i pazienti post-delirium. In ingresso, il 20% dei pazienti ha ricevuto una diagnosi di demenza o di un altro disturbo cognitivo, con un incremento al 63,8% nei pazienti riesaminati post-delirium (Quispel-Aggenbach et al., 2024). A livello neuropsicologico, è stato osservato che le fluttuazioni dell'attenzione, il disorientamento spazio-temporale e i deficit di memoria, sintomi tipici del delirium, sono correlati significativamente ad una mortalità più alta rispetto alla condizione di assenza di delirium (Belelli et al., 2015).



**Figura 2.4 Conseguenze sanitarie del delirium.**

Modificato da: Ali et al., 2011.

L'identificazione precoce, la prevenzione e lo sviluppo di interventi non farmacologici sono cruciali per la gestione del delirium, al fine di limitarne le ripercussioni cliniche sulla persona e di attenuarne l'impatto sul sistema sanitario.

## **2.2 Valutazione diagnostica del delirium**

L'importanza di un'identificazione precoce e accurata del delirium è clinicamente riconosciuta: per rispondere a questa esigenza, nel corso degli anni, sono stati sviluppati diversi strumenti di valutazione diagnostica, impiegati sia in ambito clinico che nella ricerca.

Le più recenti linee guida dell'*American Psychiatric Association* (2013) per il delirium raccomandano uno *screening* regolare, avvalendosi di strumenti validati per la popolazione di pazienti in esame. Queste linee guida, inoltre, hanno evidenziato la necessità di accertarsi che il paziente sia in uno stato psicofisico adeguato per una valutazione del delirium e riconoscono, in particolare, l'importanza del ruolo degli infermieri nell'identificazione e nella prevenzione del delirium e delle sue complicazioni.

Lo *screening* del delirium, sebbene sia una prassi clinica standard in molti ospedali, non rileva o diagnostica erroneamente fino al 72% degli episodi, spesso a causa della natura fluttuante dei sintomi (de la Cruz et al., 2015). Il delirium, infatti, potrebbe non svilupparsi durante il singolo *screening* di *routine*. A questo proposito, per migliorare il tasso di rilevamento, è importante utilizzare strumenti appropriati due o più volte al giorno e tutti i giorni, integrando le osservazioni cliniche con le informazioni anamnestiche (Liu et al., 2023).

Ad oggi, sono disponibili più di quaranta strumenti per lo *screening*, la diagnosi e la valutazione della gravità del delirium, ciascuno adatto per un utilizzo trasversale in diversi contesti clinici (i.e., unità di terapia intensiva, pronto soccorso e reparti di medicina) e da parte di diversi profili professionali (Liu et al., 2023). La scelta dello strumento di valutazione per il delirium è fondamentale, in quanto non tutte le metodologie sono equivalenti in termini di accuratezza ed efficacia. Tra le variabili da considerare rientrano il tempo necessario per la somministrazione, la validazione nella popolazione *target* e la capacità di discriminare il delirium da condizioni come la demenza o il trauma cranico. È inoltre essenziale, per assicurare un utilizzo corretto e affidabile nel tempo dello strumento, prevedere una formazione iniziale e continua per il personale sanitario (Mulkey et al., 2018).

Il *Confusion Assessment Method* (CAM), sviluppato nel 1990 per rendere applicabili i criteri diagnostici del DSM (Inouye et al., 1990), è oggi lo strumento di *screening* per il delirium più diffuso a livello globale.

Originariamente basato sulla valutazione di nove indicatori di delirium, l'attuale algoritmo diagnostico si focalizza sui seguenti quattro aspetti: “esordio acuto e andamento fluttuante, disattenzione, pensiero disorganizzato, livello alterato di coscienza”. Il delirium viene diagnosticato se presenti i primi due sintomi, insieme ad almeno uno tra il terzo e il quarto (Garcez et al., 2021).

Nello specifico, la versione estesa del CAM include più domande, con un punteggio massimo di 19 e richiede dai 10 ai 15 minuti per la somministrazione; la versione breve, invece, composta da quattro sezioni, per un massimo di 7 punti, si completa in meno di 5 minuti. I punteggi sono cumulativi: valori più alti indicano una maggiore gravità dei sintomi. Entrambe le versioni consentono, quindi, di rilevare la presenza di delirium e di valutarne anche la severità. Infine, a questi strumenti si affianca anche il *Family-CAM*, somministrabile da parte di *caregiver* adeguatamente formati, sebbene la sua validazione psicometrica sia ancora in fase iniziale (Bull et al., 2017).

Il CAM presenta ottime proprietà psicometriche: elevata validità e affidabilità *inter-rater* e valori complessivi di sensibilità e specificità pari rispettivamente al 94% e all'89% (Wei et al., 2008). Ciononostante, l'efficacia dello strumento si riduce nella pratica clinica, probabilmente a causa delle differenze nei livelli di formazione e familiarità tra i professionisti che lo somministrano (Stewart e Bench, 2018). A questo proposito, si raccomanda una formazione adeguata del personale nell'utilizzo del CAM, in combinazione con l'applicazione complementare di test cognitivi di *screening* (i.e., *Mini Mental State Examination*) per facilitare una diagnosi differenziale accurata (Garcez et al., 2021).

Il *4 Assessment Test* (4AT) è un altro valido strumento di *screening* rapido per la valutazione del delirium negli anziani ospedalizzati. Nella versione italiana più recente, il test valuta quattro componenti fondamentali: “vigilanza; *Abbreviated Mental Test 4* (AMT4); attenzione; cambiamento acuto o decorso fluttuante” (Bellelli e Morandi, 2016).

Sebbene il 4AT non sia stato validato così ampiamente, un punteggio superiore a 3 è associato a una specificità del 95% e a una sensibilità del 76% nel rilevare il delirium (MacLulich et al., 2019).

Inoltre, si tratta di un test a rapida somministrazione (2-3 minuti), non richiede una formazione specifica e può essere applicato anche con pazienti non collaboranti (i.e., pazienti assopiti o con grave agitazione psicomotoria) o con compromissione comunicativa. Tuttavia, a differenza del CAM, il 4AT non fornisce una diagnosi accurata di delirium in linea con i criteri del DSM-5 e può risultare alterato anche in presenza di deficit cognitivi di altra natura (Garcez et al., 2021).

Implementare sistematicamente il 4AT al momento del ricovero comporta diversi vantaggi: fornisce una valutazione di base che facilita l'identificazione tempestiva del delirium; promuove l'attivazione di protocolli di prevenzione; orienta verso scelte terapeutiche mirate in funzione dell'eziologia rilevata. Tuttavia, diversi ostacoli operativi ne limitano l'effettivo completamento:

- la ridotta attenzione del paziente, nonostante il 4AT sia progettato proprio per valutare le alterazioni di questa funzione anche in presenza di compromissioni in altri domini cognitivi (i.e. linguaggio), è percepita, da molti medici, come un limite alla valutazione proprio a causa della mancata reattività verbale, ritenuta indispensabile per la diagnosi del disturbo;
- la presenza di afasia o disartria può complicare il completamento del test, nonostante vi siano evidenze consolidate della sua efficacia anche in casi di afasia lieve o moderata;
- la presenza di un disturbo cognitivo preesistente può generare confusione, dovuta alla scarsa consapevolezza che disturbi cognitivi e delirium possano coesistere e che il 4AT possa distinguerli;
- la priorità data agli interventi salvavita o al controllo della sintomatologia fisica può escludere, in un primo momento, la valutazione cognitiva dal percorso di cura.

Per superare queste difficoltà di natura pratica è necessario, innanzitutto, trasmettere al personale sanitario conoscenze aggiornate sul delirium e sulla la validità del 4AT, anche in relazione alla diagnosi differenziale. Inoltre, considerando il delirium come una condizione clinica grave, è indispensabile promuovere valutazioni di *routine* che costituiscano anche un'occasione per educare pazienti e famiglie sull'importanza del riconoscimento precoce (Alhaidari e Matsis, 2022).

Altre scale di natura osservativa e qualitativa per la diagnosi di delirium sono:

- *Saskatoon Delirium Checklist*, uno strumento di *screening* che valuta concentrazione, veglia, orientamento, percezione e disturbi del sonno in 10 *items*, con punteggi più bassi indicativi di una maggiore gravità del delirium. Anche se sufficientemente sensibile, l'affidabilità psicometrica di questo strumento richiede conferme (Mulkey et al., 2018);
- *Delirium Symptom Inventory*, uno strumento affidabile, ma differenzia difficilmente il delirium dalla demenza e, inoltre, richiedendo un colloquio di 15 minuti con il paziente, può non essere applicabile in diversi casi (De e Wand, 2015);
- *Delirium Rating Scale-Revised-98* (Almuhairi et al., 2024);
- *Delirium Observation Screening Scale* (Park et al., 2021).

Negli ultimi anni, si è assistito a un crescente interesse verso strumenti valutativi di tipo quantitativo, volti a esplorare in modo più sistematico e oggettivo le alterazioni cognitive caratteristiche del delirium. In particolare, le alterazioni di vigilanza hanno un ruolo centrale nel delirium tanto che, nel DSM-5, è inclusa una "ridotta capacità di dirigere, focalizzare, sostenere e spostare l'attenzione" come criterio diagnostico necessario. Le evidenze disponibili, infatti, suggeriscono che i test sul mantenimento dell'attenzione siano più efficaci sia in contesto clinico che di ricerca, specialmente per distinguere il delirium da altre patologie (Tieges et al., 2018).

Nell'attuale contesto di ricerca sul delirium, i deficit attentivi non sono semplicemente presenti o assenti, ma possono manifestarsi secondo un *continuum* che include marcate alterazioni della vigilanza, con pazienti talvolta incapaci di rispondere a comandi semplici, difficoltà in compiti di orientamento e attenzione selettiva, fino a lievi deficit in compiti cognitivi complessi. Queste fluttuazioni dell'attenzione si osservano non solo tra diversi pazienti, ma anche nello stesso paziente in momenti diversi. Pertanto, non è un singolo meccanismo neurale, ma una rete di sistemi, alla base dell'attenzione, a spiegare le diverse manifestazioni nel delirium (Tieges et al., 2018).

Per la valutazione dell'attenzione nel delirium, alcuni degli strumenti più utilizzati sono:

- *Months of the Year Backward* (MOTYB), un test che richiede ai pazienti di enunciare i mesi dell'anno al contrario, con un'ottima accuratezza diagnostica se combinato a valutazioni cliniche (O'Regan et al., 2014);
- *Lighthouse test*, un test in fase sperimentale che valuta in modo intuitivo sia il dominio visuo-spaziale che quello attentivo, chiedendo al paziente di riconoscere, focalizzare e quantificare il numero di segnali luminosi emessi da un faro virtuale su schermo (Meagher et al., 2020);
- *Edinburgh Delirium Test Box* (EDTB), un dispositivo computerizzato e portatile (Figura 2.5) progettato per testare, con otto diversi compiti visivi a difficoltà crescente, l'attenzione sostenuta in pazienti con delirium, anche in contesti di degenza (Brown et al., 2011).



**Figura 2.5** *Edinburgh Delirium Test Box.*

Tratto da: Brown et al., 2011.

Nonostante ciò, gli studi neuropsicologici nel contesto del delirium rimangono relativamente scarsi (Tieges et al., 2014) e, sebbene la maggior parte dei test utilizzati presenti una buona sensibilità, è necessario interpretarne con cautela i risultati, in quanto molti strumenti implicano lo svolgimento di compiti specifici che coinvolgono, oltre l'attenzione, anche altri processi cognitivi (Tieges et al., 2018).

In ultima analisi, sono necessari altri studi per sviluppare metodi di valutazione quantitativa che siano più applicabili, affidabili e validi (Tieges et al., 2018).

## **2.3 Prevenzione e trattamento del delirium**

Nel tentativo di contenere l'impatto del delirium nella popolazione geriatrica, il *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) ha redatto, di recente, linee guida cliniche orientate sia alla prevenzione che al trattamento del disturbo.

La prevenzione mira all'identificazione precoce e alla possibile modifica dei fattori di rischio e dei segni prodromici associati al delirium. Attualmente, i protocolli preventivi *evidence-based* sono necessari per ridurre la probabilità di insorgenza del disturbo e le conseguenze prognostiche negative (National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2023).

Il trattamento, invece, si rende necessario una volta che il delirium si è clinicamente manifestato. In questo contesto, l'adozione di strategie terapeutiche efficaci è cruciale per il controllo della sintomatologia e per il miglioramento degli esiti clinici del paziente (National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2023).

La distinzione tra prevenzione e trattamento riflette una più ampia trasformazione nella gestione clinica del delirium: agli approcci tradizionali, spesso standardizzati e centrati sull'intervento farmacologico, si affiancano oggi strategie non farmacologiche e soluzioni innovative sempre più personalizzate.

### **2.3.1 Strategie tradizionali: interventi farmacologici e non farmacologici**

Le strategie farmacologiche sono state tra le prime ad essere esplorate per prevenire e trattare il delirium in pazienti ad alto rischio. Ad oggi, però, le evidenze disponibili non indicano un'efficacia significativa di questi interventi: gli esiti osservati in pazienti chirurgici, in condizioni critiche e in degenza ordinaria non suggeriscono un chiaro beneficio clinico derivante dall'uso della farmacoterapia a scopo preventivo (Faeder et al., 2023).

Gli antipsicotici sono comunemente impiegati nella gestione clinica del delirium tra i pazienti anziani, ma la loro efficacia rimane incerta (Neufeld et al., 2016). Le attuali evidenze scientifiche non supportano un effetto clinicamente rilevante dell'uso di questi farmaci rispetto al placebo (Nikooie et al., 2019). In particolare, l'aloiperidolo, antipsicotico di prima generazione ampiamente utilizzato nei reparti ospedalieri, non ha mostrato benefici clinici significativi né una riduzione dell'incidenza di delirium nei pazienti ospedalizzati di età pari o superiore a 70 anni (Schrijver et al., 2018).

Alla luce di questi limiti, saranno necessari nuovi studi per valutare l'efficacia e la sicurezza degli antipsicotici di prima e seconda generazione attualmente in uso.

Soprattutto in anziani sottoposti a intervento chirurgico, si è osservata una secrezione anomala di melatonina e una diminuzione dei suoi metaboliti (Shigeta et al., 2001). Questi dati hanno portato a esplorare l'uso della melatonina e dei suoi agonisti come strategie di prevenzione del delirium. Studi recenti stanno cercando di valutare il possibile beneficio di questi trattamenti: alcuni mostrano una riduzione dell'incidenza di delirium con l'uso di agonisti della melatonina (Hatta et al., 2014), mentre altri non ne riscontrano alcun impatto significativo (Wibrow et al., 2022).

Anche l'acetilcolina gioca un ruolo cruciale nella patogenesi del delirium e i farmaci anticolinergici sono tra i principali fattori responsabili dell'insorgenza (Overshott et al., 2008). Tuttavia, non esistono prove certe che supportino l'efficacia degli inibitori della colinesterasi nella gestione del delirium. In particolare, il donepezil non ha avuto effetti sull'incidenza, sulla gravità o sulla durata del disturbo, né sugli esiti clinici successivi (León-Salas et al., 2020). Ulteriormente, la rivastigmina è stata associata a una maggiore mortalità rispetto al placebo, sollevando dubbi sulla sua affidabilità in questo contesto (van Eijk et al., 2010).

Gli agonisti alfa-2, in particolare la dexmedetomidina, sono stati considerati per trattare il delirium e l'agitazione psicomotoria correlata, date le loro proprietà sedative. Sebbene i risultati siano contrastanti, nel complesso i dati indicano che l'uso della dexmedetomidina riduce il delirium (León-Salas et al., 2020), associandosi a una minore prevalenza e durata degli episodi (Riker et al., 2009).

Sebbene la letteratura sia ancora scarsa, alcuni studi hanno indagato il potenziale degli antiepilettici, in particolare del valproato, nella gestione e nella prevenzione del delirium. Dati preliminari hanno dimostrato che, in pazienti critici, questi farmaci possano ridurre gli episodi di delirium, l'agitazione psicomotoria e l'uso concomitante di altri psicofarmaci (Crowley et al., 2020).

Infine, è ormai ben documentato che le benzodiazepine rappresentano un importante fattore di rischio per il delirium, tanto che le attuali linee guida cliniche ne scoraggiano l'impiego come trattamento di elezione (Irwin, 2013).

Numerosi studi hanno dimostrato come questi farmaci possano non solo causare l'insorgenza del delirium, ma anche aggravarne la manifestazione, soprattutto quando impiegati per controllare l'agitazione. I meccanismi alla base di questi effetti includono la compromissione del ritmo sonno-veglia, la ridotta secrezione di melatonina, un deficit colinergico e disfunzioni a livello talamico (Khan et al., 2009).

