



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

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

Tesi di laurea Magistrale

**Valutazione precoce e prevenzione del Delirium:
uno studio pilota nella realtà clinica**

**Early assessment and prevention of Delirium:
a pilot study in clinical real world**

Relatrice:

Prof.ssa Devita Maria

Laureando: Amendolagine Gianluca

Matricola: 2050594

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
1.1 Definizione di Delirium	3
1.2 Prevalenza	5
1.3 Manifestazione clinica	6
1.4 Eziologia	8
1.4.1 Ipotesi dell'invecchiamento neuronale.....	9
1.4.2 Ipotesi neuroinfiammatoria	10
1.4.3 Ipotesi dello stress ossidativo	11
1.4.4 Ipotesi neuroendocrina	12
1.4.5 Ipotesi della disregolazione dei ritmi circadiani.....	13
1.4.6 Ipotesi neurotrasmettitoriale.....	14
1.4.7 Ipotesi della disconnessione delle reti	14
1.4.8 Fattori di rischio	15
1.5 Conseguenze sanitarie e sociali	18
2. VALUTAZIONE E GESTIONE DEL DELIRIUM	21
2.1 Scale osservative	21
2.2 Trattamenti	23
2.2.1 Trattamenti non farmacologici e prevenzione	23
2.2.2 Trattamenti farmacologici	25
2.3 La strada verso una valutazione preventiva: quali indici precoci?	26
2.4 Il progetto	27
3. MATERIALI E METODI	31
3.1 Partecipanti	31
3.2 Strumenti	32
3.2.1 Materiale supplementare	34

3.3	Disegno sperimentale e procedura	36
4.	ANALISI DEI DATI E RISULTATI.....	39
4.1	Analisi dei dati	39
4.1.1	Statistiche descrittive	39
4.1.2	Statistiche inferenziali	40
4.2	Risultati	41
4.2.1	Il campione	41
4.2.2	Gruppi divisi per coefficiente di variazione (CV) dei tempi di reazione (TR)....	44
4.2.3	Gruppi divisi per coefficiente di variazione (CV) dell'accuratezza relativa	47
4.2.4	Gruppi divisi per tempi di reazione (TR) del terzo giorno	49
5.	DISCUSSIONE E CONCLUSIONE	53
5.1	Discussione	53
5.2	Limiti	56
5.3	Prospettive future	57
5.4	Conclusione	58
6.	BIBLIOGRAFIA.....	61

ABSTRACT

Introduzione: Il Delirium è un disturbo neuropsichiatrico ad esordio acuto e a decorso fluttuante, contraddistinto principalmente da uno stato confusionale, disturbi dell'attenzione e disturbi delle capacità cognitive. L'eziologia è complessa e multicomponentiale, e il suo esordio favorito da numerosi fattori predisponenti e precipitanti che, sommandosi, aumentano considerevolmente la probabilità di incorrere nel disturbo. La prevalenza nella popolazione generale si attesta tra 1% e 2%, ma la percentuale sale se si considerano solamente i pazienti anziani e ospedalizzati. Il Delirium è quindi una sindrome molto pericolosa, in grado di aggravare il quadro clinico di questa fascia di popolazione già compromessa. Inoltre, peggiora notevolmente la prognosi dei pazienti, aumentando il rischio di sviluppare demenza e il rischio di decesso. Negli ultimi anni, sono stati introdotti strumenti di screening che aiutano a individuare più efficacemente la presenza del disturbo. Tuttavia, ancora molto si può fare; infatti, attualmente mancano tecniche di misurazione oggettive che possano cogliere indici precoci in grado di evidenziare il Delirium già in fase prodromica. Per quanto concerne il trattamento, invece, spesso si ricorre a terapie farmacologiche, i cui giudizi di efficacia sono tuttavia contrastanti.

Scopo: L'obiettivo di questo studio pilota è quello di valutare, tramite l'utilizzo del *Continuous Performance test* (CPT), l'andamento della vigilanza come indice precoce di Delirium in pazienti anziani ospedalizzati, e quindi porlo in relazione alle patologie d'ingresso e alla terapia farmacologica in atto. Infatti, lo stato di vigilanza potrebbe essere influenzato dalle concomitanti condizioni mediche, e dunque tenerne conto potrebbe rivelarsi utile al fine di identificare i pazienti più fragili.

Metodo: La raccolta dati è stata svolta presso l'U.O.C. di Geriatria dell'Ospedale Sant'Antonio di Padova, dove sono stati reclutati 13 pazienti ricoverati. È stato misurato lo stato di vigilanza tramite il *Continuous Performance Test* (CPT) quattro volte nell'arco della giornata (mattina, pranzo, pomeriggio, cena), a giorni alterni, per tutta la durata del ricovero. Insieme al CPT è stata somministrata la scala "*4 A's Test*" (4AT), con lo scopo di identificare la possibile presenza di un episodio di Delirium. Inoltre, sono stati raccolti dati relativi ai motivi di ricovero e alla terapia farmacologica. Vista la ridotta dimensione

del campione, si è deciso di manipolare i dati attraverso un modello di *Gradient Boosting Machine* (GBM), per raggruppare i diversi pazienti in delle traiettorie comuni rispetto alle loro prestazioni al CPT.

Risultati: Il campione finale preso in considerazione per le analisi statistiche è composto da 13 individui [8 maschi e 5 femmine; età media: 86.92 anni ($DS = 4.48$); scolarità media: 8.77 anni ($DS = 3.83$); ricoverati per un periodo medio di 8.69 giorni ($DS = 3.73$)]. Attraverso il modello GBM i pazienti sono stati suddivisi in gruppi in base all'andamento del coefficiente di variazione (CV) dei tempi di reazione (TR) nel corso dei quattro giorni, evidenziando così tre traiettorie differenti. I motivi di ricovero e la terapia farmacologica non sembrano incidere circa l'inclusione ad uno di questi gruppi.

Lo stesso è stato fatto con i CV dell'accuratezza relativa, dai quali sono emerse due traiettorie differenti. Anche in questo caso i motivi che hanno portato al ricovero e i farmaci assunti non sembrano incidere significativamente sull'inclusione ai gruppi.

Infine, nel terzo giorno di misurazione sono state individuate due traiettorie differenti circa l'andamento dei TR. I motivi di ricovero e la terapia farmacologica non sembrano incidere circa l'inclusione ad uno di questi gruppi.

Discussione: Questo studio pilota suggerisce che l'andamento dello stato di vigilanza di pazienti anziani ospedalizzati può assumere traiettorie differenti nel corso del ricovero, ma per comprendere quanto queste siano influenzate dalle sottostanti condizioni mediche sarà necessario ampliare il campione di studio. L'esperienza maturata in reparto è stata fondamentale per lo sviluppo futuro di un progetto più ampio di contrasto al Delirium. Infatti, da qui nasce l'idea di una possibile stimolazione tramite l'ausilio di nuove tecnologie direttamente nel letto del paziente.

1. INTRODUZIONE

1.1 Definizione di Delirium

Il termine “Delirium” deriva dal latino e significa letteralmente “uscire dai sentieri battuti”. Si dice essere stato coniato dallo scrittore Romano Celsus in “De Medicina”, ma una descrizione chiara del disturbo era già stata fatta da Ippocrate (Maldonado, 2008). Il Delirium è quindi un disturbo riconosciuto ormai da moltissimo tempo, si parla di oltre 2500 anni, ma, nonostante ciò, la classificazione nosologica rimane tuttora in costante evoluzione. Ad esempio, nel passaggio tra la quarta (DSM-IV) e la quinta (DSM-5) edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (American Psychiatric Association (APA), 1994, 2013) ci sono stati dei cambiamenti importanti per quanto riguarda i criteri diagnostici. Per comprendere perché la tassonomia del Delirium sia così variabile, bisogna analizzare le sue caratteristiche eziologiche e cliniche (Cerejeira 2010). Infatti, si tratta di una sindrome dall’origine in parte ancora sconosciuta e soprattutto multifattoriale. Anche la manifestazione clinica non è univoca; per esempio, in letteratura si parla solitamente di tre forme possibili, sebbene ne vengano riconosciute fino a cinque (Maldonado, 2017). Le etichette sono quindi cambiate nel corso degli ultimi decenni e ancora oggi sussistono alcune differenze tra i vari sistemi di classificazione.

Facendo riferimento all’ International Statistical Classification of Diseases (ICD-11), il Delirium può essere definito come uno “stato di confusione mentale ad insorgenza acuta, con decorso fluttuante, di breve durata (da ore a giorni o mesi), dovuto a cause organiche, caratterizzato dalla contemporanea presenza di disturbi dell’attenzione e della coscienza, del pensiero e della memoria, con alterazioni del comportamento psico-motorio, delle emozioni, del ritmo sonno veglia, mai di durata superiore a sei mesi” (World Health Organization, 2019).

Formalmente il Delirium è stato categorizzato per la prima volta attraverso criteri diagnostici standardizzati nella terza edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-III; APA, 1980). Secondo i criteri odierni afferenti al DSM-5 (APA, 2013), per arrivare a diagnosticare il Delirium devono essere riconosciuti i seguenti criteri:

- A. “Un’alterazione dell’attenzione (cioè ridotta capacità di dirigere, focalizzare, mantenere e spostare l’attenzione) e della consapevolezza (ridotta capacità di orientamento nell’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 fisico 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”.

Tutti e cinque i criteri devono essere soddisfatti/osservati per poter diagnosticare il disturbo. Ciononostante, è comunque plausibile la presenza della patologia anche quando non vi è evidenza chiara che supporti il criterio E, ma non esistono altri motivi per spiegare i sintomi.

È evidente che molti sono i punti di sovrapposizione tra i due manuali nella definizione di Delirium, tuttavia non mancano le discrepanze. Ad esempio, solo il DSM-5, ma non l’ICD-11, fa riferimento esplicito alle 3 varianti psicomotorie (che verranno trattate più avanti) di questa sindrome (Schieveld et al., 2019).

Sempre secondo il DSM-5 (APA, 2013), è necessario (quando possibile) specificare se la manifestazione del delirium è riconducibile ad una delle seguenti cause:

- “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 predominano nel quadro clinico;

- 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;
- 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".

1.2 Prevalenza

La prevalenza di questo disturbo è variabile a seconda della popolazione presa in considerazione e della metodologia utilizzata. I fattori che maggiormente influiscono sono l'età e l'ospedalizzazione. Secondo il DSM-5 (APA, 2013) infatti, la prevalenza sulla popolazione generale si attesta tra 1% e 2%, percentuale che sale al 14% se si considerano solamente gli individui sopra gli 85 anni. Per quanto concerne l'ospedalizzazione, le stime variano dal 6% al 56% per la popolazione ospedaliera generale, ma per gli anziani in terapia intensiva si raggiunge una prevalenza tra 70% e 87%. Molto interessante è quindi rilevare le differenze che intercorrono tra i vari reparti ospedalieri. A questo proposito, Inouye e collaboratori (2014) hanno condotto uno studio, nel quale hanno proposto un'analisi sistematica degli articoli pubblicati tra il 2004 e il 2012, contenenti ciascuno almeno 100 pazienti. I risultati delle prevalenze (tasso di occorrenza all'ingresso) e delle incidenze (nuovi esordi) nei vari reparti ospedalieri sono riassunti in tabella 1. Da questi dati emerge innanzitutto un effetto marcato degli interventi chirurgici ("Area Chirurgica") che portano l'incidenza del disturbo in fase post-operatoria fino al 51%. Nei reparti di geriatria, la prevalenza del Delirium al ricovero del 25%, aggiunta ai tassi di incidenza, rivela un tasso complessivo che va dal 45% al 54%. Va sottolineato che, poiché molti di questi studi hanno escluso i pazienti con deterioramento

cognitivo o demenza, questi dati probabilmente rappresentano sottostime dei tassi di incidenza reali (Inouye et al., 2014). In effetti è stato stimato che il Delirium in una popolazione con demenza possa variare tra il 22-89% (Fick et al., 2002). È stato anche studiato il peso che i vari tipi di demenza possono giocare nell'insorgenza del Delirium: sembrerebbe che la demenza vascolare e la demenza a corpi di Lewy siano, in questo caso, più pericolosi rispetto alla malattia di Alzheimer e alla demenza frontotemporale, in quanto si registrano prevalenze di Delirium, rispettivamente, di 34,4% e 31,8% (Hasegawa et al., 2013).

POPOLAZIONE	PREVALENZA	INCIDENZA
Area Chirurgica		
Cardiologia		11%-46%
Non cardiologica		13%-50%
Ortopedica	17%	12% – 51%
Area di Medicina		
Medicina Generale	18% – 35%	11% – 14%
Geriatrics	25%	20% – 29%
Terapia intensiva	7%-50%	19% – 82%
Ictus		10% - 27%
Cure palliativa		47%
Demenza	18%	56%

Tabella 1: Modificato da Inouye e collaboratori (2014). La somma della prevalenza e dell'incidenza fornisce i tassi complessivi di occorrenza del Delirium in ciascun contesto.

1.3 Manifestazione clinica

Il Delirium spesso viene descritto come una “insufficienza cerebrale acuta”, in maniera analoga a quanto fatto in ambito cardiologico con lo scompenso cardiaco acuto, in inglese “*heart acute failure*” (Inouye et al., 2014). Tuttavia, è stato fatto notare come

sia preferibile evitare questo ed altri termini, come “stato confusionale acuto” e “disfunzione cerebrale acuta”. È stato invece raccomandato di riferirsi con il termine “encefalopatia acuta” al processo fisiopatologico in atto nel sistema nervoso centrale (SNC), mentre con “Delirium” all’insieme della manifestazione clinica caratteristica del disturbo (Slooter et al., 2020).

La distinzione clinica maggiormente in uso è quella basata sulle modificazioni psicomotorie in riferimento al comportamento premorbo. Si distinguono così tre varianti (DSM-5, APA, 2013):

- 1) Ipercinetico: il paziente manifesta iperattività motoria, agitazione e/o rifiuto di collaborare con le cure mediche, inquietudine, aggressività, labilità emotiva.
- 2) Ipocinetico: rallentamento ideo-motorio, letargia, sopore, apatia, a tratti stati di incoscienza. Questa forma di delirium è la più comune tra le manifestazioni cliniche, ed è anche la più difficile da rilevare. Senza uno strumento di screening adeguato potrebbe essere interpretato erroneamente come affaticamento o depressione. Inoltre, questa forma di Delirium è associata ad esiti più negativi rispetto alle altre due (Stollings et al., 2021).
- 3) Misto: il paziente fluttua alternativamente tra i due stati precedentemente descritti. L’attenzione e la consapevolezza sono disturbate e le oscillazioni possono avvenire rapidamente.

Secondo alcuni studi vi sarebbero poi due ulteriori forme identificabili di Delirium: la variante catatonica e la variante eccitata, le quali rappresenterebbero le forme più estreme del disturbo (Maldonado et al., 2017).

Vi sono delle distinzioni anche in base alla intensità e alla durata dei sintomi (DSM-5, APA, 2013):

- Acuto: della durata di poche ore o giorni;
- Persistente: persistenza dei sintomi della durata di giorni o mesi. Nei pazienti ospedalizzati i sintomi possono protrarsi per più di sei mesi;
- Sub-sindromico: presenza di uno o più sintomi in assenza di diagnosi conclamata e senza progressione dei sintomi tale da manifestarsi nella forma conclamata.

La manifestazione clinica del Delirium può essere distinta in 5 domini differenti (Maldonado, 2017):

- Deficit cognitivi: distorsioni percettive, disturbi di memoria, del pensiero astratto e della comprensione, disfunzioni esecutive e disorientamento.
- Deficit attentivi: disturbi della coscienza e una ridotta capacità di indirizzare, concentrare, sostenere e spostare l'attenzione.
- Disregolazione del ritmo circadiano: frammentazione del ciclo sonno-veglia.
- Disregolazione emotiva: perplessità, paura, ansia, irritabilità e/o rabbia.
- Disregolazione psicomotoria: che conferisce le diverse presentazioni fenotipiche.

Un ultimo aspetto fondamentale della clinica di questo disturbo è l'andamento fluttuante e acuto. Per questa sua caratteristica, il disturbo viene diagnosticato solamente a seguito di un attento confronto con il normale comportamento premorboso.

1.4 Eziologia

Come per molti altri disturbi neuropsichiatrici, i fattori patofisiologici alla base del Delirium sono multipli e concomitanti. Sembrerebbe che il Delirium sia causato da una transitoria interruzione della normale attività neuronale, ciononostante è ancora difficile delinearne una univoca e precisa linea eziologica sottostante. A prova di ciò, vi sono le diverse ipotesi proposte in letteratura, che, sebbene siano tra loro diverse, non si escludono a vicenda. È probabile, infatti, che ogni singolo caso di Delirium includa diverse di queste teorie in un complesso e interconnesso processo patologico (Echeverría et al., 2023).

In generale, le varie teorie presenti in letteratura possono essere categorizzate su due livelli distinti: alcune cercano di spiegare i primi passaggi della lunga sequenza di eventi che porta al Delirium, mentre altre si concentrano sulla manifestazione fenotipica finale del disturbo. Secondo Maldonado (2017), al primo gruppo appartengono l'ipotesi dell'invecchiamento neuronale, l'ipotesi infiammatoria, l'ipotesi ossidativa, l'ipotesi neuroendocrina e l'ipotesi della disregolazione del sonno; del secondo gruppo invece fanno parte la teoria neurotrasmettitoriale e l'ipotesi della disconnessione.

