

Zaburzenia świadomości u pacjentów po zabiegach ortopedycznych

Disturbances of consciousness in patients subjected to orthopaedic procedure

Marta Malinowska-Kubiak¹, Krzysztof Piotr Kubiak², Maciej Habrych², Bronisław Baranowski², Przemysław Osip¹, Agnieszka Permoda-Osip³

¹Centrum Zdrowia Psychicznego przy Centrum Medycznym HCP, Szpital im. św. Jana Pawła II w Poznaniu

²Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Centrum Medyczne HCP, Szpital im. św. Jana Pawła II w Poznaniu

³Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2017; 12, 4: 176–184

Adres do korespondencji:

lek. med. Krzysztof Piotr Kubiak
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej
Centrum Medyczne HCP
Szpital im. św. Jana Pawła II
ul. 28 Czerwca 1956 r. 194
61-485 Poznań
e-mail: whatislike@gmail.com

Streszczenie

Zaburzenia świadomości definiowane jako zespół objawów psychopatologicznych, charakteryzujących się zwężeniem lub zmęceniem strumienia świadomości, pogorszeniem funkcji poznawczych, zachowania i rytmów biologicznych, są jednym z istotnych czynników wpływających na jakość funkcjonowania pacjenta po operacji, czas jego hospitalizacji, wynik rehabilitacji i wzrost kosztów leczenia. Na oddziałach ortopedycznych obserwuje się je najczęściej po zabiegach związanych ze złamaniem bliższego odcinka kości udowej. Obecnie w Polsce jest leczonych prawie 20 tys. złamań osteoporotycznych okolicy stawu biodrowego rocznie. Liczba ta w ciągu najbliższych 15 lat ma ulec podwojeniu. W pracy przybliżony został patomechanizm powstawania tychże złamań. Z powodu trudności we współpracy z pacjentem przy tego typu powikłaniach istotne wydaje się ustandaryzowanie terapii prowadzonej u chorego oraz odpowiednio szybko wprowadzenie właściwego leczenia farmakologicznego. Znajomość zasad diagnostyki i umiejętność leczenia delirium pooperacyjnego są niezbędne u każdego psychiatry konsultującego pacjentów na oddziałach zabiegowych, w tym ortopedycznych. Zdecydowanie większe ryzyko wystąpienia pooperacyjnego delirium odnotowano u pacjentów w zaawansowanym wieku oraz wykazujących przedoperacyjne upośledzenie funkcji poznawczych.

W pracy opisano najnowsze doniesienia z zakresu patofizjologii oraz czynniki ryzyka pooperacyjnych zaburzeń świadomości. Autorzy opisali również najnowsze trendy w profilaktyce oraz leczeniu majaczenia pooperacyjnego. Celem pracy jest przegląd współczesnego piśmiennictwa poświęconego tej tematyce oraz zwrócenie uwagi na rosnący problem pooperacyjnych zaburzeń świadomości w codziennej praktyce psychiatrii konsultacyjnej w związku ze zwiększającą się liczbą zabiegów z powodu złamań bliższego końca kości udowej i na kwestię pooperacyjnej poprawy jakości życia, w tym zmniejszenia śmiertelności pacjentów.

Słowa kluczowe: delirium, złamanie szyjki kości udowej, profilaktyka, leczenie majaczenia pooperacyjnego.

Abstract

Disturbances of consciousness, defined as a syndrome of psychopathological symptoms characterised by narrowing or fatigue of consciousness streams, cognitive, behavioural, and biological rhythm impairment, is one of the important factors affecting the quality of patient functioning after surgery, including hospitalisation period, rehabilitation, and treatment costs. In orthopaedic surgery, they are most often seen after fractures of the proximal femur. Currently, almost 20,000 osteoporotic hip fractures are treated in Poland every year. This number will double over the next 15 years. The thesis discusses the pathomechanism of the formation of these fractures. Owing to the difficulty in collaborating with patients with these types of complications, it seems important to standardise the patient's medical condition and to promptly introduce appropriate pharmacological treatment. Knowledge of the principles of diagnosis and the ability to treat postoperative delirium should be essential in any psychiatrist consulting for surgical departments, including orthopaedics. A significantly higher risk of postoperative delirium was seen in advanced-age patients with pre-operative cognitive impairment. Recent reports on pathophysiology and risk factors for postoperative disorders of consciousness have been described in this thesis. The authors also presented the latest trends in prophylaxis and treatment of postoperative delirium. The aim of this paper is to review contemporary literature on this subject and to highlight the growing problem of postoperative awareness disturbances in the daily practice of counselling psychiatry, associated with the increasing number of surgical procedures of the femoral fracture and postoperative improvement of quality of life, including the reduction of mortality.

Key words: delirium, femoral neck fracture, prophylaxis, treatment of postoperative delirium.

Wstęp

Świadomość (łac. *conscientia*) to fizjologiczny stan ośrodkowego układu nerwowego (OUN), który umożliwia prawidłową ocenę stanu środowiska wewnętrznego i zewnętrznego, dzięki czemu możliwe jest odpowiednie reagowanie na zachodzące w nich zmiany. Jest podstawowym przejawem naszej podmiotowości, dostępnym każdemu indywidualnie, w sposób bezpośredni (Parnowski 2008). Zaburzenia świadomości można zdefiniować jako stan o zmiennym przebiegu, charakteryzujący się zaburzeniami przytomności, kontaktu z otoczeniem, dezorientacją, zaburzeniami uwagi i uogólnionymi zaburzeniami poznawczymi. Charakterystycznym objawem jest fluktuujący przebieg z częstym nasilaniem się zaburzeń wieczorem i w nocy oraz zaburzeniami dobowego rytmu snu i czuwania.