Ad oggi, gli approcci di cura geriatrica dovrebbero assicurare, nel paziente, un'adeguata ossigenazione, idratazione, nutrizione e il mantenimento di un equilibrio metabolico. È fondamentale evitare farmaci che interferiscano con le funzioni cerebrali e ridurre il ricorso alle contenzioni fisiche, in quanto potenzialmente aggravanti dell'agitazione e dei rischi ad essa associati (Lauretani et al., 2020). In questo contesto, le strategie di prevenzione primaria basate su interventi non farmacologici multicomponenti rappresentano il *gold standard* per la gestione del delirium negli anziani ospedalizzati. Queste misure (Figura 2.6) includono la mobilitazione precoce, il miglioramento delle abitudini del sonno, il riorientamento spazio-temporale, la stimolazione cognitiva e l'ottimizzazione delle funzioni sensoriali tramite l'uso di apparecchi visivi e/o acustici. Considerata la natura multifattoriale del delirium, questi interventi risultano efficaci solo se applicati in modo integrato (tre o più alla volta) e da un *team* multidisciplinare (Oh et al., 2017). In molti casi, però, la sola presenza del personale sanitario non è sufficiente a garantire una supervisione continuativa, rendendo necessario il coinvolgimento attivo dei *caregiver*, che, se opportunamente formati e sostenuti, possono diventare veri alleati nel percorso assistenziale.



**Figura 2.6 Sei strategie *evidence-based* per prevenire il delirium negli anziani.**

Tratto da: Regional Geriatric Program of Toronto (n.d.).

Un esempio consolidato di applicazione delle strategie preventive appena descritte è rappresentato dall'*Hospital Elder Life Program (HELP)*. Attraverso l'impiego di protocolli standardizzati, questo intervento mira a contrastare i principali fattori di rischio del delirium geriatrico, mostrando un impatto positivo anche su molteplici esiti clinici: riduzione delle cadute, del declino cognitivo e funzionale, della durata del ricovero, della necessità di assistenza, dell'istituzionalizzazione e di ricoveri ripetuti. Inoltre, HELP si distingue per la sua capacità di adattarsi a molteplici contesti, tra cui reparti ospedalieri, terapie intensive, assistenza domiciliare, riabilitazione post-acuta e strutture residenziali a lungo termine (Kwak et al., 2024).

### 2.3.2 Strategie innovative: tecnologie emergenti e approcci personalizzati

Pur riconoscendo l'efficacia delle strategie preventive sopra illustrate, si è recentemente assistito a un crescente interesse per l'adozione di soluzioni tecnologiche nella gestione del delirium. Queste tecnologie sono concepite per affiancare, piuttosto che sostituire, gli approcci convenzionali, contribuendo a ridurre l'impatto negativo dei fattori ambientali sul benessere psicosociale dei pazienti (Kim et al., 2021).

Per “tecnologia” si intende, in questo contesto, qualsiasi strumento progettato e sviluppato sulla base di evidenze scientifiche per finalità operative. Rispetto all’evoluzione tecnologica che sta trasformando diversi contesti ospedalieri, l’impiego della tecnologia nella prevenzione del delirium resta ancora limitato. Al contrario, i recenti sviluppi in quest’ambito offrono diverse possibilità innovative: tra queste, un *design* avanzato delle stanze di terapia intensiva, dotato di sistemi di terapia della luce e di riduzione del rumore personalizzabili per favorire la stimolazione cognitiva e il normale ciclo sonno-veglia dei pazienti; oppure un'*app* interattiva che offre supporto sociale e consulenza medica ai pazienti tramite un assistente virtuale. Attualmente, le tecnologie disponibili spaziano da soluzioni semplici, come tappi per le orecchie e tapparelle, a opzioni più avanzate, quali musicoterapia e *Virtual Reality* (Kim et al., 2021).

Gli interventi basati sull’uso di stimoli acustici comprendono principalmente l’ascolto di musica e di messaggi vocali preregistrati.

In particolare, gli interventi musicali consistono nell’ascolto di tracce della durata compresa tra 20 minuti e 1 ora, somministrati due o tre volte al giorno mediante cuffie o sistemi audio-televisivi. Un aspetto centrale di questi interventi riguarda il livello di personalizzazione: alcuni protocolli prevedono musica preselezionata da esperti, mentre altri consentono ai pazienti di scegliere i brani in autonomia, creando una *playlist ad hoc* (Kim et al., 2021). I brani più adatti da selezionare presentano caratteristiche comuni che i pazienti anziani identificano come “rilassanti”: tempo lento, volume basso, assenza di percussioni accentuate e strutture armoniche semplici. Questi elementi musicali attivano risposte riflesse del tronco encefalico, favorendo la regolazione dello *stress* e delle emozioni. Composizioni con queste caratteristiche, infatti, determinano una modulazione delle risposte fisiologiche, con una riduzione della frequenza cardiaca, della frequenza respiratoria e della pressione sistolica (Johnson et al., 2018). A proposito, questi interventi si sono rivelati efficaci nella gestione dell’ansia, nel miglioramento dell’umore, nella riduzione del dolore e nella promozione del coinvolgimento attivo dei pazienti anziani (Cheong et al., 2016; Sharda et al., 2019). Infine, è interessante notare che l’incidenza del delirium si è ridotta di circa il 50% dopo l’esposizione a tracce musicali rilassanti rispetto alla non esposizione nei pazienti in condizioni critiche (Golubovic et al., 2022).

D'altra parte, l'ascolto di messaggi vocali preregistrati, contenenti il nome del paziente e riferimenti all'ambiente di cura e trasmessi da una voce familiare o sconosciuta, si è rivelato un supporto efficace nel favorire un riorientamento e un senso di *comfort*. Anche questo tipo di intervento ha contribuito a ridurre l'insorgenza di delirium sia in pazienti anziani che in quelli pediatrici (Munro et al., 2017; Byun et al., 2018).

Negli ultimi anni, la *Virtual Reality* (VR) si è affermata come una tecnologia emergente, sempre più esplorata per finalità preventive e terapeutiche rivolte alla popolazione anziana. L'introduzione di dispositivi *wireless*, come l'*Oculus Meta Quest*, caratterizzati da un'installazione intuitiva, ha contribuito a rendere la VR basata su *Head-Mounted Display* una soluzione sempre più accessibile in contesti come ospedali, centri di assistenza e residenze per anziani (Ijaz et al., 2022).

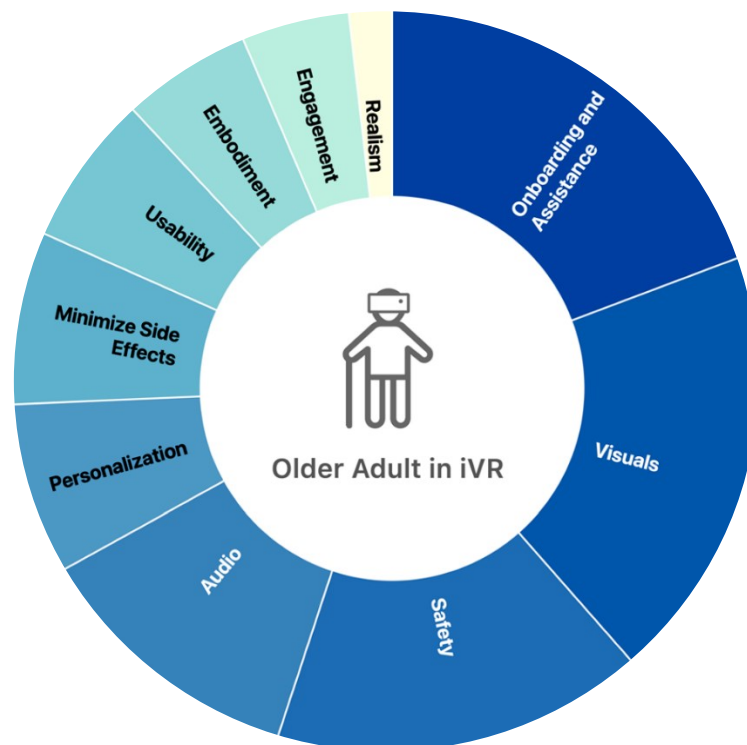
In ambito clinico, la VR trova uno dei suoi principali impieghi nel creare condizioni di rilassamento e riorientamento nei pazienti ospedalizzati. Questa tecnologia è stata adottata anche per affrontare condizioni patologiche quali deterioramento cognitivo, disturbi mentali o disturbi del movimento (Ijaz et al., 2022). Nei pazienti anziani fragili, la VR può rappresentare una risorsa promettente per migliorare il benessere emotivo, sociale e fisico. In particolare, quando impiegata per il trattamento del delirium o in terapia intensiva, la VR ha mostrato un'elevata tollerabilità da parte dei pazienti, grazie alla sua semplicità d'uso e al *comfort* percepito (Huygelier et al., 2019; Rmadi et al., 2023). Infatti, gli anziani tendono a valutare positivamente le esperienze in VR, esprimendo alti livelli di soddisfazione e gradimento, nonostante dubbi iniziali e stereotipi negativi. Gli effetti collaterali minimi, comprendendo disorientamento, lievi capogiri (<15%) e nausea (<7%), quest'ultima influenzata da variabili come l'età, la durata dell'esplorazione e la qualità della vista (Hill et al., 2022).

Diversi fattori sono stati riconosciuti come determinanti per il successo degli interventi VR in ambito ospedaliero (Carroll et al., 2021):

- piacere, in quanto è essenziale che i pazienti apprezzino l'attività per poter proseguire;
- motivazione, indispensabile per il coinvolgimento continuo nel tempo;

- facilità d'uso della tecnologia, determinata sia dalle caratteristiche dell'attrezzatura VR sia da aspetti individuali (i.e., necessità di indossare gli occhiali).

Infine, gli anziani ricoverati necessitano di un approccio progettuale degli interventi VR più attento e sensibile, che tenga conto di numerosi fattori chiave: il *design* fisico dei dispositivi, la possibilità di condividere l'esperienza, il realismo dell'ambientazione, la stimolazione multisensoriale (i.e., immagini o suoni reali), la possibilità di personalizzazione, la partecipazione attiva e la minimizzazione degli effetti collaterali (Figura 2.7). Aspetti legati all'invecchiamento, quali alterazioni della vista, dell'udito, *deficit* del linguaggio, della memoria e della coordinazione motoria, possono influenzare in modo diretto la qualità dell'esperienza VR (Ijaz et al., 2022).



**Figura 2.7 Fattori chiave nella progettazione di interventi VR nell'anziano in degenza.**

Tratto da: Ijaz et al., 2022.

I contenuti degli interventi VR variano da materiali informativi su procedure mediche, a visite guidate in sala operatoria, fino a scene immersive di luoghi del mondo reale che possono distrarre o stimolare da un punto di vista sensoriale (Kim et al., 2021).

I primi studi sull'efficacia di quest'approccio innovativo hanno evidenziato alcuni risultati significativi: la realtà virtuale riduce l'ansia, il dolore, la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria e la pressione arteriosa. Tuttavia, non è stato riportato alcun beneficio sugli esiti specificatamente associati al delirium (Hill et al., 2021).

Questi risultati, ancora limitati, sottolineano l'importanza di approfondire il potenziale della realtà virtuale nella prevenzione del delirium. In particolare, sono necessari nuovi studi che esplorino applicazioni personalizzate, combinate con strategie di valutazione precoce dei sintomi prodromici del delirium, per comprendere se e come la VR possa rappresentare una risorsa preventiva efficace.

## CAPITOLO TERZO

### LA RICERCA SPERIMENTALE

#### 3.1 Obiettivi e ipotesi dello studio

Alla luce delle evidenze discusse, il delirium emerge come una delle condizioni mediche acute più complesse, ad alta incidenza e di rilevanza clinica tra i pazienti anziani ospedalizzati (Inouye et al., 2014; Oh et al., 2017). Questo disturbo neurocognitivo colpisce un anziano ospedalizzato su quattro, causa profondo disagio nei pazienti e nei loro *caregiver* e comporta un aumento significativo del rischio di mortalità e di altre complicazioni cliniche (Wilson et al., 2020). Nonostante ciò, gli sforzi per contrastarne l'impatto sono ancora parziali: la formazione del personale sanitario è insufficiente, i protocolli di *screening* non rappresentano la norma e gli interventi multidisciplinari preventivi non sono integrati nella prassi clinica quotidiana (Burton et al., 2021; Bianchi et al., 2024). Il delirium resta così una sfida aperta, senza una risposta efficace da parte dei sistemi sanitari pubblici (Khachaturian et al., 2020). Tuttavia, segnali incoraggianti indicano un cambiamento in atto: l'attenzione della comunità scientifica sta crescendo, nuove reti di ricerca, a livello internazionale, si stanno sviluppando e anche le iniziative politiche iniziano a sostenere attivamente un approccio più consapevole e strutturato alla questione (MacLulich et al., 2022). In questo contesto, stanno emergendo nuovi e promettenti avanzamenti nei percorsi di prevenzione, diagnosi e trattamento del delirium.

Il progetto di ricerca *DELirium should BE STopped* (DEBEST) intende promuovere un progresso nelle strategie di prevenzione del delirium, approfondendo la comprensione dei segnali prodromici del disturbo e promuovendo lo sviluppo di interventi preventivi non invasivi e non farmacologici. L'obiettivo ultimo è quello di migliorare l'identificazione precoce e la gestione clinica di questa condizione nei pazienti anziani ricoverati in unità geriatriche complesse.

Il presente studio si fonda su due obiettivi di ricerca:

- 1) Esplorare il ruolo delle alterazioni di vigilanza come indicatori precoci del delirium subsindromico in pazienti anziani ospedalizzati.

A questo proposito, è stata utilizzata, durante l'intero periodo di degenza di ogni paziente, una versione modificata del *Sustained Attention to Response Task* (SART), un paradigma sperimentale ampiamente validato per misurare sensibilmente, nel tempo, le lievi variazioni di attenzione sostenuta (Robertson et al., 1997), della variabilità individuale nei tempi di reazione e dell'accuratezza delle risposte (Decker et al., 2023; Esterman et al., 2013). Si ipotizza che le alterazioni di vigilanza, riconosciute come elemento centrale nella caratterizzazione clinica del delirium (Tieges et al., 2014), possano rappresentare un *marker* diagnostico precoce dell'insorgenza del disturbo.

- 2) Valutare la potenziale efficacia di un innovativo intervento non farmacologico in VR per prevenire il delirium in pazienti anziani ospedalizzati.

L'intervento preventivo proposto consiste in un'esperienza immersiva di *Virtual Reality* (VR), in cui i pazienti anziani hanno la possibilità di esplorare la loro casa in un ambiente virtuale ideato appositamente. L'ambiente domestico è noto per la sua influenza positiva nella promozione del benessere psicosociale e nel sostegno dell'identità della persona anziana (Gillsjö et al., 2011; Lien, 2009). Si ipotizza che l'esposizione a un contesto familiare e personale possa favorire un senso di sicurezza e *comfort* nel paziente, elementi chiave nella prevenzione del delirium. A questo proposito, è necessario confrontare, in termini di efficacia e sostenibilità, l'intervento in VR con un diverso trattamento preventivo già proposto in letteratura (i.e., esposizione a contenuti musicali rilassanti) e con le tradizionali cure del delirium. Si ipotizza che possano essere rilevate delle differenze negli effetti benefici degli interventi preventivi in termini di cambiamenti nelle componenti della vigilanza, monitorate tramite il SART.

### **3.2 Partecipanti**

Un campione iniziale di 115 partecipanti è stato reclutato presso l'U.O.C. Geriatria e l'U.O.C. Geriatria OSA (Ospedale Sant'Antonio), Azienda Ospedale – Università di Padova. La selezione è stata effettuata sulla base dei seguenti criteri di inclusione:

- età  $\geq$  65 anni;
- madrelingua italiana;
- stato di veglia al momento del reclutamento;
- capacità di fornire il consenso informato per la partecipazione alla ricerca;

- residenza domiciliare e presenza di un *caregiver* (i.e., familiare o conoscente) con accesso all'abitazione, esclusivamente per il gruppo VR.

I criteri di esclusione, invece, sono stati i seguenti:

- diagnosi di delirium all'ingresso;
- positività al SARS-CoV-2 (Covid-19) al momento del ricovero;
- compromissioni neurologiche, sensoriali o cognitive tali da compromettere la partecipazione;
- presenza di *pacemaker*, esclusivamente per il gruppo VR, in conformità alle indicazioni tecniche del dispositivo utilizzato;
- anamnesi positiva per epilessia, esclusivamente per il gruppo VR, in conformità alle indicazioni tecniche del dispositivo utilizzato.

Questi criteri sono stati valutati in collaborazione con il medico di riferimento assegnato al paziente al momento del ricovero e con tutto il personale sanitario disponibile, tenendo conto anche di altri possibili fattori di rischio per la salute emersi nel corso della giornata, come malattie infettive o stati di dolore acuto.

Dopo la sottoscrizione del consenso informato e dell'autorizzazione al trattamento dei dati personali, i partecipanti ritenuti idonei, per caratteristiche cliniche e disponibilità del proprio *caregiver*, sono stati assegnati al gruppo VR. Tutti gli altri sono stati assegnati in modo randomizzato al gruppo Musica o al gruppo Controllo.

In totale, 30 partecipanti sono stati esclusi in quanto hanno abbandonato lo studio entro i primi due giorni di intervento, per motivazioni riconducibili a ritiro volontario o a complicazioni mediche (i.e., accertamenti diagnostici o necessità terapeutiche).

Infine, hanno preso parte alla ricerca:

- 23 partecipanti nel gruppo VR (di cui 8 maschi e 15 femmine; età media = 85,74 anni; DS = 7,37);
- 31 partecipanti nel gruppo Musica (di cui 15 maschi e 16 femmine; età media = 86,31 anni; DS = 4,47);
- 31 partecipanti nel gruppo Controllo (di cui 13 maschi e 18 femmine; età media = 87,19 anni; DS = 5,70).