1.4.1 Ipotesi dell'invecchiamento neuronale

Dalla letteratura emerge che la probabilità di incorrere in Delirium è inequivocabilmente maggiore quando si invecchia. Ad esempio, si è visto che avere un'età superiore ai 65 anni rappresenta un fattore di rischio indipendente per pazienti in fase post-operatoria (Pihno et al., 2015). Infatti, l'invecchiamento porta con sé delle trasformazioni a livello cerebrale che rendono gli individui più vulnerabili nei confronti degli *stressor*. Pur coinvolgendo tutto l'arco di vita, tale processo risulta più evidente superati i 65 anni. Secondo Blinkouskaya e collaboratori (2020), a livello morfologico l'invecchiamento si associa a: perdita di volume cerebrale, diminuzione di spessore corticale, allargamento dei ventricoli e degradazione della materia bianca. Da un punto di vista patofisiologico, invece, è associato a restringimento cellulare, degenerazione dendritica, demielinizzazione, malattie dei piccoli vasi, un generale rallentamento metabolico e lesioni a carico della materia bianca. Risultano poi di particolare impatto nell'aumento della probabilità di sviluppare Delirium i cambiamenti nella proporzione dei neurotrasmettitori regolatori dello stress, la perdita neuronale, il declino del flusso sanguigno cerebrale così come del sistema di trasduzione del segnale intracellulare (Maldonado, 2017).

Molto utile per comprendere la portata del peso dell'invecchiamento sull'incidenza di Delirium sono le evidenze portate nello studio di Pandharipande e collaboratori (2006) (di cui si riporta il grafico in figura 1) in cui è emerso un aumento del 2% ogni anno dopo i 65 anni di età nella probabilità di sviluppare Delirium.

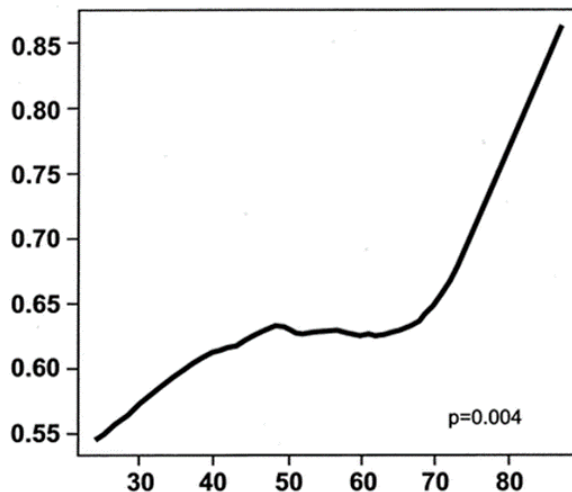


Figura 1: Lungo l'asse X è riportata l'età, mentre lungo l'asse Y la probabilità di transizione in Delirium (Pandharipande et al. 2006).

1.4.2 Ipotesi neuroinfiammatoria

Secondo questa visione, il Delirium sarebbe il risultato di una infiammazione periferica a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC). L'attivazione delle cellule cerebrali causata da processi infiammatori, come infezioni o interventi chirurgici, porterebbe all'espressione di citochine infiammatorie e di altri mediatori infiammatori nel SNC. Tali processi provocherebbero disfunzioni neuronali e sinaptiche, che a loro volta contribuirebbero alla manifestazione clinica del disturbo (Maldonado, 2017).

L'infiammazione periferica può attivare il SNC attraverso diverse vie, tra cui afferenti vagali, citochine proinfiammatorie circolanti, attivazione endoteliale con interruzione della barriera emato-encefalica (BBB) e attivazione della microglia (Inouye et al., 2014). La sovra-attivazione della microglia, in particolar modo, può causare una risposta neurotossica con ulteriore danneggiamento neuronale (Hughes et al., 2012). La risposta incontrollata della microglia, che generalmente è regolata con precisione, potrebbe essere dovuta ad una mancata inibizione colinergica, rendendo neurotossiche le caratteristiche difensive. Per questo motivo l'attivazione della microglia è fondamentale per la mediazione degli effetti comportamentali delle infezioni sistemiche (Van Gool et al., 2010). In aggiunta, è plausibile che l'invecchiamento e le malattie neurodegenerative possano influenzare il processo, amplificando le risposte della microglia quando è

stimolata da segnali immunitari sistemici, come l'infiammazione periferica (Cerejera et al., 2010).

Infine, l'interruzione della barriera emato-encefalica dovuta all'adesione dei leucociti alle cellule endoteliali, attraverso una diminuzione della perfusione, una maggiore distanza di diffusione per l'ossigeno, e un aumento dell'infiltrazione dei leucociti e del trasporto delle citochine nel SNC, può aumentare la probabilità di ischemia e apoptosi neuronale (Maldonado, 2017).

1.4.3 Ipotesi dello stress ossidativo

Una reazione chimica che comporta la perdita di elettroni e un aumento dello stato ossidativo è definita "ossidazione". L'ossidazione porta alla formazione di radicali liberi, che sono atomi instabili e molecole carenti di elettroni. I radicali liberi sono estremamente reattivi, e capaci di avviare reazioni a catena in grado di destabilizzare altre molecole e generare ulteriori molecole instabili. Le principali categorie di radicali liberi comprendono le specie reattive dell'ossigeno (ROS) e le specie reattive dell'azoto (RNS) e creano uno squilibrio omeostatico che genera stress ossidativo e causa la morte cellulare e danno ai tessuti. Lo stress ossidativo rappresenta un disequilibrio tra la produzione di radicali liberi, e la presenza di meccanismi antiossidanti all'interno delle cellule. Questa produzione di radicali liberi è però un processo naturale ed essenziale, derivante sia dalla produzione di energia attraverso l'ossigeno, sia dall'azione di vari enzimi cellulari (Mehta et al., 2015). Dunque, in condizioni normali, ROS e RNS sono presenti in piccole quantità e regolano molte attività della cellula, come l'espressione di geni e l'attivazione dei recettori, ma in caso di stress ossidativo, invece, vengono danneggiate diverse strutture cellulari come lipidi e il DNA (Valko et al., 2007). A causa della presenza di una notevole quantità di lipidi nelle guaine mieliniche, di un elevato tasso di metabolismo ossidativo cerebrale e di una capacità antiossidante limitata, l'encefalo è particolarmente suscettibile allo stress ossidativo (Maldonado, 2017).

Secondo l'ipotesi dello stress ossidativo, quindi, un metabolismo ossidativo deficitario influenzerebbe il sistema neurotrasmettitoriale, dando vita alla cascata di eventi che porta alla manifestazione clinica del disturbo (Maldonado, 2013). Lo stress ossidativo ha conseguenze che includono la compromissione della capacità di mantenere gradienti

ionici e un'anomala regolazione del metabolismo dei neurotrasmettitori (Moghaddam et al., 1987).

A favore di questa ipotesi vi sono diverse prove sperimentali che mostrano come bassi livelli di saturazione durante operazioni chirurgiche correlino con esiti cognitivi a lungo termine (Karlidag et al., 2006).

1.4.4 Ipotesi neuroendocrina

Il lobo anteriore dell'Ipofisi sintetizza e secerne numerosi ormoni che regolano le secrezioni di altre ghiandole del corpo, come ad esempio le ghiandole surrenali. A sua volta, questo è controllato da cellule ipotalamiche chiamate "neuroni neurosecretori parvocellulari". Tali neuroni comunicano rilasciando i cosiddetti ormoni ipofisiotropi nel flusso sanguigno attraverso una speciale rete di vasi sanguigni chiamata "circolazione portale ipotalamo-ipofisiaria". I recettori posti sulla superficie dell'Ipofisi se attivati dagli ormoni ipofisiotropi regolano la secrezione nella circolazione generale (Bear et al., 2016).

Importante, secondo l'ipotesi neuroendocrina per la manifestazione del Delirium sarebbe l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), responsabile della secrezione dei Glucocorticoidi (GC), tra cui il cortisolo (ormone dello stress). La funzione fisiologica dei GC è quella di aiutare il corpo a far fronte alle richieste imposte da eventi stressanti; nel SNC hanno un ampio spettro di effetti che spaziano dalla regolazione della trascrizione genica, alla modulazione della struttura sinaptica, fino al funzionamento gliale (Vyas et al., 2016).

I neuroni neurosecretori parvocellulari che controllano la corticale del surrene rilasciano un peptide chiamato "ormone stimolante la secrezione di corticotropina" (CRH). Questo, rilasciato nella circolazione portale, stimola a sua volta la secrezione di corticotropina (ACTH) da parte dell'Ipofisi nella circolazione generale. Una volta raggiunta la corticale del surrene, la ACTH stimola il rilascio di cortisolo. In situazioni di stress fisiologico, attraverso un meccanismo di feedback, il cortisolo interagisce con recettori cerebrali e porta all'inibizione di CRH, riportando così i livelli di GC ad un livello di base (Bear et al., 2016).

Attualmente sono in aumento le evidenze empiriche che stabiliscono relazioni causali tra lo stress prolungato, livelli elevati di GC e l'insorgenza di disturbi cognitivi e dell'umore. Anche il corpo di prove a supporto di un'associazione tra lo stress cronico, la

disregolazione dei GC e le malattie neurodegenerative sta costantemente crescendo (Vyas et al., 2016). L'ipotesi neuroendocrina propone quindi come causa scatenante del Delirium la risposta ad uno stress acuto o prolungato che mantiene alti i livelli di GC, con conseguenze negative sulla sopravvivenza e sul funzionamento neuronale (Sorells et al., 2009). La causa sottostante il disfunzionale riequilibrio di GC sarebbe un disfunzionale meccanismo di feedback dell'asse HPA limbica (Marin et al.2011).

1.4.5 Ipotesi della disregolazione dei ritmi circadiani

I ritmi circadiani sono cicli biologici che per l'essere umano si verificano in un periodo di circa 24 ore e regolano una serie di processi fisiologici nel corpo. Questi ritmi sono guidati da un "orologio biologico" interno, solitamente associato ai nuclei soprachiasmatici (NSC) nell'ipotalamo (Bear et al. 2016). I NSC regolano il ritmo di numerose funzioni fisiologiche, come la temperatura, i livelli di cortisolo e quelli della melatonina, un ormone prodotto dall'Epifisi e fondamentale per sincronizzare il ciclo sonno-veglia con le condizioni di luce (Claustrat et al., 2005).

Secondo l'ipotesi della disregolazione dei ritmi circadiani, una deviazione dal tipico ciclo di 24 ore potrebbe dar luogo a modifiche nella struttura fisiologica del sonno, potenzialmente contribuendo al manifestarsi del Delirium (Maldonado 2017). In effetti, i cambiamenti del ritmo circadiano sono stati da tempo riconosciuti come un possibile meccanismo patologico per l'aumento del rischio di molte condizioni mediche, tra cui appunto il Delirium (Smolensky et al., 2016). Le conseguenze della privazione di sonno che contribuirebbero all'insorgenza di Delirium sono molteplici. Tra queste vi sono, ad esempio l'aumento dei livelli di citochine proinfiammatorie, della pressione sanguigna, dei livelli di cortisolo serale, dell'insulina e del glucosio (McEwen, 2006).

A favore di questa ipotesi in pazienti con Delirium è stata notata una connettività funzionale alterata rispetto ai controlli del NSC, che potrebbe spiegare l'alterazione del ciclo sonno-veglia e delle fluttuazioni tipiche di questo disturbo (Kyeong et al., 2017). Inoltre, diversi studi hanno evidenziato una correlazione tra i livelli di melatonina e le diverse manifestazioni fenotipiche motorie del delirium (Balan et al., 2003).

Infine, è noto come la prevalenza di Delirium in reparti di terapia intensiva sia la più alta in assoluto (Vasilevskis et al., 2012). In linea con questa ipotesi, questo potrebbe in parte

essere l'effetto della disregolazione del sonno dovuto a varie cause, come le malattie sottostanti, la ventilazione meccanica, il dolore e i farmaci. In particolare, l'uso di benzodiazepine altera il fisiologico ciclo del sonno e per questo andrebbero evitate (Mistraletti et al., 2008); al contrario la somministrazione di melatonina potrebbe risultare un fattore protettivo (Khaing e Nair, 2021).

1.4.6 Ipotesi neurotrasmettitoriale

Questa visione nasce dall'evidenza emersa durante episodi di Delirium di cambiamenti significativi nel funzionamento dei sistemi neurotrasmettitoriali, in direzione sia di un aumento, che di una diminuzione (Van der Mast, 1998). I sistemi maggiormente coinvolti sarebbero il colinergico e il dopaminergico, i quali, a loro volta influenzerebbero la via del GABA e del Glutammato (Gaudreau e Gagnon, 2005). Si sono viste alterazioni anche in altri sistemi neurotrasmettitoriali, come ad esempio nelle vie della Noroepinefrina, Serotonina e Istamina (Maldonado, 2008).

1.4.7 Ipotesi della disconnessione delle reti

L'organizzazione funzionale del cervello è basata su reti di attivazione che sottendono a particolari compiti (Park e Friston, 2013). Di particolare interesse nell'ambito del Delirium sono i *network* importanti per la coscienza, consapevolezza e attenzione. Attraverso l'analisi della correlazione di attivazione, sono emerse due reti cerebrali distinte: la prima rete è composta da regioni cerebrali che tendono ad aumentare l'attività in modo coerente durante l'esecuzione di compiti cognitivi; la seconda rete, invece, è formata da regioni del cervello che regolarmente mostrano una diminuzione dell'attività durante l'esecuzione degli stessi compiti (Fox et al., 2005). Di recente è stata ipotizzata l'esistenza di una rete attiva soprattutto in fasi di riposo e collegata ad attività come l'autoriflessione, chiamata "*Default mode Network*" (DMN). Una maggiore soppressione del DMN è associata a una migliore performance nei compiti che richiedono attenzione (Greicius et al., 2003). Le aree associate al DMN sono la corteccia posteromediale, la corteccia anteromediale e le giunzioni temporoparietali (Horn et al., 2014). La rete che, al contrario, manifesta un aumento dell'attività durante l'esecuzione di compiti cognitivi e attentivi coinvolge il sistema di attenzione dorsale, le aree prefrontali dorsolaterali e

ventrolaterali, la corteccia insulare, le aree motorie supplementari e quelle pre-supplementari (Fox et al., 2005).

Secondo l'ipotesi della disconnessione di reti, il Delirium sarebbe causato da una parziale rottura improvvisa nella connettività dei *network*, e da una loro parziale sovrapposizione. Ciò implica che il normale flusso di comunicazione tra diverse aree cerebrali viene compromesso, portando al manifestarsi dei sintomi del Delirium. Questo avverrebbe a causa di due fattori: “il livello base di connettività del cervello, e il livello del tono inibitorio”. La connettività di base sarebbe modificata dai fattori di rischio come l'anzianità e la demenza, mentre il tono inibitorio dipenderebbe particolarmente dal funzionamento delle vie del GABA. Il tipo di variante psicomotoria del disturbo che si manifesta dipenderà da quale e da come si verificano le interruzioni nelle reti cerebrali (Sanders, 2011).

1.4.8 Fattori di rischio

In letteratura sono stati individuati numerosi fattori di rischio nel corso degli anni. Nella maggior parte dei casi, è improbabile che questi fattori possano da soli causare il Delirium. Tuttavia, in una prospettiva multicomponentiale, possono contribuire ad aumentare la probabilità di sviluppare il disturbo quando si accumulano. È bene quindi tenerli in considerazione soprattutto in quegli ambienti in cui l'incidenza è più alta, come l'ambito geriatrico e la terapia intensiva.

Riuscire a trattare questo argomento in maniera esaustiva è molto complicato per via dell'eterogeneità delle metodologie utilizzate. Tuttavia, una concettualizzazione generalmente accettata dei fattori di rischio li vede suddivisi in due insiemi differenti: fattori predisponenti e fattori precipitanti (Ramírez Echeverría et al., 2023). I primi riguardano caratteristiche croniche e stabili che incrementano la vulnerabilità al Delirium, mentre con i secondi si identifica una serie di condizioni acute. Secondo questa concettualizzazione, il rischio di sviluppare il disturbo sarà dato dalla somma di questi due fattori. È importante notare che quanto più elevato è il numero dei fattori predisponenti in un individuo, tanto minore sarà il numero di fattori precipitanti necessari per scatenare il disturbo (Mattison, 2020).

Conferme di questa visione sono arrivate da diversi studi. Ad esempio, Inouye e Charpentier (1996) hanno evidenziato per primi che i fattori predisponenti e i fattori precipitanti contribuirebbero alla insorgenza del disturbo in modo indipendente e tra loro cumulativo. In figura 2 è illustrato graficamente il concetto: sono necessarie minori condizioni acute (ovvero fattori precipitanti) in una situazione di alta vulnerabilità (ovvero con maggiori fattori predisponenti) per scatenare il Delirium; viceversa, in condizioni di bassa vulnerabilità, i fattori precipitanti che occorrono sono maggiori.

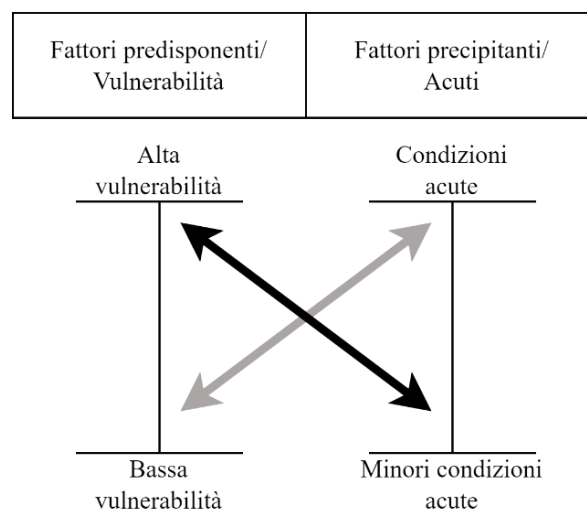


Figura 2: Modificato da Inouye e Charpentier (1996).