Zaburzenia świadomości przybierają formę hiperaktywną, hipoaktywną lub najczęściej mieszaną. Pobudzenie ruchowe, czasem przechodzące w agresję, cechuje formę hiperaktywną w odróżnieniu od postaci hipoaktywnej charakteryzującej się sennością i zmniejszeniem aktywności. Najczęściej występująca forma mieszana charakteryzuje się przeplataniem się okresów pobudzenia z okresami zmniejszonej aktywności. W przebiegu zaburzeń świadomości mogą występować objawy psychotyczne (omamy – najczęściej wzrokowe, urojenia, zespół błędnego rozpoznawania) oraz wielopostaciowe zaburzenia emocjonalne (labilność emocjonalna, drażliwość oraz dysforia).

W klasyfikacji ICD-10 majaczeniu poświęcono dwie kategorie jakościowych zaburzeń świadomości: majaczenie związane z używaniem substancji psychoaktywnych (F1x.4) oraz jako powikłanie ostrego zatrucia (F1x.3), a także majaczenie spowodowane stanem somatycznym (F05) obejmujące majaczenie bez otępienia (F05.0), majaczenie nałożone na otępienie (F05.1), inne typy majaczenia (F05.8) oraz majaczenie nieokreślone (F05.9). Do tej kategorii zaburzeń klasyfikuje się pacjentów z zaburzeniami świadomości w okresie pooperacyjnym (World Health Organization 1993).

Patofizjologia zaburzeń świadomości po zabiegach chirurgicznych

Dokładna patofizjologia majaczenia nie jest w pełni poznana. Badania sugerują, że w patofizjologię majaczenia zaangażowanych jest co najmniej pięć mechanizmów: starzenie się neuronów, mechanizm zapalny, stres oksydacyjny, rozregulowanie neuroendokrynne i zabu-

żenia zegara biologicznego (Maldonado 2017). Za pomocą neuroobrazowania strukturalnego i funkcjonalnego badacze zidentyfikowali dwa połączone ze sobą obwody, które są związane z patofizjologią majaczenia. W skład pierwszego wchodzi: kora przedczołowa, przednia część zakrętu obręczy i zwoje podstawy, drugi składa się z płatów ciemieniowych, wzgórków górnych i poduszeczki wzgórza.

Hipoteza zapalna powstawania zaburzeń świadomości sugeruje, że czynnik spustowy (infekcyjny, chirurgiczny lub urazowy) może prowokować aktywację komórek parenchymy mózgu, prowadząc do nadekspresji prozapalnych cytokin i mediatorów stanu zapalnego i wywołując późniejsze objawy poznawcze i behawioralne majaczenia (Maldonado 2013). Sygnały immunologiczne i cytokiny, wnikając do mózgu, determinują uwalnianie innych prozapalnych cytokin przez mikroglej. Modyfikacje fenotypów prowadzą do dalszego wydzielania prozapalnych cytokin i ekspresji różnych receptorów na powierzchni komórki. Co ważne, cytokiny mogą zakłócać równowagę układu neuroprzekazników, prowadząc do zmniejszonego uwalniania acetylocholinyl (Rudolph i wsp. 2008), zmniejszonej aktywności cholinesterazy (Cerejeira i wsp. 2012), i mogą aktywować komórki mikrogleju, wywołując reakcję zapalną, która może zakłócać połączenia i funkcje transmisyjne synaps (Huat i wsp. 2014; Shcheglovitov i wsp. 2013).

Jednym z proponowanych mechanizmów powstawania majaczenia jest podwyższenie poziomu cytokin, które są zwykle związane ze stresem fizjologicznym, takich jak interleukina 6, interleukina 8, białko S100B oraz kortyzol i białko C-reaktywne (CRP). Van Munster i wsp. (2008) opisali grupę 120 pacjentów w wieku co najmniej 65 lat, którzy przeszli operację z powodu złamania szyjki kości udowej, i zbadali poziomy tych cytokin i białek przed epizodem majaczenia i podczas niego. Wykazali oni, że stężenie cytokin było podwyższone u pacjentów z zaburzeniami świadomości. Poziom interleukiny 8 i kortyzolu był najwyższy tuż przed kliniczną diagnozą majaczenia. Interleukina 6 i S100B osiągnęły najwyższy poziom podczas klinicznych objawów zaburzeń świadomości. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że białko S100B jest najbardziej predyktywnym białkiem wystąpienia majaczenia pooperacyjnego (van Munster i wsp. 2008, 2009, 2010). Badacze z kilku ośrodków (Lemstra i wsp. 2008; Beloosesky i wsp. 2004; Lee i wsp. 2011) porównywali stężenia CRP u pacjentów z pooperacyjnym majaczeniem z tymi, którzy nie mieli podobnych powikłań.

Lee i wsp. (2011) stwierdzili, że stężenia CRP mierzone w pierwszej i drugiej dobie oraz do 72 godzin po operacji były znacząco wyższe w grupie, w której rozwinęło się majaczenie, sugerując, że CRP może być jego predyktorem.

Hipoteza stresu oksydacyjnego sugeruje, że wiele zdarzeń fizjologicznych i patologicznych, takich jak uszkodzenie tkanek, niedotlenienie, choroby i infekcje, może prowadzić do zwiększonego zużycia tlenu, jego zmniejszonej dostępności oraz zmniejszonego mózgowego metabolizmu oksydacyjnego, co z kolei może wywoływać dysfunkcję mózgu oraz związane z tym objawy poznawcze i behawioralne majaczenia (Maldonado 2013). Seaman i wsp. (2006) wykazali, że gorsze natlenienie jest związane z dysfunkcją mózgu. Autorzy stwierdzili, że wskaźniki dysfunkcji oksydacyjnych były częstsze u osób, u których częściej występowało majaczenie, i nie było to związane z ciężkością choroby. Komórkami potencjalnie odpowiedzialnymi za zaburzenia świadomości są perycyty, mające potencjał ekspresji indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS) i generowania reaktywnych form tlenu i azotu (RONS) (Pieper i wsp. 2014). Badania sugerują, że perycyty pod wpływem stanu zapalnego mogą nie tylko zwiększać produkcję iNOS i RONS, lecz także zachowując się jak komórki odpornościowe, są w stanie wzmocnić odpowiedź zapalną (Kovac i wsp. 2011).

