



IL DELIRIUM



Prof. Giovanni Zuliani

Il delirium (*stato confusionale acuto*) è uno degli aspetti psicopatologici più importanti dell'anziano in quanto frequente nei pazienti geriatrici. Più del 10% dei pazienti ospedalizzati per problemi medici o chirurgici sviluppa un delirium, per arrivare al 30% nel caso di pazienti ricoverati in terapia intensiva, cardiocirurgia, unità per ustionati.

Definizione. Il delirium viene definito come **un disturbo cognitivo globale, ad insorgenza acuta e durata transitoria**, che si manifesta con alterazioni delle funzioni cognitive (attenzione, memoria, pensiero, percezione), **associato ad una condizione clinica in atto o all'uso/sospensione di farmaci (disturbo metabolico cerebrale diffuso)**.

Fattori di rischio per Delirium

- **Fattori predisponenti**

- Età avanzata
- Sesso maschile
- Demenza sottostante
- Disabilità
- Comorbilità
- Deficit sensoriali
- Polifarmaco terapia
- Malnutrizione
- Deficit sensoriale
- Etilismo

- **Fattori scatenanti**

- Introduzione di nuovi farmaci, aggiustamenti posologici, sospensioni
- Alterazioni elettrolitiche
- Infezioni
- Procedure chirurgiche
- Patologie endocraniche
- Ritenzione urinaria e fecalomi
- Patologie cardiache
- Ricovero in terapia intensiva
- Cateterizzazione, mezzi di contenzione
- Dolore, stress
- Deprivazione di sonno

Fattori di rischio per Delirium

Panel: Predisposing and precipitating factors for delirium from validated predictive models²

Predisposing factors

- Dementia or pre-existing cognitive impairment
- History of delirium
- Functional impairment
- Sensory impairment—eg, vision impairment and hearing impairment
- Comorbidity or severity of illness
- Depression
- History of transient ischaemia or stroke
- Alcohol abuse
- Older age

Precipitating factors

- Polypharmacy, use of psychoactive or sedative-hypnotic drugs
- Use of physical restraints
- Use of bladder catheter
- Physiological and metabolic abnormalities—eg, high blood-urea-nitrogen:creatinine ratio, abnormal sodium, glucose, or potassium concentrations in serum, hypoxaemia, or metabolic acidosis
- Infection
- Any iatrogenic event
- Major surgery
- Trauma or urgent admission to hospital
- Coma

Lancet Neurol 2015; 14: 823–32

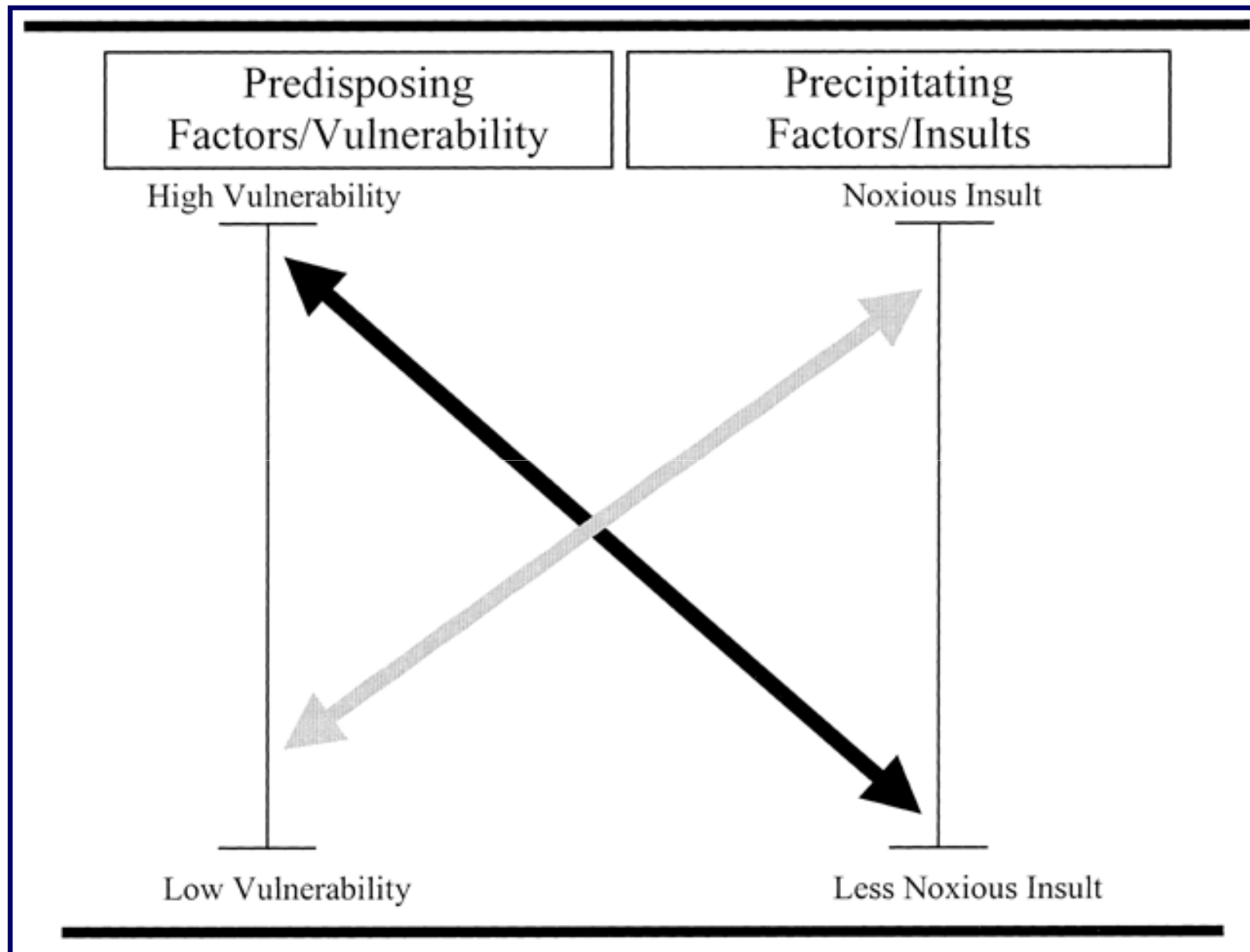
Delirium & Farmaci

- **Alcohol**
- **Caffeine**
- Hallucinogens
- Amphetamines
- Cocaine
- Meperidine and narcotics
- Antiparkinson drugs
- **Sedative hypnotics**
- **Steroids**
- **Anticholinergics**
- **Antihistaminics**
Cimetidine
- Cardiovascular agents
 - **Beta-blockers**
 - Clonidine
 - **Digoxin**

- **Anti-infectious agents**
 - Acyclovir
 - Amphotericine B
 - Cephalexine
 - Chloroquine
 - Isoniazide
 - Rifampicine

- **Psychotropics**
 - Phenothiazine
 - Clozapine
 - Lithium
 - Tricyclics
 - Trazodone
- Cytotoxic antineoplastics
- Anticonvulsants
 - Phenobarbital
 - Phenytoin
 - Valproate
 - Carbamazepine
- **Salicylate**
- Ergot alkaloids
- Methyldopa
- **Withdrawal syndromes**
 - **Alcohol**
 - **Benzodiazepines**
 - **Barbiturates**

