



Delirium da probabile genesi cardiaca: approccio alla crisi e descrizione di un caso clinico

Antonio De Giovanni¹, Enrica Di Paolo², Giovanni Cuzzoni²

¹Sezione di Psichiatria, Dipartimento di Scienze Sanitarie e Psicomportamentali Applicate, Università degli Studi di Pavia, e ²Sezione di Geriatria e Gerontologia, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia, Istituto Santa Margherita, Pavia, Italia

Delirium ricorrente associato a blocco trifascicolare

L'inquadramento del delirium è spesso una difficile sfida diagnostica e terapeutica, e costituisce un esempio paradigmatico del complesso problema della nozione stessa di crisi in patologia mentale. Il termine si riferisce ad un'alterazione acuta della funzione cerebrale, che si esprime con anomalie cognitive e dello stato di coscienza, associate ad una pluralità di sintomi psicologici e comportamentali, caratterizzati dall'andamento temporale acuto e fluttuante. Nonostante sia una condizione frequente, sfugge a una corretta diagnosi in un percentuale rilevante di casi, associati ad elevata morbilità e mortalità. Presentiamo il caso di un uomo di 72 ricoverato per insorgenza improvvisa di delirium, atassia, depressione e sintomi psicotici, associati a disturbi del ritmo cardiaco (fibrillazione atriale e blocco trifascicolare). L'approccio alla crisi richiede uno sforzo di composizione e di sintesi di una pluralità di fattori di vario genere: biologico, psicologico, interpersonale, che intervengono nell'acuzie psicotica in vari momenti e con diversi pesi specifici.

Delirium acute cardiac illness

The management of delirium is often a clinical challenge and represents a paradigmatic example of crisis debate in psychology. Delirium is a transient disorder of brain function manifested by global cognitive impairment and other behavioral and psychological phenomena, with a relatively rapid onset and a characteristically fluctuating course. Though it is a common disease, it is frequently missed or misdiagnosed, which leads to a substantial attendant morbidity and mortality potential. Often delirium is due to multiple simultaneous causes, each one of which may or may not be enough to cause delirium by itself. We report a case of delirium accompanied by ataxia, depression and psychotic symptoms in a 72 year-old man with atrial fibrillation and intermittent trifascicular block. A careful history and examination with appropriate investigation allows underlying causes to be detected and treated. Clinical experience requires, therefore, to think of the crisis with a view to the difficult effort of composition and synthesis of a plurality of factors of various kinds (biological, psychological, and interpersonal). Those factors intervene in acute psychosis at different times and with different specific weights.

Introduzione

L'inquadramento diagnostico e terapeutico del delirium o stato confusionale acuto è un problema complesso sia sul piano operativo che concettuale [1]. La difficoltà di approccio ai pazienti con delirium deriva, in particolare, dall'eterogeneità clinica ed eziopatogenetica del disturbo, che è stato, peraltro, descritto in letteratura con un'ampia pluralità di caratterizzazioni nosografiche: psicosi confusionali, encefalopatie tossico-metaboliche, amenza, sindromi psico-organiche [2]; d'altro canto, come osserva Barale, nella riflessione psicopatologica il problema del valore euristico ed epistemologico della nozione stessa di acuzie o di urgenza in patologia mentale è controverso [3]. Attualmente, sia nel DSM-IV-TR che nella classificazione dei disturbi mentali e del comportamento ICD-10, il termine è riferito ad un condizione in cui un'alterazione acuta e globale della funzione cerebrale, non riferibile ad una forma di demenza, si esprime con anomalie dello stato di coscienza, ridotta capacità di focalizzare o mantenere l'attenzione, deficit mnesici, disorientamento, anomalie del ciclo sonno-veglia. Ai disordini cognitivi si associano una combinazione variabile di disturbi del linguaggio, dell'umore e dell'emotività, della percezione, del contenuto del pensiero, del comportamento psicomotorio. Il quadro clinico si manifesta con un tipico decorso temporale caratterizzato dall'esordio brusco, spesso nell'arco di ore o pochi giorni, e dall'andamento fluttuante della gravità e dell'intensità dei sintomi, talora con intervalli lucidi di risoluzione o attenuazione, ed accentuazione improvvisa tipica nelle ore notturne. Il delirium rappresenta una delle principali cause di comorbidità medico-psichiatrica e di richiesta di consulenza psichiatrica in urgenza [1]. I dati epidemiologici più attendibili si riferiscono a soggetti ricoverati in ospedale o in pronto-soccorso: le casistiche più ampie hanno dimostrato la presenza di delirium nel 15-20% di tutte le ammissioni in ospedale generale e che il 15% dei pazienti sviluppa uno stato confusionale acuto durante il periodo di degenza [4]. I dati relativi ad incidenza e prevalenza non sono peraltro omogenei, e ciò è da riferire in parte alle differenze metodologiche nella scelta dei criteri diagnostici utilizzati, diversità delle casistiche valutate e dei setting assistenziali: pronto soccorso, reparti medici o chirurgici, unità operative psichiatriche, residenze per anziani, comunità terapeutiche. Tutti i lavori concordano nell'attribuire un maggior rischio nelle persone con più di 65 anni, con preesistenti deficit cognitivi, e un'incidenza più elevata nei pazienti con ustioni e dopo trattamento chirurgico (fino al 50% dei casi dei pazienti sottoposti a interventi maggiori ortopedici e cardiovascolari). Nella maggioranza dei casi sono i disturbi di dello stato di coscienza e del comportamento consistenti in stati di agitazione o iperattività a motivare la richiesta di consulenza specialistica, spesso con motivazione aspecifiche, mentre possono essere sottostimati i casi caratterizzati da sonnolenza e ipoattività. L'approccio a un paziente con delirium comporta un notevole sforzo di analisi e sintesi, ed una percentuale rilevante di casi rimane misconosciuta e non trattata adeguatamente. L'importanza di un corretto inquadramento diagnostico e terapeutico assume particolare rilievo in considerazione dell'alto tasso di mortalità dei pazienti ricoverati per disturbi medici o nel periodo post-operatorio, che può raggiungere il 20-50% dei casi, con un rischio che perdura fino a 3 mesi successivi al ricovero per ulteriori complicanze mediche o istituzionalizzazione in strutture a lungo degenza [5].