Hipoteza neuroendokrynną sugeruje, że majaczenie odzwierciedla reakcję na ostry stres. Powszechnie przyjmuje się, że stres może aktywować oś podwzgórze–przysadka–nadnercza: stresory aktywują jądro przykomorowe podwzgórza, powodując uwolnienie kortykoliberyny, która działa na przysadkę mózgową, uwalniając hormon adrenokortykotropowy, który promuje uwalnianie glukokortykoidów z nadnercza (Maldonado 2013). Aktualne dowody sugerują, że wysoce kataboliczne glukokortykoidy indukują ogólną wrażliwość metaboliczną w neuronach mózgowych, a tym samym zaburzają ich zdolność do przetrwania różnych toksycznych urazów (Sapolsky i Pulsinelli 1985), pośrednio wskazując, że działanie zwiększonego wydzielania glukokortykoidu może nie zawsze być odwracalne.

Zhang i wsp. (2016) zaobserwowali w badaniach na myszach podwyższenie poziomu czynnika transkrypcyjnego 3, galaniny i czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF). W hipokampie poziom BDNF wzrastał w przeciwieństwie do jego transkryptu, zaś poziom c-Fos był zmniejszony, podobnie jak neurogenеза. Wydaje się zatem, że upośledzona sygnalizacja

BDNF w hipokampie może się przyczyniać do zaburzeń funkcji poznawczych po operacjach chirurgicznych.

Zaburzenia świadomości na oddziałach ortopedycznych

Szacuje się, że koszt leczenia jest prawie 2,5-krotnie większy u pacjentów z majaczeniem w porównaniu z kosztami osób bez takich powikłań. Leslie i wsp. (2008), opisując populację pacjentów amerykańskich, udokumentowali, że dodatkowe koszty wahają się od 16 tys. do 64 tys. USD na pacjenta rocznie (całkowity koszt krajowy szacuje się 38–150 mld USD rocznie). Pojawienie się zaburzeń świadomości zwiększa pooperacyjną śmiertelność i współchorobowość. Badanie ponad dwóch tysięcy pacjentów w wieku 65 lat i więcej wykazało, że u osób z przebyłym epizodem zaburzeń świadomości ryzyko śmierci jest większe niż u osób bez przebytego majaczenia. Zaburzenia świadomości zwiększają również ryzyko rozwoju otępienia z 8 do 62% w okresie czterech lat po incydencie majaczeniowym. U pacjentów z majaczeniem częściej dochodzi do powikłań pooperacyjnych, takich jak: konieczność reoperacji, posocznica oraz samoczynna ekstubacja.

Obecnie w Polsce leczy się prawie 20 tys. złamań osteoporotycznych okolicy stawu biodrowego rocznie. Liczba ta w ciągu najbliższych 15 lat ma ulec podwojeniu. Blisko połowę osteoporotycznych złamań bliższego końca kości udowej stanowią złamania krętarzowe. Szacunkowe dane prognozują wzrost liczby złamań bliższego końca kości udowej na świecie z 1,7 mln w 1990 r. do 6,3 mln w 2050 r. (Sanders i wsp. 2009). Ze względu na rozległość urazu oraz długotrwałe unieruchomienie tego typu złamania niosą ze sobą ryzyko wielu powikłań miejscowych i ogólnych. W szczególności u chorych ze złamaniem krętarzowym obserwuje się zazwyczaj znaczny wpływ uszkodzenia tej części narządu ruchu na ogólny stan zdrowia, rozwój powikłań ogólnych oraz spadek jakości życia. Złamanie może prowadzić do: zaostrzenia schorzeń już istniejących, znacznego krwotoku z miejsca złamania, rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, trudnych do leczenia zaburzeń świadomości, a także powikłań wynikających z unieruchomienia oraz utrudnionej pielęgnacji. W populacji osób w wieku starszym, które doznały złamania bliższego końca kości udowej, jest ono bezpośrednią przyczyną zgonu ok. 25% chorych. Do podstawowych czynników odpowiedzialnych za wzrost śmier-

telności zalicza się m.in. zaburzenia równowagi, zmniejszenie wydolności mięśni szkieletowych (sarkopenia), zaburzenia poznawcze, niedobory żywieniowe, obniżony poziom aktywności ruchowej oraz większą skłonność do upadków. Do najsilniejszych czynników prognostycznych zgonu po złamaniu krętarzowym należą, poza wspomnianym zespołem geriatrycznym, także zaburzenia świadomości, niewydolność serca, infekcja głęboka w miejscu operowanym oraz infekcja dolnych dróg oddechowych w okresie pooperacyjnym, niski poziom białka w surowicy, podwyższony poziom mocznika oraz obniżona zawartość hemoglobiny w momencie przyjęcia do szpitala. Wśród pacjentów, którzy przeżyli rok od złamania, zaledwie 50% odzyskuje niezależność społeczną i sprawność ruchową, jaką posiadali przed urazem.