In linea con questo modello, si è visto come pazienti con demenza, e quindi ad elevato rischio, necessitano di un minor numero di altri fattori per sviluppare il disturbo. Infatti, le infezioni ed altre condizioni mediche come il trauma e gli interventi chirurgici sono risultati essere fattori precipitanti più frequenti del Delirium in individui senza demenza rispetto a quelli con demenza (Hölttä et al., 2014).

Per semplicità si riportano in una tabella riassuntiva alcuni dei più comuni fattori di rischio (tabella 2).

FATTORI PREDISPONENTI:	FATTORI PRECIPITANTI:
<ul style="list-style-type: none"> • Demenza e deterioramento cognitivo • Condizione di comorbidità multiple • Depressione • Polifarmacoterapia • Sensazioni compromesse (ad esempio, vista, udito) • Abilità funzionale compromessa • Malnutrizione • Anemia • Storia di Delirium • Storia di ischemia transitoria/ictus • Abuso di alcol • Età avanzata • Fragilità fisica • Isolamento sociale 	<ul style="list-style-type: none"> • Grave malattia (ad esempio, sepsi, ictus) • Presenza di legature (ad esempio, catetere urinario) e/o restrizioni fisiche • Chirurgia/anestesia • Dolore • Cambiamenti ambientali • Disidratazione e/o disturbi elettrolitici • Ritenzione urinaria/fecale • Aggiunta di farmaci • Uso di farmaci psicoattivi • Urea sierica elevata • Rapporto BUN/creatinina elevato • Albumina sierica anormale • Sodio, glucosio o potassio sierico anormali • Acidosi metabolica • Infezione • Aneurisma aortico • Chirurgia toracica non cardiaca • Neurochirurgia • Ammissione per trauma • Ammissione urgente • Coma • Perdita di sangue acuta • Infezioni acute • Privazione del sonno

Tabella 2: Alcuni dei più comuni fattori di rischio nell'insorgenza del Delirium, suddivisi in fattori predisponenti e fattori precipitanti (tratto da Inouye et al., 2014; Potter et George., 2006; Mattison et al., 2020; Iglseder et al., 2022).

In conclusione, la portata dell'influenza di molti dei fattori riportati è tutt'ora dibattuta; su alcuni di essi, però, vi è un accordo unanime ormai da decenni, vista la loro forte

associazione con l'insorgenza del disturbo. Fra questi troviamo sicuramente la demenza, l'età anziana, e la pluripatologia (Elie et al., 1998; Oliveira et al., 2021; Guo et al., 2023).

1.5 Conseguenze sanitarie e sociali

Anche se il Delirium può avere un andamento acuto e transitorio, il suo impatto va oltre la sola manifestazione clinica e porta con sé una sequela di conseguenze negative per il paziente stesso e per chi gli sta intorno. Infatti, l'insidia maggiore rappresentata da questa sindrome risulta essere l'effetto negativo sul quadro clinico generale. Bisogna tenere presente che il Delirium si verifica principalmente in pazienti anziani ricoverati che già necessitano di cure e attenzioni mediche (Meagher, 2000). L'aggiunta di questo disturbo supplementare potrebbe complicare ulteriormente la gestione delle patologie preesistenti. Inoltre, il quadro è reso più complicato dal momento che i pazienti con Delirium appaiono poco collaboranti, sia che si tratti di una manifestazione ipocinetica che ipercinetica. È per questo motivo che la prognosi di pazienti ospedalizzati la cui situazione viene aggravata dal Delirium peggiora notevolmente. Secondo il DSM-5 (APA, 2013), il Delirium può progredire in stupor, coma, crisi epilettiche e nei casi in cui le malattie mediche sottostanti non vengono curate, sopraggiunge la morte nel 40% dei casi entro un anno dalla diagnosi. Il rischio di morte aumenta sia che si tratti di aree post-chirurgiche, che di medicina (Inouye et al., 2014), ma i pazienti più vulnerabili sono quelli in terapia intensiva, con un incremento da 2 a 4 volte del rischio di decesso (Ely et al., 2004). Si può osservare un incremento del rischio di mortalità a sei mesi fino a cinque volte superiore per i pazienti che manifestano Delirium all'arrivo nei reparti di assistenza post-terapia intensiva (Marcantonio et al., 2005). Anche i pazienti di medicina e geriatria risultano notevolmente più vulnerabili. Ad esempio, in uno studio di Pitkala e collaboratori (2005), si è analizzata la prognosi di individui molto fragili ricoverati in geriatria o in case di cura. La mortalità ad un anno è passata dal 21,6% al 34,9% e quella a 2 anni da 42,6% a 58,5%.

Le conseguenze del Delirium non si esauriscono in un aumento della probabilità di prognosi infausta, ma diventano rilevanti anche nel contesto del declino cognitivo e della necessità di istituzionalizzazione. Secondo Fong e collaboratori (2012), in pazienti con

malattia di Alzheimer ben il 21% dell'incidenza di declino cognitivo e il 15% dell'istituzionalizzazione sarebbe spiegato dal solo Delirium.

Il Delirium oltre che all'incommensurabile costo sul benessere del singolo paziente, ha delle notevoli ricadute su tutta la cittadinanza e sugli interi sistemi sanitari nazionali. Per avere un'idea dell'importanza di questa condizione si può prendere in esame l'impatto economico del Delirium negli USA: si stima che i costi attribuibili all'esordio ed alle conseguenze di questo disturbo vadano dai 16.303\$ ai 64.421\$ per paziente, arrivando a costituire una spesa annua che oscilla tra i 38 miliardi ed i 152 miliardi di dollari. Per quanto riguarda l'Europa, invece, combinando insieme 18 paesi si raggiunge la cifra di 182 miliardi (Leslie et al., 2008).

Date le implicazioni sulla salute e sulla spesa pubblica, il Delirium è stato inserito nell'agenda della sicurezza del paziente ed è sempre più un indicatore della qualità dell'assistenza sanitaria per gli anziani (Inouye et al., 2014). Pertanto, è fondamentale condurre una ricerca continua volta a ridurre al minimo l'incidenza. Questo obiettivo può essere raggiunto attraverso la tempestiva valutazione del disturbo e l'attuazione di misure preventive.

2. VALUTAZIONE E GESTIONE DEL DELIRIUM

Nonostante il Delirium sia la sindrome neuropsichiatrica più comunemente riscontrata nell'ambiente ospedaliero generale (Maldonado, 2008), spesso non viene riconosciuto; alcuni studi stimano il tasso di Delirium non rilevato al 60% (De la Cruz et al., 2015), mentre altri raggiungono il 75% (Élie et al., 2000). Le ragioni alla base della mancata diagnosi risiedono principalmente nella natura stessa di questo disturbo, che si manifesta con un andamento fluttuante e nella sua forma ipoattiva, inoltre, può essere facilmente confuso con la comune fatica o un generale abbassamento dell'umore.

Non esistono test di laboratorio o di neuroimmagine in grado di determinare in modo definitivo la diagnosi di Delirium; pertanto, per la diagnosi, ci si basa interamente sulla storia clinica del paziente e sull'esame fisico, inteso come valutazione cognitiva (Mattison, 2020). La raccolta della storia clinica è principalmente ottenuta da familiari o *caregiver*, ed è essenziale per stabilire le funzioni di base del paziente e confrontarle con la situazione attuale. In questo modo è possibile capire se sono presenti alcuni dei segni patognomici del Delirium: insorgenza acuta e fluttuazioni. Per quanto concerne la valutazione cognitiva, invece, si dovrebbe sempre includere un'analisi dei cambiamenti cognitivi globali, delle compromissioni nell'attenzione, dei processi di pensiero disorganizzati e delle alterazioni del livello di coscienza (Hshieh et al., 2020).

2.1 Scale osservative

Per ottimizzare e rendere più efficace il processo di diagnosi gli esperti hanno sviluppato dei test di *screening* che suggeriscono la presenza di Delirium con buona sensibilità e specificità. Gli strumenti più utilizzati quando si parla di *screening* per il Delirium sono le scale di tipo osservative. Queste si distinguono per due qualità molto apprezzate in ambito clinico ospedaliero. Il primo vantaggio risulta essere la semplicità di somministrazione: questi strumenti sono composti da brevi domande e pochi minuti di osservazione. In secondo luogo, sono particolarmente rapide, attributo necessario per il buon funzionamento di un reparto ospedaliero.

Sono state sviluppate diverse scale per l'identificazione di un episodio di Delirium, tra cui le più utilizzate sono il “*Confusion Assessment Method*” (CAM), e la “*4 A's Test*” (4AT).

- Il CAM è un algoritmo diagnostico che operazionalizza nove criteri derivati dal DSM-III-R in un breve screening che ha la durata di cinque minuti (Inouye et al., 1990). Indaga quattro aree del funzionamento spesso coinvolte nel delirium: cambiamenti nello stato mentale, inattenzione, pensiero disorganizzato e livelli anormali di consapevolezza. Per la diagnosi di Delirium è necessaria la presenza di alterazioni nel primo e nel secondo dominio, e nel terzo o nel quarto. Una meta-analisi di Shi e collaboratori (2013) ha individuato una sensibilità dell'82% e una specificità del 99%. Per utilizzarlo correttamente e ottenere prestazioni ottimali però, è necessaria una formazione ad hoc. Molti autori hanno lavorato a partire da questo screening, arrivando a sviluppare forme più semplici e specifiche, tra cui : il “*3-Minute Diagnostic Interview for Confusion Assessment Method*” (3D-CAM) per un utilizzo facilitato dello strumento (Marcantonio et al., 2014), il “*Confusion Assessment Method for the ICU*” (CAM-ICU) (Ely et al., 2001) che sfrutta le risposte non verbali del paziente, o la *CAM-Severity* (CAM-S) (Inouye et al., 2015), un'aggiunta al classico CAM, utile ad evidenziare la severità del Delirium.
- La scala 4AT (Bellelli et al., 2014) è uno strumento più semplice del CAM che non richiede un training particolare. È composta da quattro sezioni: vigilanza, test mentali brevi, attenzione, cambiamento acuto e decorso fluttuante. Con una sensibilità tra 86% e 88% e specificità tra 87% e 89%, si è rivelato una buona alternativa al CAM (Shenkin et al., 2019). La 4AT, in particolare, offre una serie di vantaggi significativi: richiede meno di due minuti per essere completata; non necessita di una formazione estesa; può essere utilizzata con individui con problemi di vista o udito; è applicabile a pazienti che non possono essere sottoposti a una valutazione cognitiva a causa di sonnolenza grave o agitazione; e impiega un punteggio di soglia. Per questi motivi, è stato dimostrato essere il miglior strumento per identificare il Delirium (Lauretani et al., 2020).
- Altri questionari risultati adeguati alla valutazione del Delirium, ma meno utilizzati sono i seguenti: “*Global Attention Rating*” (GAR); “*Memorial Delirium Assessment Scale*” (MDAS); “*Delirium Rating Scale Revised-98*”

(DRS-R-98); “*Clinical Assessment of Confusion*” (CAC); “*Delirium Observation Screening Scale*” (DOSS) (Wong et al., 2010).

2.2 Trattamenti

Vi sono due linee generali di interventi quando si parla di Delirium: quella non farmacologica e quella farmacologica. Mentre non ci sono grandi evidenze di efficacia per le terapie con uso di medicinali, soprattutto in ottica preventiva, i programmi di interventi non farmacologici hanno fornito risultati più consistenti. Fino ad un terzo dei casi di Delirium è scongiurabile se vengono attuate le giuste attività di prevenzione (Inouye et al., 1999).

2.2.1 Trattamenti non farmacologici e prevenzione

Le misure non farmacologiche costituiscono la base del trattamento del Delirium. La terapia principale comporta l’identificazione e la gestione degli elementi che lo causano. Infatti, i fattori di rischio sono solo in parte fissi e legati alle caratteristiche organiche della persona, mentre altri sono modificabili, e proprio su quelli è opportuno intervenire (Mattison 2020). Come si è visto, esiste un effetto cumulativo di molti fattori predisponenti e precipitanti acuti, e dunque piccoli miglioramenti in diverse di queste componenti possono produrre risultati complessivamente positivi (Marcantonio, 2017). Non è un caso, infatti, che i risultati più promettenti siano stati ottenuti mediante programmi ampi che abbracciano molteplici aspetti della vita della persona. Oggi la prevenzione con approcci multicomponentiali non farmacologici è ampiamente accettata come la strategia più efficace per il Delirium (Lauretani et al., 2020).

Il primo atto di prevenzione quando si parla di Delirium negli anziani rimane comunque l’evitare farmaci che possano aumentarne il rischio. Le sostanze psicoattive che meritano particolare attenzione sono le benzodiazepine, i sedativi-ipnotici, i farmaci con forti proprietà anticolinergiche, gli oppioidi analgesici e gli agenti pro-dopaminergici (American Geriatrics Society, 2019).

L’approccio più famoso è il “*The Hospital Elder Life Program*” (HELP) (Inouye et al., 2000). Questo programma è risultato ridurre con successo il declino cognitivo e

funzionale nei pazienti anziani a rischio, intervenendo sui seguenti aspetti: il riorientamento, la riduzione dell'uso e delle dosi di farmaci psicoattivi, la mobilitazione precoce, la promozione del sonno, il mantenimento di un'adeguata idratazione e nutrizione, nonché l'adattamento visivo e uditivo. Nella meta-analisi di Hshieh e collaboratori (2015) sono stati individuati un totale di 14 studi di intervento in stile HELP; tra questi, 11 studi hanno mostrato una significativa riduzione dell'incidenza di Delirium.

Esaustive sono le linee guida sviluppate dalla *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, 2019) (sintetizzate in tabella 3), che sottolineano nuovamente la necessità di trattare in modo ampio le numerose cause che interagiscono in una persona per causare il Delirium.

Riorientamento
Assicurazione che i pazienti abbiano occhiali e apparecchi acustici
Promozione dell'igiene del sonno
Mobilitazione precoce
Controllo del dolore
Prevenzione, identificazione precoce e trattamento delle complicazioni postoperatorie
Adeguata idratazione e nutrizione
Regolazione della funzione vescicale e intestinale
Fornitura di ossigeno supplementare
Monitoraggio di pressione sanguigna e livelli di glucosio
Prevenzione di intossicazione o astinenza da farmaci
Controllo del rumore ambientale
Incoraggiare il coinvolgimento dei caregiver e fornire un supporto continuo
Prevenire le complicazioni del Delirium, come l'immobilità, le cadute, le piaghe da decubito e l'isolamento
Monitorare il recupero
Prevedere frequenti follow-up e rivalutazioni cliniche dell'intera situazione

Tabella 3: Sintesi delle linee guida *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, 2019) nel trattamento del Delirium.

Sono stati sviluppati anche protocolli specifici per aree delicate come la terapia intensiva. La strategia non farmacologica “*Give your patient M.O.R.E*” (Rivosecchi et al., 2015), ad esempio, coinvolge l’utilizzo della musica, l’attenzione all’apertura e chiusura delle persiane, il riorientamento alla realtà, la stimolazione cognitiva e la cura degli occhi e delle orecchie. L’utilizzo congiunto di trattamenti non farmacologici insieme all’educazione multidisciplinare del personale è risultato essere efficace nel diminuire il rischio e la durata del Delirium in terapia intensiva.

Una nuova frontiera di ricerca in materia di trattamenti non farmacologici riguarda la stimolazione cognitiva, in particolare quella effettuata tramite realtà virtuale (VR) (Suvajdzic et al., 2018). Le aree dove al momento si sono concentrati gli studi sono le terapie intensive e il post-operatorio (Naef et al., 2021). Un’interessante *scoping review* di Hill e collaboratori (2022) definisce la VR per il rilassamento e il contrasto al Delirium in terapia intensiva ancora in fase embrionale, ma sottolinea come i primi risultati siano incoraggianti e come le terapie basate sulla VR siano ben accettate e ben tollerate dai pazienti. In generale, l’area di intervento su cui i protocolli VR riescono ad essere maggiormente efficaci è la diminuzione dell’ansia percepita. Ad esempio, nello studio di Jawed e collaboratori (2021), dopo aver partecipato ad una sessione di rilassamento con VR (15 minuti), il 71% dei partecipanti ha espresso miglioramenti circa il proprio stato d’ansia. Grazie a questa capacità di rilassamento, la VR è risultata essere efficace anche nel migliorare la qualità del sonno e il benessere (Chang et al., 2014). Ad ogni modo, ancora grande lavoro sarà necessario per predisporre protocolli standardizzati e fruibili nella *routine* quotidiana dai reparti ospedalieri.

2.2.2 Trattamenti farmacologici

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, non ci sono prove inconfutabili a sostegno della validità del trattamento e della prevenzione farmacologica. Spesso, l’effetto sedativo dei farmaci usati nei casi di Delirium ipercinetico converte semplicemente il disturbo in una forma più ipocinetica, dando una falsa impressione di risposta positiva (Pandharipande e Ely, 2017). Secondo Neufeld e collaboratori (2017), non riducono la durata o la gravità del Delirium e nemmeno la mortalità. Ovviamente ci sono casi in cui la sedazione si rende necessaria, come quando i sintomi del paziente inficiano la possibilità di ricevere un trattamento o mettano in pericolo sé stessi o chi se

ne prende cura. In queste situazioni, è importante che i clinici si concentrino sull'obiettivo di ottenere il massimo beneficio con dosi minime al fine di evitare effetti collaterali.