Patogenesi del Delirium



Patogenesi del Delirium

Predisposing Factors/Vulnerability

High Vulnerability

Severe dementia

Severe illness

Multi-sensory impairment

Healthy, fit older persons

Low vulnerability

Precipitating Factors/Insults

Noxious Insults

Major surgery

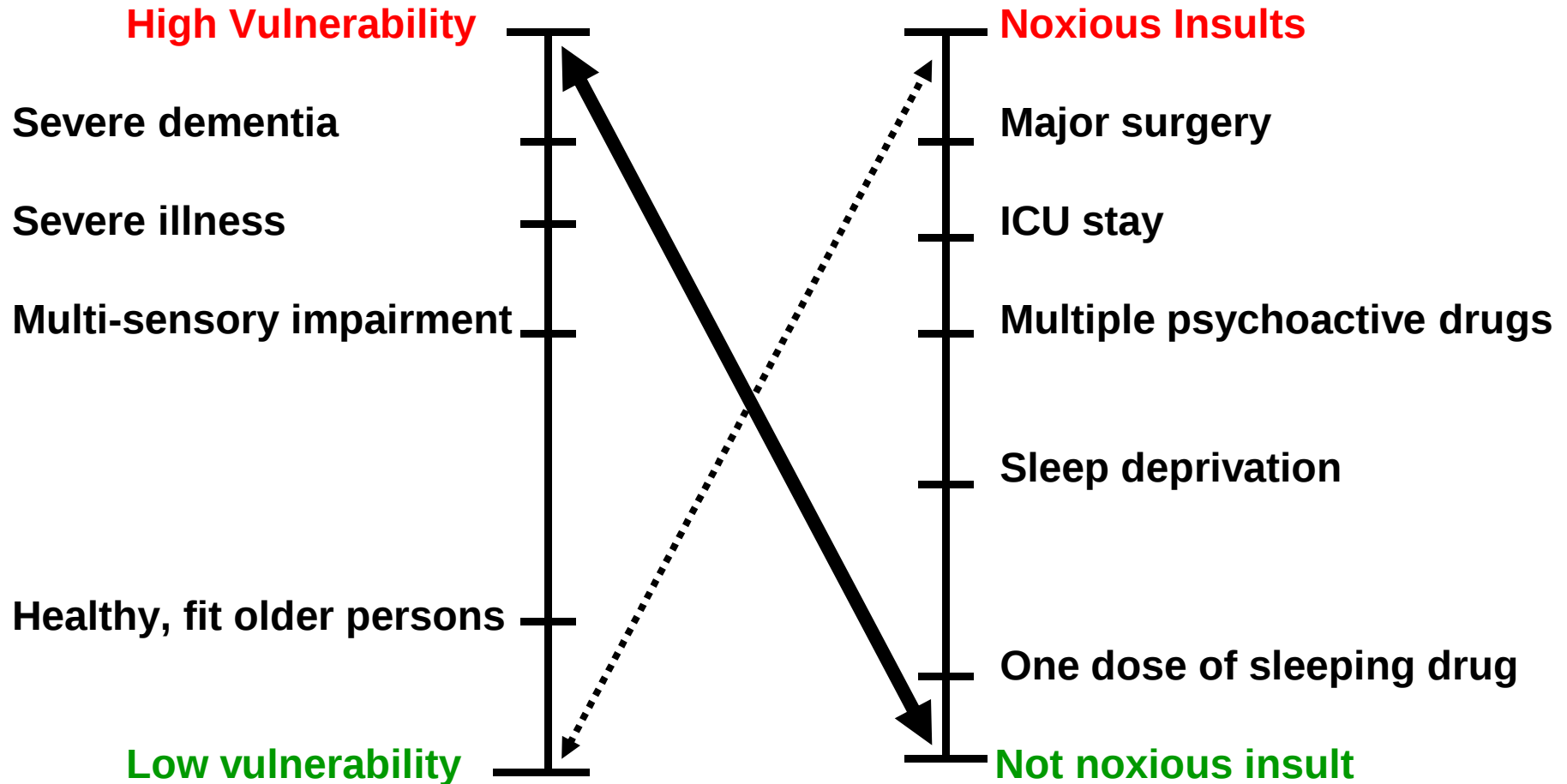
ICU stay

Multiple psychoactive drugs

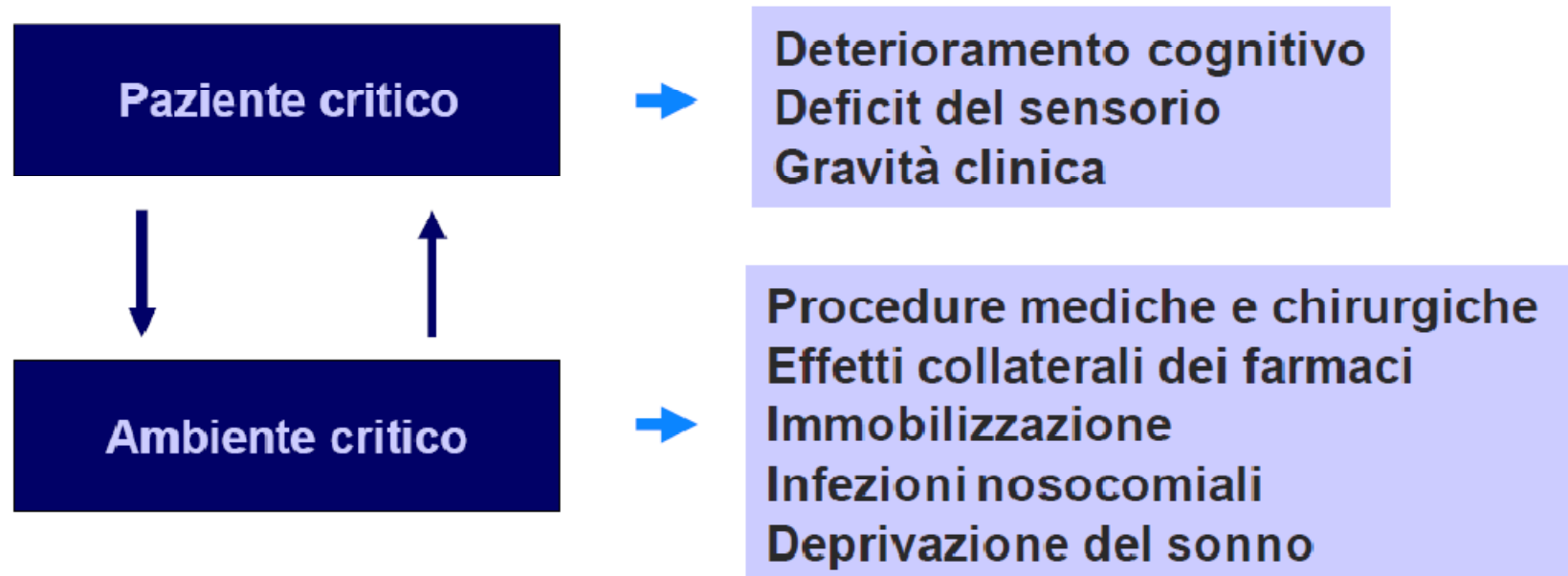
Sleep deprivation

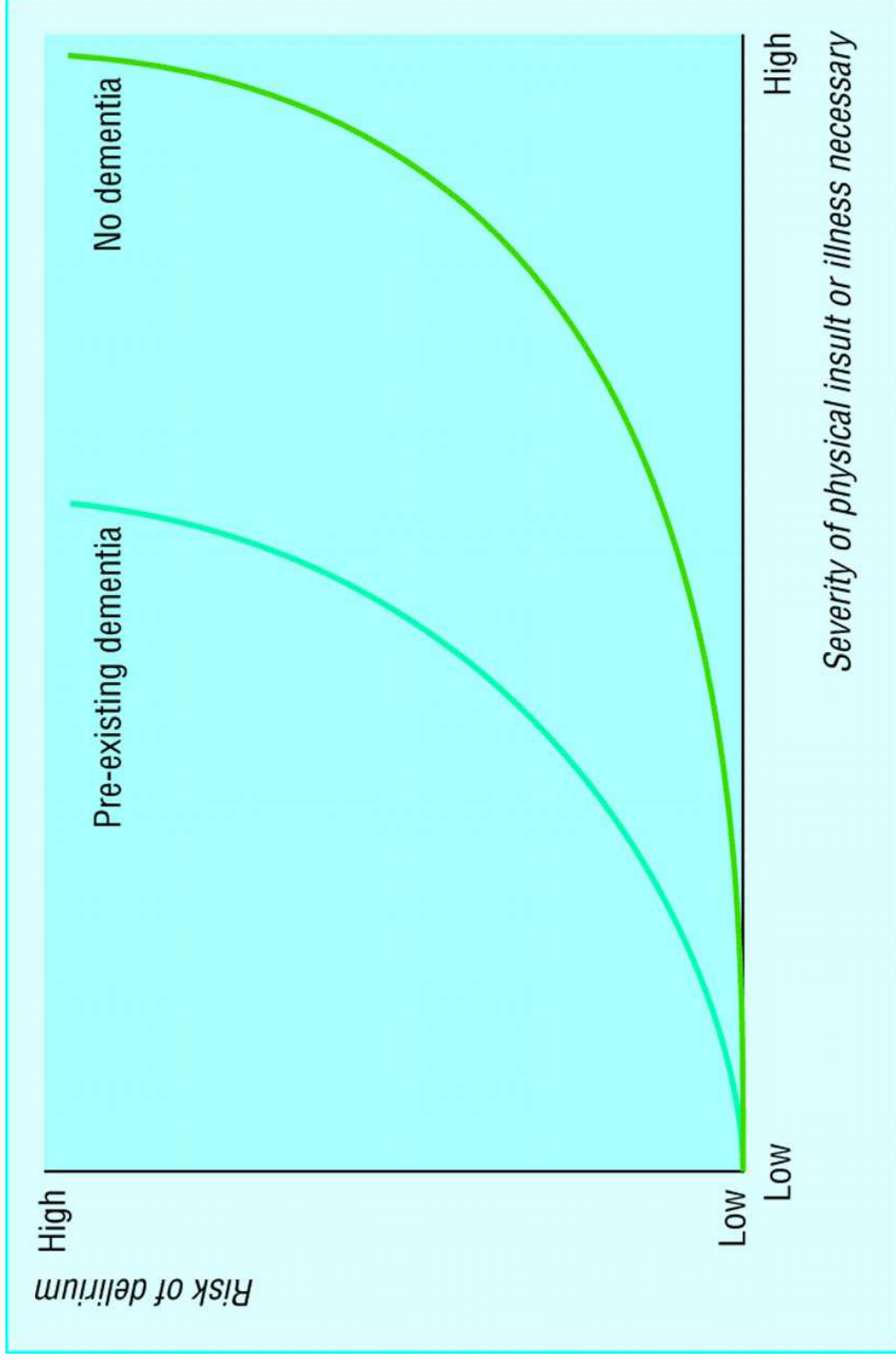
One dose of sleeping drug

Not noxious insult



Patogenesi del Delirium





Fisiopatologia del Delirium

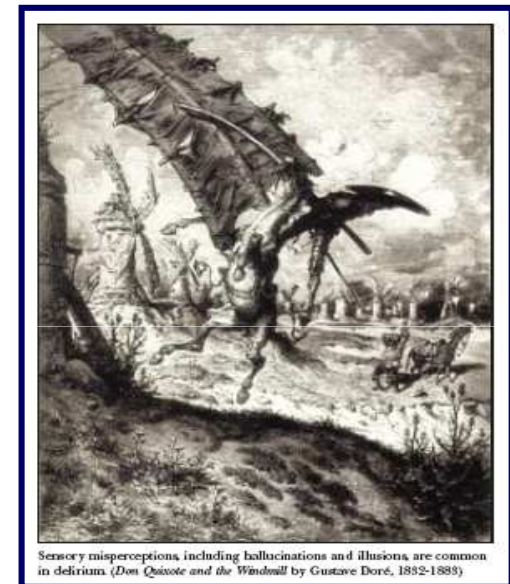
La letteratura concorda nel ritenere che il Delirium sia dovuto ad **un'alterazione cerebrale di tipo funzionale** piuttosto che strutturale (scompenso acuto del funzionamento cerebrale):

- Aumento dell'attività anti-colinergica sierica
- Anomalie nei livelli di fenilalanina e triptofano (precursori dei neurotrasmettitori colinergici)