Częstość występowania pooperacyjnego majaczenia po zabiegach operacyjnych bioder u osób w podeszłym wieku wynosi od 4 do 53% i jest to najczęstsze powikłanie chirurgiczne u starszych pacjentów (Merchant i wsp. 2005). Powikłanie to może prowadzić do wydłużenia pobytu w szpitalu i wzrostu kosztów opieki zdrowotnej. Czynniki ryzyka pooperacyjnego majaczenia są dość dobrze poznane. Brytyjski *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) wydał wytyczne kliniczne dotyczące majaczenia, w których wyróżniono pięć głównych czynników ryzyka wystąpienia majaczenia: wiek powyżej 65 lat, zaburzenia funkcji poznawczych lub otępienie, słabe widzenie lub pogorszenie słuchu, ciężka choroba oraz występowanie infekcji (NICE 2010). Kolejni naukowcy w systematycznym przeglądzie skupili się na majaczeniu po operacjach niekardiologicznych i zidentyfikowali następujące czynniki ryzyka rozwoju pooperacyjnego majaczenia: podeszły wiek, upośledzenie funkcji poznawczych, upośledzenie wzroku lub zaburzenia sensoryczne, uzależnienie, nadużywanie alkoholu oraz specyficzne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych lub elektrolitach (Dasgupta i Dumbrell 2006). W badaniach Marcantonio i wsp. (1994a) zidentyfikowano siedem czynników ryzyka prowadzących do wystąpienia majaczenia: wiek powyżej 70 lat, zaburzenia funkcji poznawczych, zły stan funkcjonalny, nadużywanie alkoholu, znacznie nieprawidłowe przedoperacyjne stężenie sodu, potasu lub glukozy w surowicy krwi. Pacjenci z dwoma czynnikami ryzyka lub z ich większą liczbą są obarczeni znacznie częściej występującym majaczeniem.

Ryzyko majaczenia zwiększa się wraz z wiekiem i koreluje z nasileniem zmian miażdżycowych

w obrębie naczyń, co skutkuje zwiększonym ryzykiem zatorów i mikrozatorów w OUN w trakcie i po zabiegu (Adamis i wsp. 2007). Wang i wsp. (2016) w retrospektywnym badaniu obejmującym 582 pacjentów poddanych operacji w latach 2011–2014 określili wiek powyżej 80. roku życia jako czynnik zwiększający ryzyko majaczenia. Ponadto u pacjentów, u których stwierdzono majaczenie (12,9% w grupie badanej), poziom zaburzeń gospodarki elektrolitowej był znaczny i obejmował głównie hiponatremię i hipokalcemię.

Ryzyko wystąpienia majaczenia pooperacyjnego zwiększają procesy pierwotnie zwyrodnieniowe, takie jak otępienie w chorobie Alzheimera, związane z osłabieniem przekąźnictwa cholinergicznego w prawidłowym procesie starzenia (Racine i wsp. 2017).

W nielicznych badaniach ryzyko wystąpienia pooperacyjnego majaczenia wynosiło 34%, przy czym u mężczyzn wystąpiło w 44,8%, u kobiet w 30,2%. Mężczyźni ponadto byli obarczeni zwiększonym ryzykiem powikłań okresu okołoperacyjnego, jak również przedłużonym czasem hospitalizacji (Oh i wsp. 2016).

Przedoperacyjne zaburzenia funkcji poznawczych, szczególnie otępienie, to dobrze udokumentowane predyktory majaczenia, zwłaszcza po dużych zabiegach ortopedycznych, naczyniowych w obrębie jamy brzusznej i gastroenterologicznych. Yang i wsp. (2017) przeanalizowali łącznie 5364 pacjentów ze złamaniem końca bliższego kości udowej. U 1090, co stanowi 24%, wystąpiło majaczenie po operacji. W badaniu Sprung i wsp. (2017), przeprowadzonym w Mayo Clinic na grupie 2014 pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, zbadano ryzyko wystąpienia pooperacyjnego majaczenia u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych oraz demencją. Wykazano, że ryzyko rozwoju majaczenia po zabiegu jest wyższe u pacjentów z występującymi uprzednio zaburzeniami funkcji poznawczych, a jako czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia majaczenia określono ponadto całkowitą alloplastykę stawu biodrowego i stosowanie morfiny jako środka przeciwbólowego.

Objawy depresyjne obecne przed zabiegiem sześciokrotnie zwiększają wskaźnik umieralności w ciągu dwóch lat po operacji, zwiększona jest również częstość ponownych hospitalizacji z powodu incydentów wieńcowych w ciągu 6 miesięcy po zabiegu; u pacjentów z epizodem ciężkiej depresji częściej dochodzi do wystąpienia pooperacyjnych zaburzeń świadomości (Każmierski 2014).

Obciążenia somatyczne, obecność chorób towarzyszących: niewydolność mięśnia sercowego, przedoperacyjne i pooperacyjne migotanie przedsionków, przebyty udar mózgu lub incydent naczyniowo-mózgowy, zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy, miażdżyca naczyń obwodowych, cukrzyca, odwodnienie, należą do istotnych czynników ryzyka wystąpienia pooperacyjnych zaburzeń świadomości (Inouye i Charpentier 1996).

Również rodzaj operacji, długi czas jej trwania, czas trwania intubacji, pooperacyjna hipoksja, infekcje związane z obecnością cewnika w drogach moczowych istotnie zwiększają ryzyko pooperacyjnego majaczenia. Badanie Folberta i wsp. (2017) wykazało w grupie pacjentów w starszym wieku, którzy doznali złamania okolicy stawu biodrowego, zwiększone ryzyko majaczenia powstające w trakcie infekcji odcewnikowych, anemii oraz zapalenia płuc. Niezależnymi czynnikami pooperacyjnego majaczenia w tym badaniu były: zaawansowany wiek chorych, ryzyko wystąpienia majaczenia wg skali VMS oraz klasyfikacja opracowana przez *American Society of Anaesthesiology* (ASA) większa lub równa 3 pkt. Badanie wykazało, że powikłana hospitalizacja wystąpiła aż u 49,6% pacjentów. Zasadne wydaje się minimalizowanie wymienionych czynników ryzyka już w chwili przyjmowania pacjenta na oddział oraz w trakcie trwania procesu leczniczego podczas hospitalizacji w celu uniknięcia powikłanego, i tym samym przedłużonego, pobytu chorego w szpitalu.