Caso clinico

L., di 72 anni, cantante lirico in pensione, è ricoverato nell'U.O. Disturbi Cognitivi e Comportamentali dell'Istituto Santa Margherita di Pavia, per inquadramento diagnostico e terapeutico di deficit cognitivi e disturbi psico-comportamentali in encefalopatia di natura da definire.

L'anamnesi patologica remota documenta ipertensione arteriosa. Da circa 8 mesi il paziente lamenta ipoacusia e acufeni, con difficoltà a discriminare i suoni e a parlare al telefono. Nel Luglio del 2012 i familiari notano l'insorgenza di deflessione dell'umore, anedonia, labilità emotiva con episodi di facile irritabilità, ed insonnia; per tali motivi il paziente si sottopone a visita neurologica, che consente di precisare il deficit uditivo, ed evidenzia una compromissione lieve della memoria a breve termine (MMSE=28.1) associata a depressione. Al paziente viene prescritto un esame di Brain Imaging per approfondimento diagnostico del deficit sensoriale ed inizia terapia antidepressiva con Trazodone 150 mg al giorno.

Verso la fine di agosto 2012, i familiari si rivolgono ad uno specialista psichiatra per un improvviso peggioramento delle condizioni del paziente. Il quadro clinico descritto è caratterizzato da estrema labilità emotiva con reazioni affettive esagerate che comprendono, in particolare, oscillazioni continue verso sentimenti di paura o collera; il tono dell'umore è per lo più deflesso; sono frequenti episodi di ansia, con riferimenti ipocondriaci; permane insonnia. I familiari ritengono la condizione di sofferenza emotiva sia causata dall'impossibilità di coltivare gli abituali interessi musicali. Al paziente viene prescritta Paroxetina alla dose di 20 mg/die in aggiunta a Trazodone 75 mg. Nelle settimane successive si ha un peggioramento della performance cognitiva, episodi di disorientamento spazio temporale, disorganizzazione del pensiero, compromissione dell'attenzione, spiccata apatia. Si verificano anche episodi di agitazione psicomotoria che precedono o concomitano con la comparsa di deliri, spesso confusi, o comunque scarsamente strutturati, per lo più incentrati su tematiche di persecuzione e di gelosia nei confronti della moglie. Sono riferiti episodi di allucinazioni uditive e visive. Viene sospeso il trattamento con Paroxetina e inizia terapia con Quetiapina alla dose di 100 mg/die, con parziale miglioramento del quadro clinico.