Lo standard attuale del trattamento farmacologico è l'uso di antipsicotici. In particolare, l'Aloperidolo, sembra distinguersi per una buona efficacia, un'azione rapida e una bassa probabilità di causare sedazione (American Psychiatric Association, 2006); nonostante queste evidenze, i risultati d'efficacia di recenti studi sono tutt'altro che univoci (Page et al., 2013) (Andersen-Ranberg et al., 2022). Altri antipsicotici utilizzati sono il Risperidone, la Olanzapina e la Quetiapina, ognuno dei quali presenta pro e contro; ad esempio, la Quetiapina è il farmaco che causa la maggiore sedazione ma ha il minor numero di effetti extrapiramidali (Marcantonio, 2018).

La classe delle benzodiazepine non è dunque indicata per il trattamento di Delirium, perché possono risultare esse stesse un fattore precipitante. La loro attività è solo sedativa e non modifica il corso della confusione mentale. L'unica eccezione riguarda le sindromi da astinenza da alcol e da farmaci sedativi-ipnotici (Baillargeon et al., 2019).

In generale, i clinici devono essere in grado di scegliere la terapia farmacologica più adatta attuando un'attenta analisi dei *cluster* di comorbidità, cercando di esaltare i benefici e minimizzando i costi in termini di effetti collaterali (Lauretani et al., 2020).

2.3 La strada verso una valutazione preventiva: quali indici precoci?

Per contrastare il Delirium, oltre agli strumenti di screening di cui si è discusso, si dovrebbero sviluppare test di tipo quantitativo in grado di evidenziare il prima possibile i segni di una eventuale progressione del disturbo. Questo perché le diagnosi basate su scale osservative, e quindi su giudizi clinici soggettivi, rischiano in primo luogo di non essere sufficientemente sensibili se non operate da personale specialistico (Kean e Ryan, 2008), e in secondo luogo di essere tardive. La domanda a questo punto è: quali possono essere degli indici precoci affidabili?

Come detto in precedenza, non ci sono al momento esami di laboratorio o di neuroimmagine in grado di svolgere un ruolo diagnostico. È emerso però che alcuni valori ematochimici in alcune circostanze particolari possano essere dei fattori di rischio

indipendenti di Delirium. Ad esempio, secondo Kazmierski e collaboratori (2013) concentrazioni plasmatiche di cortisolo preoperatorio elevate sono associate al Delirium dopo l'intervento di bypass aortocoronarico. Inoltre, i biomarcatori dell'infiammazione sistemica e quelli associati all'attivazione degli astrociti mostrano una correlazione con una durata più prolungata e una maggiore gravità del Delirium (Khan et al., 2020). La potenziale utilità di questi marker per l'identificazione dei pazienti a rischio, nonché delle complicazioni correlate al Delirium durante il ricovero, richiede ulteriori approfondimenti.

La fase prodromica del Delirium spesso sembra essere contraddistinta da inquietudine, ansia, irritabilità e disturbi del sonno, che hanno uno sviluppo variabile nel tempo, da ore a giorni (Maldonado, 2017). Tuttavia, queste sono caratteristiche comportamentali qualitative che difficilmente possono essere misurate con un test. Un aspetto su cui invece ci si potrebbe concentrare, e dove gli studi sono ancora esigui, sono i disturbi attentivi che caratterizzano il Delirium. Infatti, pur essendo un aspetto centrale di questo disturbo, la ricerca non ha approfondito la valutazione dell'attenzione né in termini diagnostici, e nemmeno in ottica preventiva (Bhat e Rockwood 2007). Quando valutati però, i disturbi attentivi sono risultati essere un affidabile *marker* di Delirium, specialmente quando emersi in compiti di attenzione sostenuta (Tieges et al., 2014). Inoltre, è stato mostrato come la capacità di mantenere l'attenzione nei pazienti con demenza lieve sia conservata (Perry et al., 2000). Questo significa che alcuni test attentivi potrebbero essere utili anche per distinguere il Delirium da fasi iniziali di demenza. Lo studio di Brown e collaboratori (2010) è probabilmente la migliore prova del potenziale diagnostico della valutazione della vigilanza: attraverso l'uso di test neuropsicologici computerizzati, gli autori sono stati in grado di discriminare significativamente gruppi di pazienti con Delirium da gruppi di controlli sani e con demenza.

2.4 Il progetto

Il presente studio pilota è solo un piccolo tassello di un più ampio progetto di prevenzione del Delirium (figura 3). Si rende pertanto necessaria una breve contestualizzazione.

Innanzitutto, è fondamentale comprendere da dove nasce la necessità di un progetto con queste finalità. Si è visto come il Delirium sia un disturbo dalle conseguenze a lungo termine che vanno ben oltre la sola manifestazione fenotipica. Infatti, la prognosi dei pazienti risulta notevolmente peggiorata sia in termini di mortalità, che di sviluppo di altre condizioni mediche, prima fra tutte la demenza (Sepulveda et al., 2016). Anche i risvolti economico-sociali sono ingenti, tanto da sollecitare riflessioni di politica sanitaria da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che lo ha inserito nell'agenda di sicurezza del paziente (Inouye et al., 2014). Malgrado ciò, la gestione del Delirium in ambiente ospedaliero spesso rimane concentrata sulla cura piuttosto che sulla prevenzione. Tuttavia, la cura è affidata a terapie farmacologiche mirate al controllo dei sintomi, e non alla risoluzione dei fattori di rischio. Come se non bastasse, l'attenzione in un reparto ospedaliero si concentra maggiormente sulle manifestazioni ipercinetiche del Delirium, misconoscendo le varianti ipocinetiche responsabili delle conseguenze peggiori. Il Delirium è però una sindrome in cui i fattori di rischio sono numerosi e svolgono un ruolo cruciale nello sviluppo del disturbo. Questo porta con sé due conseguenze: primo, più di altri risulta essere un disturbo scongiurabile (fino a un terzo dei casi secondo Inouye e collaboratori, 1999); secondo, è legato fortemente al concetto di prevenzione (Marcantonio, 2017).

Dunque, è chiaro perché questo progetto di ricerca, nato con l'obiettivo di sviluppare nuove conoscenze utili al contrasto del Delirium, ponga la sua attenzione alla prevenzione. Questo obiettivo passa da due tappe fondamentali: valutazione precoce dei primi segni subclinici e trattamenti non farmacologici proposti in fase pre-sindromica.

Allo stato attuale e come già evidenziato nei paragrafi precedenti, il metodo più rapido per arrivare alla diagnosi di Delirium in ambito ospedaliero sono gli screening basati su scale di tipo osservativo. Questo significa che per quanto la somministrazione possa essere breve e semplice, il disturbo viene rilevato esclusivamente nel momento in cui i sintomi più caratteristici sono già emersi. Non esistono infatti strumenti sufficientemente sensibili da poter individuare un imminente episodio di Delirium già da una fase prodromica, che potrebbe essere caratterizzata da lievi alterazioni dello stato di vigilanza (Brown et al., 2010).

Per quanto riguarda il trattamento, lo scenario è più variabile. Dal momento che un'impostazione farmacologica non ha fornito risultati soddisfacenti, soprattutto in ottica

preventiva, attualmente la maggior parte degli studi si concentra sulla gestione non farmacologica dei moltissimi fattori di rischio. I risultati ottenuti fino ad ora sono promettenti ma non ancora univoci.

Lo studio presentato si concentra principalmente sulla valutazione precoce di questo disturbo, nel tentativo di individuare uno strumento adatto ad effettuare osservazioni che forniscano una misura quantitativa, e non solo qualitativa dello stato di vigilanza del paziente. Come si è visto, infatti, gli studi che hanno indagato le qualità diagnostiche dei compiti di attenzione sostenuta hanno rilevato una buona capacità di discriminare i pazienti con Delirium dai controlli (Tieges et al., 2014). Per questo motivo, lo strumento scelto nel presente studio è stato il *Continuous Performance Test* (CPT), un compito cognitivo in versione computerizzata che sottende la vigilanza. Questo tentativo rappresenta solo il primo tassello di quello che, si spera, diventerà un mosaico sempre più ampio di progetti volti alla valutazione ed alla prevenzione del Delirium.

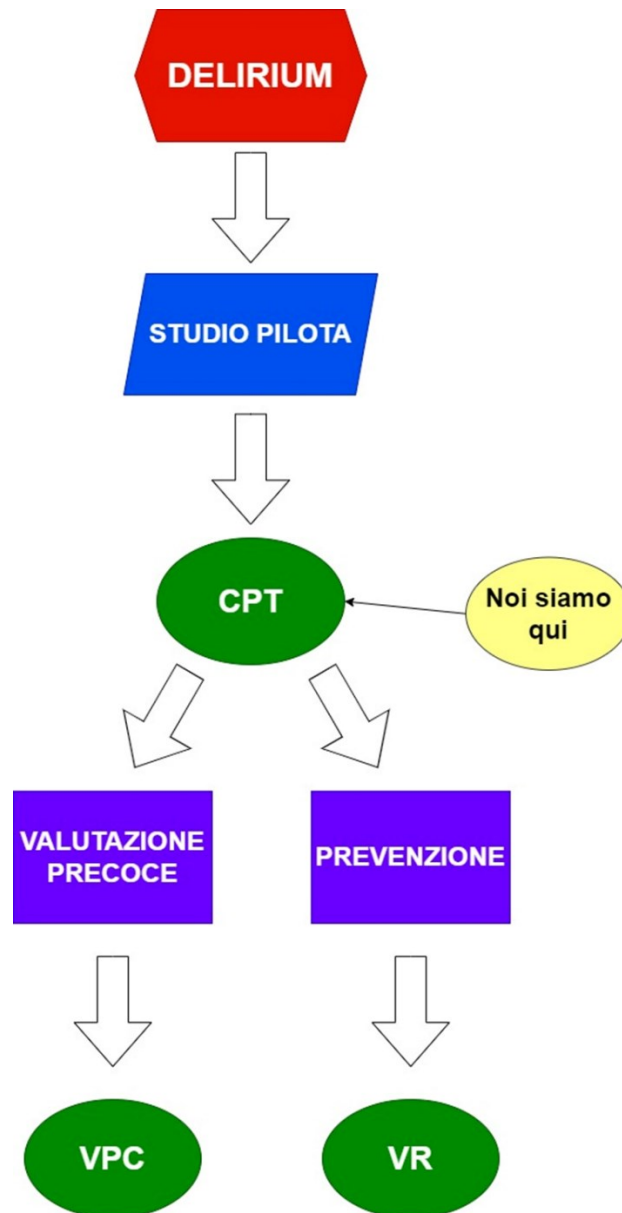


Figura 3: *Illustrazione progetto: dal presente studio, nascono prospettive future sia per quanto riguarda la valutazione, che il trattamento preventivo. Nello specifico il progetto prevederà valutazioni precoci tramite Visual Paired Comparison (VPC) task e stimolazioni preventive attraverso realtà aumentata (VR).*

3. MATERIALI E METODI

3.1 Partecipanti

I partecipanti della presente ricerca sono stati reclutati tra i pazienti ricoverati presso l'U.O.C. Geriatria e U.O.C. Geriatria OSA (Ospedale Sant'Antonio), Dipartimento di Medicina (DIMED), Azienda Ospedale - Università Padova. La selezione del campione è avvenuta facendo riferimento ai criteri di inclusione riportati in Tabella 1. Inoltre, il reclutamento di ogni paziente veniva di volta in volta discusso con il medico di riferimento cui il paziente era affidato al momento del ricovero, in modo da valutare al meglio tutti i fattori di rischio, come la presenza di malattie infettive non considerate dai criteri di esclusione (tabella 4).

CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE
<ul style="list-style-type: none">• Età maggiore di 65 anni;• Madre lingua italiana;	<ul style="list-style-type: none">• Presenza di deficit cognitivi o sensoriali tali da impedire la somministrazione del compito;• Positività al COVID-19;• Diagnosi di delirium al momento del ricovero;

Tabella 4: Criteri di inclusione ed esclusione del campione.

Il campione iniziale era composto da 22 individui, 12 maschi e 10 femmine con età media di 84.95 anni ($DS = 5.58$ anni); scolarità media di 8.94 anni ($DS = 4.02$) e ricoverati per un periodo medio di 7.05 giorni ($DS = 4,16$). Alcuni di questi pazienti, tuttavia, sono stati esclusi dalle analisi a causa di dati insufficienti (figura 4). Difatti, alcuni pazienti presentavano un solo giorno di misurazione per via del loro breve ricovero; altri pazienti avevano, invece, grosse quantità di dati mancanti che rischiavano di inficiare la validità

dell'analisi statistica. Il motivo sottostante a questa mancanza di dati è strettamente legato alla routine dei pazienti in reparto, i quali devono spesso sottoporsi ad esami strumentali o cure, assentandosi per lunghi periodi di tempo. Inoltre, molti pazienti nel corso del ricovero manifestavano forti dolori, che ne inficiavano la capacità di sottoporsi al compito. Il campione finale preso in considerazione per le analisi statistiche è dunque composto da 13 individui.

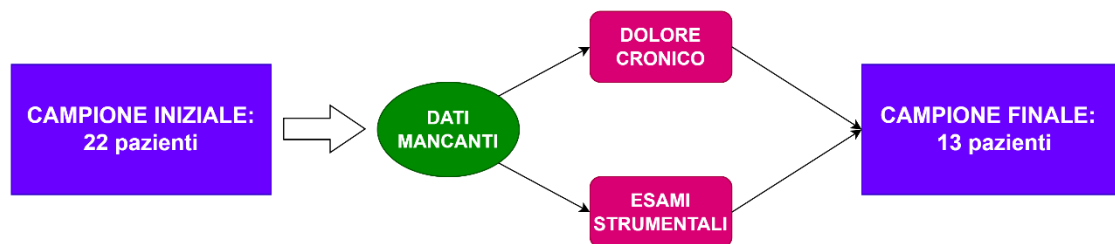


Figura 4: Perché si è passati da 22 a 13 pazienti.

3.2 Strumenti

L'obiettivo principale del presente studio è stato quello di valutare lo stato di vigilanza dei pazienti confrontandolo con la presenza/assenza di Delirium. Inoltre, si è tenuto conto dello stato cognitivo dei pazienti e della loro riserva cognitiva.

Il materiale utilizzato per la raccolta dei dati verrà brevemente descritto di seguito:

- Continuous Performance Test (CPT; Rosvold et al., 1956): test in versione computerizzata per la valutazione dello stato di vigilanza eseguito da computer portatile, utilizzando un mouse per registrare le risposte. Consiste nel rispondere ad uno stimolo target a bassa frequenza ogni qualvolta viene presentato all'interno di una sequenza di stimoli. A tale scopo, si sono appositamente sviluppate (software open-source Opensesame) quattro versioni computerizzate parallele riportate in figura cinque. Gli stimoli target presentati in ordine casuale sono cinque su un totale di 45. Ogni somministrazione è formata da quattro sequenze della stessa versione del test per una durata media di cinque minuti, e fornisce dati

relativi ai tempi di reazione (TR), all'accuratezza (percentuale di risposte corrette) all'accuratezza relativa (numero di risposte corrette sul numero di tentativi effettuati);



Figura 5: Esempi degli stimoli delle quattro versioni parallele di CPT (figure, lettere, numeri, simboli).

- 4AT (Bellelli et al., 2014): scala osservativa per la diagnosi del Delirium. È composta da quattro sezioni: vigilanza, test mentali brevi, attenzione, cambiamento acuto e decorso fluttuante (durata media due minuti);
- *Short Portable Mental Status Questionnaire* (SPMSQ; Pfeiffer, 1975): strumento utilizzato dall'equipe ospedaliera durante l'ingresso in reparto per la valutazione dello stato cognitivo globale. I punteggi vanno da 0 (punteggio minimo) a 10 (punteggio massimo) e forniscono un'idea generale del livello di decadimento cognitivo del paziente al momento del ricovero: un punteggio basso indica assenza di decadimento cognitivo, mentre un punteggio alto indica una compromissione cognitiva via via maggiore;
- Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq; Nucci et al., 2012): strumento utile al fine di ottenere l'indice di riserva cognitiva, raccogliendo, anche con l'aiuto dei familiari, informazioni relative a tutto l'arco di vita. Fornisce tre punteggi parziali riferiti a tre aspetti della vita della persona (CRI-Educazione, CRI-Lavoro, CRI-Tempo libero) e un punteggio totale (CRI-Totale, dato dalla media dei tre punteggi parziali);
- Prima di qualsiasi somministrazione è stato sottoposto a tutti i partecipanti un modulo per il consenso informato, riportante informazioni sulla ricerca e sulla privacy.

3.2.1 Materiale supplementare

In questo paragrafo aggiuntivo verrà spiegato nel dettaglio il funzionamento del CPT, approfondendo la sua implementazione sul programma *opensource* OpenSesame (Mathôt et al., 2012). Al fine di ottenere le variabili di interesse, quali l'accuratezza, l'accuratezza relativa ed i tempi di reazione, è stato necessario implementare la struttura di base del CPT con delle stringhe di codice in linguaggio *Python* (Rossum e Drake, 2009).

La struttura di base del CPT è la seguente:

- 1) Schermata di istruzioni relative al compito da eseguire;
- 2) Schermata che segnala l'inizio della prova;
- 3) Maschera (quadrato grigio) della durata di 900ms;
- 4) Stimolo della durata di 250ms;
- 5) Maschera (quadrato grigio) della durata di 900ms;
- 6) Schermata di fine prova.