### 3.3 Materiali e metodi

#### 3.3.1 Sustained Attention to Response Task (SART)

Il presente studio ha disposto lo svolgimento di un compito neuropsicologico di attenzione sostenuta: il *Sustained Attention to Response Task* (SART). Si tratta di un compito, strutturato secondo un paradigma di tipo *go/no-go*, che richiede ai partecipanti di rispondere, premendo un pulsante, a stimoli visivi *non-target* (numeri da 1 a 9) e di inibire la risposta solo in presenza dello stimolo *target* raro, ovvero il numero 3.

Il SART si differenzia dai classici compiti di vigilanza per due aspetti principali: la durata relativamente breve e la sensibilità nel misurare l'*impulsive responding*, ossia alle risposte impulsive (Helton, 2009). Inoltre, il SART, prevedendo molte prove *go* e poche prove *no go*, è particolarmente sensibile nel rilevare le interruzioni di attenzione. L'elevata frequenza degli stimoli *target* consente di monitorare il livello di attenzione in modo continuo, durante l'intero svolgimento del compito.

Un indice metodologicamente informativo per la valutazione delle prestazioni al SART è il *d-prime* ( $d'$ ), derivato dalla *Signal Detection Theory* (SDT). Il  $d'$  fornisce una misura della sensibilità discriminativa del partecipante, ovvero della sua capacità di distinguere correttamente tra *target* (stimoli *no go*) e *non target* (stimoli *go*). A differenza della semplice accuratezza, il  $d'$  tiene conto sia delle omissioni (mancata risposta agli stimoli *go*) sia dei falsi allarmi (risposta errata agli stimoli *no go*), risultando più sensibile nella rilevazione delle fluttuazioni di attenzione (Stanislaw e Todorov, 1999). Per questo motivo, il  $d'$  è ritenuto una misura utile nei compiti di vigilanza (Fortenbaugh et al., 2017): soprattutto in ambito clinico, il  $d'$  può evidenziare lievi compromissioni della capacità attentiva anche in soggetti che mantengono livelli globali adeguati di accuratezza, rendendolo un indicatore sensibile nella rilevazione precoce (Esterman et al., 2013).

Il *task*, nella sua versione originale (Robertson et al., 1997), prevede due varianti distinte:

- SART 10, con il 10% di probabilità di comparsa del *target*, implica una modulazione endogena dello stato di allerta (attenzione auto-sostenuta);
- SART 50, con il 50% di probabilità di comparsa del *target*, attiva una modulazione esogena dell'allerta, che può essere sostenuta dall'elevata presenza di stimoli *target*.

Per il presente studio è stata utilizzata una versione modificata del SART, sviluppata tramite *OpenSesame v4.0* (Mathôt et al., 2012). Ogni stimolo (numeri da 1 a 9) è stato presentato al centro di uno schermo in ordine casuale per una durata di 750 millisecondi, con un intervallo interstimolo pari a 900 millisecondi. Le risposte potevano essere fornite in qualsiasi momento all'interno di un intervallo di 1650 millisecondi dall'inizio della presentazione di ciascun stimolo.

Ogni sessione ha avuto inizio con una schermata informativa contenente le istruzioni, seguita da una fase di pratica composta da 19 *trials* (di cui 3 *no-go*) e poi dalla fase sperimentale vera e propria di 180 *trials* (di cui 20 *no go*). Il tempo medio richiesto per completare l'intera sessione è stato di circa 5 minuti.

Il compito è stato eseguito su un PC disposto su un tavolino serviletto regolabile, a circa 60 cm di distanza dal partecipante. Per fornire le risposte, i partecipanti hanno utilizzato un *mouse* collegato al PC, premendo il tasto sinistro contrassegnato da un'etichetta (Figura 3.1).



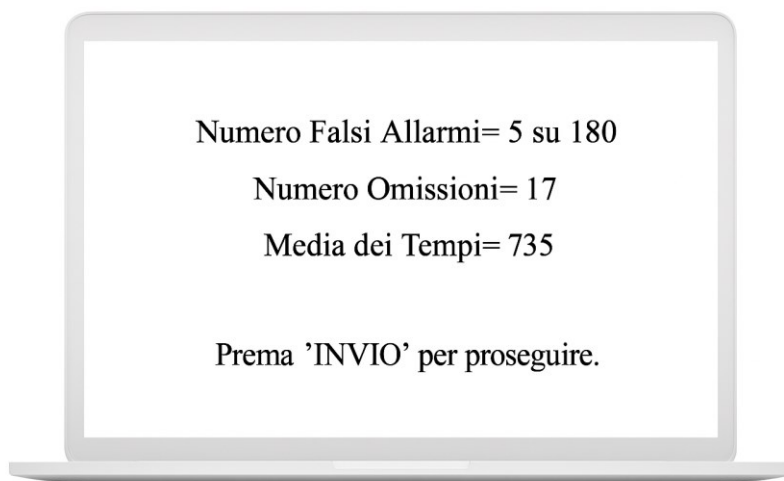
**Figura 3.1** Esempio illustrativo di un partecipante durante l'esecuzione di una sessione del SART.

Per ciascuna sessione, sono stati automaticamente calcolati i seguenti parametri:

- accuratezza complessiva,
- omissioni, ovvero le risposte mancate agli stimoli *non-target* (numeri da “1” a “9”, escluso il “3”),
- falsi allarmi, ossia risposte sbagliate allo stimolo *target* (“3”).

Inoltre, sono stati registrati i tempi di reazione (RT) sia per le risposte corrette sia per i falsi allarmi.

Al termine del compito, un *feedback* finale è stato mostrato sullo schermo (Figura 3.2).



**Figura 3.2 Schermata di restituzione finale al termine della sessione sperimentale.**

### **3.3.2 Interventi non farmacologici**

Nel contesto della presente ricerca sperimentale, sono stati implementati due interventi non farmacologici a carattere innovativo e preventivo. Entrambi gli interventi sono stati somministrati a partire dal terzo giorno di ricovero, al mattino, dopo la colazione. Questa tempistica è stata stabilita così da garantire una rilevazione *baseline* e una post-intervento, in linea con l’avvio degli interventi preventivi al terzo giorno. Inoltre, la fascia oraria mattutina è stata scelta per la sua compatibilità con la *routine* ospedaliera e per garantire condizioni più favorevoli alla partecipazione attiva dei pazienti coinvolti.

Innanzitutto, i partecipanti dei gruppi VR e Musica sono stati invitati a valutare il loro benessere su una scala *Likert* a cinque punti, sia prima che dopo l'intervento preventivo, al fine di ottenere una misura soggettiva diretta del beneficio percepito.

Come prima attività, i partecipanti del gruppo VR hanno sperimentato un'esperienza immersiva di realtà virtuale tramite il *Meta Quest 2 Oculus* (Figura 3.3). Questo dispositivo è un visore *standalone*, sviluppato da *Meta Platforms, Inc.*, che integra al suo interno l'*hardware* per l'elaborazione e la visualizzazione di contenuti VR, eliminando la necessità di connessione a un PC o una *console* esterni. Dotato di un *display* a cristalli liquidi ad alta risoluzione ( $1832 \times 1920$  pixel per occhio), il dispositivo offre immagini nitide e fluide.

Inoltre, quattro fotocamere frontali rilevano la posizione e l'orientamento del visore e dei *controller touch*, dotati di *feedback* aptico e tracciamento a infrarossi, assicurando un sistema di tracciamento del movimento di tipo *inside-out*.

Il *Meta Quest 2 Oculus*, grazie alla sua portabilità, al suo costo accessibile e alla possibilità di sviluppare applicazioni personalizzate, si presta a un utilizzo sperimentale sempre più diffuso in ambiti quali la psicologia cognitiva, la riabilitazione neuropsicologica e la simulazione comportamentale.



**Figura 3.3** *Meta Quest 2: oculus e controller touch.*

Tratto da: Meta Platforms, Inc (n.d.).

L'ambiente virtuale esplorato dal gruppo VR è stato realizzato con immagini a 360° di diverse stanze significative del domicilio di ciascun partecipante. Le foto sono state scattate da un *caregiver* di riferimento che, dopo aver sottoscritto un modulo di assunzione di responsabilità, ha ricevuto in dotazione tutto il materiale necessario: una fotocamera *Insta360 X3 Kit Ultimate*, un treppiede e istruzioni dettagliate, sia scritte che video, per garantire che le foto fossero ben centrate e senza deformazioni in altezza. Successivamente, le immagini sono state elaborate tramite il *software Insta360 Studio 2023*, rendendole visualizzabili in formato 360°, e sono state caricate nei visori.

L'intervento è stato condotto seguendo uno *script* strutturato: dopo il posizionamento iniziale del visore, il paziente è stato introdotto all'esperienza con molta delicatezza, favorendo un adattamento progressivo all'ambiente virtuale. Durante l'esperienza immersiva (Figura 3.4), della durata di 10 minuti, un collaboratore adeguatamente formato ha guidato ogni partecipante attraverso una serie di domande esplorative (Figura 3.5), con l'obiettivo di stimolare l'orientamento spaziale, il riconoscimento o la sensazione di familiarità rispetto a luoghi o oggetti, la rievocazione di ricordi autobiografici e affettivi associati alle diverse stanze della propria casa.



**Figura 3.4** Esempio illustrativo di un partecipante del gruppo VR durante l'intervento.

- “Qual è il luogo che sta osservando in questo momento? Le appare familiare?”
- “Cosa vede alla sua destra? Può descrivere ciò che vede alla sua sinistra?”
- “È l’interno o l’esterno di casa sua?”
- “In quale stanza si trova? Quali oggetti nota in questa stanza?”
- “Riesce ad indicare dov’è la porta? Invece, dov’è il letto?”
- “Le piace questa stanza? Le piace com’è arredata? Cosa cambierebbe di questa stanza?”
- “Di solito cosa fa in questa stanza? Svolge delle attività particolari?”
- “Trascorre tanto tempo in questa stanza?”
- “Le viene in mente un ricordo particolare legato a questa stanza? Condividi tanto tempo assieme ai suoi cari in questa stanza?”

**Figura 3.5 Esempio di domande esplorative rivolte al partecipante del gruppo VR durante l’intervento.**

Una volta terminata la sessione, ogni paziente è stato gradualmente riorientato all’ambiente ospedaliero, in particolare grazie ad un approccio somatosensoriale (i.e., ascolto della voce guida del collaboratore, contatto tattile lieve e localizzato su spalla o braccio). Inoltre, è stato sempre raccomandato di chiudere gli occhi ogni volta che il visore veniva indossato, per prevenire effetti indesiderati, come un forte impatto della luce, sensazioni di nausea, capogiri o disorientamento.

I partecipanti del gruppo Musica, invece, hanno ascoltato musica classica rilassante utilizzando le cuffie *Logitech G Pro* (Figura 3.6). I brani, selezionati tra quelli di autori come Chopin, Beethoven e altri, erano accomunati da un ritmo lento (60-80 bpm). Tutti i partecipanti hanno ascoltato lo stesso ordine di tracce differenti (una per giorno). Anche l’ascolto musicale è durato 10 minuti, per uniformare la durata dei due interventi preventivi.



**Figura 3.6** Esempio illustrativo di un partecipante del gruppo Musica durante l'intervento.

Infine, il gruppo di Controllo ha ricevuto esclusivamente cure mediche standard: un'adeguata idratazione e nutrizione, supporto multisensoriale con occhiali e apparecchi acustici, gestione del dolore, rimozione del catetere vescicale e dei dispositivi endovenosi e, quando necessario, contenzioni fisiche e trattamento farmacologico. Anche i gruppi VR e Musica hanno ricevuto queste cure mediche, essenziali nella pratica clinica quotidiana, garantendo che gli interventi sperimentali si affiancassero ai protocolli assistenziali standard, senza sostituirli.

### **3.4 Disegno e procedura sperimentale**

Lo studio è stato condotto previa approvazione del Comitato Etico dell'Azienda Ospedale - Università di Padova (protocollo AOP3189; protocollo AOP3255).

La fase di reclutamento si è svolta entro i primi due giorni di degenza. Il primo contatto con i potenziali partecipanti è sempre avvenuto nella fascia oraria compresa tra le 8.00 e le 9.00 del mattino, dopo la colazione e prima del consueto giro visite dei medici.

Durante questo momento, ogni paziente, ritenuto idoneo sulla base di uno *screening* osservativo iniziale, ha ricevuto informazioni dettagliate sul protocollo da parte del *team* di ricerca. Successivamente ad una valutazione condivisa dei criteri di eleggibilità con il medico referente, tutti i pazienti selezionati hanno aderito volontariamente alla partecipazione, sottoscrivendo il consenso informato e il trattamento dei propri dati nel rispetto delle normative sulla *privacy*.

Trattandosi di un disegno sperimentale quasi-randomizzato, i partecipanti sono stati assegnati a uno dei tre gruppi. Per il gruppo VR, si è prima verificata la presenza di un *caregiver* (i.e., familiare o conoscente), durante gli orari di visita, disposto a partecipare allo studio. In caso di adesione, è stata consegnata tutta la strumentazione necessaria per l'acquisizione delle immagini a 360°. In mancanza di questa condizione, invece, i partecipanti sono stati considerati non idonei all'intervento VR e, di conseguenza, assegnati randomicamente al gruppo Musica o al gruppo di Controllo.

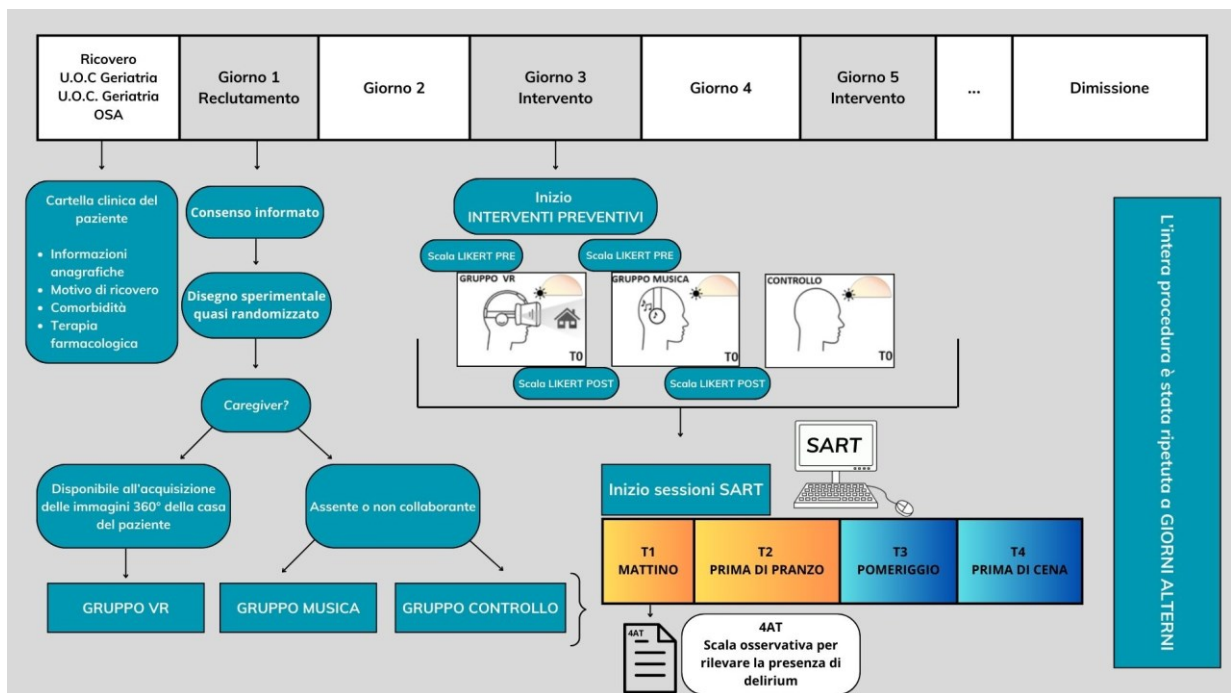
Tutti i partecipanti sono stati valutati fin da subito per la presenza di delirium tramite la scala osservativa 4AT (Bellelli et al., 2014). Lo *screening* è stato effettuato ogni mattina e ripetuto nel corso della giornata solo in presenza di manifestazioni cliniche riconducibili al delirium, quali confusione, sopore marcato o agitazione psicomotoria.

Successivamente, il compito SART è stato somministrato a tutti e tre i gruppi quattro volte al giorno: al mattino, prima di pranzo, nel pomeriggio e prima di cena.

Dal terzo giorno di ricovero, i pazienti del gruppo VR e del gruppo Musica hanno preso parte, in anticipo rispetto alla prima sessione del SART prevista al mattino, agli interventi non farmacologici preventivi.

Questa procedura è stata ripetuta a giorni alterni durante l'intero periodo di degenza, fino alla dimissione o all'eventuale interruzione anticipata, volontaria o per complicazioni cliniche (Figura 3.7)

Tutte le attività sono state svolte in momenti non sovrapposti alla presenza del personale medico o infermieristico, per non interferire con il percorso di cura clinico e personale dei pazienti.