Una valutazione psicometrica eseguita nell'ottobre del 2012, evidenzia deficit dell'attenzione e della concentrazione, sostanziale integrità delle funzioni corticali superiori, il MMSE=26/30, 15 parole di Rey (richiamo immediato)=28, (richiamo ritardato)=6, Token test 28/36, fluidità verbale=18, matrici attenzionali=29/60, matrici progressive di Raven=28/36, scala di Hamilton per la depressione=15, Neuropsychiatric Inventory=35. Nello stesso mese, si verifica un accesso in Pronto Soccorso con successivo ricovero in U.O. di Cardiologia per dolore toracico e dispnea, nel corso del quale esegue ECG che evidenzia la presenza di fibrillazione atriale a bassa risposta ventricolare, con frequenza cardiaca media di 58 bpm e pregresso BAV di I°, asse elettrico spostato a sx; nel sospetto di cardiopatia ischemica acuta, è sottoposto ad esame angiografico, che attesta coronarie indenni da lesioni ostruttive.

Nel novembre del 2012 il paziente è di nuovo ricoverato in Pronto Soccorso per agitazione psicomotoria ed insorgenza di disorientamento spazio-temporale, bradipsichismo, ipomimia, atassia della marcia con tendenza alla retropulsione. Manifesta ideazione delirante con tematiche persecutorie scarsamente strutturate, ed i familiari riferiscono allucinazioni visive, comportamento incongruo o aggressivo, congruo con le interpretazioni deliranti associate ai disturbi percettivi. Esegue visita neurologica in Pronto Soccorso e viene programmato un ricovero in Neurologia. Il quadro cognitivo all'ingresso è caratterizzato da gravi difficoltà mnesiche, disorientamento, disturbi dell'attenzione, confabulazioni. Il MMSE è pari a 12, ma nei primi giorni del ricovero diventa non più eseguibile. È presente anche atassia deambulatoria con marcata retropulsione. L'esame obiettivo evidenzia riflessi osteotendinei ipo-vo-cabili, Romberg positivo, marcia incerta e a piccoli passi; gli esami ematochimici sono nella norma; l'esame elettroencefalografico risulta marcatamente rallentato con sporadiche onde trifasiche. Il paziente si sottopone a RM encefalo senza mezzo di contrasto, che evidenzia un quadro di sofferenza parenchimale su base vascolare ischemica cronica, atrofia superficiale con lieve prevalenza a livello delle regioni temporali bilateralmente; in regione sottotentoriale lesione di aspetto pseudo-cistico a livello della cisterna dell'angolo ponto-cerebellare di sinistra, compatibile in prima ipotesi con neurinoma del pacchetto acustico-facciale a prevalente sviluppo extra-canalare. Per il sospetto diagnostico di una forma demenziale rapidamente progressiva causata da Malattia di Creutzfeldt-Jacob, viene eseguito esame del liquor per il dosaggio della proteina 14-3-3, che risulta negativo. Nelle settimane

successive, si verifica un progressivo e inaspettato miglioramento del quadro clinico, e contestualmente del tracciato elettroencefalografico: si osserva un buon recupero dell'attenzione e dei disturbi atassici, con mantenimento della posizione seduta e graduale ripresa della deambulazione. Persistono comunque marcati deficit cognitivi multipli, con disorientamento temporo-spaziale e della sfera personale, deficit della memoria a breve e a lungo termine, delle abilità visuo-spaziali e disturbi della comprensione di comandi verbali più complessi (il MMSE=10). Sul piano comportamentale emergono ancora episodi di agitazione e facile irritabilità. Lo stato depressivo risulta lieve.