La durata della maschera e degli stimoli sono stati acquisiti dal lavoro di Rosvold e colleghi (1956). I punti dal 3 al 5 rappresentano quello che viene definito un *loop*, che si ripete un numero finito di volte. In ogni *loop* la sequenza randomizzata dei nove stimoli (e.g. i numeri da 1 a 9) viene presentata cinque volte, per un totale di 45 presentazioni per ogni *loop*, di cui solo cinque sono stimoli *target*. Per ogni momento della giornata avveniva una somministrazione composta da quattro *loop*.

Come anticipato, per registrare le variabili di interesse il programma è stato implementato con dei piccoli *scripts* in codice Python che verranno spiegati di seguito. Per prima cosa, all'avvio del programma vengono create le variabili che si intendono registrare (Script 1), ovvero l'accuratezza relativa in percentuale (`perc_rel_1`), la media dei TR (`average_rt_1`), il numero di tentativi (`tot_tentativi_1`), il numero di omissioni (`tot_omissioni_1`), il numero di risposte corrette (`tot_correct_resp_1`) e infine la sommatoria di tutti i TR, necessaria per calcolarne la media (`tot_response_time_1`).

```

1 var.perc_rel_1 = 0
2 var.average_rt_1 = 0
3 var.tot_tentativi_1 = 0
4 var.tot_omissioni_1 = 0
5 var.tot_correct_resp_1 = 0
6 var.tot_response_time_1 = 0

```

Script 1: Creazione delle variabili di interesse

Successivamente, sono stati inseriti due *scripts* diversi all'interno del *loop*, che lavoravano ad ogni iterazione del *loop*. Il primo *script* (Script 2) serve a raccogliere i TR aggiornando la variabile `tot_response_time_1` ad ogni iterazione, mentre il secondo *script* (Script 3) serve ad aggiornare il conteggio dei tentativi, delle omissioni e delle risposte corrette ad ogni iterazione del *loop*.

```

if var.get('response_time') >= 900:
    var.set('response_time', 0)
if var.get('response_time') < 900:
    var.get('response_time') == var.get('response_time')
    var.tot_response_time_1 += var.response_time

```

Script 2: La variabile `'response_time'` viene di volta in volta sommata e immagazzinata nella variabile `'tot_response_time_1'`. Se la risposta ha una latenza maggiore 900ms non viene registrata.

```

if var.get('response') == 1:
    var.tot_tentativi_1 += 1
if var.get('response') == var.get('correct_resp'):
    var.tot_correct_resp_1 += 1
if var.get('response') != 1 and var.get('stimulus') == 3:
    var.tot_omissioni_1 += 1

```

Script 3: La variabile `'response'` rappresenta il click del mouse, per cui se si verifica questa condizione si aggiorna la variabile tentativi. Se la variabile `'response'` si verifica in presenza dello stimolo target, viene aggiornata la variabile delle risposte corrette. Se non viene premuto niente in presenza dello stimolo target, viene aggiornata la variabile delle omissioni.

Infine, al di fuori del loop, è stato inserito uno *script* per calcolare le variabili di accuratezza relativa e media dei TR (Script 4). Il valore dell'accuratezza relativa è dato dal numero di risposte corrette sul numero dei tentativi per 100. La media dei TR, invece, viene calcolata dividendo la sommatoria dei TR per il numero dei tentativi effettuati.

```
var.perc_rel_1 = (var.tot_correct_resp_1 / var.tot_tentativi_1) * 100
print(var.perc_rel_1)

var.average_rt_1 = var.tot_response_time_1/var.tot_tentativi_1
print(var.average_rt_1)
```

Script 2: Calcolo delle variabili di accuratezza relativa e media dei TR.

Al termine di ognuna delle quattro sequenze le variabili vengono azzerate e vengono create delle nuove variabili per la sequenza successiva.

3.3 Disegno sperimentale e procedura

Il disegno sperimentale prevede la somministrazione di CPT e 4AT in quattro momenti diversi della giornata (prima mattina, pranzo, pomeriggio, sera), ogni due giorni, per tutta la durata del ricovero. Questo disegno permette quindi un'analisi longitudinale puntuale dello stato di vigilanza, confrontato costantemente con la presenza di episodi di Delirium. È stato scelto di somministrare in modo casuale non solo le quattro versioni parallele del CPT nei quattro momenti della giornata, ma anche l'ordine di somministrazione di CPT e 4AT. Inoltre, a partire dal secondo giorno di ricovero, venivano raccolte informazioni circa le esperienze di vita utili al completamento del CRIq anche con l'aiuto dei familiari. È stato infine tenuto conto dei motivi di ricovero e dei farmaci assunti. La raccolta dati è durata in totale quattro mesi.

Un reparto ospedaliero è un ambiente delicato in cui l'organizzazione e la precisione sono caratteristiche fondamentali. Una raccolta dati svolta in quest'ambito deve avere come obiettivo cardine il non disturbare il normale funzionamento della pratica clinica, e per questo motivo necessita di una preventiva organizzazione puntuale delle operazioni.

Di seguito si riporta la giornata tipo in ospedale, illustrata anche in figura 6.

- L'ingresso in reparto avveniva alle 7:50 circa. I primi minuti erano dedicati al confronto con il medico di guardia che forniva indicazioni circa le condizioni mediche dei nuovi ricoveri. Valutati i criteri di esclusione, si procedeva con la conoscenza del paziente. L'ingresso in stanza avveniva tra la colazione e il giro di controllo dei medici, in modo tale da non disturbare il normale funzionamento del reparto. A questo punto veniva presentato lo studio e chiesta l'adesione, sottoponendo il consenso informato. La prima somministrazione del CPT e della 4AT quindi avveniva entro le 9 di mattina.
- Di seguito, con l'aiuto del personale medico, si procedeva con la raccolta delle informazioni sanitarie dei pazienti aderenti al progetto sulla piattaforma Galileo. Inoltre, venivano registrati su database i risultati ottenuti al CPT.
- Dopo il pranzo, quindi circa alle 12:30 si procedeva con la seconda somministrazione del CPT e della scala 4AT. Successivamente, l'operazione veniva eseguita intorno alle 15:30 ed infine verso orario di cena, verso le 18:30 circa. Al termine delle visite dei familiari, circa alle 19:00, si raccoglievano le informazioni utili alla compilazione del CRIq, una tantum.

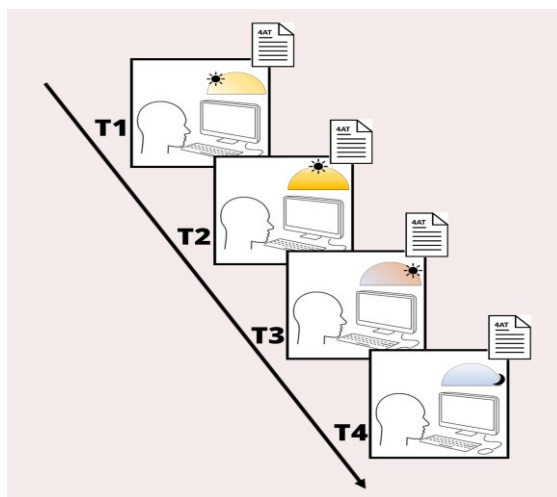


Figura 6: Illustrazione giornata tipo.

4. ANALISI DEI DATI E RISULTATI

4.1 Analisi dei dati

L'analisi è stata adattata al tipo e alla quantità di dati che è stato possibile ottenere in fase di raccolta. L'ambiente ospedaliero ha presentato infatti delle limitazioni a cui, in alcuni casi, non è stato possibile porre rimedio. In primo luogo, ci sono numerosi fattori esterni, come ad esempio esami strumentali o presenza di forte malessere, che rendono i pazienti ricoverati non sempre disponibili alla valutazione. In secondo luogo, avendo i pazienti esigenze di carattere sanitario molto eterogenee tra loro, la durata del ricovero è particolarmente variabile, oscillando tra 5 e 17 giorni ($M=8.69$, $DS=3.73$). Per questi motivi è stato scelto di analizzare solo i dati raccolti nei primi quattro giorni di rilevazione, garantendo così una maggiore completezza e omogeneità. Pur con queste accortezze, la quantità di dati mancanti è rimasta non trascurabile e le dimensioni del campione piuttosto ridotte. Si è deciso quindi di manipolare i dati utilizzando il *software R* attraverso un modello *Gradient Boosting Machine* (GBM), per raggruppare i diversi pazienti in delle traiettorie comuni rispetto alla loro performance. Sono stati quindi calcolati i coefficienti di variazione (CV) dei tempi di reazione (TR) e delle accuratezza di ogni partecipante all'interno di ogni giornata di rilevazione, ed in base alla omogeneità dei CV nei quattro giorni di rilevazione i partecipanti sono stati suddivisi in gruppi.

Sono poi state eseguite le analisi statistiche riportate in seguito, utilizzando il *software Jasp* (*JASP Team, 2023*).

4.1.1 Statistiche descrittive

Per il campione totale sono state calcolate la media (M) e la deviazione standard (DS) di età, scolarità e durata del ricovero.

Per lo *Short Portable Mental Status Questionnaire* (SPMSQ, Pfeiffer 1975)) sono state calcolate la M e la DS . Per l'Indice di Riserva Cognitiva (CRIq, Nucci et al 2012) sono state calcolate la M e la DS non solo del punteggio totale, ma anche di ogni *sub-test* (CRI-Educazione, CRI-Lavoro, CRI-Tempo libero).

I motivi di ricovero (riportati di seguito in tabella 5) sono stati classificati in *clusters* di cui è stata riportata la frequenza. La terapia farmacologica (riportati in tabella 6) presa in considerazione era quella registrata al momento del ricovero. Come per i motivi di ricovero, anche i farmaci sono stati categorizzati in *clusters* di cui è stata riportata la frequenza.

Successivamente sono stati analizzati i gruppi creati tramite il modello GBM. Per ognuno di questi gruppi sono state descritte le traiettorie, e calcolate le *M* e *DS* dell'età, della durata del ricovero, della scolarità, dei punteggi al test SPMSQ e al CRI totale.

4.1.2 Statistiche inferenziali

È stato indagato se i gruppi creati risultassero significativamente differenti in base ad età e scolarità. Nel caso in cui i gruppi da confrontare fossero due, è stato condotto un test *t* di Student a due code per campioni indipendenti. Precedentemente sono stati verificati gli assunti di normalità dei dati tramite il test di Shapiro-Wilk e di omomorfismo delle varianze tramite test di Brown-Forsythe. Per i dati che non hanno rispettato gli assunti (*p*-value < .05), si è scelto di condurre il test non parametrico di Mann-Whitney. Nel caso in cui i gruppi da confrontare fossero più di due si è svolta un'analisi della varianza (ANOVA), assumendo tramite test di Levene che le varianze dei gruppi fossero tra loro omogenee (*p*-value > .05), oppure il test di Kruskal-Wallis se l'assunto non era rispettato.

Successivamente è stato indagato se nei gruppi creati emergessero frequenze significativamente differenti rispetto alle motivazioni di ricovero e ai farmaci assunti. Al fine di verificare ciò, sono stati effettuati dei Test-Chi quadrato (χ^2) per il confronto delle frequenze.

Per tutte le analisi statistiche è stato fissato il valore $\alpha = .05$ come livello di significatività statistica.

4.2 Risultati

4.2.1 Il campione

Il campione finale preso in considerazione per le analisi statistiche è composto da 13 individui [8 maschi e 5 femmine; età media: 86.92 anni ($DS = 4.48$); scolarità media: 8.77 anni ($DS = 3.83$); ricoverati per un periodo medio di 8.69 giorni ($DS = 3.73$)].

Punteggi CRIq

Il punteggio minimo del campione preso in considerazione relativo al CRI totale è di 83, mentre il punteggio massimo è di 123 ($M = 101.85$, $DS = 14.68$). Per quanto riguarda i sotto-punteggi relativi al questionario, il punteggio più basso del CRI-Educazione è 91, mentre il punteggio massimo è di 115 ($M = 103.13$, $DS = 12.72$); il punteggio minimo del CRI-Lavoro è di 68, mentre il punteggio massimo è di 138 ($M = 97.33$, $DS = 18.68$); ed infine, il punteggio minimo del CRI-Tempo libero è di 71, mentre il punteggio massimo è di 130 ($M = 101.53$, $DS = 18.78$).

Punteggi SPMSQ

Il campione preso in considerazione presenta un punteggio minimo allo SPMSQ di 0 ed un punteggio massimo di 4 ($M = 1.77$, $DS = 1.36$).

Motivo di ricovero

Sono emersi otto *clusters* principali di cui si riportano le frequenze in tabella 5: neurologico, cardiovascolare, infettivo, oncologico, ematico, respiratorio, gastro-intestinale e astenia.

MOTIVO RICOVERO	FREQUENZE
Neurologico	1
Cardiovascolare	1
Infettivo	1
Oncologico	1
Ematico	2
Respiratorio	5
Gastro-intestinale	1
Astenia	1

Tabella 5: Frequenze dei motivi di ricovero.

Terapia farmacologica

Sono emersi otto *clusters* principali di cui si riportano le frequenze in tabella 6: antipertensivi, diuretici, antiaritmici, antibiotici, anticoagulanti, gastroprotettori, antidepressivi, ansiolitici.

TERAPIA FARMACOLOGICA	FREQUENZE
Antipertensivi	10
Diuretici	7
Antiaritmici	5
Antibiotici	1
Anticoagulanti	7
Gastroprotettori	8
Antidepressivi	2
Ansiolitici	1

Tabella 6: Frequenze delle terapie farmacologiche.

Sono stati calcolati i coefficienti di variazione (CV) di ogni partecipante all'interno di ogni giornata di rilevazione. In base alla omogeneità dei CV nei quattro giorni di

rilevazione i partecipanti sono stati suddivisi in gruppi, rispettivamente tre per quanto riguarda i tempi di reazione (TR) (figura 7) e due in base all'accuratezza relativa (figura 8). Inoltre, nei TR raccolti all'interno del terzo giorno sono state evidenziate due traiettorie omogenee al variare del momento della giornata (figura 9).

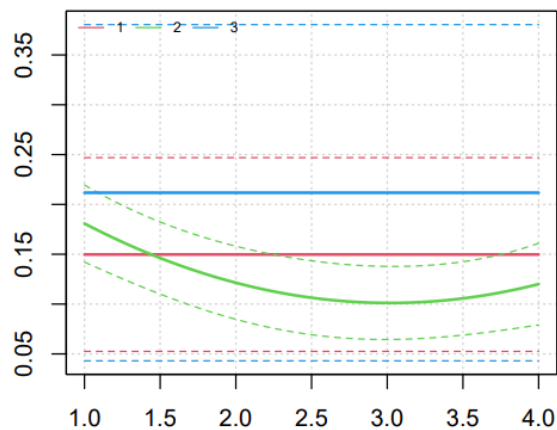


Figura 7: Traiettorie dei CV dei TR create dal modello GBM relativamente ai 4 giorni di rilevazione. Asse X= giorni; asse Y= CV dei TR.

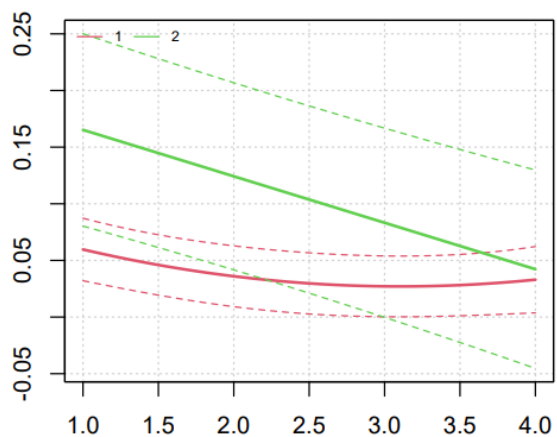


Figura 8: Traiettorie dei CV dell'accuratezza relativa create dal modello GBM relativamente ai 4 giorni di rilevazione. Asse X= giorni; asse Y= CV dell'accuratezza relativa.

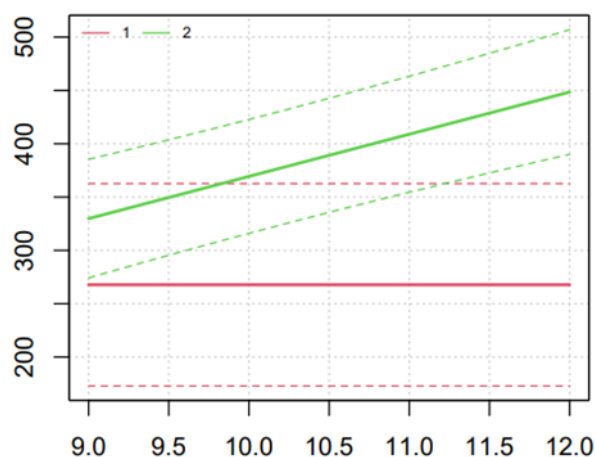


Figura 9: Traiettorie dei TR nel terzo giorno di rilevazione create dal modello GBM. Asse X= momento della giornata; asse Y=TR (ms).

4.2.2 Gruppi divisi per coefficiente di variazione (CV) dei tempi di reazione (TR)

Del primo raggruppamento fanno parte due pazienti con età di 82 e 84 anni ($M = 83$, $DS = 1.41$) e una scolarità di 13 anni. La durata del ricovero finale è di 5 e 8 giorni (tabella 7). Il loro CV risulta il più basso al primo giorno, e nel corso dei quattro giorni rimane stabile.