**Figura 3.7** *Flowchart* del disegno e della procedura sperimentale.

## CAPITOLO QUARTO

### ANALISI DEI DATI E RISULTATI

#### 4.1 Analisi statistiche

Il progetto DEBEST, come già evidenziato, si sviluppa lungo due linee di ricerca distinte per finalità e impostazione teorica. Sebbene differenziate, le due ipotesi condividono una base metodologica comune, che si concretizza nell'utilizzo di misure di attenzione sostenuta come *outcome* centrale per rilevare possibili episodi di delirium. In questo contesto, il presente capitolo si focalizza sull'analisi dell'impatto di interventi non farmacologici innovativi, in particolare sull'impiego della realtà virtuale, per la prevenzione e il trattamento del delirium tra gli anziani ospedalizzati. Nello specifico, le analisi riportate esaminano le variazioni delle fluttuazioni di vigilanza come indicatore clinicamente rilevante, utile a valutare l'efficacia degli interventi proposti in ottica preventiva e terapeutica.

Le analisi statistiche sono state condotte sui dati raccolti almeno per i primi tre giorni di ricovero (due giorni effettivi di raccolta dati), così da garantire una rilevazione *baseline* e una post-intervento, in linea con l'avvio degli interventi preventivi al terzo giorno. Infine, sono stati inclusi i dati fino al sesto giorno di raccolta (dodicesimo giorno di ricovero), corrispondente all'ultimo momento in cui almeno un partecipante è stato presente in ciascuno dei tre gruppi.

Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando il *software R* (R Core Team, 2023). Inizialmente, è stato esaminato se i gruppi presentassero differenze significative alla *baseline* per quanto riguarda le principali variabili demografiche e le misure di *performance* al SART, rilevate nel primo giorno di test. Le statistiche descrittive, comprendenti media (M) e deviazione standard (DS), per età, scolarità, giorni di test e *performance* al SART sono state calcolate distintamente per ogni gruppo. La normalità dei dati è stata analizzata utilizzando il test di Shapiro-Wilk. A seconda della distribuzione dei dati, sono stati selezionati test parametrici o non parametrici.

L'analisi della varianza (ANOVA) è stata utilizzata per confrontare le medie tra più gruppi, assumendo la normalità delle distribuzioni e l'omogeneità delle varianze (Zhou e Skidmore, 2017).

Qualora i dati non rispettassero le assunzioni di normalità e omoschedasticità, l'analisi è stata condotta mediante il test di Kruskal-Wallis, un'alternativa non parametrica all'ANOVA, che confronta le distribuzioni analizzando i ranghi, ovvero ordinando i dati in base al loro valore per valutare le differenze tra gruppi senza assumere una specifica distribuzione (Lantz, 2013; Blanca Mena et al., 2017).

Successivamente, sono stati utilizzati modelli lineari e modelli lineari generalizzati ad effetti misti per analizzare i principali risultati delle prestazioni al SART. In particolare, l'analisi del *d prime* ( $d'$ ), un indice ampiamente utilizzato per la rilevazione del segnale, che considera sia le risposte corrette (agli stimoli *non-target*) sia i falsi allarmi, ha permesso di ottenere una valutazione più completa della capacità dei partecipanti di discriminare tra stimoli *target* e *non-target*. Inoltre, sono stati esaminati i tempi di reazione (RT) sia per le risposte corrette che per i falsi allarmi, trattandoli come variabili dipendenti delle *performance* al SART.

Per indagare più nel dettaglio l'andamento delle fluttuazioni di vigilanza, è stata condotta un'analisi esplorativa focalizzata sulla variabilità intra-individuale nelle diverse prestazioni al SART. In particolare, è stata esaminata la varianza del  $d'$  nel corso del ricovero, così come quella dei RT, sia all'interno di ogni sessione sia lungo l'intero periodo di degenza.

A completamento delle analisi, è stata esplorata anche la percezione soggettiva dei pazienti dell'efficacia dell'intervento preventivo, rilevata tramite una scala *Likert* a cinque punti.

## **4.2 Risultati**

### **4.2.1 Caratteristiche demografiche e misure cognitive del campione alla *baseline***

Il campione finale, oggetto delle analisi statistiche, include 85 individui (49 donne e 36 uomini) con un'età media di 86,8 anni (*range* 72-101 anni).

Le statistiche descrittive per età, scolarità, giorni di test e misure di *performance* al SART ( $d'$ , accuratezza e tempi di reazione) tra i tre gruppi (Controllo, Muscia e VR) sono riportate nella Tabella 4.1. Tutte le variabili considerate sono risultate omogenee tra i gruppi, senza differenze significative osservate alla *baseline*.

**Tabella 4.1** Statistiche descrittive delle variabili demografiche e delle misure di performance al SART per ciascun gruppo alla *baseline*.

Variabile	Gruppo			p-value	
	Controllo (N = 31)	Musica (N = 31)	VR (N = 23)		
Età (anni)	87.19 ± 5.70 [72–97]	86.31 ± 4.47 [74–101]	85.74 ± 7.37 [74–100]	.68	
Scolarità (anni)	8.35 ± 5.02 [3–18]	6.64 ± 4.71 [0–22]	8.37 ± 4.96 [3–18]	.08	
Giorni di test (giorni)	2.37 ± 1.37 [2–8]	2.40 ± 1.28 [2–6]	2.28 ± 1.26 [2–10]	.32	
Misure SART	d' (z-score)	1.45 ± 0.93	1.34 ± 0.88	1.48 ± 0.95	.57
	Accuratezza (proporzione)	0.74 ± 0.43	0.78 ± 0.40	0.80 ± 0.39	.12
	RTs (millisecondi)	675.42 ± 317.42	692.84 ± 335.23	678.17 ± 311.64	.49

Nota: ogni valore è riportato come Media ± Deviazione Standard (DS) e [range], ove possibile.

Abbreviazioni: RTs = *reaction times* (tempi di reazione). La significatività statistica è fissata a  $p < .05$ .

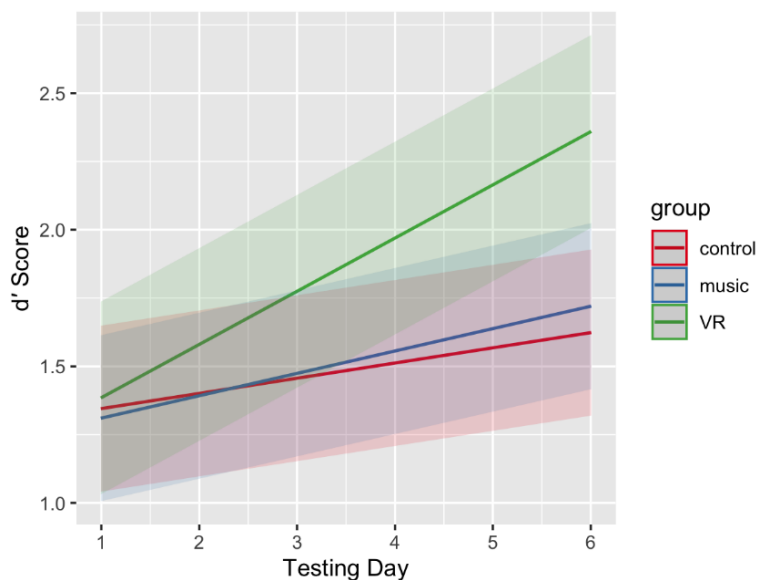
#### 4.2.2 Analisi di regressione

L'analisi si è focalizzata su due principali indicatori di *performance*: la sensibilità di discriminazione tra *target* e *non target* (indice d') e i tempi di reazione (RT). È stato esaminato il loro andamento sia nel corso del ricovero (Giorno), sia all'interno della singola giornata (Sessione). Per tenere conto degli effetti fissi di interesse e della variabilità interindividuale, sono stati impiegati modelli lineari e modelli lineari generalizzati a effetti misti. Di seguito, sono riportati nel dettaglio gli effetti dei fattori Gruppo, Sessione e Giorno sulle prestazioni al compito.

### *Punteggi d' nelle prestazioni al SART*

È stato utilizzato un modello lineare a effetti misti (*Linear Mixed Model*; LMM) per esaminare le differenze nei punteggi d' al SART tra i diversi Gruppi, tenendo in considerazione sia il momento della giornata (Sessione) sia la durata del ricovero (Giorno).

In tutti i gruppi si è osservato un incremento progressivo dei punteggi d' nel tempo (Giorno:  $\beta = 0.071$ ,  $SE = 0.002$ ,  $p < .001$ ), presumibilmente come effetto pratica. Tuttavia, l'interazione significativa tra Gruppo e Giorno ( $\chi^2(2) = 3083.5$ ,  $p < .001$ ) ha evidenziato un miglioramento più marcato nei punteggi d' nel tempo sia nel gruppo Musica ( $\beta = 0.035$ ,  $SE = 0.003$ ,  $p < .001$ ) sia nel gruppo VR ( $\beta = 0.184$ ,  $SE = 0.003$ ,  $p < .001$ ), rispetto al gruppo di Controllo, come illustrato nella Figura 4.1. L'intervento di realtà virtuale è risultato il più efficace nel potenziare i punteggi d' nel tempo, anche rispetto all'intervento somministrato al gruppo Musica (Musica - VR:  $\Delta\beta = -0.15$ ,  $SE = 0.003$ ,  $p < .001$ ). In particolare, queste differenze sono emerse a partire dal quarto giorno di test tra i gruppi Controllo e VR (differenza stimata dei punteggi d' al Giorno 4:  $\Delta\beta = -0.58$ ,  $SE = 0.238$ ,  $p = .04$ ) e dal quinto giorno anche tra i gruppi Musica e VR (differenza stimata dei punteggi d' al Giorno 5:  $\Delta\beta = -0.64$ ,  $SE = 0.238$ ,  $p = .020$ ).



**Figura 4.1** Traiettorie dei punteggi d' al SART nel corso del ricovero per ciascun gruppo.

Gli effetti principali della Sessione ( $p = .257$ ) e del Gruppo ( $p = .250$ ), così come la loro interazione ( $p = .267$ ), non sono risultati statisticamente significativi. Tuttavia, nel gruppo VR è stata osservata una tendenza marginale a un incremento lineare della *performance* rispetto al gruppo Controllo ( $\beta = 0.227$ ,  $SE = 0.122$ ,  $p = .07$ ), suggerendo un possibile miglioramento continuo dei punteggi d' al SART nell'arco della giornata.

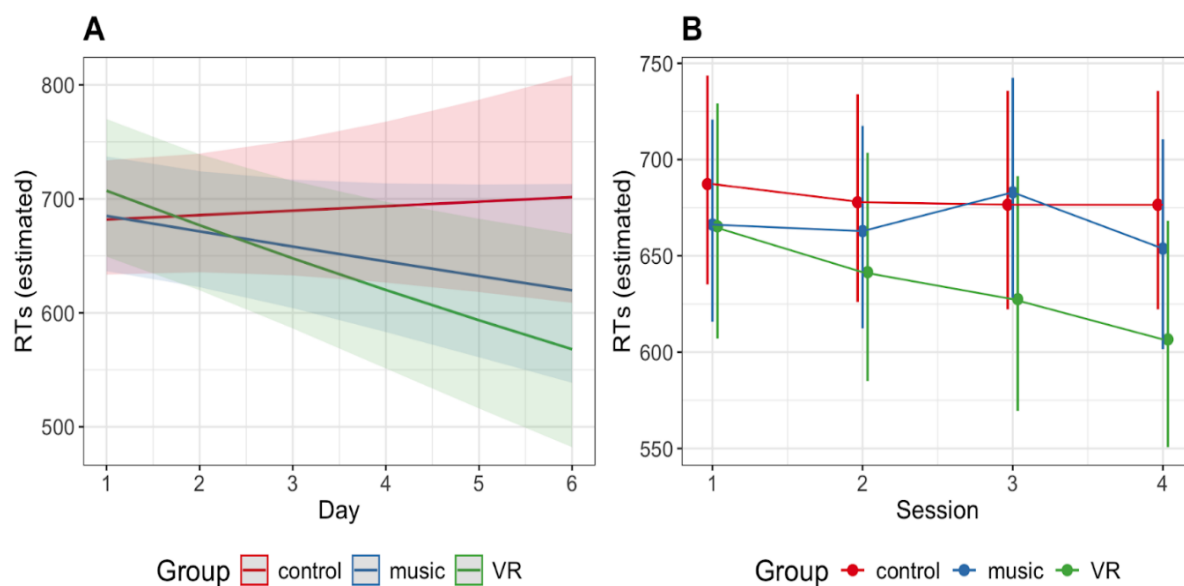
#### *Tempi di Reazione (RT) nelle prestazioni al SART*

Le differenze nei tempi di reazione (RT) sono state analizzate in funzione del Gruppo, del momento della giornata (Sessione) e della durata del ricovero (Giorno), implementando un modello lineare generalizzato a effetti misti (*Generalized Linear Mixed Model*; GLMM). Questo approccio ha permesso di controllare la variabilità individuale e di gestire la distribuzione non normale dei tempi di reazione.

Innanzitutto, è stata osservata un'interazione significativa tra Gruppo e Giorno ( $\chi^2(2) = 6.31$ ,  $p = .042$ ; Figura 4.2 A): i partecipanti del gruppo VR hanno mostrato un'accelerazione nei tempi di risposta al SART in tempi più brevi rispetto sia al gruppo Musica (Musica - VR:  $\Delta\beta = 17.054$ ,  $SE = 0.065$ ,  $z(\text{Inf}) = 2.497$ ,  $p = .003$ ) sia al gruppo Controllo (Controllo - VR:  $\Delta\beta = 16.085$ ,  $SE = 0.538$ ,  $z(\text{Inf}) = 29.908$ ,  $p < .0001$ ).

Inoltre, l'interazione significativa tra Gruppo e Sessione ( $\chi^2(6) = 15.537$ ,  $p = .016$ ; Figura 4.2 B) ha evidenziato delle differenze in termini di andamento delle fluttuazioni dell'attenzione sostenuta nel corso della giornata. In particolare, il gruppo VR ha mostrato un'accelerazione lineare significativa nei tempi di risposta al SART nel corso della giornata rispetto al gruppo di Controllo ( $\Delta\beta = -0.0559$ ,  $SE = 0.0222$ ,  $z = -2.52$ ,  $p = .0119$ ). Diversamente, il gruppo Musica ha presentato un andamento quadratico significativo ( $\Delta\beta = -0.0262$ ,  $SE = 0.0131$ ,  $z = -1.99$ ,  $p = .0464$ ), con un'iniziale accelerazione delle risposte rispetto al gruppo di Controllo, seguita da un rallentamento nelle sessioni pomeridiane e da una successiva ripresa nelle sessioni serali.

Nel complesso, questi risultati indicano traiettorie temporali distinte nei tempi di reazione tra i tre gruppi, nonostante i confronti a coppie tra gruppi, effettuati per ciascuna sessione, non abbiano raggiunto la significatività statistica dopo la correzione per confronti multipli.



**Figura 4.2** Traiettorie dei tempi di reazione (RT) al SART nel corso del ricovero (A) e nelle sessioni giornaliere (B).

#### 4.2.3 Analisi esplorative della varianza

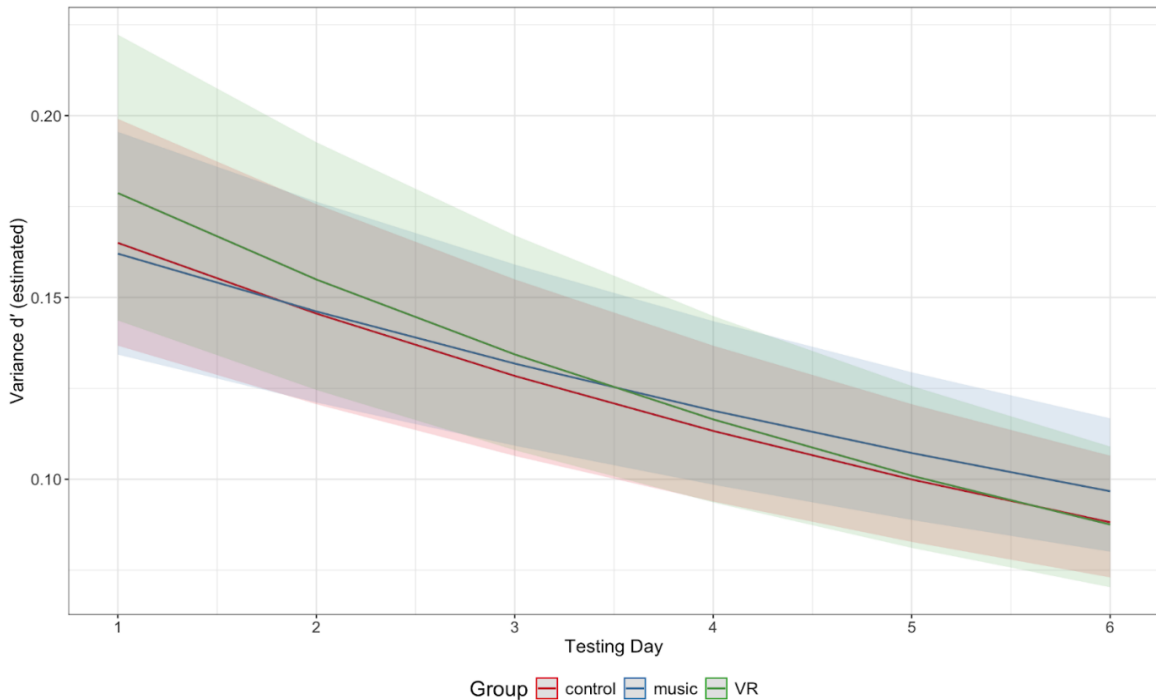
Per una comprensione più approfondita dei cambiamenti delle fluttuazioni di attenzione sostenuta, è stata esaminata la variabilità intra-individuale nelle diverse prestazioni al SART, analizzando la varianza sia del punteggio  $d'$ , nel corso del ricovero, sia dei tempi di reazione (RT), nel corso del ricovero e delle singole sessioni giornaliere.