- Elevazione dei livelli di leucotrieni e interferoni

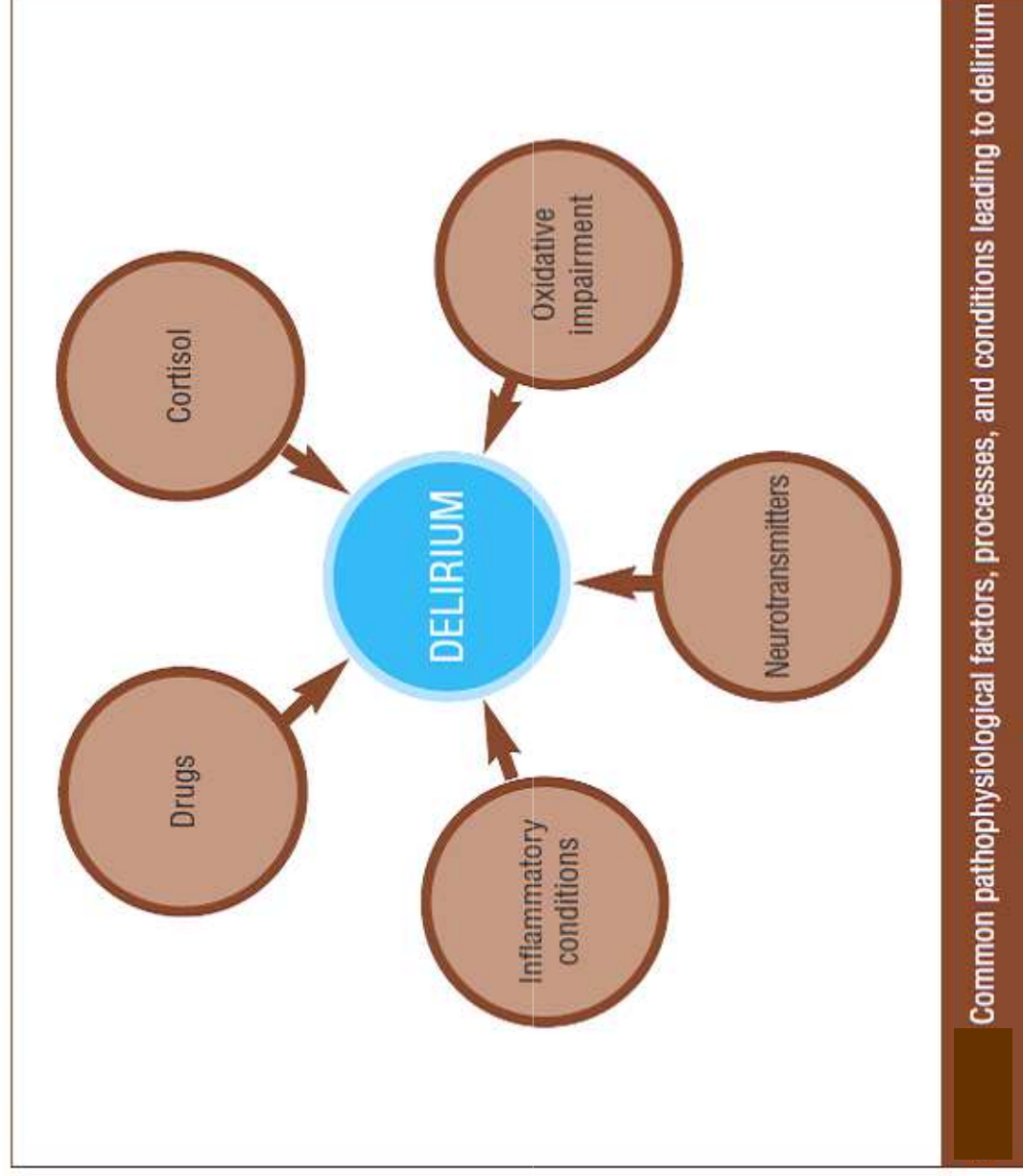
	DANNO ORGANICO (IRREVERSIBILE)	DEFICIT FUNZIONALE (POTENZIALMENTE REVERSIBILE)
CUORE	INFARTO	Edema Polmonare Acuto ASMA CARDIACO
FEGATO	CIRROSI	EPATITE ACUTA
CERVELLO	DEMENZA	<u>DELIRIUM</u>

Fisiopatologia del Delirium

- Nonspecific manifestation of a **widespread reduction in cerebral metabolism & derangement of neurotransmission** due to:
 - Acetylcholine
 - GABA
 - Dopamine
 - Norepinephrine
 - Specific receptors (e.g. steroids)
 - Alteration of blood flow
 - Inflammatory mediators
 - Derangement of polysynaptic pathways from reticular ascending formation to thalamus, prefrontal cortex, posterior parietal cortex



From: Delirium in the Elderly. Bree Johnston MD MPH, UCSF Division of Geriatrics, Primary Care Geriatric Lectures, University of California.