Niezależnym czynnikiem wystąpienia majaczenia jest zespół zależności alkoholowej i związane z nim ryzyko wystąpienia *delirium tremens*, uszkodzenia wątroby i polineuropatii.

Mazzola i wsp. (2017), na podstawie badania przeprowadzonego na 415 pacjentach hospitalizowanych w latach 2012–2016, określili niedożywienie jako niezależny czynnik predykcijny wystąpienia majaczenia w okresie pooperacyjnym. Dlatego właśnie określenie stanu odżywienia u pacjentów ze złamaniem okolicy końca bliższego kości udowej stanowi ważne kryterium predykcijne wystąpienia majaczenia.

Pacjenci przebywający w ośrodkach opiekuńczych oraz chorzy przewlekłe leżący wykazują małą aktywność ruchową, która wiąże się ze zwiększonym ryzykiem pooperacyjnego majaczenia.

Efektami przetoczenia krwi w okresie okołoperacyjnym zajął się zespół van der Zanden i wsp. (2016). Celem badania było określenie wpływu anemii oraz roli przetoczenia krwi jako jednego z czynników prewencyjnych majaczenia.

Anemia, czyli poziom hemoglobiny mniejszy lub równy 6,0 mmol/l (9,7 g/dl), jest istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia majaczenia podczas hospitalizacji. Przetoczenie krwi i kontrolowanie prawidłowego poziomu hemoglobiny ma działanie prewencyjne w stosunku do wystąpienia majaczenia.

Wystąpienie majaczenia w okresie okołozabiegowym u pacjentów ze złamaniem końca bliższego kości udowej ma znaczący wpływ na przeżywalność w pierwszym roku po operacji. Według Lee i wsp. (2017) pacjenci, u których rozwinęło się majaczenie w okresie okołozabiegowym, mają dwukrotnie zwiększone ryzyko zgonu w pierwszym roku po wykonanej procedurze naprawczej w postaci zespolenia gwoździem śródszpikowym, dynamiczną śrubą biodrową czy inną formą zespolenia złamania w obrębie bliższego końca kości udowej lub alloplastyce stawu biodrowego.

Kliniczne powikłania pooperacyjnego majaczenia u starszych pacjentów były badane głównie pod kątem aktywności w życiu codziennym, spadku funkcji poznawczych i śmiertelności. Badania wykazały, że natychmiastowe efekty pooperacyjnego majaczenia obejmują: dłuższy pobyt w szpitalu, zmniejszenie niezależności w życiu codziennym, zwiększenie powikłań medycznych oraz gorszy ogólny wynik funkcjonalny (Olofsson i wsp. 2005; Edelstein i wsp. 2004; Bickel i wsp. 2008; Givens i wsp. 2008; Zakriya i wsp. 2004). Marcantonio i wsp. (2000) zaobserwowali oprócz gorszego funkcjonowania wyższą umieralność w zależności od ciężkości majaczenia. W badaniach z udziałem 122 pacjentów w wieku powyżej 65 lat ze złamaniem bliższego końca kości udowej stwierdzili, że ciężkie majaczenia spowodowały zwiększone ryzyko umieszczenia w domu opieki lub śmiertelności w ciągu 6 miesięcy.

Większość badań dotyczących wystąpienia pooperacyjnego majaczenia wykazała pogorszenie funkcji poznawczych i zwiększone ryzyko rozwoju otępienia (Bickel i wsp. 2008; Duppils i Wikblad 2004; Lundstrom i wsp. 2007; Kat i wsp. 2008; Wacker i wsp. 2006). Badania na grupie 200 pacjentów po operacji stawu biodrowego wykazało, że spośród pacjentów, którzy przeżyli zaburzenia świadomości, aż 53,8% miało upośledzenie funkcji poznawczych w porównaniu z zaledwie 4,4% pacjentów bez pooperacyjnego majaczenia (Bickel i wsp. 2008). Kat i wsp. (2008) w obserwacji trwającej 30 miesięcy wykazali, że pacjenci, którzy przeżyli majaczenie, w 77,8% wykazywali otępienie lub łagodne upośledzenie funkcji poznawczych, w porów-

naniu z 40,9% pacjentów z grupy kontrolnej. Nie zidentyfikowano żadnych specyficznych mechanizmów patofizjologicznych w odniesieniu do związku między majaczeniem i późniejszą demencją.

Profilaktyka i leczenie pooperacyjnych zaburzeń świadomości

Najważniejszą strategią postępowania klinicznego jest profilaktyka pooperacyjnych zaburzeń świadomości. Działania nefarmakologiczne zmniejszają pooperacyjne majaczenie o 30–40% (Lundstrom i wsp. 2007; Holt i wsp. 2013; Martinez i wsp. 2012; Vidan i wsp. 2009). Wczesna mobilizacja i fizjoterapia są integralną częścią tej profilaktyki. Strategie nefarmakologiczne zapobiegające majaczeniu obejmują: wzmocnienie sensoryczne – okulary, aparat słuchowy, poprawę mobilności – chodzenie co najmniej dwa razy dziennie, stymulację funkcji poznawczych, poprawę odżywiania i uzupełniania płynów, wzmocnienie snu – nefarmakologiczny protokół snu, oraz właściwe zarządzanie lekami – polipragmazja ≥ 5 leków istotnie zwiększa ryzyko majaczenia (Inouye i Charpentier 1996).