##### *Varianza del punteggio $d'$ al SART nel corso del ricovero*

La varianza del punteggio  $d'$  al SART è stata analizzata in funzione del Gruppo e della durata del ricovero (Giorno) tramite un modello lineare generalizzato a effetti misti, con lo scopo di esaminare le dinamiche temporali e le differenze tra gruppi.

La varianza del punteggio  $d'$  al SART è diminuita significativamente nel tempo (Giorno:  $\beta = -0.15817$ ,  $SE = 0.00371$ ,  $p < .0001$ ). Sebbene non sia emerso un effetto principale significativo del fattore Gruppo ( $\chi^2(2) = 0.1878$ ,  $p = 0.9104$ ), una significativa interazione tra Gruppo e Giorno di test ( $\chi^2(2) = 80.8664$ ,  $p < .0001$ ; Figura 4.3) ha evidenziato una maggiore riduzione della variabilità intra-individuale nel gruppo VR rispetto al gruppo Controllo (Controllo – VR:  $\Delta\beta = 0.0289$ ,  $SE = 0.00587$ ,  $p < .0001$ ).

Al contrario, il gruppo Musica ha mostrato una riduzione più contenuta della variabilità del punteggio  $d'$  rispetto sia al gruppo VR (VR – Musica:  $\Delta\beta = -0.0517$ , SE = 0.00577,  $p < .0001$ ) sia al gruppo di Controllo (Controllo – Musica:  $\Delta\beta = -0.0228$ , SE = 0.00513,  $p < .0001$ ). In definitiva, questi dati indicano una diminuzione della varianza del punteggio  $d'$  al SART in tutti i gruppi nel corso dei giorni di test, con una riduzione più marcata nel gruppo VR.



**Figura 4.3** Traiettorie della varianza dei punteggi  $d'$  al SART nel corso del ricovero per ciascun gruppo.

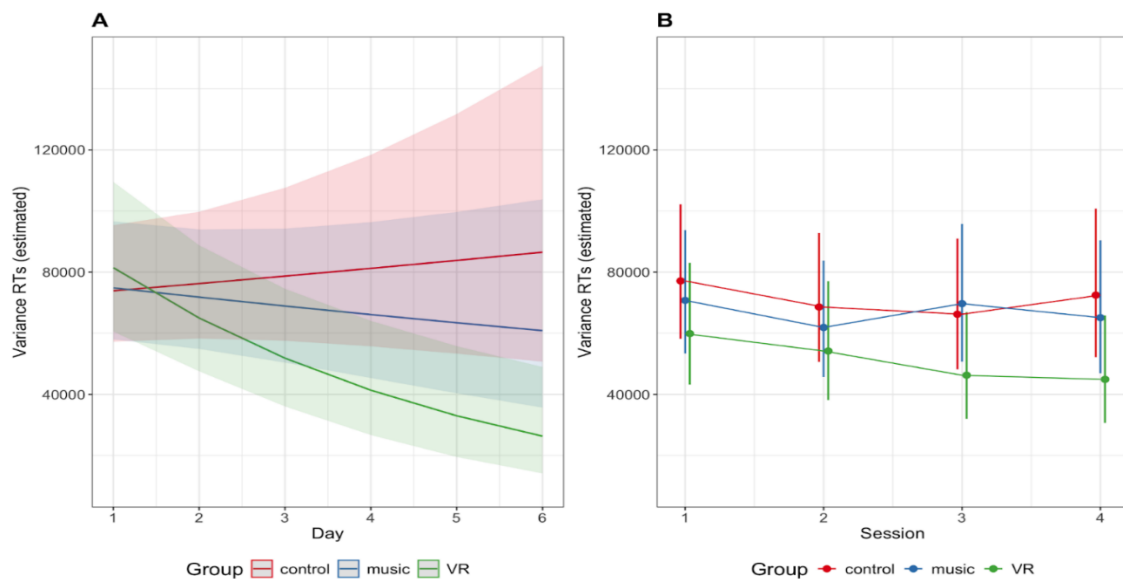
*Varianza dei tempi di reazione nel corso del ricovero e nelle diverse sessioni*

L'analisi della varianza dei tempi di reazione ha indagato i cambiamenti nella variabilità dei RT di prova in prova in funzione del Gruppo, del corso del ricovero (Giorno) e del momento della giornata (Sessione).

I risultati ottenuti da un modello lineare a effetti misti con distribuzione Gamma hanno mostrato l'assenza di un effetto principale significativo del Giorno sulla variabilità dei RT ( $\beta = 0.0414$ , SE = 0.0642,  $p = .52$ ). Tuttavia, è stata osservata una variazione significativa dell'andamento della varianza dei RT tra i gruppi (interazione Gruppo  $\times$  Giorno:  $\chi^2(2) = 12.10$ ,  $p = .0024$ ; Figura 4.4 A).

In particolare, il gruppo VR ha mostrato una diminuzione significativamente più marcata della varianza dei RT nel corso dei giorni rispetto sia al gruppo di Controllo ( $\Delta\beta = -0.337$ ,  $SE = 0.0984$ ,  $p = .002$ ) sia al gruppo Musica ( $\Delta\beta = -0.241$ ,  $SE = 0.098$ ,  $p = .021$ ).

È stata inoltre osservata un'interazione marginale tra Gruppo e Sessione ( $\chi^2(6) = 11.12$ ,  $p = .085$ ; Figura 4.4 B). Analisi *post-hoc* condotte all'interno del gruppo VR hanno rivelato che la variabilità dei RT è risultata significativamente inferiore a metà giornata rispetto alla mattina presto (Sessione 3 – 1:  $\Delta\beta = -0.2581$ ,  $SE = 0.0873$ ,  $p = .0093$ ) e alla sera rispetto alla mattina presto (Sessione 4 – 1:  $\Delta\beta = -0.2875$ ,  $SE = 0.0933$ ,  $p = .0093$ ). Al contrario, non sono emersi cambiamenti significativi nella varianza dei RT tra le sessioni per i gruppi Controllo e Musica.



**Figura 4.4** Traiettorie della varianza dei tempi di reazione (RT) al SART nel corso del ricovero (A) e nelle sessioni giornaliere (B).

#### 4.2.4 Analisi della tollerabilità degli interventi non farmacologici

Sia i partecipanti del gruppo VR sia quelli del gruppo Musica hanno valutato positivamente gli interventi non farmacologici proposti, riportando, tramite una scala Likert a cinque punti, un significativo aumento nei punteggi di benessere percepito post-intervento, indipendentemente dal tipo di intervento ricevuto (punteggio Likert post - pre:  $\beta = 0.451$ ,  $SE = 0.19$ ,  $p = .017$ ). L'analisi mediante un modello lineare a effetti misti (LMM), con interazione tempo  $\times$  gruppo, non ha rilevato alcuna interazione significativa tra il momento della misurazione e la tipologia di intervento.

# CAPITOLO QUINTO

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

### 5.1 Discussione

Il presente studio ha avuto come obiettivo principale l'esplorazione dell'efficacia di interventi non farmacologici, nello specifico l'impiego della realtà virtuale, nella prevenzione del delirium in pazienti anziani ospedalizzati, analizzando il ruolo delle fluttuazioni di vigilanza, ritenute un possibile *marker* precoce dell'insorgenza del disturbo.

Ad oggi, sebbene siano già disponibili evidenze sugli approcci non farmacologici innovativi al delirium (Hill et al., 2021), questo studio rappresenta il primo tentativo condotto all'interno di reparti geriatrici di approfondire i potenziali benefici di un intervento VR sul funzionamento cognitivo di anziani ospedalizzati a rischio di delirium. Le fluttuazioni di vigilanza costituiscono, come più volte sottolineato, una caratteristica centrale della manifestazione clinica del delirium (Tieges et al., 2014); tuttavia, le evidenze sull'efficacia di interventi preventivi mirati a queste alterazioni cognitive sono ancora limitate. Al contrario, le più recenti revisioni in letteratura sull'impiego della VR si sono concentrate su altri esiti clinici osservati negli anziani durante il ricovero, riportando risultati positivi in termini di riduzione dell'ansia, miglioramento della qualità del sonno e minore percezione del dolore (Mallari et al., 2019; Ioannou et al., 2020; Lu et al., 2025).

Date queste premesse, la principale innovazione introdotta da questo studio consiste nell'approccio multidimensionale adottato: da un lato, l'impiego del SART per il monitoraggio ripetuto delle fluttuazioni di vigilanza, considerate un possibile indice prodromico dell'esordio di delirium; dall'altro, l'implementazione di interventi VR immersivi e personalizzati per favorire la stimolazione cognitiva (Baragash et al., 2022), l'*engagement* emotivo (Appel et al., 2020) e il benessere sociale (Hasan e Linger, 2016), tutti fattori riconosciuti come protettivi rispetto allo sviluppo del delirium.

In primo luogo, la somministrazione breve e ripetuta del SART si è dimostrata efficace nel rilevare sensibilmente componenti fondamentali dell'attenzione sostenuta e della variabilità nei tempi di risposta, tenendo conto delle differenze legate all'età (Staub et al., 2013; Vallesi et al., 2021). Nella versione appositamente riadattata al contesto ospedaliero di raccolta dati, il compito ha permesso di monitorare i livelli di vigilanza nel tempo e di rilevare fluttuazioni intraindividuali, anche minime, spesso presenti negli anziani a rischio di delirium, i cui livelli di attenzione possono variare nel corso dei giorni, ma anche durante l'arco della giornata (Fitzgerald et al., 2013).

Tuttavia, nel campione complessivo di 85 partecipanti, solo sette hanno sviluppato delirium (VR: N = 1; Musica: N = 1; Controllo: N = 5), come rilevato tramite la scala 4AT. Questo numero ridotto di casi non ha permesso di ottenere un'adeguata potenza statistica compromettendo la possibilità di trarre inferenze significative sia sulla predittività del SART sia sull'efficacia preventiva degli interventi. Nonostante questo, è possibile formulare alcune interpretazioni rispetto all'interazione tra le fluttuazioni di vigilanza e gli interventi non farmacologici previsti dal protocollo sperimentale.

I risultati mostrano, innanzitutto, un miglioramento lineare delle prestazioni al SART in tutti i gruppi durante il ricovero. È interessante notare che, anche nel gruppo di controllo, la ripetizione del compito ha portato ad un miglioramento della vigilanza, ipotizzando un possibile impatto del SART sulle manifestazioni subcliniche del delirium. Questo è supportato dalla bassa incidenza di delirium nel gruppo di controllo (16%), inferiore ai tassi comunemente riscontrati nei reparti geriatrici, che si attestano intorno al 20-30% (Bellelli et al., 2016; Iglseder et al., 2022). Una possibile interpretazione di questo risultato è che il SART abbia avuto una funzione "terapeutica", costituendo un *training* intensivo di vigilanza e stimolanti interazioni regolari con uno psicologo.

Inoltre, sebbene si osservi un miglioramento generale dei livelli di vigilanza, verosimilmente attribuibile ad un effetto apprendimento, le prestazioni al SART dei gruppi VR e Musica sono risultate significativamente superiori rispetto a quelle del gruppo di controllo. Confrontando i due interventi preventivi, inoltre, i partecipanti del gruppo VR hanno evidenziato miglioramenti significativamente maggiori nella vigilanza rispetto al gruppo Musica.

I partecipanti che hanno sperimentato l'esperienza immersiva hanno riportato tempi di risposta più rapidi, una migliore capacità di discriminare gli stimoli *target* (punteggi d') e una riduzione più marcata della variabilità sia dei punteggi d' che dei tempi di reazione (RT) nel tempo. Questi risultati suggeriscono che l'intervento in realtà virtuale sia efficace nel potenziare la vigilanza e nel contribuire a stabilizzare le fluttuazioni cognitive durante l'ospedalizzazione in età geriatrica, configurandosi come una strategia promettente per la prevenzione del delirium subsindromico e per la promozione del benessere cognitivo. L'attuale disponibilità di dispositivi VR leggeri, economici e di semplice utilizzo, ne rafforza la concreta applicabilità in ambito clinico.

È rilevante sottolineare che, pur in presenza di solide evidenze a sostegno degli interventi di musicoterapia nel contenere l'incidenza del delirium e nel modulare i suoi correlati fisiologici ed emotivi (Cheong et al., 2016; Golubovic et al., 2022), l'intervento VR ha dimostrato una maggiore efficacia nel confronto tra approcci non farmacologici. Questa differenza può essere attribuita, oltre che alla diversa natura degli strumenti utilizzati, anche ad una serie di fattori specifici.

Un primo elemento che potrebbe spiegare la maggiore efficacia dell'intervento VR è il suo elevato grado di personalizzazione. Mentre i partecipanti del gruppo Musica hanno ascoltato una traccia audio standard selezionata dagli sperimentatori, l'intervento in VR ha dato la possibilità ai singoli pazienti di immergersi virtualmente nel proprio ambiente domestico, grazie alle immagini a 360° fornite dai *caregiver*. A questo proposito, interventi personalizzati, caratterizzati da un approccio partecipativo e dal coinvolgimento attivo sia del paziente sia della sua rete di supporto, si sono dimostrati più efficaci nella prevenzione del delirium in ambito ospedaliero (Kim et al., 2021).

In secondo luogo, la realtà virtuale, rispetto ad altre modalità, offre un livello di immersione sensoriale difficilmente raggiungibile con strumenti tradizionali. Questo rappresenta un vantaggio decisivo nei contesti ospedalieri attuali, dove l'ambiente è spesso disorientante e deprivante. L'utilizzo della VR, in accordo con il modello multifattoriale del delirium (Inouye et al., 2014), riduce l'impatto degli *stressors* ambientali contrastando l'isolamento, migliorando l'orientamento spazio-temporale e stimolando le funzioni cognitive.

Inoltre, un ulteriore aspetto che merita attenzione è l'impatto emotivo dell'esperienza VR sui pazienti. Le due condizioni sperimentali (VR e Musica) sono state positivamente accolte dai partecipanti, che hanno riportato in media un aumento di mezzo punto nella valutazione del benessere percepito, misurato tramite una scala *Likert* a cinque punti, dopo l'intervento. In linea con la letteratura attuale (Golubovic et al., 2022; Hill et al., 2022), questi risultati indicano che gli interventi non farmacologici favoriscono la stabilità psicologica e migliorano il benessere soggettivo durante la degenza. L'intervento in realtà virtuale, in particolare, sembra abbia stimolato una dimensione affettivo-autobiografica che potrebbe aver influito positivamente non solo sulla stabilità cognitiva, ma anche sul tono dell'umore e sul senso di continuità identitaria di ciascun paziente coinvolto.

L'uso di immagini reali dell'abitazione del paziente ha favorito il richiamo dettagliato di ricordi autobiografici (*recollection effect*), oltre a sensazioni di familiarità legate a contesti noti (*familiarity effect*). La letteratura scientifica conferma il ruolo centrale della rievocazione di memorie personali nella preservazione dell'identità e nella regolazione emotiva, aspetti spesso compromessi durante l'ospedalizzazione (Conway et al., 2004; Svoboda et al., 2006).

Queste evidenze rafforzano l'idea che la realtà virtuale sia ben tollerata dagli anziani (Huygelier et al., 2019; Rmadi et al., 2023) e suggeriscono che gli interventi in VR possano rappresentare un'opzione terapeutica valida e applicabile.

In conclusione, i risultati emersi invitano a una riflessione critica sul ruolo crescente degli interventi non farmacologici nella pratica clinica geriatrica contemporanea. Tradizionalmente, la gestione del delirium si basa su strategie farmacologiche (i.e., antipsicotici, benzodiazepine) e sull'adozione di misure di contenzione fisica (i.e., sponde da letto, cinture di contenimento). Il progetto DEBEST si inserisce, invece, in un filone emergente di ricerca che mira a ridefinire le pratiche cliniche ospedaliere verso modelli di cura più centrati sulla persona, favorendo soluzioni terapeutiche più sostenibili, rispettose della dignità del paziente e in grado di promuovere una cura personalizzata.

## 5.2 Limiti e punti di forza

Pur riconoscendo il contributo innovativo del presente studio nell'ambito degli interventi non farmacologici per la prevenzione e il trattamento del delirium, è opportuno evidenziarne alcuni limiti, così da orientare più efficacemente le ricerche future.

Una prima criticità metodologica emersa riguarda un possibile *bias* di selezione, riconducibile al disegno sperimentale quasi-randomizzato adottato. L'assegnazione al gruppo VR ha richiesto la disponibilità di almeno un *caregiver* in grado di effettuare la procedura di acquisizione delle foto a 360° dell'abitazione del paziente coinvolto. Per questo motivo, è possibile che siano stati inclusi nel gruppo VR solo i partecipanti con una rete di supporto solida e motivante, fattore che, specie negli anziani, potrebbe aver influito positivamente sulla salute e sul benessere (Shin e Park, 2022). Tuttavia, l'analisi delle variabili demografiche alla *baseline* non ha rilevato differenze significative tali da influenzare l'assegnazione al gruppo sperimentale in questione.

Un secondo limite da considerare riguarda un possibile effetto pratica associato alla ripetuta somministrazione del SART. È plausibile che la maggiore familiarità con il compito stesso e/o con il dispositivo utilizzato abbia determinato un miglioramento generale della *performance* in tutti i gruppi.