Drs. Ali, M. Patel, Jabeen, T. Patel, Bailey, and Riley are from Meharry Medical College, Nashville, Tennessee; Ms. Shahid and Dr. Arain are from Vanderbilt University, Nashville, Tennessee.

Innov Clin Neurosci. 2011;8(10):25–34

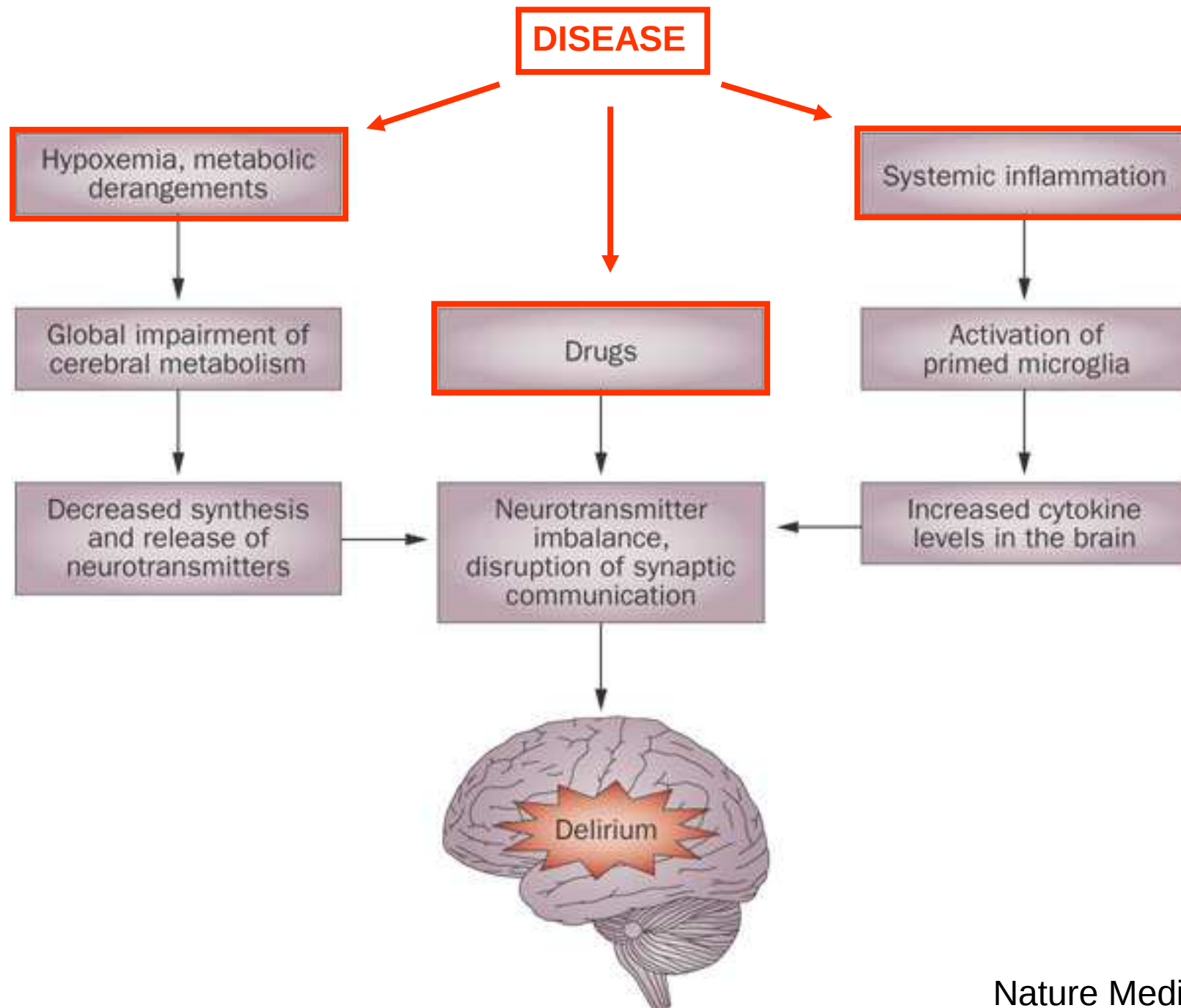
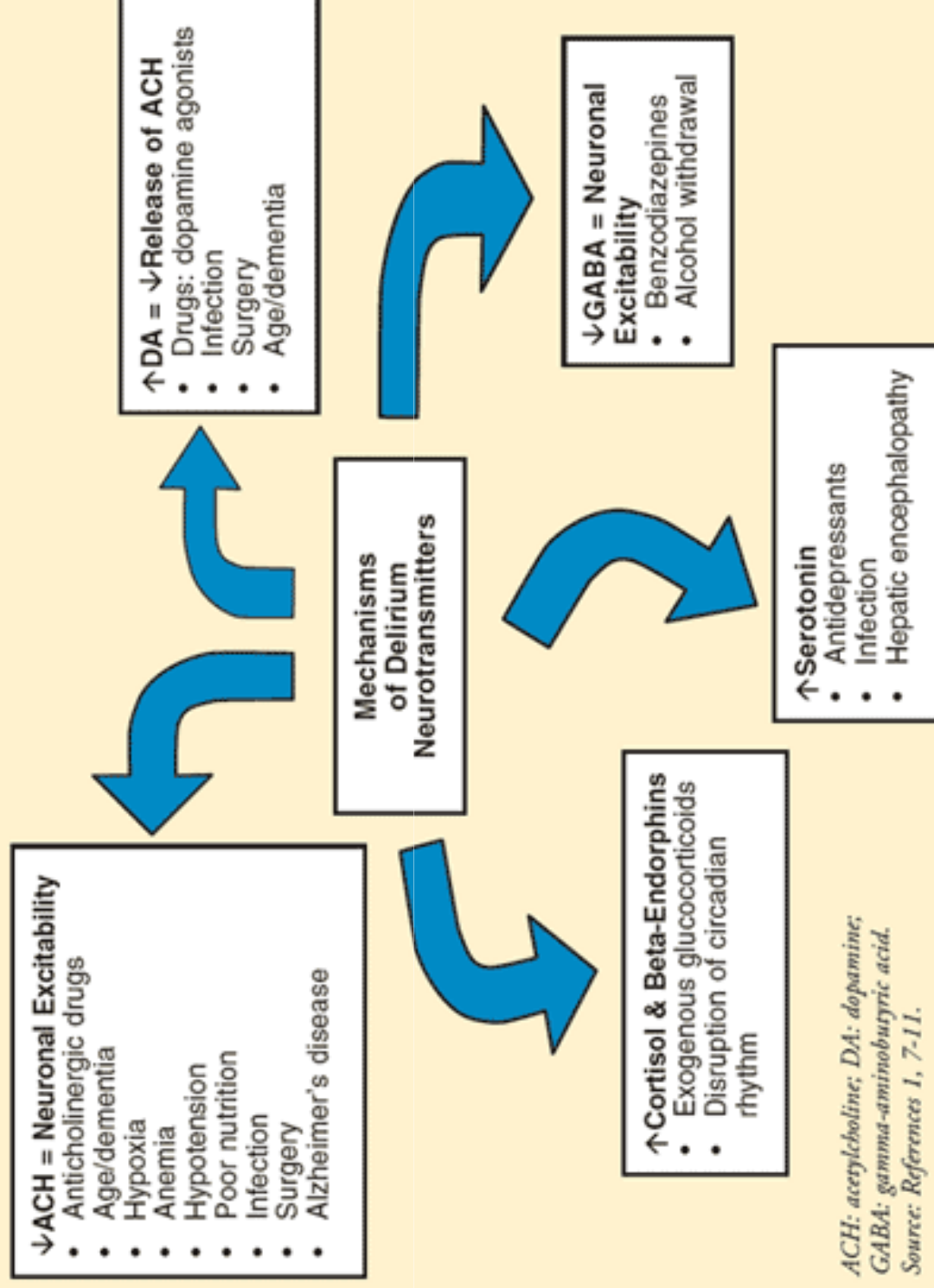