Kolejną metodą profilaktyki pooperacyjnego majaczenia jest ograniczenie głębokości sedacji śródoperacyjnej oraz podawanie odpowiedniej analgezji przed operacją i po niej. Sieber i wsp. (2010) wykazali, że głębokie znieczulenie wiązało się ze zwiększoną częstością majaczenia w porównaniu z lżejszą sedacją w trakcie operacji. Kolejni badacze udowodnili, że anestezjodolży stosujący indeks bispektralny monitorujący przetworzony elektronicznie elektroencefalogram do prowadzenia znieczulenia wykazywali rzadsze występowanie majaczenia. Wykorzystanie indeksu bispektralnego jest niezmiernie ważne, ponieważ stosowanie lekkiego znieczulenia wprowadza ryzyko śródoperacyjnego ruchu pacjenta i nadmiernej stymulacji współczulnej prowadzącej do nadciśnienia i tachykardii (Radtke i wsp. 2013). Morrison i wsp. (2003) wykazali w badaniu przeprowadzonym na 541 pacjentach poddanych operacji z powodu złamania bliższego końca kości udowej, że osoby, które otrzymały mniej niż 10 mg/dobę pozajelitowego siarczanu morfiny były bardziej narażone na rozwój pooperacyjnego majaczenia niż te, które otrzymały 10–30 mg/dobę. Mouzopoulos i wsp. (2009) obserwowali w grupie 219 pacjentów w wieku 70 lat i starszych zmniejszone występowanie zaburzeń świadomości po blokadzie powięzi biodrowej.

Kolejne badania wykazały, że leki antycholinergiczne, środki uspokajające i nasenne (alprazolam, diazepam, lorazepam, midazolam, zolpidem, zaleplon) oraz meperydyna znacznie przyczyniają się do ryzyka majaczenia pooperacyjnego u osób starszych (Marcantonio i wsp. 1994b; Agostini i wsp. 2001; Luukkanen i wsp. 2011). Wykazano, że leki z tych klas ponad dwukrotnie podwyższają ryzyko rozwinięcia majaczenia. Svenningsen i wsp. (2013) obserwowali, że fluktuacje w skuteczności pooperacyjnej sedacji mogą zwiększać częstość zaburzeń świadomości. Metaanaliza z 2012 r. wykazała istotne zmniejszenie pooperacyjnego majaczenia podczas zastosowania deksmedetomidyny oraz skrócenie czasu intubacji w porównaniu z innymi anestetykami (Lin i wsp. 2012).

Przepisywanie leków przeciwpsychotycznych w celu zapobiegania majaczeniu u pacjentów po operacji ma ograniczone, niespójne i sprzeczne poparcie w literaturze. Potencjalne powikłania dla tej grupy leków są znaczne; w związku z tym nie zaleca się stosowania leków przeciwpsychotycznych w celu zmniejszenia ryzyka majaczenia (Hunt i Stern 1995; Trifiro 2011; Masand 2000; Crawford i wsp. 2013). Również profilaktyczne podawanie inhibitorów cholinoesterazy nie jest skuteczne w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia pooperacyjnego majaczenia (Sampson i wsp. 2007; Marcantonio i wsp. 2011; Gamberini i wsp. 2009) i może powodować zwiększone szkody, w tym śmiertelność (van Eijk i wsp. 2010); Galinat i wsp. (1999) wykazali w grupie pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia majaczenia skrócenie okresu jego leczenia przy pomocy piracetamu.

Dowody na farmakologiczne leczenie majaczenia pooperacyjnego lekami przeciwpsychotycznymi są trudne do zinterpretowania z powodu niejednorodności badanych leków, podawanych dawek, populacji pacjentów i badanych wyników (Hakim i wsp. 2012; Girard i wsp. 2010; Breitbart i wsp. 1996). Potencjalną korzyścią ze stosowania leków przeciwpsychotycznych jest zmniejszenie ciężkości majaczenia, chociaż wyniki badań klinicznych nie są spójne. Potencjalne szkody związane z lekami przeciwpsychotycznymi są liczne (Hunt i Stern 1995; Trifiro 2011; Masand 2000; Crawford i wsp. 2013; Inouye i wsp. 2014). Nie ma dowodów na korzyści płynące z leczenia przeciwpsychotycznego u pacjentów bez pobudzenia. Stosowanie leków przeciwpsychotycznych należy rezerwować w celu krótkotrwałego leczenia ostrego pobudzenia, które znacząco zagraża bezpieczeństwu pacjenta lub innych osób. Zarówno typowe, jak

i atypowe leki przeciwpsychotyczne są stosowane w praktyce klinicznej w celu opanowania majaczenia. Najczęściej stosowanym typowym lekiem przeciwpsychotycznym jest haloperidol, natomiast najpowszechniej stosowane atypowe leki przeciwpsychotyczne w leczeniu zaburzeń świadomości obejmują olanzapinę, kwetiapinę, rysperydon i aripiprazol.

Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (Trzepacz i wsp. 2017) sugerują stosowanie haloperidolu, ponieważ jest to lek przeciwpsychotyczny, który był najczęściej badany pod kątem majaczenia. Pomimo to ostatnie badania prospektywne sugerują, że atypowe leki przeciwpsychotyczne mogą być lepsze, ponieważ mają szybszy początek działania i rzadziej powodują występowanie objawów pozapiramidowych (Kishi i wsp. 2016; Wilson i wsp. 2012).

W związku z tym, że nie ma wystarczającej liczby bezpośrednich badań porównujących skuteczność pięciu najczęściej stosowanych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu majaczenia, proponuje się rozważenie unikalnych właściwości farmakologicznych każdego z leków.

Aktualnie nie ma potwierdzenia dla rutynowego stosowania benzodiazepin w leczeniu majaczenia (Pandharipande i wsp. 2006).