	Durata ricovero	Età	Scolarità	SPSMQ	CRI totale
Numerosità	2	2	2	2	2
Media	6.500	83.000	13.000	2.000	114.500
Dev. standard	2.121	1.414	0.000	0.000	10.607
Minimo	5.000	82.000	13.000	2.000	107.000
Massimo	8.000	84.000	13.000	2.000	122.000

Tabella 7: Statistiche descrittive del gruppo 1 CV dei TR.

Il secondo gruppo è composto da tre individui (età: $M = 87$, $DS = 3.6$) con una scolarità che varia tra 5 e 13 anni ($M = 7.67$, $DS = 4.62$), e la durata del ricovero compresa tra 10 e 15 giorni ($M = 11.67$, $DS = 2,88$) (tabella 8). L'andamento del CV dei TR traccia una traiettoria curvilinea: che alta, si abbassa il secondo e il terzo giorno per poi rialzarsi il quarto.

	Durata ricovero	Età	Scolarità	SPSMQ	CRI totale
Numerosità	3	3	3	3	3
Media	11.667	87.000	7.667	2.667	96.333
Dev. standard	2.887	3.606	4.619	1.155	15.948
Minimo	10.000	83.000	5.000	2.000	83.000
Massimo	15.000	90.000	13.000	4.000	114.000

Tabella 8: *Statistiche descrittive del gruppo 2 CV dei TR.*

Il terzo raggruppamento, composto da otto pazienti, contiene età da 80 a 96 ($M = 87.88$, $DS = 5$), scolarità tra 5 e 13 anni ($M = 8.13$, $DS = 3.6$), e comprende la durata massima di un ricovero, ovvero 17 giorni ($M = 8.13$, $DS = 3.91$) (tabella 9). Il CV dei TR è il più alto e rimane stabile nel corso dei quattro giorni.

	Durata ricovero	Età	Scolarità	SPSMQ	CRI totale
Numerosità	8	8	8	8	8
Media	8.125	87.875	8.125	1.375	100.750
Dev. standard	3.907	4.998	3.603	1.506	14.859
Minimo	5.000	80.000	5.000	0.000	86.000
Massimo	17.000	96.000	13.000	4.000	123.000

Tabella 9: *Statistiche descrittive del gruppo 3 CV dei TR.*

Le età dei pazienti dei tre gruppi sono state confrontate tramite analisi della varianza (ANOVA) non risultando significativamente differenti [$F(2, 10) = 0.94$, $p = .42$]. Lo stesso vale per la scolarità ($H = 2.96$, $df = 2$, $p = .23$), confrontata tramite test di Kruskal-Wallis perché risultata non rispettare l'assunto di omogeneità delle varianze misurato tramite test di Levene ($p\text{-value} < .05$).

Il motivo di ricovero più frequente è il “respiratorio” (5), seguito da “ematico” (2); seguono poi tutti gli altri con un solo paziente ciascuno. Il motivo di ricovero “respiratorio” si concentra maggiormente nel terzo gruppo (tabella 10).

Motivo ricovero	Gruppo CV ACCrel			Totale
	1	2	3	
Neurologico	0	0	1	1
Cardiovascolare	0	1	0	1
Infettivo	0	1	0	1
Oncologico	0	0	1	1
Ematico	1	0	1	2
Respiratorio	0	1	4	5
Gastrointestinale	1	0	0	1
Astenia	0	0	1	1
Totale	2	3	8	13

Tabella 10: Tabella di contingenza dei motivi di ricovero e dei gruppi divisi per il CV dei TR.

Il test-chi quadrato non ha rilevato differenze significative nella frequenza dei motivi di ricovero tra i tre gruppi [$\chi^2(14, N = 13) = 17.17, p = .25$].

La distribuzione dei farmaci all'interno dei tre gruppi è riassunta nella tabella di contingenza riportata di seguito (tabella 11).

Farmaci	Gruppo			Totale
	1	2	3	
Antipertensivi	2	2	6	10
Ansiolitici	0	1	0	1
Anticoagulanti	1	1	5	7
Gastroprotettori	1	2	5	8
Antidepressivi	1	0	1	2
Antibiotici	0	1	0	1
Diuretici	2	1	4	7
Antiaritmici	1	1	3	5

Tabella 11: Riassunto delle frequenze dei farmaci assunti divise per gruppi.

In base a queste frequenze, sono stati effettuati test Chi-quadrato per verificare la presenza di differenze significative tra i tre gruppi circa l'assunzione di antipertensivi [$\chi^2(2, N = 13) = 0,79, p = .67$], ansiolitici [$\chi^2(2, N = 13) = 3.61, p = .16$], anticoagulanti [$\chi^2(2, N = 13) = 0,76, p = .68$], gastroprotettori [$\chi^2(2, N = 13) = 0,15, p = .93$], antidepressivi [$\chi^2(2, N = 13) = 2.44, p = .29$], antibiotici [$\chi^2(2, N = 13) = 3.61, p = .16$], diuretici [$\chi^2(2, N = 13) = 2.27, p = .32$], antiaritmici [$\chi^2(2, N = 13) = 0.15, p = .93$]. Nessuno è risultato statisticamente significativo.

4.2.3 Gruppi divisi per coefficiente di variazione (CV) dell'accuratezza relativa

Il primo gruppo è composto da sette pazienti (età: $M = 87.57, DS = 5.68$) con una scolarità che varia tra 5 e 13 anni ($M = 8.571, DS = 3.65$), e la durata del ricovero compresa tra 5 e 17 giorni ($M = 9.29, DS = 4,89$) (tabella 12). L'andamento del CV dell'accuratezza relativa traccia una traiettoria curvilinea, che scende in corrispondenza del secondo giorno per poi rimanere circa stabile.

	Durata ricovero	Età	Scolarità	SPSMQ	CR totale
Numerosità	7	7	7	7	7
Media	9.286	87.571	8.571	1.857	100.571
Dev. standard	4.889	5.682	3.645	1.345	16.950
Minimo	5.000	80.000	5.000	0.000	83.000
Massimo	17.000	96.000	13.000	4.000	123.000

Tabella 12: Statistiche descrittive del gruppo 1 CV dell'accuratezza relativa.

Il secondo raggruppamento, composto da sei pazienti, contiene età da 82 a 90 ($M = 86.17, DS = 2.86$) e scolarità tra 5 e 13 anni ($M = 9, DS = 4.38$), mentre la durata di un ricovero passa da 5 a 10 giorni ($M = 8, DS = 1.9$) (tabella 13). Il CV dell'accuratezza relativa è alto al primo giorno, e scende costantemente nei giorni successivi.

	Durata ricovero	Età	Scolarità	SPSMQ	CRI totale
Numerosità	6	6	6	6	6
Media	8.000	86.167	9.000	1.667	103.333
Dev. standard	1.897	2.858	4.382	1.506	12.956
Minimo	5.000	82.000	5.000	0.000	92.000
Massimo	10.000	90.000	13.000	4.000	122.000

Tabella 13: *Statistiche descrittive del gruppo 2 CV dell'accuratezza relativa.*

L'età [$t(11) = 0.55, p = .59$] e la scolarità [$t(11) = -0.19, p = .85$] dei due gruppi sono state confrontate tramite T-test non risultando significativamente diverse.

Il motivo di ricovero “respiratorio” si distribuisce quasi equamente nei due gruppi. Tutte le altre condizioni mediche sono presenti una o zero volte in entrambi i gruppi (tabella 14).

Motivo ricovero	Gruppo CV ACCrel		Totale
	1	2	
Neurologico	1	0	1
Cardiovascolare	1	0	1
Infettivo	0	1	1
Oncologico	0	1	1
Ematico	1	1	2
Respiratorio	3	2	5
Gastrointestinale	1	0	1
Astenia	0	1	1
Totale	7	6	13

Tabella 14: *Tabella di contingenza dei motivi di ricovero e dei gruppi divisi per il CV dell'accuratezza relativa.*

Il test-chi quadrato non ha rilevato differenze significative tra i due gruppi circa le frequenze delle motivazioni che hanno portato al ricovero [$\chi^2(7, N = 13) = 6.16, p = .52$].

La distribuzione dei farmaci nei i due gruppi è riassunta nella tabella di contingenza riportata di seguito (tabella 15):

Farmaci	Gruppo		Totale
	1	2	
Antipertensivi	6	4	10
Ansiolitici	1	0	1
Anticoagulanti	4	3	7
Gastroprotettori	4	4	8
Antidepressivi	2	0	2
Antibiotici	0	1	1
Diuretici	4	3	7
Antiaritmici	3	2	5

Tabella 15: Riassunto delle frequenze dei farmaci assunti divise per gruppi.

Sono stati poi effettuati test Chi-quadrato per verificare la presenza di differenze significative tra i due gruppi circa l'assunzione di antipertensivi [$\chi^2(1, N = 13) = 0.66, p = .41$], ansiolitici [$\chi^2(1, N = 13) = 0.93, p = .34$], anticoagulanti [$\chi^2(1, N = 13) = 0.06, p = .80$], gastroprotettori [$\chi^2(1, N = 13) = 0.12, p = .73$], antidepressivi [$\chi^2(1, N = 13) = 2.03, p = .16$], antibiotici [$\chi^2(1, N = 13) = 1.26, p = .26$], diuretici [$\chi^2(1, N = 13) = 0.66, p = .80$], antiaritmici [$\chi^2(1, N = 13) = 0.12, p = .73$]. Nessuno è risultato statisticamente significativo.

4.2.4 Gruppi divisi per tempi di reazione (TR) del terzo giorno

In questo caso la numerosità del campione è di 12 individui dal momento che un paziente non è stato valutato il terzo giorno.

Del primo raggruppamento fanno parte sette pazienti con età comprese tra 82 e 96 anni ($M = 87.71, DS = 5.28$) e la scolarità fra 5 e 13 anni ($M = 8, DS = 3.87$). La durata del ricovero finale varia da 6 a 17 giorni ($M = 10.14, DS = 4.2$) (tabella 16). La traiettoria dei TR è bassa e stabile durante tutta la giornata.

	Durata ricovero	Età	Scolarità	SPSMQ	CRI totale
Numerosità	7	7	7	7	7
Media	10.143	87.714	8.000	2.286	99.429
Dev. standard	4.220	5.282	3.873	1.496	13.794
Minimo	6.000	82.000	5.000	0.000	83.000
Massimo	17.000	96.000	13.000	4.000	123.000

Tabella 16: *Statistiche descrittive del gruppo 1 TR del terzo giorno.*

Il secondo gruppo è composto da cinque individui (età: $M = 86$, $DS = 4$) con una scolarità che varia tra 5 e 13 anni ($M = 9$, $DS = 4$), e la durata del ricovero compresa tra 5 e 10 giorni ($M = 7.4$, $DS = 2.41$) (tabella 17). L'andamento dei TR traccia una traiettoria rettilinea crescente.

	Durata ricovero	Età	Scolarità	SPSMQ	CRI totale
Numerosità	5	5	5	5	5
Media	7.400	86.000	9.000	1.400	101.200
Dev. standard	2.408	4.000	4.000	0.894	15.786
Minimo	5.000	80.000	5.000	0.000	86.000
Massimo	10.000	90.000	13.000	2.000	122.000

Tabella 17: *Statistiche descrittive del gruppo 2 TR del terzo giorno.*

L'età [$t(10) = 0.61$, $p = 0.56$] dei pazienti dei due gruppi sono state confrontate tramite T-test non risultando significativamente diverse. Per quanto riguarda la scolarità invece, siccome l'assunto di normalità misurato tramite test di Shapiro-Wilk non è stato rispettato ($p\ value < 0.05$), è stato condotto un test di Mann-Witney, risultato non significativo ($W = 15.00$, $p = 0.72$).

Il motivo di ricovero "respiratorio" si distribuisce quasi equamente nei due gruppi. Tutte le altre condizioni mediche sono presenti una o zero volte in entrambi i gruppi (tabella 18).

Motivo ricovero	Gruppo TR 3° giorno		Totale
	1	2	
Neurologico	1	0	1
Cardiovascolare	1	0	1
Infettivo	0	1	1
Ematico	1	1	2
Respiratorio	3	2	5
Gastrointestinale	0	1	1
Astenia	1	0	1
Totale	7	5	12

Tabella 18: tabella di contingenza dei motivi di ricovero e dei gruppi divisi per i TR del terzo giorno.

Il test-chi quadrato effettuato non ha rilevato differenze significative tra i due gruppi riguardo alle frequenze dei motivi di ricovero [$\chi^2(6, N = 12) = 5.006, p = .54$].

La distribuzione dei farmaci nei due gruppi è riassunta nella tabella di contingenza riportata di seguito (tabella 19):

Farmaci	Gruppo		Totale
	1	2	
Antipertensivi	6	3	9
Ansiolitici	1	0	1
Anticoagulanti	4	3	7
Gastroprotettori	5	3	8
Antidepressivi	1	1	2
Antibiotici	0	1	1
Diuretici	4	3	7
Antiaritmici	3	1	4

Tabella 19: Riassunto delle frequenze dei farmaci assunti divise per gruppi

Infine sono stati eseguiti test Chi-quadrato per valutare la presenza di differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'assunzione di antipertensivi [$\chi^2(1, N$

= 12) = 1.03, $p = .31$], ansiolitici [$\chi^2(1, N = 12) = 0.78, p = .38$], anticoagulanti [$\chi^2(1, N = 12) = 0.01, p = .92$], gastroprotettori [$\chi^2(1, N = 12) = 0.17, p = .68$], antidepressivi [$\chi^2(1, N = 12) = 0.07, p = .79$], antibiotici [$\chi^2(1, N = 12) = 1.53, p = .22$], diuretici [$\chi^2(1, N = 12) = 0.01, p = .92$], antiaritmici [$\chi^2(1, N = 12) = 0.69, p = .41$]. Nessuno è risultato statisticamente significativo.

5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

5.1 Discussione

Come già detto in precedenza, la prevenzione del Delirium richiede l'impiego di una tempestiva valutazione dei primi segnali subclinici. In letteratura è emerso che questa fase pre-clinica potrebbe essere caratterizzata da alterazioni nello stato di vigilanza (Brown et al., 2010). Per questo motivo, l'obiettivo di questo studio pilota è stato quello di valutare l'andamento della vigilanza come indice precoce di Delirium in pazienti anziani ospedalizzati, utilizzando il *Continuous Performance test* (CPT). Avere uno strumento di misurazione oggettivo e rapido come il CPT sarebbe infatti molto utile in ambiente ospedaliero. I dati ottenuti riguardanti le prestazioni di attenzione sostenuta sono stati poi confrontati con l'età, la scolarità e le condizioni mediche raccolte in reparto, ovvero i motivi che hanno portato al ricovero e la tipologia di farmaci assunta. L'idea è che lo stato di vigilanza potrebbe essere influenzato dalle concomitanti condizioni mediche, e quindi si è pensato che tenendone conto si sarebbero potuti identificare i pazienti più fragili. È infatti riportato in numerosi articoli che alcune specifiche condizioni mediche, come ad esempio ictus e infezioni (Mattison et al., 2020; Iglseider et al., 2022), così come alcune classi farmacologiche, come le benzodiazepine (Mistraletti et al., 2008) e altri sedativi (Pandharipande e Ely, 2017), siano dei fattori precipitanti al Delirium.

Sono stati analizzati globalmente gli andamenti dei tempi di reazione (TR) al CPT per ogni individuo nelle misurazioni dei quattro momenti della giornata e, attraverso un modello *Gradient Boosting Machine* (GBM), sono state evidenziate due traiettorie differenti (corrispondenti a due gruppi) nel terzo giorno (vedi figura 9). L'andamento dei TR del primo gruppo (comprendente sette pazienti) è risultato stabile durante tutta la giornata. La traiettoria dei TR del secondo gruppo (comprendente cinque pazienti), invece, traccia un andamento rettilineo a costante crescita durante l'intero periodo rilevato. Questo suggerisce che i cinque componenti del secondo gruppo potrebbero condividere alcune caratteristiche che li rende progressivamente più lenti nel corso della giornata. Per esempio, alcune patologie infettive tendono ad incrementare i propri effetti

negativi, come gli stati febbrili, proprio nelle ore serali. Inoltre, da un confronto tra i due gruppi, emerge come i TR del primo gruppo siano globalmente più rapidi. Le analisi effettuate, però, non hanno evidenziato delle differenze significative tra i due gruppi quando confrontati per età [$t(10) = 0.61, p = 0.56$] e scolarità ($W = 15.00, p = 0.72$). Lo stesso si può dire per i motivi di ricovero [$\chi^2(6, N = 12) = 5.006, p = .54$] e la terapia farmacologica in atto (per i dati relativi alle otto classi farmacologiche si rimanda al capitolo dei risultati).

Le analisi fin qui discusse sono state effettuate su 12 individui e non sul campione completo, dal momento che un paziente non ha partecipato per intero alle misurazioni del terzo giorno. Questo sottolinea come in generale la parzialità del *database* ha reso complicato un confronto diretto delle prestazioni relative ai diversi momenti della giornata e ai diversi giorni. Quindi, per quanto non fornisca un'idea diretta dell'andamento dei dati, si è preferito calcolare un indice di dispersione come il coefficiente di variazione (CV) per ogni paziente all'interno di ogni giornata. Successivamente, attraverso un modello GBM, si sono evidenziate tre traiettorie differenti nel corso dei quattro giorni relativamente ai TR, e due traiettorie per quanto concerne l'accuratezza relativa.