Il paziente viene dimesso dal reparto di Neurologia ed effettua un ricovero nell'U.O. Disturbi Cognitivi e Comportamentali dell'Istituto Santa Margherita per l'inquadramento diagnostico e terapeutico dei disturbi psico-comportamentali in encefalopatia non precisata. Il quadro clinico all'ingresso in reparto attesta: paziente vigile, parzialmente orientato nello spazio, disorientato nel tempo, eupoico, apiretico. Parzialmente collaborante, il MMSE non è eseguibile, il discorso appare illogico, disorganizzato, afinalistico. L'obiettività toracica è nella norma; i toni cardiaci sono aritmici per marcata bradicardia. L'esame obiettivo neurologico evidenzia: lieve esoftalmo monolaterale a sinistra, con iniezione congiuntivale, MOE indenne, pupille normo-reagenti, asimmetria della rima orale dinamica per dx>sx. Agli arti superiori: in Mingazzini I il paziente prona e slivella a sinistra, ROT vivaci, simmetrici, tono e trofismo nella norma. Forza segmentaria integra. Agli arti inferiori: in Mingazzini II ben tenuta, ROT vivaci e simmetrici, tono e trofismo nella norma, RCP scorretto a dx, forza segmentaria nella norma. Coordinazione di difficile valutazione per mancata comprensione. Deambulazione rallentata con appoggio a base allargata. Durante il primi due giorni di degenza, si verifica l'insorgenza di ripetuti episodi di agitazione psicomotoria, alterazioni della coscienza e della vigilanza con andamento fluttuante. Il paziente appare disorientato, emergono idee deliranti scarsamente strutturate, si rendono evidenti dispercezioni prevalentemente visive e uditive. In un intervallo di maggiore collaborazione da parte del paziente per attenuazione dell'intensità dei sintomi, si riesce ad eseguire un esame ECG che attesta la presenza di fibrillazione atriale a bassa risposta ventricolare, con frequenza cardiaca media di 40 bpm, emblocco anteriore sinistro, blocco di branca destra e pregresso BAV di I°, asse elettrico spostato a sinistra. Viene inviato in U.O. di Cardiologia dove viene posta diagnosi di fibrillazione atriale a bassa risposta ventricolare in paziente con blocco trifascicolare, per tale motivo il paziente si sottopone ad impianto di pace-maker monocamerale, e viene contestualmente introdotta terapia anti-coagulante orale con Coumadin, mentre è sospesa la terapia con Quetiapina e Sertralina per i possibili effetti sul QT ampiamente documentati in letteratura [6]. Nelle successive settimane di degenza, dopo l'impianto del pace-maker, si osserva un miglioramento dei deficit cognitivi, della sintomatologia psicotica e delle anomalie comportamentali associate. L'andatura rimane incerta, permane deficit della memoria recente, dell'attenzione e della concentrazione, il linguaggio appare sufficientemente organizzato, finalistico ed esente da note afasiche. I disturbi del contenuto del pensiero e le allucinazioni vanno incontro ad una rapida risoluzione, ed il tono dell'umore è più stabile e in sostanziale compenso. La valutazione psicometrica documenta un miglioramento delle funzioni corticali superiori: il MMSE=26/30, 15 parole di Rey (richiamo immediato)=24, (richiamo ritardato)=6, Token test 22/36, fluidità verbale=16, matrici attenzionali=25/60, matrici progressive di Raven=28/36, scala di Hamilton per la depressione=5, Neuropsychiatric Inventory=5. Si esegue un esame di RM con Gadolino che documenta voluminosa formazione dell'angolo pontocerebellare sx che determina compressione del tronco encefalico con deficit del VII nervo cranico a sinistra; per tale motivo esegue visita neurochirurgica con successiva indicazione per intervento entro due mesi. Il paziente è dimesso e torna al proprio domicilio con diagnosi di declino cognitivo in vasculopatia cerebrale sottocorticale, neurinoma dell'acustico, cardiopatia ipertensiva in FA a bassa risposta ventricolare, blocco trifascicolare trattato con posizionamento di P.M. artificiale.

