

Einfluss von Musik auf Stressparameter und Anästhetikbedarf während Spinalanästhesie

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.**

**an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig**

eingereicht von: Julian Oliver Fürmetz
geb. 10.12.1978 in Rettenbach

angefertigt an der: Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
des Universitätsklinikums Leipzig

in Kooperation mit dem

Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften
Leipzig

Betreuer: PD Dr. med. Wolfgang Heinke
Mitbetreuer: Prof. Dr. Stefan Kölsch

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 24.01.2012

Bibliographische Beschreibung

Fürmetz, Julian Oliver

Einfluss von Musik auf Stressparameter und Anästhetikbedarf während Spinalanästhesie

Universität Leipzig, Dissertation

96 Seiten, 186 Literaturangaben, 10 Abbildungen, 3 Tabellen

Referat:

Hintergrund: Diese doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie untersucht den Effekt von instrumentaler Musik auf Stresshormone und den Verbrauch von Sedativa während einer in Spinalanästhesie durchgeführten elektiven Hüftprothesenoperation.

Methoden: 40 Patienten wurden entweder einer Musikgruppe oder einer Kontrollgruppe zugeteilt. Beiden Gruppen wurde die Musik beziehungsweise der Kontrollstimulus circa zwei Stunden vor und während der gesamten Operation dargeboten.

Ergebnisse: Patienten der Musikgruppe hatten einen geringeren Sedativverbrauch und geringere Cortisolwerte als Patienten der Kontrollgruppe.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Musik während einer Operation in Spinalanästhesie den Sedativverbrauch senken und zur Verringerung des Stressniveaus gemessen an den Cortisolwerten beitragen kann. Der Einsatz von Musik in bestimmten klinischen Situationen zur Stressreduktion erscheint deshalb sinnvoll.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abkürzungsverzeichnis.....	IX
1 Einleitung	1
2 Theoretischer Teil	5
2.1 Stress.....	5
2.1.1 <i>Der Begriff Stress</i>	5
2.1.2 <i>Die neuroendokrine Stressantwort</i>	6
2.1.3 <i>Psychoneuroimmunologie, Kommunikation zwischen Gehirn und Immunsystem</i>	9
2.1.4 <i>Das Immunsystem unter Stress</i>	10
2.1.5 <i>Endokrine und immunologische Veränderungen perioperativ</i>	11
2.2 Wirkung von Musik unter Stressbedingungen.....	14
2.2.1 <i>Musikanwendung bei Probanden</i>	14
2.2.2 <i>Musikanwendung in der Medizin</i>	16
2.2.3 <i>Musik in der perioperativen Phase</i>	19
2.3 Grundlagen der Untersuchungsmethoden.....	24
2.3.1 <i>Bispectraler Index</i>	24
2.3.2 <i>Target-Controlled Infusion</i>	28
2.3.3 <i>Propofol</i>	29
3 Patienten, Material und Methoden	33
3.1 Patienten	33
3.2 Auswahl und Applikation der auditorischen Stimuli.....	34
3.3 Durchführung.....	35
3.4 Anästhesieverfahren	37
3.4.1 <i>Anamnese und körperliche Untersuchung</i>	37
3.4.2 <i>Vorbereitungen und Überwachung</i>	37
3.4.3 <i>Spinalanästhesie</i>	38
3.4.4 <i>Propofolapplikation mittels TCI-Pumpe</i>	38
3.5 Operationstechnik.....	38
3.6 Biochemische Analysen.....	39
3.6.1 <i>Cortisol</i>	39
3.6.2 <i>ACTH</i>	40