Relativamente alla distinzione effettuata in base al CV dei TR (vedi figura 7), il primo gruppo ha una traiettoria stabile; questo significa che durante le quattro giornate di rilevazione, il CV, e quindi la dispersione dei TR all'interno di una giornata, rimane uniforme. L'andamento del secondo gruppo traccia, invece, una traiettoria curvilinea, che, parte alta, si abbassa il secondo e terzo giorno, per poi rialzarsi leggermente il quarto. Nello specifico, questo significa che nel terzo giorno i pazienti hanno TR più costanti nel corso della giornata rispetto a tutti gli altri giorni. Un andamento così dinamico del CV è emerso esclusivamente in questo gruppo; ciò potrebbe essere l'indicatore della presenza di una o più caratteristiche comuni, che rendono la variabilità dei TR piuttosto altalenante. Ad esempio, l'emivita dei farmaci assunti potrebbe influenzare lo stato di vigilanza in specifici momenti, con conseguenze che si protraggono per diverse ore, come nel caso di alcuni ansiolitici (Charles Griffin et al., 2013). Il terzo gruppo ha un CV costante nei quattro giorni, ma più alto se confrontato con gli altri gruppi. La variabilità dei TR durante la giornata è quindi moderatamente alta e costante. Tuttavia, i motivi di ricovero [$\chi^2(14, N = 13) = 17.17, p = .25$] e la terapia farmacologica (per i dati relativi alle otto classi

farmacologi si rimanda al capitolo dei risultati) non sembrano incidere sull'inclusione ad uno di questi gruppi. Inoltre, le analisi svolte riguardo ad età [$F(2, 10) = 0.94, p = .42$] e scolarità ($H = 2.96, df = 10, p = .23$) non hanno rilevato differenze significative tra i tre gruppi che possano spiegare queste traiettorie così diverse del CV dei TR.

Infine, come si è detto, il CV delle accuratezze relative ha evidenziato due traiettorie (vedi figura 8). Nell'analizzarle, si ipotizza che un'ampia variabilità dell'accuratezza relativa, che si ricorda esprimere le risposte corrette sul numero di tentativi, potrebbe voler dire che nel corso della giornata il numero di tentativi non andati a buon fine aumenta e diminuisce notevolmente. Questo potrebbe essere l'indice di una vigilanza poco costante. Dunque, è emerso che le due traiettorie trovate fossero marcatamente differenti nel corso dei quattro giorni analizzati. L'andamento del primo gruppo traccia una traiettoria curvilinea, che scende in corrispondenza del secondo giorno, per poi rimanere circa stabile. In generale il CV è molto basso per tutti e quattro i giorni, sinonimo di una bassa variabilità dell'accuratezza relativa durante tutto il periodo analizzato. Al contrario, il secondo gruppo ha un CV che esprime una variabilità moderata al primo giorno, ma che poi scende fino a raggiungere i livelli del primo gruppo nell'ultima giornata. Questo potrebbe voler dire che una caratteristica comune all'interno del gruppo, come ad esempio il motivo medico che ha portato al ricovero, potrebbe rendere la vigilanza al primo giorno di registrazione più variabile e quindi maggiormente vulnerabile al Delirium. Ad esempio, pazienti ricoverati per semplice astenia, una condizione che generalmente tende a risolversi grazie alle prime cure fornite in ospedale, potrebbero essere più fragili nei primi giorni di ricovero e avere una più ampia variabilità dello stato di vigilanza. Anche in questo caso i motivi che hanno portato al ricovero [$\chi^2(7, N = 13) = 6.16, p = .52$] e i farmaci assunti (per i dati relativi alle otto classi farmacologiche si rimanda al capitolo dei risultati) non sembrano incidere significativamente sull'inclusione ai gruppi. Anche se confrontati per età [$t(11) = 0.55, p = .59$] e scolarità [$t(11) = -0.19, p = .85$], i gruppi non sono risultati significativamente differenti.

Per quanto dalle analisi non siano emerse differenze significative tra le variabili prese in considerazione, gli andamenti dei CV sia dei TR, che delle accuratezze relative, lasciano ipotizzare che ci possano essere delle cause comuni alla base delle diverse traiettorie. Infatti, con un database così esiguo è probabile che anche qualora ci fosse un effetto reale di una variabile, questo potrebbe non emergere dai risultati delle analisi statistiche.

A livello teorico, andando a confrontare la presenza di un episodio di Delirium (monitorato attraverso la scala 4AT) con le prestazioni al CPT, si potrebbe valutare una eventuale correlazione tra l'insorgenza del disturbo e il deterioramento dell'attenzione sostenuta in fase prodromica. Tuttavia, nel corso della raccolta dati a nessuno dei pazienti coinvolti nella ricerca è stato diagnosticato Delirium, né dal personale coinvolto nella ricerca, e nemmeno da quello ospedaliero.

Infine, si vuole riportare una suggestione maturata nel corso di quattro mesi a contatto con pazienti allettati in un reparto di geriatria. Si ricorda, anzitutto, il tipo di valutazione ideata per questo studio: quattro rilevazioni all'interno di una giornata, da sottoporre ai pazienti ogni due giorni. Inoltre, insieme al CPT era somministrata la scala per il Delirium "4AT" che prevede domande circa i tre assi persona-spazio-tempo e un piccolo esercizio cognitivo. Si vuole quindi porre l'attenzione sulla stabile cadenza temporale dettata da queste rilevazioni, e sulle possibili qualità di riorientamento e stimolazione dei due compiti nel loro complesso. Questa idea nasce dal fatto che spesso i pazienti dopo le prime sedute svolte con incertezza, risultassero più attivi, propensi e volenterosi. Capitava che preparassero il *setting* autonomamente in attesa della imminente valutazione, e che cogliessero l'occasione per scambiare qualche parola. La diversa attivazione rispetto ai pazienti non inclusi nello studio era evidente. È probabile che i pazienti selezionati, per essere in grado di svolgere il CPT, avessero di per sé queste qualità. Tuttavia, non è da escludere la possibilità che, almeno in parte, queste frequenti valutazioni siano risultate una stimolazione, e abbiano svolto il ruolo di fattore protettivo nei confronti del Delirium, abbassandone così l'incidenza.

5.2 Limiti

Il presente studio è stato realizzato nella realtà clinica, di conseguenza è andato incontro a quelle difficoltà tipiche di questo ambiente: pazienti doloranti, a volte poco collaboranti, e priorità di carattere sanitario non prorogabili, come esami e visite mediche. I dati raccolti, per questi motivi, sono a volte parziali, e un'analisi longitudinale completa non è stata possibile.

Relativamente al compito scelto, ovvero il CPT in versione computerizzata, sono emerse delle considerazioni di carattere pratico nate proprio durante l'esperienza di questa raccolta dati. In primo luogo, il CPT è un test che necessita di risposte motorie consapevoli; questo tende ad escludere molte persone ad alto rischio di sviluppare Delirium, come pazienti con demenza, e altre tipologie di pazienti in difficoltà nell'esecuzione di movimenti fini. In secondo luogo, è emerso come alcuni individui, pur essendo in grado di svolgere il compito proposto dal punto di vista cognitivo e motorio, si rifiutassero a priori perché intimoriti dall'uso del computer. Sicuramente, questi fattori hanno complicato il reclutamento dei pazienti, rendendo il campione esiguo.

Dunque, la grandezza del campione è stata direttamente influenzata dalle disponibilità di reparto e dai limiti intrinseci del CPT discussi sopra. È probabile che anche la bassa numerosità abbia contribuito a individuare una prevalenza di Delirium lontana dai dati riportati in letteratura per un reparto di geriatria. Inoltre, un'ampiezza del campione come questa, ha reso la probabilità di evidenziare significatività statistiche nelle analisi effettuate piuttosto scarsa.

5.3 Prospettive future

Al fine di analizzare più approfonditamente la relazione esistente tra l'andamento della vigilanza e le condizioni mediche dei pazienti, sarà necessario ampliare in modo consistente il campione. Infatti, per quanto dalle analisi delle traiettorie si possano ipotizzare alcuni effetti, per poter evidenziare delle significatività statistiche sarà fondamentale poter contare su una più ampia numerosità, che in questo studio pilota non è stato possibile raggiungere. Inoltre, un campione più ampio e soprattutto con un minor numero di dati mancanti, permetterebbe anche delle analisi dirette della fluttuazione della vigilanza. Infine, aumentare la numerosità renderebbe più probabile anche l'insorgenza di Delirium in alcuni pazienti, il che consentirebbe il confronto tra l'andamento della vigilanza e l'emersione del disturbo.

Partendo dalla suggestione discussa sopra circa la possibile stimolazione effettuata attraverso le rilevazioni, si vuole discutere di una possibile stimolazione attiva di pazienti anziani ospedalizzati, finalizzata alla riduzione dell'incidenza di questa sindrome. Infatti,

da questa esperienza nasce l'idea che una stimolazione in ospedale sia possibile, e che questa possa essere effettuata anche con l'utilizzo di nuove tecnologie. Come detto in precedenza, un approccio promettente per la prevenzione e il trattamento del Delirium prevede l'utilizzo della Realtà Virtuale (VR), in particolare nelle terapie intensive e nel post-operatorio (Naef et al., 2021). Secondo alcune evidenze, la VR è in grado di ridurre i principali fattori di rischio per lo sviluppo di Delirium (Mills et al., 2012), apportando benefici rispetto a percezione del dolore (Hoffman et al., 2007), qualità del sonno (Chang et al., 2014), e sintomi d'ansia, favorendo uno stato di rilassamento (Hill et al., 2022). Un utilizzo innovativo della VR ha permesso a pazienti in isolamento in terapia intensiva per COVID-19 di interagire con i propri familiari durante i trattamenti riabilitativi, portando a una significativa diminuzione dell'esordio di Delirium (Min He et al., 2022).

Il progetto di ricerca di cui questo studio fa parte prevede, quindi, la sperimentazione di un intervento tramite VR per pazienti anziani ospedalizzati, che li vede proiettati nel proprio ambiente domestico. È assodato, infatti, che la casa sia fondamentale per il benessere dell'anziano e che contribuisca al mantenimento della sua identità (Gillsjö et al., 2011). La scelta di "immergere" il paziente in un ambiente familiare e personalizzato potrebbe perciò aumentare il senso di sicurezza e rilassamento, riducendo di conseguenza l'insorgenza di Delirium.

5.4 Conclusione

Questo studio pilota suggerisce che l'andamento dello stato di vigilanza di pazienti anziani ospedalizzati può assumere traiettorie differenti nel corso del ricovero, ma per comprendere quanto queste siano influenzate dalle sottostanti condizioni mediche sarà necessario ampliare il campione di studio.

Conclusioni pertinenti si possono trarre riguardo allo strumento utilizzato, ovvero il CPT, che sembra escludere eccessivamente pazienti ad alto rischio di sviluppare Delirium. Inoltre, durante la raccolta dati sono emerse difficoltà pratiche da tenere in considerazione per gli sviluppi futuri del progetto di cui questo studio fa parte.

Infine, sono interessanti le riflessioni che si possono trarre riguardo alla possibilità di stimolare attivamente pazienti ospedalizzati direttamente nel proprio letto.

Per concludere, si vuole ricordare che ricerche di questa natura offrono l'occasione per una riflessione e segnano solamente l'inizio di un cammino volto a promuovere una cultura improntata alla prevenzione.

6. BIBLIOGRAFIA

American psychiatric Association. (1980). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III.

American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV.

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5.

Andersen-Ranberg, N. C., Poulsen, L. M., Perner, A., Wetterslev, J., Estrup, S., Hästbacka, J., Morgan, M., Citerio, G., Caballero, J., Lange, T., Kjær, M.-B. N., Ebdrup, B. H., Engstrøm, J., Olsen, M. H., Oxenbøll Collet, M., Mortensen, C. B., Weber, S.-O., Andreasen, A. S., Bestle, M. H., ... AID-ICU Trial Group. (2022). Haloperidol for the Treatment of Delirium in ICU Patients. *The New England Journal of Medicine*, 387(26), 2425–2435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211868>

Baillargeon, J., Singh, G., Kuo, Y.-F., Raji, M. A., Westra, J., & Sharma, G. (2019). Association of Opioid and Benzodiazepine Use with Adverse Respiratory Events in Older Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 16(10), 1245–1251. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201901-024OC>

Balan, S., Leibovitz, A., Zila, S. O., Ruth, M., Chana, W., Yassica, B., Rahel, B., Richard, G., Neumann, E., Blagman, B., & Habot, B. (2003). The relation between the clinical subtypes of delirium and the urinary level of 6-SMT. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 15(3), 363–366. <https://doi.org/10.1176/jnp.15.3.363>

Bear, M., Connors, B., & Paradiso, M. A. (2016). In *Neuroscience: Exploring the Brain* (Quarta).

Bellelli, G., Morandi, A., Davis, D. H. J., Mazzola, P., Turco, R., Gentile, S., Ryan, T., Cash, H., Guerini, F., Torpilliesi, T., Del Santo, F., Trabucchi, M., Annoni, G., & MacLulich, A. M. J. (2014a). Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: A study in 234 hospitalised older people. *Age and Ageing*, *43*(4), 496–502. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu021>

Bhat, R., & Rockwood, K. (2007). Delirium as a disorder of consciousness. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *78*(11), 1167–1170. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.115998>

Blinkouskaya, Y., Caçoilo, A., Gollamudi, T., Jalalian, S., & Weickenmeier, J. (2021). Brain aging mechanisms with mechanical manifestations. *Mechanisms of ageing and development*, *200*, 111575. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111575>

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 & Psychiatry*, *82*(12), 1334–1340. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.208827>

Cerejeira, J., Firmino, H., Vaz-Serra, A., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2010). The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathologica*, *119*(6), 737–754. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0674-1>

Chang, L.-C., Wang, C.-Y., & Yu, P. (2014). Virtual reality improves sleep quality amongst older adults with disabilities. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *29*(12), 1312–1313. <https://doi.org/10.1002/gps.4172>

Charles E. Griffin, I. I. I., Kaye, A. M., Bueno, F. R., & Kaye, A. D. (2013). Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. *The Ochsner Journal*, *13*(2), 214.

9(12), 1312–1313. <https://doi.org/10.1002/gps.4172>

Claustrat, B., Brun, J., & Chazot, G. (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews*, *9*(1), 11–24. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.08.001>

de la Cruz, M., Fan, J., Yennu, S., Tanco, K., Shin, S., Wu, J., Liu, D., & Bruera, E. (2015). The frequency of missed delirium in patients referred to palliative care in a comprehensive cancer center. *Supportive Care in Cancer*, 23(8), 2427–2433.

<https://doi.org/10.1007/s00520-015-2610-3>

Delirium in Mechanically Ventilated Patients: Validity and Reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) | Critical Care Medicine | JAMA | JAMA Network. (s.d.). Recuperato 15 ottobre 2023, da

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/194422>

Elie, M., Cole, M. G., Primeau, F. J., & Bellavance, F. (1998). Delirium Risk Factors in Elderly Hospitalized Patients. *Journal of General Internal Medicine*, 13(3), 204–212.

<https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.1998.00047.x>

Élie, M., Rousseau, F., Cole, M., Primeau, F., McCusker, J., & Bellavance, F. (2000). Prevalence and detection of delirium in elderly emergency department patients. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 163(8), 977–981.