Discussione

Come abbiamo accennato nell'introduzione, nonostante la frequenza, la gravità e la severità della prognosi, il delirium rimane una condizione problematica, che sfugge ad una corretta diagnosi in un percentuale rilevante di casi, compresa tra il 32 ed il 67% a seconda degli studi [4]. Le condizioni che possono essere in rapporto con la comparsa di delirium sono molteplici. Di notevole importanza risulta la diagnosi differenziale con altri tipi di disturbi psichiatrici, per la radicale diversità di trattamento e gestione dei pazienti. Il nostro caso illustra alcune delle difficoltà che si riscontrano nell'approccio a pazienti con stati confusionali acuti. I sintomi di esordio possono essere erroneamente attribuiti ad una forma depressiva, poiché l'elemento confusionale-onirico, tipico del delirium, sfugge all'attenzione del medico, proprio per il suo carattere fluttuante, mentre appare prevalente il corteo sintomatologico associato alla deflessione del tono dell'umore [7]. Ciò accade più spesso nei pazienti in età avanzata, quando la particolare riduzione dell'intensità emotiva rappresentata dall'anedonia e la tendenza al ritiro sociale apatico, possono essere interpretati come reazioni para-fisiologiche del disinvestimento oggettivo che può osservarsi in età senile, in particolar modo quando la crisi può essere ricondotta a life-events precipitanti [8]. Nel nostro caso la riduzione della capacità uditiva, causando la perdita delle capacità di coltivare gli interessi musicali così fortemente caratterizzanti la storia personale del paziente, ha giocato un ruolo fondamentale nel determinismo della depressione di esordio, e tuttavia non si è rivelata essere l'unico fattore di crisi del continuum esistenziale, poiché intercorrevano altri eventi patogenetici, organici e pure ugualmente agenti sull'equilibrio emotivo e funzionale del paziente. La diagnosi differenziale con la depressione è particolarmente importante anche sotto il profilo di un corretto trattamento farmacologico, poiché l'impiego di farmaci con marcata azione anticolinergica, come il Trazodone, può peggiorare drammaticamente lo stato confusionale [9]. Un secondo elemento che può rendere difficile l'inquadramento diagnostico e terapeutico del delirium è la necessità di una valutazione diacronica dello stato cognitivo, con visite periodiche, soprattutto in presenza di comorbidità somatica grave o di un preesistente deficit mnemonico, che possa suggerire la presenza di un esordio di malattia demenziale. La diagnosi differenziale di uno stato confusionale acuto con la demenza si fonda sul riconoscimento del tipico andamento temporale e della reversibilità dei deficit cognitivi [10]. Tuttavia un deterioramento mentale compatibile con diagnosi di demenza e delirium possono coesistere. In effetti nel decorso di una demenza si possono verificare episodi di delirium legati a problemi somatici intercorrenti [11]; d'altro canto un episodio di delirium può condurre alla diagnosi di demenza in fase iniziale o segna l'aggravamento di un quadro demenziale. Nel caso di una demenza con corpi di Levy o associata a malattia cerebrovascolare cronica, invece, dove la fluttuazione dei sintomi, il rapido peggioramento, e la presenza di psicosi sono altrettanto tipiche, distinguere le diverse condizioni non è affatto agevole, anche in considerazione del fatto che i sintomi di delirium possono perdurare per un lungo periodo [12]. La necessità di un'approfondita anamnesi e di un accurato esame obiettivo per individuare la presenza di un deterioramento mentale in precedenza non noto, trova in indagini laboratoristiche ed esami strumentali un ulteriore ausilio per la corretta formulazione di diagnosi. L'elettroencefalogramma può documentare la presenza di rallentamenti diffusi ma con caratteri aspecifici nell'80-90% dei casi, risultando utile tranne nei casi secondari a sospensione di farmaci sedativi, dove il ritmo è tipicamente irregolare, e nelle forme comiziali [11]. Il sospetto diagnostico di una forma demenziale rapidamente progressiva causata da Malattia di Creutzfeldt-Jacob (CJD) è stato posto per l'esordio graduale di deficit cognitivi multipli, l'associazione con segni di disfunzione cerebellare, ed interpretando come sintomi prodromici della malattia, lo stato di agitazione psicomotoria, le anomalie comportamentali e la compromissione della capacità di giudizio. In assenza di miocloni, di complessi periodici all'esame EEG, il test liquorale negativo per la proteina 14-3-3 ha consentito di