Podsumowanie

Pooperacyjne majaczenie jest częstym i poważnym powikłaniem po operacjach stawu biodrowego. Ryzyko pooperacyjnego majaczenia zwiększają zaawansowany wiek oraz przedoperacyjne upośledzenie funkcji poznawczych. Patofizjologia pooperacyjnych zaburzeń świadomości jest nadal niejasna, chociaż prace badawcze wykazują wzrost cytokin stresowych jako najbardziej prawdopodobny mechanizm patogenetyczny. Krótkoterminowe konsekwencje pooperacyjnego majaczenia obejmują wydłużenie pobytu w szpitalu, zaostrzenie współistniejących chorób oraz zwiększoną śmiertelność. Długoterminowe następstwa obejmują zwiększone ryzyko rozwoju otępienia. Najbardziej skutecznym postępowaniem jest badanie przesiewowe i zapobieganie zaburzeniom świadomości z naciskiem na interwencję niefarmakologiczną. Multydyscyplinarne zespoły oraz protokoły przesiewowe i kontrolne są niezbędne, aby zmniejszyć ryzyko pooperacyjnego majaczenia.

Piśmiennictwo

1. Adamis D, Treloar A, Martin FC, et al. APOE and cytokines as biological markers of recovery of prevalent delirium in

- elderly medical inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 688-694.
2. Agostini JV, Leo-Summers LS, Inouye SK. Cognitive and other adverse effects of diphenhydramine use in hospitalized older patients. *Arch Int Med* 2001; 161: 2091-2097.
3. Beloosesky Y, Grinblat J, Pirotsky A, et al. Different C-reactive protein kinetics in post-operative hip-fractured geriatric patients with and without complications. *Gerontology* 2004; 50: 216-222.
4. Bickel H, Gradinger R, Kochs E, et al. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26: 26-31.
5. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 231-237.
6. Cerejeira J, Nogueira V, Luís P, et al. The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 669-675.
7. Crawford GB, Agar MM, Quinn SJ, et al. Pharmacovigilance in hospice/palliative care: net effect of haloperidol for delirium. *J Palliat Med* 2013; 16: 1335-1341.
8. Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1578-1589.
9. Delirium: Diagnosis, Prevention and Management (Clinical Guideline 103). National Institute for Health and Care Excellence (NICE), London 2010.
10. Duppl GS, Wikblad K. Cognitive function and health-related quality of life after delirium in connection with hip surgery. A six-month follow-up. *Orthop Nurs* 2004; 23: 195-203.
11. Edelstein DM, Aharonoff GB, Karp A, et al. Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 422: 195-200.
12. van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1829-1837.
13. Folbert EC, Hegeman JH, Gierveld R, et al. Complications during hospitalization and risk factors in elderly patients with hip fracture following integrated orthogeriatric treatment. *Arch Orthop Trauma Surg* 2017; 137: 507-515.
14. Gallinat J, Möller HJ, Hegerl U. Piracetam in anesthesia for prevention of postoperative delirium. *Anesthesiol Intensive Care Notfallmed Schmerzther* 1999; 34: 520-527.
15. Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery – a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37: 1762-1768.
16. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2010; 38: 428-437.
17. Givens JL, Sanft TB, Marcantonio ER. Functional recovery after hip fracture: the combined effects of depressive symptoms, cognitive impairment, and delirium. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1075-1079.
18. Hakim SM, Othman AI, Naoum DO. Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: a randomized trial. *Anesthesiology* 2012; 116: 987-997.
19. Holt R, Young J, Heseltine D. Effectiveness of a multi-component intervention to reduce delirium incidence in elderly care wards. *Age Ageing* 2013; 42: 721-727.