Sebbene le differenze tra gruppi non siano significativamente marcate, l'analisi delle variazioni delle fluttuazioni di vigilanza nel tempo ha evidenziato un miglioramento più marcato nei gruppi sperimentali. Questo risultato supporta l'ipotesi che l'intervento stesso abbia avuto un ruolo attivo nel determinare questi effetti e conferma la sensibilità del SART nel rilevare questi cambiamenti, indipendentemente da differenze intrinseche tra i gruppi.

Inoltre, il presente studio è stato condotto in diversi reparti ospedalieri, ognuno con le proprie complessità, tipiche di questi ambienti di cura. In particolare, la ripetitività del protocollo ha rappresentato un limite significativo: sebbene interventi preventivi e somministrazione del SART fossero programmati in fasce orarie specifiche e ripetuti per diversi giorni consecutivi, la loro implementazione è stata adattata con flessibilità nelle tempistiche, al fine di garantire la necessaria priorità ad attività cliniche concomitanti, quali visite specialistiche (i.e., valutazioni geriatriche), esami diagnostici o procedure terapeutiche urgenti (i.e., dialisi).

In questo contesto, un'ulteriore considerazione riguarda l'effetto novità legato all'esperienza immersiva in realtà virtuale tramite *oculus* o allo svolgimento del SART al PC: nel corso della degenza, soprattutto se prolungata, quest'effetto si è progressivamente attenuato a causa della ripetitività delle attività proposte e dei contenuti cui i partecipanti sono stati esposti.

Infine, l'efficacia preventiva degli interventi non farmacologici è stata difficile da determinare a causa dalla bassa incidenza di delirium rilevata con la scala 4AT. I soli sette pazienti che hanno manifestato delirium nel corso dell'ospedalizzazione non rappresentano i tassi generalmente osservati nei reparti di geriatria, rendendo difficile una valutazione significativa dell'impatto degli interventi.

A fronte di questi limiti, lo studio presenta anche numerosi punti di forza che ne consolidano la rilevanza scientifica e clinica e ne valorizzano la portata innovativa.

In primo luogo, lo studio si distingue per essere stato interamente condotto in reparti geriatrici, senza alterare le condizioni ordinarie di degenza. Il disegno sperimentale, metodologicamente strutturato, ha permesso un'integrazione efficace tra valutazioni cliniche e neuropsicologiche in un contesto ospedaliero reale, caratterizzato da complessità assistenziale e da standard di efficienza elevati.

In secondo luogo, l'impiego del SART come misura di attenzione sostenuta ha permesso di rilevare in modo sensibile e continuativo le fluttuazioni di vigilanza, garantendo un approccio quantitativo, ripetibile e compatibile con la pratica clinica. Inoltre, il presente studio rappresenta uno dei primi tentativi di introdurre un compito neuropsicologico digitalizzato da svolgere al PC all'interno di reparti geriatrici, dimostrando la fattibilità di utilizzo di dispositivi moderni anche per pazienti anziani ospedalizzati.

Il contributo più innovativo risiede nell'adozione di tecnologie emergenti, come la VR, per promuovere il benessere cognitivo e psicologico del paziente anziano, in un contesto tradizionalmente centrato sulla gestione della malattia organica. Grazie all'uso di immagini immersive, i pazienti anziani hanno potuto vivere un'esperienza coinvolgente e stimolante, recuperando riferimenti spazio-temporali familiari e rafforzando il loro senso di identità. Inoltre, i partecipanti del gruppo VR hanno mostrato particolare interesse e gradimento nello sperimentare l'intervento immersivo, percepito come sorprendente e all'avanguardia.

Quest'attività ha coinvolto attivamente anche i *caregiver*, che hanno contribuito significativamente alla personalizzazione dell'esperienza e si sono mostrati entusiasti nel sapere i propri familiari impegnati in un'attività stimolante, nonostante il contesto ospedaliero, spesso deprivato di stimoli e di opportunità relazionali.

Infine, la numerosità del campione e la sistematica raccolta di dati giornalieri per singolo paziente hanno consentito un'analisi dettagliata e promettente dei cambiamenti di attenzione sostenuta, anche in concomitanza con l'implementazione degli interventi non farmacologici innovativi, durante l'intero periodo della degenza.

### **5.3 Prospettive future**

Alla luce delle considerazioni emerse, si possono delineare alcune direzioni future di ricerca e pratica clinica.

Innanzitutto, per rafforzare la generalizzabilità dei risultati ottenuti, si rende necessaria la conduzione di studi con campioni più ampi. Un ampliamento del campione, unitamente a una più accurata rilevazione da parte dell'intero *team* sanitario, potrebbe favorire un'identificazione più sensibile degli episodi di delirium e permettere, di conseguenza, un'analisi più puntuale dell'efficacia preventiva e terapeutica del protocollo proposto. Inoltre, è fondamentale progettare anche studi longitudinali che non solo valutino l'efficacia a medio-lungo termine degli interventi considerati, ma che esplorino anche le variabili che possono influenzare i risultati clinici nel tempo. Ad esempio, la durata e la frequenza degli interventi, così come il loro grado di personalizzazione possono avere un impatto significativo sulla risposta dei pazienti.

In più, la creazione di protocolli standardizzati per l'implementazione di interventi non farmacologici in diverse strutture ospedaliere potrebbe facilitare la diffusione di queste pratiche innovative. Questi protocolli dovrebbero includere linee guida su come adattare gli interventi alle esigenze dei singoli pazienti, tenendo conto delle differenze individuali in termini di stato cognitivo, tono dell'umore e *comfort* o sicurezza percepita rispetto all'uso della specifica tecnologia. Ad esempio, una volta consolidate le evidenze sull'impatto preventivo di diversi interventi non farmacologici (i.e., VR, musicoterapia), studi futuri potrebbero esplorare l'efficacia di approcci personalizzati, in cui si valuta la scelta di un intervento specifico o della combinazione integrata di interventi in funzione dei bisogni di ogni paziente con l'obiettivo di massimizzare i benefici finali.

In questo senso, sarà essenziale investire sulla formazione del personale sanitario nell'uso di queste tecnologie emergenti. La formazione dovrà essere continua per l'intero *team* ospedaliero al fine di garantire che tutte le figure professionali siano adeguatamente preparate ad accogliere le diverse tecnologie in modo sicuro. Promuovere una cultura dell'innovazione è cruciale per il successo e l'applicazione quotidiana di questi interventi in ambito clinico.

Infine, l'utilizzo di tecnologie all'avanguardia in ambito sanitario, sebbene promettente, solleva importanti questioni etiche legate all'equità e all'accessibilità. In particolare, occorre evitare che questi strumenti rappresentino una barriera per alcune fasce della popolazione, accentuando le disuguaglianze già esistenti nella qualità dell'assistenza geriatrica. Pertanto, è necessario sviluppare politiche sanitarie inclusive, che promuovano un accesso equo e sostenibile alle innovazioni tecnologiche.

La ricerca futura dovrebbe anche concentrarsi sulla valutazione dell'impatto economico dell'introduzione di questi interventi nei diversi contesti sanitari. Comprendere i costi associati all'implementazione di nuove tecnologie e confrontarli con i benefici clinici nel tempo sarà fondamentale per giustificare l'adozione di questi strumenti.

#### **5.4 Conclusione**

Il presente studio contribuisce a una crescente evidenza che supporta l'adozione di approcci innovativi nella gestione del delirium, enfatizzando l'importanza di un'assistenza centrata sulla persona che integri tecnologie emergenti, come la realtà virtuale. L'intento è che l'adozione di questi interventi possa contribuire a promuovere un cambiamento positivo e duraturo nella cura geriatrica, con particolare attenzione alla prevenzione e al trattamento del delirium.

Contestualmente, la somministrazione ripetuta del SART, nella sua versione adattata al contesto ospedaliero, ha permesso di monitorare sensibilmente le fluttuazioni di vigilanza nei pazienti anziani ospedalizzati, confermandone la potenziale utilità come strumento predittivo nella rilevazione precoce delle alterazioni attentive, tipiche del quadro prodromico del delirium.

La sfida futura sarà quella di implementare queste strategie nella pratica clinica quotidiana in modo equo e sostenibile, garantendo che gli anziani in degenza ricevano cure di alta qualità e che il loro benessere venga prioritariamente considerato. Solo attraverso un impegno costante nella ricerca e nell'innovazione si potrà migliorare le condizioni di vita degli anziani ospedalizzati e ridurre l'impatto del delirium su questa vulnerabile popolazione.

In conclusione, investire in questi approcci non è soltanto una risposta a dei bisogni sempre più urgenti, ma un passo avanti verso modelli di cura sempre più integrati e attenti alla complessità dell'invecchiamento.



## BIBLIOGRAFIA

Admi, H., Shadmi, E., Baruch, H., & Zisberg, A. (2015). From research to reality: minimizing the effects of hospitalization on older adults. *Rambam Maimonides medical journal*, 6(2), e0017. <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10201>

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>

Alanazi, O., & Alharby, S. (2022). The Negative Consequences of Poor Treatment of the Elderly Patients in Hospitals. *International Journal*, 10(6). [https://www.academia.edu/101924996/The\\_Negative\\_Consequences\\_of\\_Poor\\_Treatment\\_of\\_the\\_Elderly\\_Patients\\_in\\_Hospitals](https://www.academia.edu/101924996/The_Negative_Consequences_of_Poor_Treatment_of_the_Elderly_Patients_in_Hospitals)

Alhaidari, A. A., & Matsis, K. P. (2022). Barriers to completing the 4AT for delirium and its clinical implementation in two hospitals: a mixed-methods study. *European Geriatric Medicine*, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00582-5>  
De, J., & Wand, A. P. (2015).

Ali, S., Patel, M., Jabeen, S., Bailey, R. K., Patel, T., Shahid, M., ... & Arain, A. (2011). Insight into delirium. *Innovations in clinical neuroscience*, 8(10), 25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225129/>

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. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. American psychiatric association.

American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: Text revision (DSM-5-TR)*. American Psychiatric Publishing.

Aminzadeh, F., & Dalziel, W. B. (2002). Older adults in the emergency department: a systematic review of patterns of use, adverse outcomes, and effectiveness of interventions. *Annals of emergency medicine*, 39(3), 238-247. <https://doi.org/10.1067/mem.2002.121523>

Appel, L., Appel, E., Bogler, O., Wiseman, M., Cohen, L., Ein, N., ... & Campos, J. L. (2020). Older adults with cognitive and/or physical impairments can benefit from immersive virtual reality experiences: a feasibility study. *Frontiers in medicine*, 6, 329. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00329>

Baltes, P. B., & Lindenberger, U. (1997). Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult life span: a new window to the study of cognitive aging?. *Psychology and aging*, 12(1), 12. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.12.1.12>

Baragash, R. S., Aldowah, H., & Ghazal, S. (2022). Virtual and augmented reality applications to improve older adults' quality of life: A systematic mapping review and future directions. *Digital health*, 8, 20552076221132099. <https://doi.org/10.1177/20552076221132099>

Basic, D., Ní Chróinín, D., Conforti, D., & Shanley, C. (2017). Predictors on admission of functional decline among older patients hospitalised for acute care: A prospective observational study. *Australasian journal on ageing*, 36(4), E57-E63. <https://doi.org/10.1111/ajag.12458>

Bellelli, G., Morandi A., (2016). 4AT Italian version 1.2. Milano Bicocca University, Gruppo Italiano per lo Studio del Delirium (GISD), Italia.

Bellelli, G., Morandi, A., Davis, D. H., Mazzola, P., Turco, R., Gentile, S., ... & MacLulich, A. M. (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/afu021Boa Unimib+9>

Bellelli, G., Morandi, A., Di Santo, S. G., Mazzone, A., Cherubini, A., Mossello, E., ... & Trabucchi, M. (2016). "Delirium Day": a nationwide point prevalence study of delirium in older hospitalized patients using an easy standardized diagnostic tool. *BMC medicine*, 14, 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0649-8>

Bellelli, G., Nobili, A., Annoni, G., Morandi, A., Djade, C. D., Meagher, D. J., ... & Mannucci, P. M. (2015). Under-detection of delirium and impact of neurocognitive deficits on in-hospital mortality among acute geriatric and medical wards. *European Journal of Internal Medicine*, 26(9), 696-704. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.08.006>

Bettelli, G. (2025). Models of care: Purposes, internal organization, and guiding principles. In *Geriatric Surgery and Perioperative Care* (pp. 337-348). Academic Press.

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>

Blanca Mena, M. J., Alarcón Postigo, R., Arnau Gras, J., Bono Cabré, R., & Bendayan, R. (2017). Non-normal data: Is ANOVA still a valid option?. *Psicothema*, 2017, vol. 29, num. 4, p. 552-557. <https://doi.org/10.7334/psicothema2016.383>

Boekholt, M., Nikelski, A., Schumacher-Schoenert, F., Kracht, F., Vollmar, H. C., Hoffmann, W., ... & Thyrian, J. R. (2025). Supporting older people with cognitive impairment during and after hospital stays with intersectoral care management (intersec-CM)—results of a randomised clinical trial. *Age and Ageing*, 54(2), afaf011. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaf011>

Boettger, S., Zipser, C. M., Bode, L., Spiller, T., Deuel, J., Osterhoff, G., ... & von Känel, R. (2021). The prevalence rates and adversities of delirium: Too common and disadvantageous. *Palliative & supportive care*, 19(2), 161-169. <https://doi.org/10.1017/S1478951520000632>

Borenstein, J. E., Aronow, H. U., Bolton, L. B., Dimalanta, M. I., Chan, E., Palmer, K., ... & Braunstein, G. D. (2016). Identification and team-based interprofessional management of hospitalized vulnerable older adults. *Nursing Outlook*, 64(2), 137-145. <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2015.11.014>

Boustani, M., Baker, M. S., Campbell, N., Munger, S., Hui, S. L., Castelluccio, P., ... & Callahan, C. (2010). Impact and recognition of cognitive impairment among hospitalized elders. *Journal of hospital medicine: an official publication of the Society of Hospital Medicine*, 5(2), 69-75. <https://doi.org/10.1002/jhm.589>

Bowman, E. M., Cunningham, E. L., Page, V. J., & McAuley, D. F. (2021). Phenotypes and subphenotypes of delirium: a review of current categorisations and suggestions for progression. *Critical Care*, 25(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03752-w>

Bredthauer, D., Becker, C., Eichner, B., Koczy, P., & Nikolaus, T. (2005). Factors relating to the use of physical restraints in psychogeriatric care: a paradigm for elder abuse. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 38(1), 10-18. <https://doi.org/10.1007/s00391-005-0285-y>

Brodziak, A., Wolińska, A., Kołat, E., & Różyk-Myrta, A. (2015). Guidelines for prevention and treatment of cognitive impairment in the elderly. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 21, 585. <https://doi.org/10.12659/MSM.892542>

Brown, L. J. E., Fordyce, C., Zaghdani, H., Starr, J. M., & MacLulich, A. M. J. (2011). Detecting deficits of sustained visual attention in delirium. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82(12), 1334–1340. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.208827>

Bryant, C., Jackson, H., & Ames, D. (2009). Depression and anxiety in medically unwell older adults: prevalence and short-term course. *International Psychogeriatrics*, 21(4), 754-763. <https://doi.org/10.1017/S1041610209009399>

Bugiani, O. (2021). Why is delirium more frequent in the elderly?. *Neurological Sciences*, 42(8), 3491-3503. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05339-3>

Bull, M. J., Boaz, L., Maadooliat, M., Hagle, M. E., Gettrust, L., Greene, M. T., ... & Saczynski, J. S. (2017). Preparing family caregivers to recognize delirium symptoms in older adults after elective hip or knee arthroplasty. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(1), e13-e17. <https://doi.org/10.1111/jgs.14535>

Burns, A., & Iliffe, S. (2009). Clinical review: dementia. *British Medical Journal*, 338, b75. <https://doi.org/10.1136/bmj.b75>

Burton, J. K., Craig, L. E., Yong, S. Q., Siddiqi, N., Teale, E. A., Woodhouse, R., ... & Quinn, T. J. (2021). Non-pharmacological interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013307.pub2>

Buurman, B. M., Frenkel, W. J., Abu-Hanna, A., Parlevliet, J. L., & de Rooij, S. E. (2016). Acute and chronic diseases as part of multimorbidity in acutely hospitalized older patients. *European journal of internal medicine*, 27, 68-75. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.09.021>

Byun, S., Song, S., Kim, J. H., Ryu, T., Jeong, M. Y., & Kim, E. (2018). Mother's recorded voice on emergence can decrease postoperative emergence delirium from general anaesthesia in paediatric patients: a prospective randomised controlled trial. *British journal of anaesthesia*, 121(2), 483-489.