escludere la diagnosi. Gli esami di Brain imaging, sono utili in casi ben definiti. Nel nostro paziente la prima RMN eseguita senza mezzo di contrasto, ha evidenziato la presenza di una vasculopatia cerebrale cronica diffusa, con caratteri aspecifici e non dirimenti. Sottoporre il paziente ad un secondo esame di RM con Gadolino ha consentito di individuare nel neurinoma dell'acustico la causa della progressiva perdita dell'udito, delle difficoltà nella discriminazione del linguaggio e dei suoni, e l'instabilità nella marcia, ma non ha spiegato il ricorrere degli episodi di delirium e la sintomatologia depressiva e psicotica intercorrente [13]. Nel nostro caso la svolta diagnostica è maturata grazie all'esame elettrocardiografico eseguito all'ingresso nell'U.O. Disturbi Cognitivi e Comportamentali. Il blocco trifascicolare trattato con il successivo impianto di un pace-maker ha rappresentato un esempio di comorbidità cardiovascolare in paziente in età senile, tuttavia, ha anche assunto un rilievo diagnostico nella valutazione diacronica dei deficit cognitivi e nel rapido miglioramento dei disturbi psichiatrici associati, diventando un esempio paradigmatico di come le patologie cardiovascolari in età avanzate si esprimano clinicamente anche con rilevanti disturbi psicologici e comportamentali, e siano un rilevante fattore di rischio per l'insorgenza di delirium [14]. Il rapido miglioramento della sintomatologia neuropsicologica, dopo la correzione dei disturbi del ritmo, è stato valutato con periodiche somministrazioni del MMSE, che dal punteggio iniziale di 14 è via via aumentato nel corso del ricovero a 26; analogamente, il punteggio della scala NPI andava riducendosi dal valore totale di 22 a 4. Quest'evoluzione, unitamente all'assenza di segni e sintomi di infezioni, traumi, disturbi metabolici cardiaci di natura ischemica, ha indotto l'equipe medica a porre diagnosi di Delirium in paziente con Mild Cognitive Impairment, vasculopatia cerebrale sottocorticale, sospetto neurinoma dell'acustico (in verosimile fase di accrescimento), cardiopatia ipertensiva in FA a bassa risposta ventricolare, emblocco anteriore sinistro, blocco di branca destra, pregresso BAV di I°, trattata con posizionamento di P.M. artificiale. Per concludere, il caso clinico presentato consente di accennare alcune riflessioni sull'approccio concettuale, prima ancora che operativo, che tradizionalmente l'analisi psicopatologica riserva all'esperienza psicotica acuta. Come accennato nell'introduzione, l'acuzie non può essere trattata come qualcosa di sospetto e inautentico, assumendo la concezione della crisi come evento del continuum, perché il problema cognitivo si è risolto quando è stato trattato il disturbo del ritmo. D'altro canto, l'esordio acuto di una sintomatologia psicotica e confusionale non può essere sempre rubricata sotto la categoria dei disturbi organici, come vorrebbe l'approccio della causa esogena, perché il fatto che il paziente fosse un cantante lirico non è stato influente nel determinare l'intensità della fenomenologia depressiva d'esordio. L'esperienza clinica impone, dunque, di pensare alla crisi nell'ottica del difficile sforzo di composizione e di sintesi di una pluralità di fattori di vario genere: biologico, psicologico, interpersonale, che intervengono nell'acuzie psicotica in vari momenti e con diversi pesi specifici [3]. Il percorso diagnostico ideale deve essere immune da opposte tentazioni riduzioniste: da un lato l'idea di ricercare una necessaria causa meccanicistica o biologica, che esaurisca il determinismo acuto dell'evento, dall'altro l'idea di focalizzare l'indagine sulla storia e sul vissuto personale del paziente alla ricerca di continuità di senso momentaneamente misconosciute [15].

Bibliografia

1. Maldonado JR. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment. *Critical Care Clinics* 2008;24:657-722.
2. Lipowski ZJ. Delirium (acute confusional states). *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 1987;258:1789-1792.
3. De Martis D, Barale F, Caverzasi E. La crisi psicotica acuta: psicopatologia, clinica, terapia. *Borla*, Roma, Italia 1989.
4. Radanov BP, Bassetti C. Delirium: occurrence, diagnosis and therapy. *Praxis* 1995;84:1335-1341.
5. Politi P, Piccinelli M, Barale F. Mortality in psychiatric patients 5 to 21 years after hospital admission in Italy. *Psychological Medicine* 2002;32:227-237.

6. Minoretti P, Politi P, Martinelli V et al. QT interval duration in apparently healthy men is associated with depression-related personality trait neuroticism. *Journal of Psychosomatic Research* 2006;61:19-23.
7. Nicholas LM, Lindsey BA. Delirium presenting with symptoms of depression. *Psychosomatics* 1995;36:471-479.
8. Downing LJ, Caprio TV, Lyness JM. Geriatric Psychiatry Review: Differential Diagnosis and Treatment of the 3 D's – Delirium, Dementia, and Depression. *Current Psychiatry Reports* 2013;15:365.
9. Brambilla P, Perez J, Barale F et al. GABAergic dysfunction in mood disorders. *Molecular Psychiatry* 2003;8:721-737.
10. Martins S, Fernandes L. Delirium in elderly people: a review. *Frontiers in Neurology* 2012;3:101.
11. Inouye SK. Delirium in older persons. *The New England Journal of Medicine* 2006;354:1157-1165.
12. Meagher D, Adamis D, Trzepacz P et al. Features of subsyndromal and persistent delirium. *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science* 2012;200:37-44.
13. Banach M, Kazmierski J, Kowman M et al. Atrial fibrillation as a nonpsychiatric predictor of delirium after cardiac surgery: a pilot study. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 2008;14:286-291.
14. Cameron OG. Delirium, depression, and other psychosocial and neurobehavioral issues in cardiovascular disease. *Critical Care Clinics* 2007;23:881-900.
15. Dasgupta M, Hillier LM. Factors associated with prolonged delirium: a systematic review. *International Psychogeriatrics* 2010;2:373-394.