Figure 1. Factors Contributing to Changes in Neurotransmitters, Leading to Delirium



Clinica del delirium

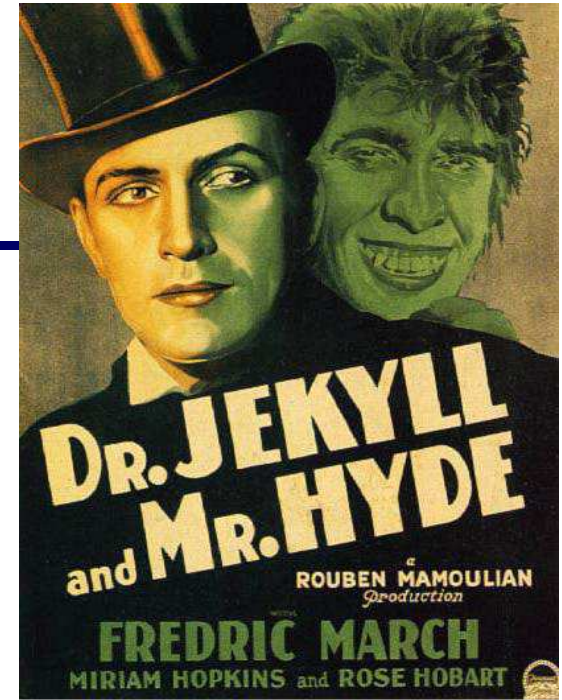
Il delirium è caratterizzato da:

- **disturbi globali della sfera cognitiva**
- **alterato stato di coscienza**
- **agitazione o ritardo psico-motorio**
- **alterazione del ritmo sonno-veglia**

Solitamente è caratterizzato da:

- **insorgenza rapida** (ore o giorni)
- **durata breve** (ma non necessariamente)
- **transitorietà**

Può avere una **fase prodromica**: questa può regredire o sfociare nel delirium vero e proprio.



Clinica del Delirium

Si distinguono 3 forme di delirium:

1. Forma Iperattiva

2. Forma Ipoattiva

3. Forma Mista (Iper + Ipo)



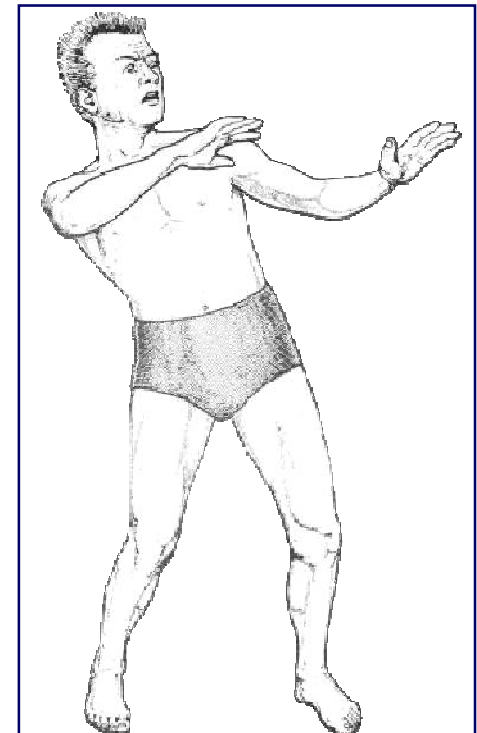
1. Forma Iperattiva del delirium

E' caratterizzata da:

- agitazione psicomotoria
- stato di all'erta
- aumentata risposta agli stimoli esterni (es. luce, suoni)
- illusioni
- allucinazioni

Vi è attivazione del SN ortosimpatico con:

- tachicardia
- midriasi
- aumento della pressione arteriosa
- sudorazione
- orripilazione



2. Forma Ipoattiva del delirium

E' esattamente il contrario della forma iperattiva.

E' caratterizzata da:

- ridotta attività psicomotoria
- ridotta risposta agli stimoli esterni
- sonnolenza
- letargia
- stato soporoso fino al coma

Può porre problemi di diagnosi differenziale con altre forme di coma



3. Forma Mista del delirium (+ frequente)

Presenta caratteristiche ora della **forma Iperattiva**, ora della **forma Ipoattiva**, con una alternanza talvolta “imprevedibile” di letargia e stato di agitazione.

Di solito, per la gioia dei caregiver e/o degli operatori sanitari (!) si hanno:

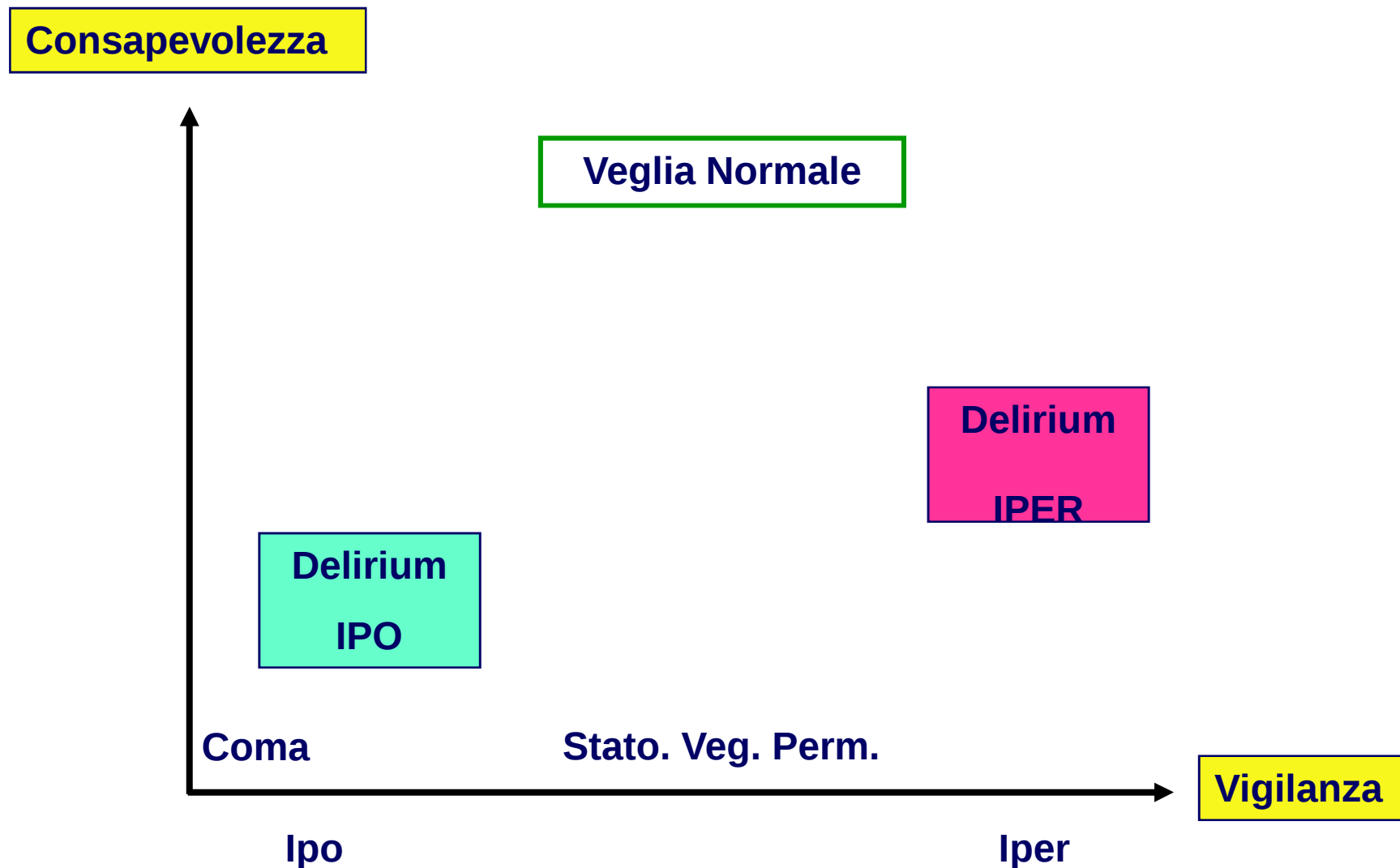
- Agitazione Notturna (vedi fenomeno del sundowning del demente)