20. Huat TJ, Khan AA, Pati S, et al. IGF-1 enhances cell proliferation and survival during early differentiation of mesenchymal stem cells to neural progenitor-like cells. *BMC Neurosci* 2014; 15: 91.
21. Hunt N, Stern TA. The association between intravenous haloperidol and Torsades de Pointes. Three cases and a literature review. *Psychosomatics* 1995; 36: 541-549.
22. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalised elderly persons. *JAMA* 1996; 275: 852-857.
23. Inouye SK, Marcantonio ER, Metzger ED. Doing damage in delirium: the hazards of antipsychotic treatment. *Lancet Psychiatry* 2014; 1: 312-315.
24. Kat MG, Vreeswijk R, de Jonghe JF, et al. Long-term cognitive outcome of delirium in elderly hip surgery patients. A prospective matched controlled study over two and a half years. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26: 1-8.
25. Kaźmierski J. Pooperacyjne zaburzenia świadomości – praktyczny przewodnik interdyscyplinarny 2014.
26. Kishi T, Hirota T, Matsunaga S, Iwata N. Antipsychotic medications for the treatment of delirium: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 767-774.
27. Kovac A, Erickson MA, Banks WA. Brain microvascular pericytes are immunoactive in culture: cytokine, chemokine, nitric oxide, and LRP-1 expression in response to lipopolysaccharide. *J Neuroinflammation* 2011; 8: 139.
28. Lee HJ, Hwang DS, Wang SK, et al. Early assessment of delirium in elderly patients after hip surgery. *Psychiatry Invest* 2011; 8: 340-347.
29. Lee HB, Oldham MA, Sieber FE, et al. Impact of Delirium After Hip Fracture Surgery on One-Year Mortality in Patients With or Without Dementia: A Case of Effect Modification. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017; 25: 308-315.
30. Lemstra AW, Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, et al. Pre-operative inflammatory markers and the risk of postoperative delirium in elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 943-948.
31. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, et al. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med* 2008; 168: 27-32.
32. Lin Y, Chen J, Wang Z. Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. *J Card Surg* 2012; 27: 481-492.
33. Lundstrom M, Olofsson B, Stenvall M, et al. Postoperative delirium in old patients with femoral neck fracture: a randomized intervention study. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19: 178-186.
34. Luukkanen MJ, Uusvaara J, Laurila JV, et al. Anticholinergic drugs and their effects on delirium and mortality in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2011; 1: 43-50.
35. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21: 1190-1222.
36. Maldonado JR. Acute Brain Failure: Pathophysiology, Diagnosis, Management, and Sequelae of Delirium. *Crit Care Clin* 2017; 33: 461-519.
37. Marcantonio ER, Flacker JM, Michaels M, et al. Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 618-624.
38. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 1994a; 271: 134-139.
39. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994b; 272: 1518-1522.
40. Marcantonio ER, Palihnich K, Appleton P, et al. Pilot randomized trial of donepezil hydrochloride for delirium after hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: S282-288.
41. Martinez FT, Tobar C, Beddings CI, et al. Preventing delirium in an acute hospital using a non-pharmacological intervention. *Age Ageing* 2012; 41: 629-634.
42. Masand PS. Side effects of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 43-49; discussion 50-51.
43. Mazzola P, Ward L, Zazzetta S, et al. Association Between Preoperative Malnutrition and Postoperative Delirium After Hip Fracture Surgery in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 1222-1228.
44. Merchant RA, Lui KL, Ismail NH, et al. The relationship between postoperative complications and outcomes after hip fracture surgery. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 163-168.
45. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 76-81.
46. Mouzopoulos G, Vasiliadis G, Lasanianos N, et al. Fascia iliaca block prophylaxis for hip fracture patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Orthop Traumatol* 2009; 10: 127-133.
47. van Munster BC, Bisschop PH, Zwinderman AH, et al. Cortisol, interleukins and S100B in delirium in the elderly. *Brain Cogn* 2010; 74: 18-23.
48. van Munster BC, Korevaar JC, Zwinderman AH, et al. Time-course of cytokines during delirium in elderly patients with hip fractures. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1704-1709.
49. van Munster BC, Korse CM, de Rooij SE, et al. Markers of cerebral damage during delirium in elderly patients with hip fracture. *BMC Neurol* 2009; 9: 21.
50. Oh ES, Sieber FE, Leoutsakos JM, et al. Differences in Hip Fracture Surgery: Preoperative Risk Factors for Delirium and Postoperative Outcomes *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: 1616-1621.
51. Olofsson B, Lundstrom M, Borsen B, et al. Delirium is associated with poor rehabilitation outcome in elderly patients treated for femoral neck fractures. *Scand J Caring Sci* 2005; 19: 119-127.
52. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006; 104: 21-26.
53. Parnowski T. Prewencja i postępowanie w zaburzeniach świadomości. *Psychoger Pol* 2008; 5: 15-28.
54. Pieper C, Marek JJ, Unterberg M, et al. Brain capillary pericytes contribute to the immune defense in response to cytokines or LPS in vitro. *Brain Res* 2014; 1550: 1-8.
55. Racine AM, Fong TG, Trivison TG, et al. Alzheimer's-related cortical atrophy is associated with postoperative delirium severity in persons without dementia. *Neurobiol Aging* 2017; 59: 55-63.
56. Radtke FM, Franck M, Lendner J, et al. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2013; 110 (suppl 1): i98-i105.
57. Rudolph JL, Ramlawi B, Kuchel GA, et al. Chemokines are associated with delirium after cardiac surgery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 184-189.
58. Sampson EL, Raven PR, Ndhlovu PN, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 343-349.

59. Sanders R. Traumatologia narządu ruchu. Elsevier Urban & Partner Wydawnictwo, Wrocław 2009; 283-295.
60. Sapolsky RM, Pulsinelli WA. Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: therapeutic implications. *Science* 1985; 229: 1397-1400.
61. Seaman JS, Schillerstrom J, Carroll D, Brown TM. Impaired oxidative metabolism precipitates delirium: a study of 101 ICU patients. *Psychosomatics* 2006; 47: 56-61.
62. Shcheglovitov A, Shcheglovitova O, Yazawa M, et al. SHANK3 and IGF1 restore synaptic deficits in neurons from 22q13 deletion syndrome patients. *Nature* 2013; 503: 267-271.
63. Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 18-26.
64. Sprung J, Roberts RO, Weingarten TN, et al. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. *Br J Anaesth* 2017; 1: 119: 316-323.
65. Svenningsen H, Egerod I, Videbech P, et al. Fluctuations in sedation levels may contribute to delirium in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 288-293.
66. Taipale PG, Ratner PA, Galdas PM, et al. The association between nurse-administered midazolam following cardiac surgery and incident delirium: an observational study. *Int J Nurs Stud* 2012; 49: 1064-1073.
67. Trifiro G. Antipsychotic drug use and community-acquired pneumonia. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13: 262-268.
68. Trzepacz P, Breitbart W, Franklin J, et al.; American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with delirium. Available at: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/delirium.pdf. [Accessed: 13 July 2017].
69. Vidán MT, Sánchez E, Alonso M, et al. An intervention integrated into daily clinical practice reduces the incidence of delirium during hospitalization in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 2029-2036.
70. Wacker P, Nunes PV, Cabrita H, Forlenza OV. Post-operative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 221-227.
71. Wang LH, Xu DJ, Wei XJ, et al. Electrolyte disorders and aging: risk factors for delirium in patients undergoing orthopedic surgeries. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 418.
72. Wilson MP, Pepper D, Currier GW, et al. The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the American Association For Emergency Psychiatry Project Beta Psychopharmacology Workgroup. *West J Emerg Med* 2012; 13: 26-34.
73. Yang Y, Zhao X, Dong T, et al. Risk factors for postoperative delirium following hip fracture repair in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29: 115-126.
74. Zakriya K, Sieber FE, Christmas C, et al. Brief postoperative delirium in hip fracture patients affects functional outcome at three months. *Anesth Analg* 2004; 98: 1798-1802.
75. van der Zanden V, Beishuizen SJ, Scholtens RM, et al. The Effects of Blood Transfusion on Delirium Incidence. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17: 748-753.
76. Zhang MD, Barde S, Yang T, et al. Orthopedic surgery modulates neuropeptides and BDNF expression at the spinal and hippocampal levels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 25; 113: E6686-E6695.