Cacchione, P. Z. (2020). Innovative care models across settings: providing nursing care to older adults. *Geriatric Nursing*, 41(1), 16-20. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2020.01.011>

Carpenter, C. R., Hammouda, N., Linton, E. A., Doering, M., Ohuabunwa, U. K., Ko, K. J., ... & Wexler, N. (2021). Delirium prevention, detection, and treatment in emergency medicine settings: a geriatric emergency care applied research (GEAR) network scoping review and consensus statement. *Academic Emergency Medicine*, 28(1), 19-35. <https://doi.org/10.1111/acem.14166>

Carroll, J., Hopper, L., Farrelly, A. M., Lombard-Vance, R., Bamidis, P. D., & Konstantinidis, E. I. (2021). A scoping review of augmented/virtual reality health and wellbeing interventions for older adults: redefining immersive virtual reality. *Frontiers in Virtual Reality*, 2, 655338. <https://doi.org/10.3389/frvir.2021.655338>

Cavallari, M., Dai, W., Guttman, C. R., Meier, D. S., Ngo, L. H., Hshieh, T. T., ... & SAGES Study Group. (2016). Neural substrates of vulnerability to postsurgical delirium as revealed by presurgical diffusion MRI. *Brain*, 139(4), 1282-1294. <https://doi.org/10.1093/brain/aww010>

Cerejeira, J., Firmino, H., Vaz-Serra, A., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2010). The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta neuropathologica*, 119, 737-754. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0674-1>

Chang, B. P. (2019). Can hospitalization be hazardous to your health? A nosocomial based stress model for hospitalization. *General hospital psychiatry*, 60, 83-89. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.07.014>

Chen, F., Liu, L., Wang, Y., Liu, Y., Fan, L., & Chi, J. (2022). Delirium prevalence in geriatric emergency department patients: A systematic review and meta-analysis. *The American journal of emergency medicine*, 59, 121-128. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.05.058>

Cheong, C. Y., Tan, J. A. Q., Foong, Y. L., Koh, H. M., Chen, D. Z. Y., Tan, J. J. C., ... & Yap, P. (2016). Creative music therapy in an acute care setting for older patients with delirium and dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, 6(2), 268-275. <https://doi.org/10.1159/000445883>

Chinnappa-Quinn, L., Bennett, M., Makkar, S. R., Kochan, N. A., Crawford, J. D., & Sachdev, P. S. (2020). Is hospitalisation a risk factor for cognitive decline in the elderly?. *Current Opinion in Psychiatry*, 33(2), 170-177. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000565>

Choi, S. H., Lee, H., Chung, T. S., Park, K. M., Jung, Y. C., Kim, S. I., & Kim, J. J. (2012). Neural network functional connectivity during and after an episode of delirium. *American Journal of Psychiatry*, *169*(5), 498-507. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11060976>

Conway, M. A., Singer, J. A., & Tagini, A. (2004). The self and autobiographical memory: Correspondence and coherence. *Social cognition*, *22*(5: Special issue), 491-529. <https://doi.org/10.1521/soco.22.5.491.50768>

Cornette, P., Swine, C., Malhomme, B., Gillet, J. B., Meert, P., & D'Hoore, W. (2006). Early evaluation of the risk of functional decline following hospitalization of older patients: development of a predictive tool. *The European Journal of Public Health*, *16*(2), 203-208. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cki054>

Crowley, K. E., Urben, L., Hacobian, G., & Geiger, K. L. (2020). Valproic acid for the management of agitation and delirium in the intensive care setting: a retrospective analysis. *Clinical Therapeutics*, *42*(4), e65-e73. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.02.007>

Curran, E., Rosato, M., Ferry, F., & Leavey, G. (2020). Prevalence and factors associated with anxiety and depression in older adults: Gender differences in psychosocial indicators. *Journal of affective disorders*, *267*, 114-122. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.018>

Davies, N. (2011). Promoting healthy ageing: the importance of lifestyle. *Nursing Standard (through 2013)*, *25*(19), 43. <https://doi.org/10.7748/ns2011.01.25.19.43.c8270>

De Beni, R., & Borella, E. (2015). *Psicologia dell'invecchiamento e della longevità*. Società editrice il Mulino spa.

de la Cruz, M., Fan, J., Yennu, S., Tanco, K., Shin, S., Wu, J., ... & Bruera, E. (2015). The frequency of missed delirium in patients referred to palliative care in a comprehensive cancer center. *Supportive Care in Cancer*, *23*, 2427-2433. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2610-3>

de Vos, A. J., Asmus-Szepesi, K. J., Bakker, T. J., de Vreede, P. L., van Wijngaarden, J. D., Steyerberg, E. W., ... & Nieboer, A. P. (2012). Integrated approach to prevent functional decline in hospitalized elderly: the Prevention and Reactivation Care Program (PReCaP). *BMC geriatrics*, 12, 1-11. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-12-7>

Decker A., Dubois M., Duncan K., Finn A. S. (2023). Pay attention and you might miss it: Greater learning during attentional lapses. *Psychonomic Bulletin & Review*, 30, 1041–1052. <https://doi.org/10.3758/s13423-022-02226-6>

Delirium screening: a systematic review of delirium screening tools in hospitalized patients. *The Gerontologist*, 55(6), 1079-1099. <https://doi.org/10.1093/geront/gnv122>

Eeles, E., Huang, L., Dakin, L., Ling, C., Dunn, E., Fraser, J., & Dissanayaka, N. N. (2021). Development and validation of an aetiology in delirium diagnostic support tool. *Age and Ageing*, 50(4), 1402-1405. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa269>

Eeles, E., McCrow, J., Teodorczuk, A., & Caplan, G. A. (2017). Delirium care: real-world solutions to real-world problems. *Australasian journal on ageing*, 36(4), E64-E69. <https://doi.org/10.1111/ajag.12461>

Elliott, M. N., Beckett, M. K., Cohea, C., Lehrman, W. G., Russ, C., Cleary, P. D., ... & Saliba, D. (2022). The hospital care experiences of older patients compared to younger patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 70(12), 3570-3577. <https://doi.org/10.1111/jgs.17756>

Esterman, M., Noonan, S. K., Rosenberg, M., & DeGutis, J. (2013). In the zone or zoning out? Tracking behavioral and neural fluctuations during sustained attention. *Cerebral cortex*, 23(11), 2712-2723. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs261>

Esterman, M., Noonan, S. K., Rosenberg, M., & DeGutis, J. (2013). In the zone or zoning out? Tracking behavioral and neural fluctuations during sustained attention. *Cerebral cortex*, 23(11), 2712-2723. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs261>

Faeder, M., Hale, E., Hedayati, D., Israel, A., Moschenross, D., Peterson, M., ... & Gopalan, P. (2023). Preventing and treating delirium in clinical settings for older adults. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *13*, 20451253231198462. <https://doi.org/10.1177/20451253231198462>

Fagherazzi, C., Granziera, S., & Brugiolo, R. (2015). Il delirium nei pazienti anziani ospedalizzati in reparti internistici. *G Gerontol*, *63*, 205-220.

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>

Fulmer, T., Mate, K. S., & Berman, A. (2018). The age-friendly health system imperative. *Journal of the American Geriatrics Society*, *66*(1), 22-24. <https://doi.org/10.1111/jgs.15076>

Garcez, F. B., Avelino-Silva, T. J., Castro, R. E. V. D., & Inouye, S. K. (2021). Delirium in older adults. *Geriatrics, Gerontology and Aging*, *15*, 1-12. <https://doi.org/10.53886/gga.e0210032>

Gillsjö, C., Schwartz-Barcott, D., & von Post, I. (2011). Home: The place the older adult can not imagine living without. *BMC geriatrics*, *11*, 1-10. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-11-10>

Golubovic, J., Neerland, B. E., Aune, D., & Baker, F. A. (2022). Music interventions and delirium in adults: a systematic literature review and meta-analysis. *Brain sciences*, *12*(5), 568. <https://doi.org/10.3390/brainsci12050568>

Grover, S., & Avasthi, A. (2018). Clinical practice guidelines for management of delirium in elderly. *Indian journal of psychiatry*, 60(Suppl 3), S329-S340. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.224473>

Hajizadeh, A., Hafezi, R., Torabi, F., Sari, A. A., & Tajvar, M. (2025). Consequences of Population Ageing on Health Systems: A Conceptual Framework for Policy and Practice. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 35(1). <https://doi.org/10.4314/ejhs.v35i1.8>

Hasan, H., & Linger, H. (2016). Enhancing the wellbeing of the elderly: Social use of digital technologies in aged care. *Educational Gerontology*, 42(11), 749-757. <https://doi.org/10.1080/03601277.2016.1205425>

Hatta, K., Kishi, Y., Wada, K., Takeuchi, T., Odawara, T., Usui, C., & Nakamura, H. (2014). Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA psychiatry*, 71(4), 397-403. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4531>

Helfand, B. K., D'Aquila, M. L., Tabloski, P., Erickson, K., Yue, J., Fong, T. G., ... & Jones, R. N. (2021). Detecting delirium: a systematic review of identification instruments for non-ICU settings. *Journal of the American Geriatrics Society*, 69(2), 547-555. <https://doi.org/10.1111/jgs.16879>

Helton, W. S. (2009). Impulsive responding and the sustained attention to response task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(1), 39-47. <https://doi.org/10.1080/13803390801978856>

Helvik, A. S. (2021). Coping and health promotion in persons with dementia. *Health Promotion in Health Care—Vital Theories and Research*, 359-371. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-63135-2\\_25](https://doi.org/10.1007/978-3-030-63135-2_25)

Hickman, L., Newton, P., Halcomb, E. J., Chang, E., & Davidson, P. (2007). Best practice interventions to improve the management of older people in acute care settings: a literature review. *Journal of advanced nursing*, 60(2), 113-126. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2007.04417.x>

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>

Huygelier, H., Schraepen, B., Van Ee, R., Vanden Abeele, V., & Gillebert, C. R. (2019). Acceptance of immersive head-mounted virtual reality in older adults. *Scientific reports*, 9(1), 4519. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41200-6>

Iglseder, B., Frühwald, T., & Jagsch, C. (2022). Delirium in geriatric patients. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 172(5), 114-121. <https://doi.org/10.1007/s10354-021-00904-z>

Ijaz, K., Tran, T. T. M., Kocaballi, A. B., Calvo, R. A., Berkovsky, S., & Ahmadpour, N. (2022). Design considerations for immersive virtual reality applications for older adults: a scoping review. *Multimodal technologies and interaction*, 6(7), 60. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.048>

Inouye, S. K., van Dyck, C. H., Alessi, C. A., Balkin, S., Siegel, A. P., & Horwitz, R. I. (1990). 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., Westendorp, R. G., & Saczynski, J. S. (2014). Delirium in elderly people. *The lancet*, 383(9920), 911-922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60688-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60688-1)

Ioannou, A., Papastavrou, E., Avraamides, M. N., & Charalambous, A. (2020). Virtual reality and symptoms management of anxiety, depression, fatigue, and pain: a systematic review. *SAGE open nursing*, 6, 2377960820936163. <https://doi.org/10.1177/2377960820936163>

Irwin, S. A., Pirrello, R. D., Hirst, J. M., Buckholz, G. T., & Ferris, F. D. (2013). Clarifying delirium management: practical, evidenced-based, expert recommendations for clinical practice. *Journal of Palliative Medicine*, 16(4), 423-435. <https://doi.org/10.1089/jpm.2012.0319>

Isaia, G., Brunetti, E., Presta, R., Salone, B., Carignano, G., Sappa, M., ... & Bo, M. (2021). Prevalence, determinants and practical implications of inappropriate hospitalizations in older subjects: A prospective observational study. *European Journal of Internal Medicine*, 90, 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.04.006>

ISTAT. (2024). *Annuario statistico italiano 2024*. <https://www.istat.it/produzione-editoriale/annuario-statistico-italiano-2024/>

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>

Jorm, A. F., Christensen, H., Henderson, A. S., Jacomb, P. A., Korten, A. E., & Mackinnon, A. (1998). Factors associated with successful ageing. *Australasian Journal on Ageing*, 17(1), 33-37. <https://doi.org/10.1111/j.1741-6612.1998.tb00222.x>

Kajonius, P. J., & Kazemi, A. (2016). Safeness and treatment mitigate the effect of loneliness on satisfaction with elderly care. *The Gerontologist*, 56(5), 928-936 <https://doi.org/10.1093/geront/gnu170>

Khachaturian, A. S., Hayden, K. M., Devlin, J. W., Fleisher, L. A., Lock, S. L., Cunningham, C., ... & Inouye, S. K. (2020). International drive to illuminate delirium: a developing public health blueprint for action. *Alzheimer's & Dementia*, 16(5), 711-725. <https://doi.org/10.1002/alz.12075>

Khan, R. A., Kahn, D., & Bourgeois, J. A. (2009). Delirium: sifting through the confusion. *Current Psychiatry Reports*, 11, 226-234. <https://doi.org/10.1007/s11920-009-0035-8>

Kim, C. M., van Der Heide, E. M., van Rompay, T. J., Verkerke, G. J., & Ludden, G. D. (2021). Overview and strategy analysis of technology-based nonpharmacological interventions for in-hospital delirium prevention and reduction: systematic scoping review. *Journal of medical internet research*, 23(8), e26079. <https://doi.org/10.2196/26079>

Kinchin, I., Mitchell, E., Agar, M., & Trépel, D. (2021). The economic cost of delirium: a systematic review and quality assessment. *Alzheimer's & Dementia*, 17(6), 1026-1041. <https://doi.org/10.1002/alz.12262>

Koenig, H. G., George, L. K., Peterson, B. L., & Pieper, C. F. (1997). Depression in medically ill hospitalized older adults: prevalence, characteristics, and course of symptoms according to six diagnostic. *American Journal of Psychiatry*, 154(10), 1376-1383. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.10.1376>

Kwak, M. J., Inouye, S. K., Fick, D. M., Bonner, A., Fulmer, T., Carter, E., ... & Oh, E. S. (2024). Optimizing delirium care in the era of Age-Friendly Health System. *Journal of the American Geriatrics Society*, 72(1), 14-23. <https://doi.org/10.1111/jgs.18631>

Landeiro, F., Roberts, K., Gray, A. M., & Leal, J. (2019). Delayed hospital discharges of older patients: a systematic review on prevalence and costs. *The Gerontologist*, 59(2), e86-e97. <https://doi.org/10.1093/geront/gnx028>

Lantz, B. (2013). The impact of sample non-normality on ANOVA and alternative methods. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 66(2), 224-244. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8317.2012.02047.x>

Lauretani, F., Bellelli, G., Pelà, G., Morganti, S., Tagliaferri, S., & Maggio, M. (2020). Treatment of delirium in older persons: what we should not do!. *International journal of molecular sciences*, 21(7), 2397. <https://doi.org/10.3390/ijms21072397>

León-Salas, B., Trujillo-Martín, M. M., Del Castillo, L. P. M., García, J. G., Pérez-Ros, P., Ruiz, F. R., & Serrano-Aguilar, P. (2020). Pharmacologic interventions for prevention of delirium in hospitalized older people: a meta-analysis. *Archives of gerontology and geriatrics*, 90, 104171. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104171>

Leys, D., Hénon, H., Mackowiak-Cordoliani, M. A., & Pasquier, F. (2005). Poststroke dementia. *The Lancet Neurology*, 4(11), 752-759. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70221-0)

Lien, L. L. (2009). Home as identity: Place-making and its implications in the built environment of older persons. *Housing and society*, 36(2), 149-170. <https://doi.org/10.1080/08882746.2009.11430575>

Lin, F. R., Yaffe, K., Xia, J., Xue, Q. L., Harris, T. B., Purchase-Helzner, E., ... & Health ABC Study Group, F. (2013). Hearing loss and cognitive decline in older adults. *JAMA internal medicine*, 173(4), 293-299. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.1868>

Liu, Y., Li, Z., Li, Y., Ge, N., & Yue, J. (2023). Detecting delirium: a systematic review of ultrabrief identification instruments for hospital patients. *Frontiers in Psychology*, 14, 1166392. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1166392>

Lowenstein, S. R., Crescenzi, C. A., Kern, D. C., & Steel, K. (1986). Care of the elderly in the emergency department. *Annals of emergency medicine*, 15(5), 528-535. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(86\)80987-8](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(86)80987-8)

Lu, S., Ji, Y., Wang, N., Ou, M., Zhang, N., Wang, X., ... & Wang, J. (2025). Effectiveness of virtual reality on anxiety, pain, sleep quality, and post-traumatic stress disorder for critically ill patients in intensive care units: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Australian Critical Care*, 38(4), 101233. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2025.101233>

Macias Tejada, J., Hung, W. W., Sanon, M., Amir, O., & Bowman, E. H. (2024). The Acute Care for Elders Consult Program. In *Geriatrics Models of Care: Bringing 'Best Practice' to an Aging America* (pp. 31-42). Cham: Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-56204-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-031-56204-4_3)

MacIsaac, M., & Peter, E. (2025). Emergency department crowding: An examination of older adults and vulnerability. *Nursing Ethics*, 32(1), 99-110. <https://doi.org/10.1177/09697330241238333>

MacLulich, A. M., Hosie, A., Tieges, Z., & Davis, D. H. (2022). Three key areas in progressing delirium practice and knowledge: recognition and relief of distress, new directions in delirium epidemiology and developing better research assessments. *Age and Ageing*, 51(11), afac271. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac271>

MacLulich, A. M., Shenkin, S. D., Goodacre, S., Godfrey, M., Hanley, J., Stíobhairt, A., ... & Gray, A. (2019). The 4'A's test for detecting delirium in acute medical patients: a diagnostic accuracy study. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 23(40), 1. <https://doi.org/10.3310/hta23400>

Maldonado, J. R. (2018). Delirium pathophysiology: an updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *International journal of geriatric psychiatry*, 33(11), 1428-1457. <https://doi.org/10.1002/gps.4823>