Ely, E. W., Shintani, A., Truman, B., Speroff, T., Gordon, S. M., Harrell, J., Frank E., Inouye, S. K., Bernard, G. R., & Dittus, R. S. (2004). Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA*, 291(14), 1753–1762. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1753>

Fick, D. M., Agostini, J. V., & Inouye, S. K. (2002). Delirium Superimposed on Dementia: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(10), 1723–1732. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50468.x>

Fong, T. G., Jones, R. N., Marcantonio, E. R., Tommet, D., Gross, A. L., Habtemariam, D., Schmitt, E., Yap, L., & Inouye, S. K. (2012). Adverse Outcomes After Hospitalization and Delirium in Persons With Alzheimer Disease. *Annals of internal medicine*, 156(12), 848–W296. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00005>

Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated

functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27), 9673–9678. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>

Gaudreau, J.-D., & Gagnon, P. (2005). Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: The central role of the thalamus. *Medical Hypotheses*, 64(3), 471–475. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.08.007>

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

Gool, W. A. van, Beek, D. van de, & Eikelenboom, P. (2010). Systemic infection and delirium: When cytokines and acetylcholine collide. *The Lancet*, 375(9716), 773–775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61158-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61158-2)

Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(1), 253–258. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>

Guo, Y., Mu, Y., Wu, T., Xu, Q., & Lin, X. (2023). Risk factors for delirium in advanced cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Oncology Nursing: The Official Journal of European Oncology Nursing Society*, 62, 102267. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2023.102267>

Hasegawa, N., Hashimoto, M., Yuuki, S., Honda, K., Yatabe, Y., Araki, K., & Ikeda, M. (2013). Prevalence of delirium among outpatients with dementia. *International Psychogeriatrics*, 25(11), 1877–1883. <https://doi.org/10.1017/S1041610213001191>

He, M., Li, X., Zhang, T., Jin, X., & Hu, C. (2022). The fifth Generation Mobile Communication Technology plus Virtual Reality system for intensive care unit visits during COVID-19 pandemic: Keep the delirium away. *Journal of Nursing Management*, 30(8), 3885–3887. <https://doi.org/10.1111/jonm.13450>

- 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>
- Hoffman, H. G., Richards, T. L., Van Oostrom, T., Coda, B. A., Jensen, M. P., Blough, D. K., & Sharar, S. R. (2007). The Analgesic Effects of Opioids and Immersive Virtual Reality Distraction: Evidence from Subjective and Functional Brain Imaging Assessments. *Anesthesia & Analgesia*, 105(6), 1776. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000270205.45146.db>
- Hölttä, E. H., Laurila, J. V., Laakkonen, M. L., Strandberg, T. E., Tilvis, R. S., & Pitkala, K. H. (2014). Precipitating factors of delirium: Stress response to multiple triggers among patients with and without dementia. *Experimental Gerontology*, 59, 42–46. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.04.014>
- Horn, A., Ostwald, D., Reiser, M., & Blankenburg, F. (2014). The structural–functional connectome and the default mode network of the human brain. *NeuroImage*, 102, 142–151. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.069>
- Hshieh, T. T., Inouye, S. K., & Oh, E. S. (2020). Delirium in the Elderly. *Clinics in Geriatric Medicine*, 36(2), 183–199. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.11.001>
- Hshieh, T. T., Yue, J., Oh, E., Puella, M., Dowal, S., Trivison, T., & Inouye, S. K. (2015). Effectiveness of multi-component non-pharmacologic delirium interventions: A Meta-analysis. *JAMA internal medicine*, 175(4), 512–520. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.7779>
- Hughes, C. G., Patel, M. B., & Pandharipande, P. P. (2012). Pathophysiology of acute brain dysfunction: What’s the cause of all this confusion? *Current Opinion in Critical Care*, 18(5), 518–526. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328357effa>
- ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics*. (s.d.). Recuperato 18 ottobre 2023, da <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

Iglseder, B., Frühwald, T., & Jagsch, C. (2022). Delirium in geriatric patients. *Wiener Medizinische Wochenschrift (1946)*, 172(5–6), 114–121. <https://doi.org/10.1007/s10354-021-00904-z>

Inouye, S. K., Bogardus, S. T., Baker, D. I., Leo-Summers, L., & Cooney, L. M. (2000). The Hospital Elder Life Program: A model of care to prevent cognitive and functional decline in older hospitalized patients. Hospital Elder Life Program. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48(12), 1697–1706. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb03885.x>

Inouye, S. K., Bogardus, S. T., Charpentier, P. A., Leo-Summers, L., Acampora, D., Holford, T. R., & Cooney, L. M. (1999). A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *The New England Journal of Medicine*, 340(9), 669–676. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903043400901>

Inouye, S. K., & Charpentier, P. A. (1996). Precipitating Factors for Delirium in Hospitalized Elderly Persons: Predictive Model and Interrelationship With Baseline Vulnerability. *JAMA*, 275(11), 852–857. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03530350034031>

Inouye, S. K., Kosar, C. M., Tommet, D., Schmitt, E. M., Puelle, M. R., Saczynski, J. S., Marcantonio, E. R., & Jones, R. N. (2014). The CAM-S: Development and Validation of a New Scoring System for Delirium Severity in 2 Cohorts. *Annals of internal medicine*, 160(8), 526–533. <https://doi.org/10.7326/M13-1927>

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. *Annals of Internal Medicine*, 113(12), 941–948. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-941>

Inouye, S. K., Westendorp, R. G. J., & Saczynski, J. S. (2014). Delirium in elderly people. *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)

JASP Team (2023). JASP (Version 0.17.3)[Computer software].

Jawed, Y. T., Golovyan, D., Lopez, D., Khan, S. H., Wang, S., Freund, C., Imran, S., Hameed, U. B., Smith, J. P., Kok, L., & Khan, B. A. (2021). Feasibility of a virtual reality intervention in the intensive care unit. *Heart & Lung: The Journal of Critical Care*, 50(6), 748–753. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2021.05.007>

Karlıdag, R., Unal, S., Sezer, O. H., Bay Karabulut, A., Battaloğlu, B., But, A., & Ozcan, C. (2006). The role of oxidative stress in postoperative delirium. *General Hospital Psychiatry*, 28(5), 418–423.

<https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2006.06.002>

Kazmierski, J., Banys, A., Latek, J., Bourke, J., & Jaszewski, R. (2013). Cortisol levels and neuropsychiatric diagnosis as markers of postoperative delirium: A prospective cohort study. *Critical Care (London, England)*, 17(2), R38.

<https://doi.org/10.1186/cc12548>

Kean, J., & Ryan, K. (2008). Delirium detection in clinical practice and research: Critique of current tools and suggestions for future development. *Journal of Psychosomatic Research*, 65(3), 255–259.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.05.024>

Khaing, K., & Nair, B. R. (2021). Melatonin for delirium prevention in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 133, 181–190. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.12.020>

Khan, B. A., Perkins, A. J., Prasad, N. K., Shekhar, A., Campbell, N. L., Gao, S., Wang, S., Khan, S. H., Marcantonio, E. R., Twigg, H. L., & Boustani, M. A. (2020). Biomarkers of Delirium Duration and Delirium Severity in the ICU. *Critical Care Medicine*, 48(3), 353–361. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004139>

Kyeong, S., Choi, S.-H., Eun Shin, J., Lee, W. S., Yang, K. H., Chung, T.-S., & Kim, J.-J. (2017). Functional connectivity of the circadian clock and neural substrates of sleep-wake disturbance in delirium. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 264, 10–12.

<https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2017.03.017>

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>

Leslie, D. L., Marcantonio, E. R., Zhang, Y., Leo-Summers, L., & Inouye, S. K. (2008). One-Year Health Care Costs Associated With Delirium in the Elderly Population. *Archives of Internal Medicine*, 168(1), 27–32. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.4>

Maldonado, J. R. (2008a). Delirium in the Acute Care Setting: Characteristics, Diagnosis and Treatment. *Critical Care Clinics*, 24(4), 657–722. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2008.05.008>

Maldonado, J. R. (2008b). Pathoetiological Model of Delirium: A Comprehensive Understanding of the Neurobiology of Delirium and an Evidence-Based Approach to Prevention and Treatment. *Critical Care Clinics*, 24(4), 789–856. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2008.06.004>

Maldonado, J. R. (2013). Neuropathogenesis of delirium: Review of current etiologic theories and common pathways. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 21(12), 1190–1222. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.09.005>

Maldonado, J. R. (2017). Acute Brain Failure. *Critical Care Clinics*, 33(3), 461–519. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.03.013>

Marcantonio, E. R. (2017). Delirium in Hospitalized Older Adults. *The New England journal of medicine*, 377(15), 1456–1466. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1605501>

Marcantonio, E. R., Kiely, D. K., Simon, S. E., John Orav, E., Jones, R. N., Murphy, K. M., & Bergmann, M. A. (2005). Outcomes of Older People Admitted to Postacute Facilities with Delirium. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(6), 963–969. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53305.x>

Marcantonio, E. R., Ngo, L. H., O'Connor, M., Jones, R. N., Crane, P. K., Metzger, E. D., & Inouye, S. K. (2014). 3D-CAM: Derivation and Validation of a 3-Minute Diagnostic Interview for CAM-defined Delirium. *Annals of internal medicine*, *161*(8), 554–561. <https://doi.org/10.7326/M14-0865>

Marin, M.-F., Lord, C., Andrews, J., Juster, R.-P., Sindi, S., Arseneault-Lapierre, G., Fiocco, A. J., & Lupien, S. J. (2011). Chronic stress, cognitive functioning and mental health. *Neurobiology of Learning and Memory*, *96*(4), 583–595. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.02.016>

Mathôt, S., Schreij, D., & Theeuwes, J. (2012). OpenSesame: An open-source, graphical experiment builder for the social sciences. *Behavior Research Methods*, *44*(2), 314–324. <https://doi.org/10.3758/s13428-011-0168-7>

Mattison, M. L. P. (2020). Delirium. *Annals of Internal Medicine*, *173*(7), ITC49–ITC64. <https://doi.org/10.7326/AITC202010060>

McEwen, B. S. (2006). Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: Allostasis and allostatic load. *Metabolism*, *55*, S20–S23. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.07.008>

Meagher, D. J. (2001). Delirium: Optimising management. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *322*(7279), 144–149. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7279.144>

Mehta, S. K., Gowder, S. J. T., Mehta, S. K., & Gowder, S. J. T. (2015). Members of Antioxidant Machinery and Their Functions. In *Basic Principles and Clinical Significance of Oxidative Stress*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/61884>

Mills, G. H., & Bourne, R. S. (2012). Do earplugs stop noise from driving critical care patients into delirium? *Critical Care*, *16*(4), 139. <https://doi.org/10.1186/cc11397>

Mistraletti, G., Carloni, E., Cigada, M., Zambrelli, E., Taverna, M., Sabbatini, G., Umbrello, M., Elia, G., Destrebecq, A. L. L., & Iapichino, G. (2008). Sleep and delirium in the intensive care unit. *Minerva Anestesiologica*, *74*(6), 329–333.

Moghaddam, B., Schenk, J. O., Stewart, W. B., & Hansen, A. J. (1987). Temporal relationship between neurotransmitter release and ion flux during spreading depression and anoxia. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, *65*(5), 1105–1110.

<https://doi.org/10.1139/y87-173>

Naef, A. C., Jeitziner, M.-M., Gerber, S. M., Jenni-Moser, B., Müri, R. M., Jakob, S. M., Nef, T., & Hänggi, M. (2021). Virtual reality stimulation to reduce the incidence of delirium in critically ill patients: Study protocol for a randomized clinical trial. *Trials*, *22*, 174.

<https://doi.org/10.1186/s13063-021-05090-2>

Neufeld, K. J., & Thomas, C. (2013). Delirium: Definition, Epidemiology, and Diagnosis. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *30*(5), 438.

<https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182a73e31>

Neufeld, K. J., Yue, J., Robinson, T. N., Inouye, S. K., & Needham, D. M. (2016).

Antipsychotics 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>

Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): A new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clinical and*

Experimental Research, *24*(3), 218–226. <https://doi.org/10.3275/7800>

Oliveira J. e Silva, L., Berning, M. J., Stanich, J. A., Gerberi, D. J., Murad, M. H., Han, J. H., & Bellolio, F. (2021). Risk Factors for Delirium in Older Adults in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Emergency Medicine*, *78*(4), 549–565. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2021.03.005>

Page, V. J., Ely, E. W., Gates, S., Zhao, X. B., Alce, T., Shintani, A., Jackson, J., Perkins, G. D., & McAuley, D. F. (2013). Efficacy of Intravenous Haloperidol on the duration of Delirium and Coma in Critically Ill Patients (Hope-ICU): A Randomised, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet. Respiratory medicine*, *1*(7), 515–523.

[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70166-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70166-8)

Pandharipande, P. P., & Ely, E. W. (2017). Humanizing the Treatment of Hyperactive Delirium in the Last Days of Life. *JAMA*, *318*(11), 1014–1015.

<https://doi.org/10.1001/jama.2017.11466>

Pandharipande, P., Shintani, A., Peterson, J., Pun, B. T., Wilkinson, G. R., Dittus, R. S., Bernard, G. R., & Ely, E. W. (2006). Lorazepam Is an Independent Risk Factor for Transitioning to Delirium in Intensive Care Unit Patients. *Anesthesiology*, *104*(1), 21–26. <https://doi.org/10.1097/00000542-200601000-00005>

Panel, B. the 2019 A. G. S. B. C. U. E. (2019). American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, *67*(4), 674–694.

<https://doi.org/10.1111/jgs.15767>

Park, H.-J., & Friston, K. (2013). Structural and Functional Brain Networks: From Connections to Cognition. *Science*, *342*(6158), 1238411.

<https://doi.org/10.1126/science.1238411>

Perry, R. J., Watson, P., & Hodges, J. R. (2000). The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: Relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia*, *38*(3), 252–271.

[https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(99\)00079-2](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(99)00079-2)

Pfeiffer, E. (1975). A Short Portable Mental Status Questionnaire for the Assessment of Organic Brain Deficit in Elderly Patients†. *Journal of the American Geriatrics Society*, *23*(10), 433–441. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1975.tb00927.x>

Pinho, C., Cruz, S., Santos, A., & Abelha, F. J. (2016). Postoperative delirium: Age and low functional reserve as independent risk factors. *Journal of Clinical Anesthesia*, *33*, 507–513. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2015.09.002>

Pitkala, K. H., Laurila, J. V., Strandberg, T. E., & Tilvis, R. S. (2005). Prognostic Significance of Delirium in Frail Older People. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *19*(2–3), 158–163. <https://doi.org/10.1159/000082888>

Potter, J., & George, J. (2006). The prevention, diagnosis and management of delirium in older people: Concise guidelines. *Clinical Medicine*, 6(3), 303–308.

<https://doi.org/10.7861/clinmedicine.6-3-303>

Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium. (2006). In American Psychiatric Association, *APA Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders: Comprehensive Guidelines and Guideline Watches* (1^a ed., Vol. 1). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890423363.42494>

Ramírez Echeverría, M. de L., Schoo, C., & Paul, M. (2023). Delirium. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470399/>

Risk reduction and management of delirium. (s.d.). SIGN. Recuperato 17 ottobre 2023, da <https://testing36.scot.nhs.uk>

Rivosecchi, R. M., Kane-Gill, S. L., Svec, S., Campbell, S., & Smithburger, P. L. (2016). The implementation of a nonpharmacologic protocol to prevent intensive care delirium. *Journal of Critical Care*, 31(1), 206–211.

<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.09.031>

Rosvold, H. E., Mirsky, A. F., Sarason, I., Bransome Jr., E. D., & Beck, L. H. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, 20(5), 343–350. <https://doi.org/10.1037/h0043220>

Sanders, R. D. (2011). Hypothesis for the pathophysiology of delirium: Role of baseline brain network connectivity and changes in inhibitory tone. *Medical Hypotheses*, 77(1), 140–143. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.03.048>

Schieveld, J. N. M., van de Riet, E. H. C. W., & Strik, J. J. M. H. (2019). Between being healthy and becoming comatose: The neuropsychiatric landscape of critical illness with a focus on delirium, DSM-5 and ICD-11. *BMC Psychiatry*, 19, 222. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2201-9>

Sepulveda, E., Leonard, M., Franco, J. G., Adamis, D., McCarthy, G., Dunne, C., Trzepacz, P. T., Gaviria, A. M., de Pablo, J., Vilella, E., & Meagher, D. J. (2016).

Subsyndromal delirium compared with delirium, dementia, and subjects without delirium or dementia in elderly general hospital admissions and nursing home residents. *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 7, 1–10.

<https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.11.002>

Shenkin, S. D., Fox, C., Godfrey, M., Siddiqi, N., Goodacre, S., Young, J., Anand, A., Gray, A., Hanley, J., MacRaid, A., Steven, J., Black, P. L., Tiegies, Z., Boyd, J., Stephen, J., Weir, C. J., & MacLulich, A. M. J. (2019). Delirium detection in older acute medical inpatients: A multicentre prospective comparative diagnostic test accuracy study of the 4AT and the confusion assessment method. *BMC Medicine*, 17, 138.

<https://doi.org/10.1186/s12916-019-1367-9>

Shi, Q., Warren, L., Saposnik, G., & MacDermid, J. C. (2013). Confusion assessment method: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy.

Neuropsychiatric Disease and Treatment, 9, 1359–1370.

<https://doi.org/10.2147/NDT.S49520>

Slooter, A. J. C., Otte, W. M., Devlin, J. W., Arora, R. C., Bleck, T. P., Claassen, J., Duprey, M. S., Ely, E. W., Kaplan, P. W., Latronico, N., Morandi, A., Neufeld, K. J., Sharshar, T., MacLulich, A. M. J., & Stevens, R. D. (2020). Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: Statement of ten Societies. *Intensive Care Medicine*, 46(5), 1020–1022.

<https://doi.org/10.1007/s00134-019-05907-4>

Smolensky, M. H., Hermida, R. C., Reinberg, A., Sackett-Lundeen, L., & Portaluppi, F. (2016). Circadian disruption: New clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention. *Chronobiology International*, 33(8), 1101–1119.

<https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1184678>

Sorrells, S. F., Caso, J. R., Munhoz, C. D., & Sapolsky, R. M. (2009). The Stressed CNS: When Glucocorticoids Aggravate Inflammation. *Neuron*, 64(1), 33–39.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.032>

Stollings, J. L., Kotfis, K., Chanques, G., Pun, B. T., Pandharipande, P. P., & Ely, E. W. (2021). Delirium in critical illness: Clinical manifestations, outcomes, and management.

Intensive Care Medicine, 47(10), 1089–1103. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06503-1>

Tieges, Z., Brown, L. J. E., & MacLulich, A. M. J. (2014). Objective assessment of attention in delirium: A narrative review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(12), 1185–1197. <https://doi.org/10.1002/gps.4131>

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>

van der Mast, R. C. (1998). Pathophysiology of Delirium. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 11(3), 138–145. <https://doi.org/10.1177/089198879801100304>

Van Rossum, G., & Drake, F. L. (2009). *Python 3 Reference Manual*. Scotts Valley, CA: CreateSpace.

Vasilevskis, E. E., Han, J. H., Hughes, C. G., & Ely, E. W. (2012). Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology*, 26(3), 277–287. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2012.07.003>

Vyas, S., Rodrigues, A. J., Silva, J. M., Tronche, F., Almeida, O. F. X., Sousa, N., & Sotiropoulos, I. (2016). Chronic Stress and Glucocorticoids: From Neuronal Plasticity to Neurodegeneration. *Neural Plasticity*, 2016, 6391686. <https://doi.org/10.1155/2016/6391686>

Wong, C. L., Holroyd-Leduc, J., Simel, D. L., & Straus, S. E. (2010). Does This Patient Have Delirium?: Value of Bedside Instruments. *JAMA*, 304(7), 779–786. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1182>