- Letargia Diurna



La fisiopatologia della coscienza

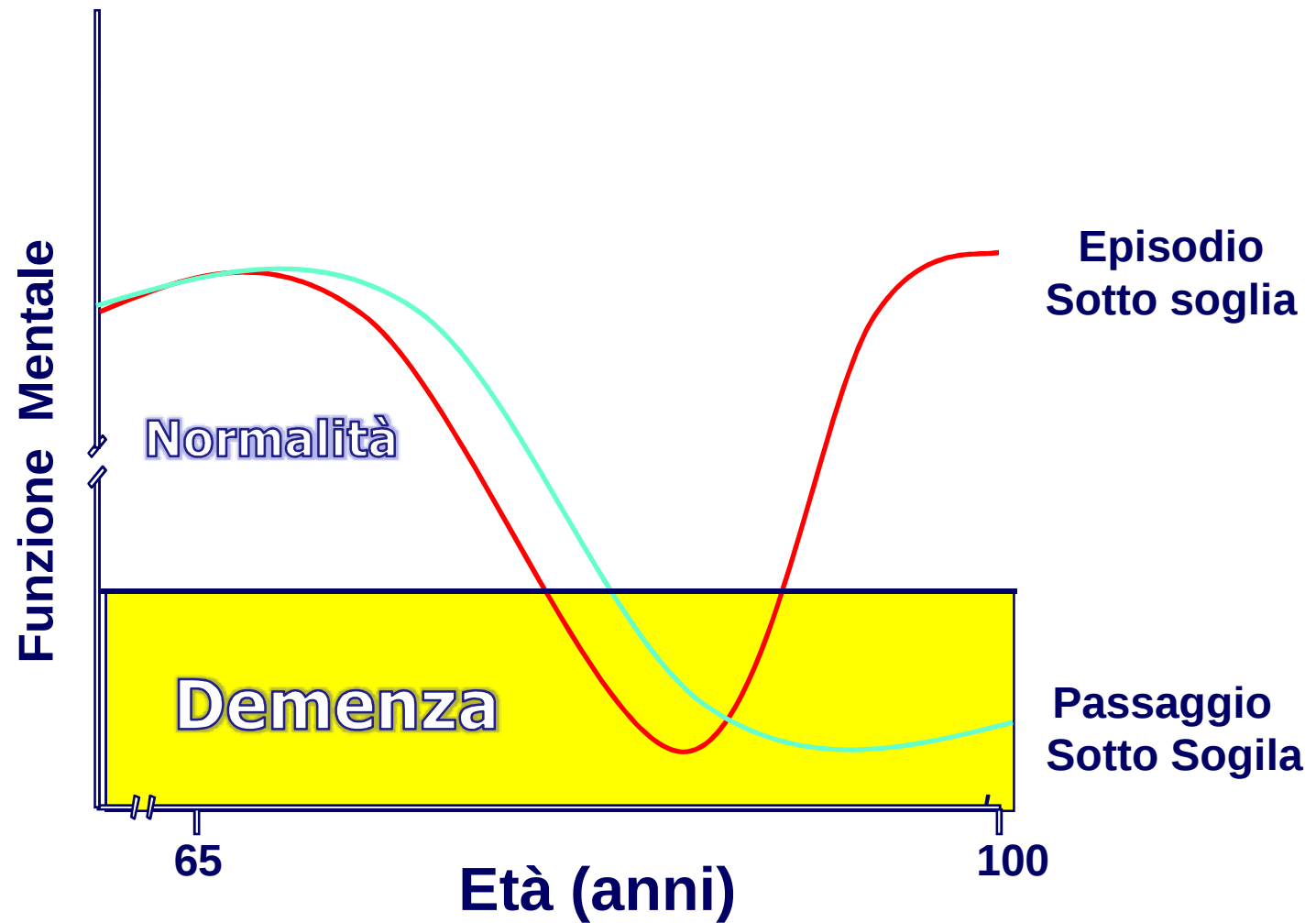


Caratteristica tipica del delirium è la ***Fluttuazione della Sintomatologia*** con intervalli lucidi, soprattutto al mattino ed esacerbazioni notturne e in condizioni di deprivazione sensoriale.

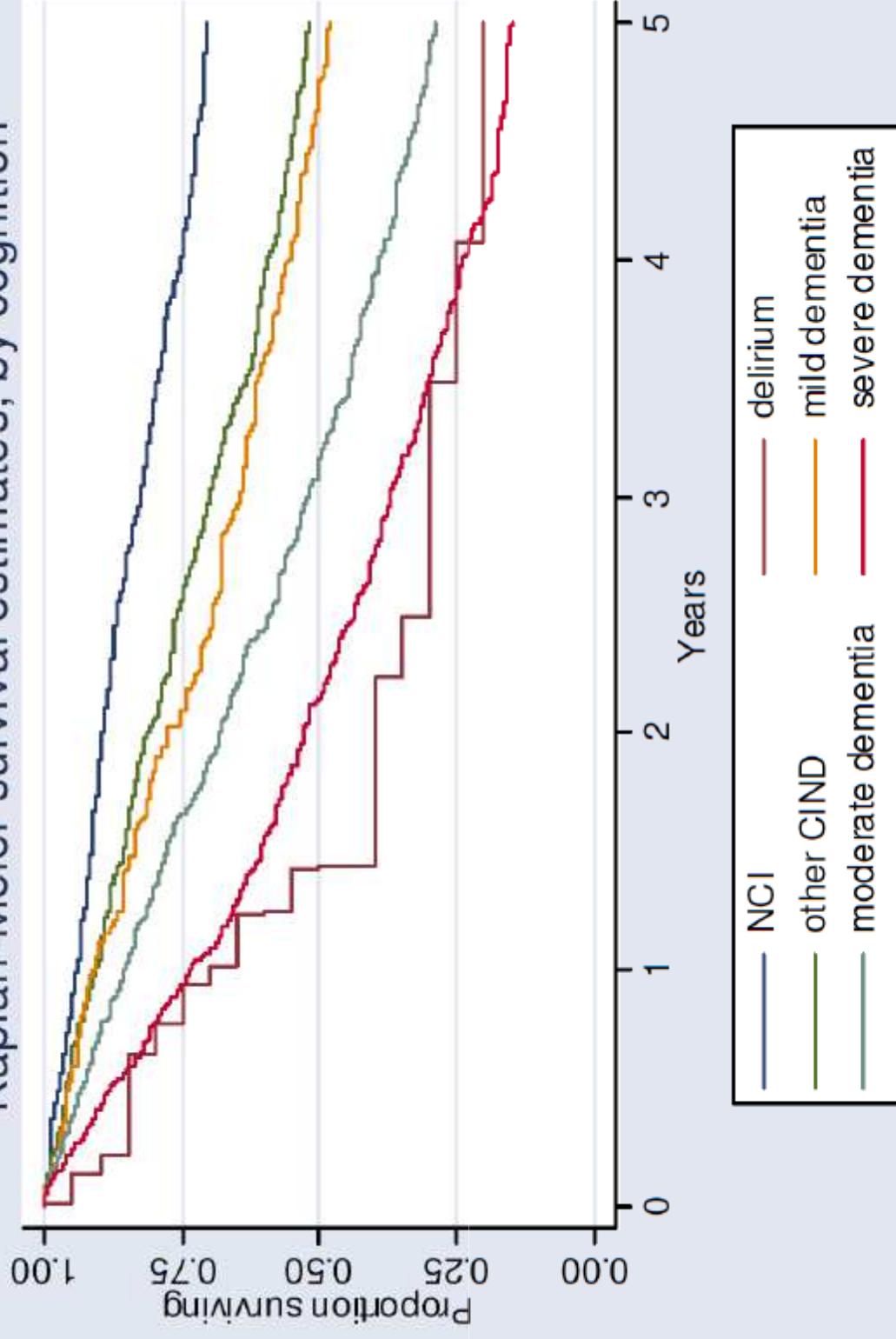
Il decorso è generalmente può essere breve (giorni-settimane) o prolungato e può terminare con:

- 1. Risoluzione del quadro clinico e ripresa dei livelli pre-morbosi (episodio «sotto-soglia»)**
- 2. Passaggio a un quadro di demenza («passaggio sotto-soglia»)**
- 3. Progressione verso il coma e morte del soggetto**

Decorso del delirium



Kaplan-Meier survival estimates, by cognition



- Deve essere ricordato che molto spesso, nel paziente anziano il delirium ***precede*** la comparsa di una malattia; inoltre, ***può essere la sola o la più eclatante manifestazione clinica di essa*** (es. infezione vie urinarie, polmonite, ictus, sepsi, ecc.)
- In caso di mancato e pronto trattamento della causa precipitante, il delirium può persistere per molte settimane o mesi; in alcuni casi non si risolve completamente o sfuma verso una vera e propria demenza.
- **Il delirium ipoattivo ha una prognosi decisamente peggiore di quello iperattivo.**



Delirium accelerates cognitive decline in Alzheimer disease

T.G. Fong, MD, PhD
R.N. Jones, ScD
P. Shia, PhD
E.R. Marcantonio, MD,
SM
L. Yap, PhD
J.L. Rudolph, MD
F.M. Yang, PhD
D.K. Kiehl, MPH, MA
S.K. Inouye, MD, MPH

Address correspondence and
reprint requests to Dr. Tamara G.
Fong, Institute for Aging
Research, Hebrew SeniorLife,
1200 Centre Street, Boston, MA
02131
tfong@bidmc.harvard.edu

ABSTRACT

Objective: To examine the impact of delirium on the trajectory of cognitive function in a cohort of patients with Alzheimer disease (AD).

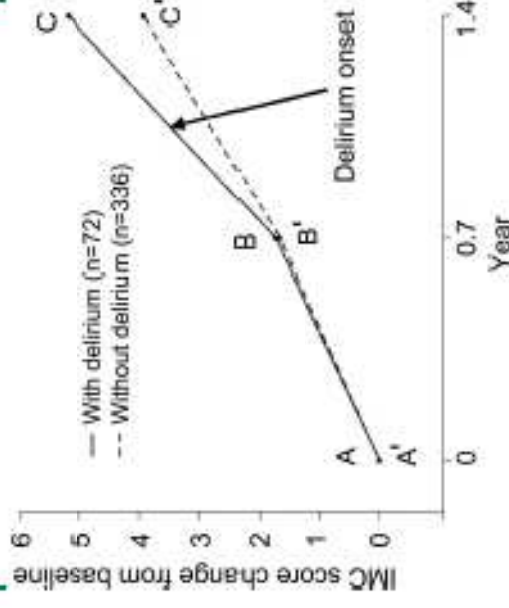
Methods: A secondary analysis of data collected from a large prospective cohort, the Massachusetts Alzheimer's Disease Research Center's patient registry, examined cognitive performance over time in patients who developed ($n = 72$) or did not develop ($n = 336$) delirium during the course of their illnesses. Cognitive performance was measured by change in score on the Information-Memory-Concentration (IMC) subtest of the Blessed Dementia Rating Scale. Delirium was identified using a previously validated chart review method. Using linear mixed regression models, rates of cognitive change were calculated, controlling for age, sex, education, comorbid medical diagnoses, family history of dementia, dementia severity score, and duration of symptoms before diagnosis.

Results: A significant acceleration in the slope of cognitive decline occurs following an episode of delirium. Among patients who developed delirium, the average decline at baseline for performance on the IMC was 2.5 points per year, but after an episode of delirium there was further decline to an average of 4.9 points per year ($p = 0.001$). Across groups, the rate of change in IMC score occurred about three times faster in those who had delirium compared to those who did not.

Conclusions: Delirium can accelerate the trajectory of cognitive decline in patients with Alzheimer disease (AD). The information from this study provides the foundation for future randomized intervention studies to determine whether prevention of delirium might ameliorate or delay cognitive decline in patients with AD. *Neurology*® 2009;72:1570-1575

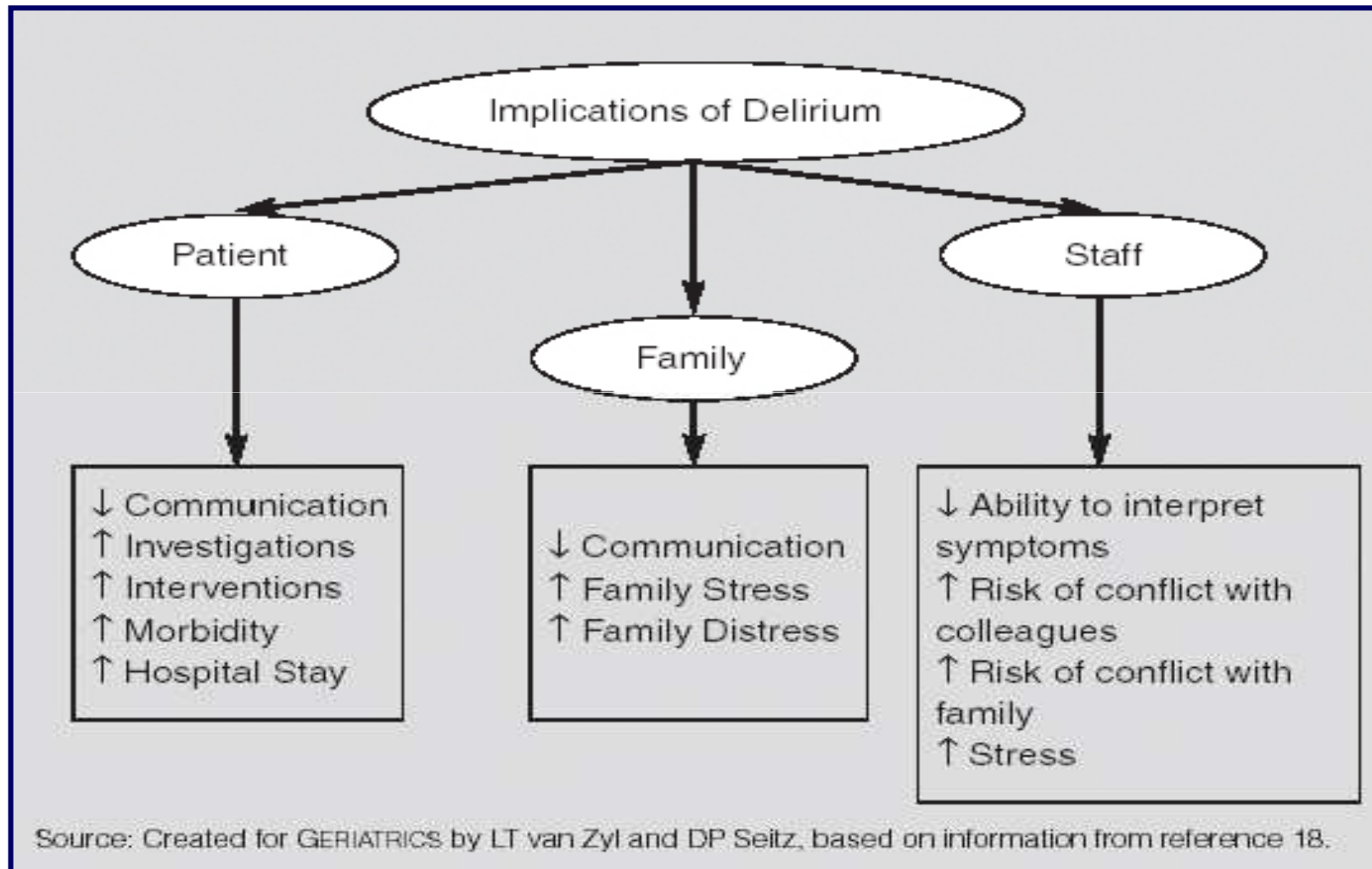
Figure

Cognitive trajectories of patients with Alzheimer disease with and without delirium



This figure depicts the slopes of the cognitive trajectories in patients with Alzheimer disease over time in our cohort. The median time to delirium from point B was 0.3 years (75% interquartile range, 0.13–0.45 years). The slopes are based on the changes in the Blessed Information-Memory-Concentration (IMC) subscore over time, and the scores presented are calculated adjusting for baseline differences. These slopes are derived from linear mixed models adjusted for relevant covariables (age, sex, educational level, Massachusetts General Hospital dementia severity rating score, history of dementia symptoms before diagnosis, family diagnoses). The solid line indicates the trajectory for patients with delirium ($n = 72$) and the dashed line indicates the trajectory for patients without delirium ($n = 336$).