Mallari, B., Spaeth, E. K., Goh, H., & Boyd, B. S. (2019). Virtual reality as an analgesic for acute and chronic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of pain research*, 2053-2085. <https://doi.org/10.2147/JPR.S200498>

Marquetand, J., Bode, L., Fuchs, S., Ernst, J., von Känel, R., & Boettger, S. (2021). Predisposing and precipitating factors for delirium in the very old ( $\geq 80$  years): a prospective cohort study of 3,076 patients. *Gerontology*, 67(5), 599-607. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa269>

Mathews, S. B., Arnold, S. E., & Epperson, C. N. (2014). Hospitalization and cognitive decline: can the nature of the relationship be deciphered?. *The American journal of geriatric psychiatry*, 22(5), 465-480. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2012.08.012>

Mathôt, S., Schreij, D., & Theeuwes, J. (2012). OpenSesame: An open-source, graphical experiment builder for the social sciences. *Behavior research methods*, 44, 314-324. <https://doi.org/10.3758/s13428-011-0168-7>

Meagher, D. J., O'Connell, H., Leonard, M., Williams, O., Awan, F., Exton, C., ... & Adamis, D. (2020). Comparison of novel tools with traditional cognitive tests in detecting delirium in elderly medical patients. *World Journal of Psychiatry, 10*(4), 46. <https://doi.org/10.5498/wjp.v10.i4.46>

Mei, X., Liu, Y. H., Han, Y. Q., & Zheng, C. Y. (2023). Risk factors, preventive interventions, overlapping symptoms, and clinical measures of delirium in elderly patients. *World Journal of Psychiatry, 13*(12), 973. <https://doi.org/10.5498/wjp.v13.i12.973>

Meta Platforms, Inc. (n.d.). *Meta Quest 2: Oculus e controller Touch*. Meta. <https://www.meta.com/quest/products/quest-2/>

Ministero della Salute - Ex DGSISS - Ufficio di statistica. Annuario Statistico del Servizio Sanitario Nazionale. Anno 2023. [www.salute.gov.it/statistiche](http://www.salute.gov.it/statistiche)

Monteiro Machado, J. D. S., Affonso Luna, A., Alfradique de Souza, P., de Carvalho Silva, C. M., & Magalhães da Silva, N. C. (2022). NURSING DATA COLLECTION FOR ADULTS AND HOSPITALIZED ELDERLY: AN INTEGRATIVE REVIEW. *Revista de Enfermagem e Atenção à Saúde (REAS), 11*(1). <https://doi.org/10.18554/reas.v11i1.202248>

Morandi, A., Rogers, B. P., Gunther, M. L., Merkle, K., Pandharipande, P., Girard, T. D., ... & VISIONS Investigation (VISualizing Icu SurvivOrs Neuroradiological Sequelae). (2012). The relationship between delirium duration, white matter integrity, and cognitive impairment in intensive care unit survivors as determined by diffusion tensor imaging: the VISIONS prospective cohort magnetic resonance imaging study. *Critical care medicine, 40*(7), 2182-2189. <https://doi.org/10.1002/gps.4823>

Mulkey, M. A., Roberson, D. W., Everhart, D. E., & Hardin, S. R. (2018). Choosing the right delirium assessment tool. *Journal of Neuroscience Nursing, 50*(6), 343-348. <https://doi.org/10.1097/JNN.0000000000000403>

Munro, C. L., Cairns, P., Ji, M., Calero, K., Anderson, W. M., & Liang, Z. (2017). Delirium prevention in critically ill adults through an automated reorientation intervention—A pilot randomized controlled trial. *Heart & Lung, 46*(4), 234-238. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2017.05.002>

Naqvi, R., Liberman, D., Rosenberg, J., Alston, J., & Straus, S. (2013). Preventing cognitive decline in healthy older adults. *CMAJ, 185*(10), 881-885. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121448>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2023). Delirium: Prevention, diagnosis and management in hospital and long-term care (Clinical guideline CG103). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg103>

Neufeld, K. J., Yue, J., Robinson, T. N., Inouye, S. K., & Needham, D. M. (2016). Antipsychotic medication for prevention and treatment of delirium in hospitalized adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society, 64*(4), 705-714. <https://doi.org/10.1111/jgs.14076>

Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälähti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., ... & Kivipelto, M. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet, 385*(9984), 2255-2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5)

Nicholas, J. A., & Hall, W. J. (2011). Screening and preventive services for older adults. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine, 78*(4), 498-508. <https://doi.org/10.1002/msj.20275>

Nicholas, J. A., & Hall, W. J. (2011). Screening and preventive services for older adults. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine, 78*(4), 498-508. <https://doi.org/10.1002/msj.20284>

Nikooie, R., Neufeld, K. J., Oh, E. S., Wilson, L. M., Zhang, A., Robinson, K. A., & Needham, D. M. (2019). Antipsychotics for treating delirium in hospitalized adults: a systematic review. *Annals of Internal Medicine*, *171*(7), 485-495. <https://doi.org/10.7326/M19-1860>

Nilsen, E. R., Hollister, B., Söderhamn, U., & Dale, B. (2022). What matters to older adults? Exploring person-centred care during and after transitions between hospital and home. *Journal of Clinical Nursing*, *31*(5-6), 569-581. <https://doi.org/10.1111/jocn.15914>

O'Regan, N. A., Ryan, D. J., Boland, E., Connolly, W., McGlade, C., Leonard, M., Clare, J., Eustace, J. A., Meagher, D., & Timmons, S. (2014). Attention! A good bedside test for delirium? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *85*(10), 1122–1131. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307053>

Oh, E. S., Fong, T. G., Hshieh, T. T., & Inouye, S. K. (2017). Delirium in older persons: advances in diagnosis and treatment. *Jama*, *318*(12), 1161-1174. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.12067>

Ormseth, C. H., LaHue, S. C., Oldham, M. A., Josephson, S. A., Whitaker, E., & Douglas, V. C. (2023). Predisposing and precipitating factors associated with delirium: a systematic review. *JAMA Network Open*, *6*(1), e2249950-e2249950. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.49950>

Ornago, A. M., Pinaridi, E., Okoye, C., Mazzola, P., Ferrara, M. C., Finazzi, A., ... & Bellelli, G. (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>

Overshott, R., Karim, S., & Burns, A. (2008). Cholinesterase inhibitors for delirium. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005744.pub2>

Palmer, R. M. (2018). The acute care for elders unit model of care. *Geriatrics*, 3(3), 59. <https://doi.org/10.3390/geriatrics3030059>

Pandharipande, P. P., Girard, T. D., Jackson, J. C., Morandi, A., Thompson, J. L., Pun, B. T., ... & Ely, E. (2013). Long-term cognitive impairment after critical illness. *New England Journal of Medicine*, 369(14), 1306-1316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301372>

Park, J., Jeong, E., & Lee, J. (2021). The delirium observation screening scale: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Clinical Nursing Research*, 30(4), 464-473. <https://doi.org/10.1177/1054773820961234>

Parke, B., & Chappell, N. L. (2010). Transactions between older people and the hospital environment: a social ecological analysis. *Journal of Aging Studies*, 24(2), 115-124. <https://doi.org/10.1016/j.jaging.2008.09.003>

Pary, R., Sarai, S. K., Micchelli, A., & Lippmann, S. (2019). Anxiety disorders in older patients. *The primary care companion for CNS disorders*, 21(1), 23859. <https://doi.org/10.4088/PCC.18nr02335>

Pisani, M. A., Redlich, C., McNicoll, L., Ely, E. W., & Inouye, S. K. (2003). Underrecognition of preexisting cognitive impairment by physicians in older ICU patients. *Chest*, 124(6), 2267-2274. <https://doi.org/10.1378/chest.124.6.2267>

Pistoria, M. J. (2025, May). Hospital care for older adults. MSD Manuals. <https://www.msdmanuals.com/home/special-subjects/hospital-care/hospital-care-for-older-adults>

Quispel-Aggenbach, D. W., Zuidema, S. U., & Luijendijk, H. J. (2024). The prognosis of delirium in older outpatients. *Psychogeriatrics*, 24(2), 329-335. <https://doi.org/10.1111/psyg.13078>

R Core Team. (2023). *R: A language and environment for statistical computing [Computer software]*. R Foundation for Statistical Computing.

Regional Geriatric Program of Toronto. (n.d.). Sei strategie comprovate per prevenire il delirium negli anziani. <https://rgptoronto.ca/>

Riker, R. R., Shehabi, Y., Bokesch, P. M., Ceraso, D., Wisemandle, W., Koura, F., ... & Rocha, M. G. (2009). Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *Jama*, *301*(5), 489-499. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.56>

Rmadi, H., Maillot, P., Artico, R., Baudouin, E., Hanneton, S., Dietrich, G., & Duron, E. (2023). Tolerance of immersive head-mounted virtual reality among older nursing home residents. *Frontiers in Public Health*, *11*, 1163484. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1163484>

Robertson, I. H., Manly, T., Andrade, J., Baddeley, B. T., & Yiend, J. (1997). Sustained attention to response task. *Neuropsychologia*. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00015-8](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00015-8)

Roller-Wirnsberger, R., Thurner, B., Pucher, C., Lindner, S., & Wirnsberger, G. H. (2020). The clinical and therapeutic challenge of treating older patients in clinical practice. *British journal of clinical pharmacology*, *86*(10), 1904-1911. <https://doi.org/10.1111/bcp.14074>

Salive, M. E. (2013). Multimorbidity in older adults. *Epidemiologic reviews*, *35*(1), 75-83. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxs009>

Samaras, N., Chevalley, T., Samaras, D., & Gold, G. (2010). Older patients in the emergency department: a review. *Annals of emergency medicine*, *56*(3), 261-269. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.04.015>

Schattner, A. (2023). The spectrum of hospitalization-associated harm in the elderly. *European Journal of Internal Medicine*, *115*, 29-33. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.05.025>

Schrijver, E. J., De Vries, O. J., Van De Ven, P. M., Bet, P. M., Kamper, A. M., Diepeveen, S. H., ... & Nanayakkara, P. W. (2018). Haloperidol versus placebo for delirium prevention in acutely hospitalised older at risk patients: a multi-centre double-blind randomised controlled clinical trial. *Age and ageing*, 47(1), 48-55. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx124>

Schuermans, J., & van Balkom, A. (2011). Late-life anxiety disorders: a review. *Current Psychiatry Reports*, 13, 267-273. <https://doi.org/10.1007/s11920-011-0204-4>

Schwab, C., Korb-Savoldelli, V., Escudie, J. B., Fernandez, C., Durieux, P., Saint-Jean, O., & Sabatier, B. (2018). Iatrogenic risk factors associated with hospital readmission of elderly patients: a matched case-control study using a clinical data warehouse. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 43(3), 393-400. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12670>

Sharda, N., Mattoon, E., Matters, L., Prewitt, J., McDonald, S., Sloane, R., ... & White, H. (2019). Bach to the basics: implementation and impact of a postoperative, inpatient personalized music program for older adults. *Journal of perianesthesia nursing*, 34(2), 347-353. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2018.06.003>

Shigeta, H., Yasui, A., Nimura, Y., Machida, N., Kageyama, M. O., Miura, M., ... & Ikeda, K. (2001). Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *The American journal of surgery*, 182(5), 449-454. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(01\)00761-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(01)00761-9)

Shin, H., & Park, C. (2022). Social support and psychological well-being in younger and older adults: The mediating effects of basic psychological need satisfaction. *Frontiers in Psychology*, 13, 1051968. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1051968>

Smith, C. J., Hodge, D., Harrison, F. E., & Roberson, S. W. (2024, October). The Pathophysiology and Biomarkers of Delirium. In *Seminars in neurology*. Thieme Medical Publishers, Inc.. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1791666>

Stanislaw, H., & Todorov, N. (1999). Calculation of signal detection theory measures. *Behavior research methods, instruments, & computers*, 31(1), 137-149. <https://doi.org/10.3758/BF03207704>

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>

Stephens, M. A., Kinney, J. M., Norris, V. K., & Ritchie, S. W. (1987). Social networks as assets and liabilities in recovery from stroke by geriatric patients. *Psychology and aging*, 2(2), 125. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.2.2.125>

Stewart, C., & Bench, S. (2018). Evaluating the implementation of confusion assessment method-intensive care unit using a quality improvement approach. *Nursing in Critical Care*, 23(4), 172-178. <https://doi.org/10.1111/nicc.12354>

Stuck, A. E., & Masud, T. (2022). Health care for older adults in Europe: how has it evolved and what are the challenges?. *Age and ageing*, 51(12), afac287. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac287>

Svoboda, E., McKinnon, M. C., & Levine, B. (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 44(12), 2189-2208. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.023>

Swenor, B. K., Lee, M. J., Varadaraj, V., Whitson, H. E., & Ramulu, P. Y. (2020). Aging with vision loss: a framework for assessing the impact of visual impairment on older adults. *The Gerontologist*, 60(6), 989-995. <https://doi.org/10.1093/geront/gnz117>

Taberna, M., Gil Moncayo, F., Jané-Salas, E., Antonio, M., Arribas, L., Vilajosana, E., ... & Mesía, R. (2020). The multidisciplinary team (MDT) approach and quality of care. *Frontiers in oncology*, 10, 85. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00085>

Teófilo, T. J. S., Veras, R. F. S., Silva, V. A., Cunha, N. M., Oliveira, J. D. S., & Vasconcelos, S. C. (2019). Empathy in the nurse–patient relationship in geriatric care: An integrative review. *Nursing ethics*, 26(6), 1585-1600. <https://doi.org/10.1177/0969733018787228>

Thyrian, J. R. (2017). People with dementia in primary care: Prevalence, incidence, risk factors and interventions. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 50, 32-38. <https://doi.org/10.1007/s00391-017-1223-5>

Tieges, Z., Brown, L. J., & MacLulich, A. M. (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>

Tieges, Z., Evans, J. J., Neufeld, K. J., & MacLulich, A. M. (2018). The neuropsychology of delirium: advancing the science of delirium assessment. *International journal of geriatric psychiatry*, 33(11), 1501-1511. <https://doi.org/10.1002/gps.4711>

US Department of Health and Human Services. (2010). Multiple chronic conditions - a strategic framework: optimum health and quality of life for individuals with multiple chronic conditions. *Washington, DC: US Department of Health and Human Services*, 2.

Vallesi, A., Tronelli, V., Lomi, F., & Pezzetta, R. (2021). Age differences in sustained attention tasks: A meta-analysis. *Psychonomic Bulletin & Review*, 1-21. <https://doi.org/10.3758/s13423-021-01908-x>

van Eijk, M. M., Roes, K. C., Honing, M. L., Kuiper, M. A., Karakus, A., van der Jagt, M., ... & Slooter, A. J. (2010). Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *The Lancet*, 376(9755), 1829-1837. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61855-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61855-7)

van Montfort, S. J., van Dellen, E., van den Bosch, A. M., Otte, W. M., Schutte, M. J., Choi, S. H., ... & Kim, J. J. (2018). Resting-state fMRI reveals network disintegration during delirium. *NeuroImage: Clinical*, 20, 35-41. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.06.024>

Vogels, R. L., Oosterman, J. M., Van Harten, B., Scheltens, P., Van Der Flier, W. M., Schroeder-Tanka, J. M., & Weinstein, H. C. (2007). Profile of cognitive impairment in chronic heart failure. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(11), 1764-1770. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01395.x>

Wei, L. A., Fearing, M. A., Sternberg, E. J., & Inouye, S. K. (2008). The Confusion Assessment Method: 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>

Weinert, B. T., & Timiras, P. S. (2003). Invited review: Theories of aging. *Journal of applied physiology*, 95(4), 1706-1716. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00288.2003>

Weinrebe, W., Johannsdottir, E., Karaman, M., & Füsgen, I. (2015). What does delirium cost? An economic evaluation of hyperactive delirium. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 49(1), 52. <https://doi.org/10.1007/s00391-015-0871-6>

Wibrow, B., Martinez, F. E., Myers, E., Chapman, A., Litton, E., Ho, K. M., ... & Anstey, M. (2022). Prophylactic melatonin for delirium in intensive care (Pro-MEDIC): a randomized controlled trial. *Intensive care medicine*, 48(4), 414-425. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06638-9>

Wilson, J. E., Mart, M. F., Cunningham, C., Shehabi, Y., Girard, T. D., MacLulich, A. M., ... & Ely, E. W. (2020). Delirium. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 90. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00223-4>

World Health Organization. (2007). *Global age-friendly cities: A guide*. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241547307>

Wu, C. R., Chang, K. M., Tranyor, V., & Chiu, H. Y. (2024). 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*, 104959. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2024.104959>

Yao, S., Liu, Y., Zheng, X., Zhang, Y., Cui, S., Tang, C., ... & Xu, N. (2020). Do nonpharmacological interventions prevent cognitive decline? a systematic review and meta-analysis. *Translational psychiatry*, 10(1), 19. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0690-4>

Zhou, Y., & Skidmore, S. T. (2017). A reassessment of ANOVA reporting practices: A review of three APA journals. *Journal of Methods and Measurement in the Social Sciences*, 8(1), 3-19. <https://doi.org/10.2458/v8i1.22019>

Zisberg, A., Sinoff, G., Agmon, M., Tonkikh, O., Gur-Yaish, N., & Shadmi, E. (2016). Even a small change can make a big difference: the case of in-hospital cognitive decline and new IADL dependency. *Age and Ageing*, 45(4), 500-504. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw063>