CONSEGUENZE DEL DELIRIUM



Definizione di delirium secondo il DSM-5

A. Disturbo dell'**Attenzione** (ridotta capacità a dirigere, focalizzare, mantenere o spostare l'attenzione) e della **Consapevolezza** (ridotto orientamento temporale, personale o ambientale).

B. L'alterazione **si sviluppa in un Breve Periodo di Tempo** (generalmente ore o giorni), rappresenta un cambiamento rispetto ai livelli di attenzione e consapevolezza di base e tende a fluttuare in gravità durante il giorno

C. **Coesiste un Disturbo Cognitivo** (deficit di memoria, disorientamento, alterazioni del linguaggio, deficit visuospaziali, disturbi percettivi).

D. I deficit di cui ai punti A e C non risultano meglio spiegati da un deficit cognitivo preesistente, già noto o in evoluzione e non occorrono in un contesto di marcata alterazione dello stato di coscienza quale il coma.

E. C'è evidenza dalla storia, dall'esame obiettivo, o da altri accertamenti che **il disturbo è una diretta conseguenza di un Problema Clinico in Corso, di un'Intossicazione da Farmaci o da una Sindrome di Astinenza.**

**Per la diagnosi sono necessari i 5 criteri. La presenza di delirium è comunque plausibile anche quando non c'è evidenza chiara che supporti il criterio E, ma non esistono altri motivi per spiegare i sintomi manifestati.*

Diagnosi di Delirium

CAM (Confusion Assessment Method)

1. Acute change & fluctuation in mental status and behavior

AND

2. Inattention

AND : EITHER

3. Disorganized thinking

OR

4. Altered consciousness (not alert)

Inouye SK et al. Ann Intern Med 1990;113:941-948.



**Assessment test
for delirium &
cognitive impairment**

	CIRCLE
[1] ALERTNESS <i>This includes patients who may be markedly drowsy (eg. difficult to rouse and/or obviously sleepy during assessment) or agitated/hyperactive. Observe the patient. If asleep, attempt to wake with speech or gentle touch on shoulder. Ask the patient to state their name and address to assist rating.</i>	
	0
Normal (fully alert, but not agitated, throughout assessment)	
0	
Mild sleepiness for <10 seconds after waking, then normal	
4	
Clearly abnormal	
[2] AMT4 <i>Age, date of birth, place (name of the hospital or building), current year.</i>	
	0
No mistakes	
1	
1 mistake	
2	
2 or more mistakes/untestable	
[3] ATTENTION <i>Ask the patient: "Please tell me the months of the year in backwards order, starting at December." To assist initial understanding one prompt of "what is the month before December?" is permitted.</i>	
Months of the year backwards	0
Achieves 7 months or more correctly	
1	
Starts but scores <7 months / refuses to start	
2	
Untestable (cannot start because unwell, drowsy, inattentive)	
[4] ACUTE CHANGE OR FLUCTUATING COURSE <i>Evidence of significant change or fluctuation in: alertness, cognition, other mental function (eg. paranoia, hallucinations) arising over the last 2 weeks and still evident in last 24hrs</i>	
	0
No	
4	
Yes	

4 or above: possible delirium +/- cognitive impairment

1-3: possible cognitive impairment

0: delirium or severe cognitive impairment unlikely

4AT SCORE

Physical Assessment Of The Patient With Delirium

- Vital signs, including accurate temperature measurement
 - Physical examination with thorough neurologic exam
 - Oxygen saturation
 - Rapid glucose determination
 - Chemistry, including electrolytes, renal function, and liver function panels
 - Urinalysis
 - Chest x-ray
 - Electrocardiogram
 - Dependent upon the clinical scenario consider: Head CT, lumbar puncture, blood cultures, toxicology screening, thyroid function
-

Diagnosi differenziale: Delirium vs Psicosi



	Delirium	Psicosi
Disorientamento	comune	raro
Allucinazioni	visive	uditiv
Età avanzata	comune	rara
Patologie organiche preesistenti	comuni	rare
Demenza pre-esistente	comune	rara
Coscienza Attenzione	compromesse	normali
Ideazione	delirio a contenuto elementare	delirio a contenuto complesso
Memoria	compromessa	normale
EEG	80-90% con rallentamento	normale

Terapia del Delirium **(non esiste ... va prevenuto)**

Il trattamento del delirium si basa sui seguenti provvedimenti:

- **Ricerca, individuare e rimuovere la causa sottostante**
- **Nutrire ed idratare** adeguatamente il paziente
- **Ridurre la deprivazione sensoriale** (es. luce, orologio, tv ecc.)
- **Rassicurare ed orientare il paziente** (supporto sociale: moglie, marito, figli, care-giver)
- **Regolare il ritmo sonno-veglia** (benzodiazepine)
- **Antipsicotici** (es. aloperidolo, risperidone, olanzapina, quetiapina)
- **Sedazione** quando necessario (benzodiazepine IM o EV)

Fattori di rischio di Delirium

Potentially modifiable risk factors

- Sensory impairment (hearing or vision)
- Immobilization (catheters or restraints)
- Medications (for example, sedative hypnotics, narcotics, anticholinergic drugs, corticosteroids, polypharmacy, withdrawal of alcohol or other drugs)
- Acute neurological diseases (for example, acute stroke [usually right parietal], intracranial hemorrhage, meningitis, encephalitis)
- Intercurrent illness (for example, infections, iatrogenic complications, severe acute illness, anemia, dehydration, poor nutritional status, fracture or trauma, HIV infection)
- Metabolic derangement
- Surgery
- Environment (for example, admission to an intensive care unit)
- Pain
- Emotional distress
- Sustained sleep deprivation

Nonmodifiable risk factors

- Dementia or cognitive impairment
- Advancing age (>65 years)
- History of delirium, stroke, neurological disease, falls or gait disorder
- Multiple comorbidities
- Male sex
- Chronic renal or hepatic disease

Gestione del Delirium

Pharmacological treatment

1. Aim to reduce/ rationalise as many medications as possible.
2. Avoid medications with strong psychotropic potency, especially anticholinergic activity (eg chlorpromazine, thioridazine, tricyclics).
3. Use specific medications for known cause (eg diazepam per alcohol withdrawal guidelines).
4. Maximise behavioural interventions.
5. Anticipate nocturnal deterioration. Give medication just prior to sunset.
6. Specific medication regimens: titrate as necessary (see medication guidelines for delirium, alcohol withdrawal and rapid tranquilisation).
7. Lower doses in elderly or severely ill. Higher doses in young assaultative patients. Doses may vary greatly depending on context.
8. Beware of exacerbating delirium with high doses of neuroleptics and BZD.

Behavioural treatment

1. Select appropriate care level
2. Frequent assessment, as condition fluctuates.
3. Frequent reorientation - intervene before patient is too distressed.
4. Use a night light.
5. Gentle, reassuring approach. Regular reassurance, especially re: safety.
6. Keep information/ explanation simple. May need repeating.
7. Incorporate a normal day/night routine as much as possible.
8. Familiar faces, especially of family and friends. Give them information sheet.
9. Minimal environmental stimuli, as easily startled.
10. Minimise number of staff involved.
11. Keeping environment constant.
12. Physical restraint rarely required. May be necessary to avoid excessive pharmacological use. Ensure safe and clean restraints, if used.

Complicanze del Delirium

- **Malnutrizione e disidratazione: SEMPRE PRESENTI !**
- Problemi iatrogeni collegati alla contenzione fisica o farmacologica
- Incontinenza o ritenzione di urina
- Sindrome da immobilizzazione (nel tipo ipoattivo)
- Ulcere da pressione (nel tipo ipoattivo)
- Rischio 10 volte maggiore di complicanze (incluso il decesso) nei pazienti ospedalizzati
- Aumento di durata della degenza e maggior rischio di dimissione in strutture assistenziali