3.6.3	<i>Immunglobulin A</i>	41
3.6.4	<i>Bestimmung der Katecholamine mittels HPLC</i>	42
3.7	Messung der Patientenzufriedenheit	43
3.8	Statistische Auswertung der Ergebnisse	43
4	Ergebnisse	45
4.1	State-Trait-Anxiety-Inventory	45
4.2	BIS und Propofol.....	45
4.3	Cortisol.	48
4.4	ACTH	49
4.5	Immunglobulin A	51
4.6	Katecholamine.....	52
4.7	Blutdruckwerte und Herzfrequenz.....	53
4.8	Flüssigkeitssubstitution und Schmerzmedikation	54
4.9	Patientenzufriedenheit	55
5	Diskussion	56
5.1	Vergleich mit anderen Studien	56
5.2	STAI-Werte	56
5.3	Propofol-Werte	57
5.4	Cortisolspiegel.....	58
5.5	ACTH-Werte	60
5.6	Katecholamine.....	60
5.7	IgA-Werte	61
5.8	Blutdruck, Pulsfrequenz und Patientenzufriedenheit	62
5.9	Mögliche Wirkungsmechanismen	63
5.10	Kritik und Ausblick	64
6	Zusammenfassung	66
7	Literaturverzeichnis	68
8	Anhang	81
8.1	STAI-Fragebogen	81
8.2	Erklärung über die Eigenständigkeit der Arbeit.....	83
	Lebenslauf	84
	Danksagung	86

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Die farbig markierten Bereiche in den MRT-Bildrekonstruktionen zeigen Aktivitätsänderungen in limbischen und paralimbischen Arealen während des Hörens von Musik, die mittels fMRI oder PET gemessen wurden (siehe Legende für Quellenangaben). Die genannten Studien berichten vor allem über Veränderung der neuronalen Aktivität in der Amygdala, dem Nucleus accumbens und dem Hippocampus, den zentralen Strukturen der Emotionsverarbeitung. ACC steht für anteriorer cingulärer Cortex und VTA für ventrales Tegmentum. Oben links: Sagittalschnitt der rechten Hemispäre; oben rechts: medianer Sagittalschnitt; unten links: Frontalschnitt im Höhe des Nucleus accumbens; unten rechts: Gehirn von kaudal (aus Koelsch, 2010a).....2
- Abbildung 2: Zeittabelle über den Ablauf der Untersuchung mit den sechs verschiedenen durchschnittlichen Zeitpunkten (vertikale Linien) der Blutabnahmen aller Studienteilnehmer (SEM < 25 min für alle Zeitpunkte).....36
- Abbildung 3: Visuelle Analogskala zur Messung der Patientenzufriedenheit.....43
- Abbildung 4: Mittlere BIS-Werte (links oben), durchschnittlicher Propofol-Verbrauch (rechts oben), Propofolkonzentration (links unten) und BIS-Wert verglichen mit der Propofolkonzentration (100-BIS/Konzentration) (rechts unten) jeweils getrennt für Musik- und Kontrollgruppe. Besonders wenn beide Werte (BIS und Konzentration) betrachtet werden, sind Gruppenunterschiede auffällig. Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler. * = $p < 0,05$; (*) = $p < 0,07$; ** = $p < 0,01$ 46
- Abbildung 5: Die Abbildung zeigt eine negative annähernd signifikante lineare Korrelation zwischen BIS-Werten (Mittelwerte, $n = 40$) und der Propofoldurchschnittskonzentration bei Patienten (rot = Musikgruppe; schwarz = Kontrollgruppe). Der lineare Zusammenhang wird mit den eingezeichneten Regressionsgeraden verdeutlicht, angegeben sind zusätzlich die Geraden kennzeichnenden Formeln und die Quadrate der Korrelationskoeffizienten.....47

Abbildung 6: Cortisol-Werte während der verschiedenen Messzeitpunkte in beiden Gruppen (rot = Musikgruppe; schwarz = Kontrollgruppe). Zum ersten Zeitpunkt bestand nur ein marginaler Unterschied zwischen beiden Gruppen. Der perioperative Zeitraum zwischen Einleitung der Narkose bis zum Ende der Operation ist grau unterlegt. Gruppenunterschiede sind in diesem Zeitraum signifikant. Durchschnittliche Uhrzeit der Messzeitpunkte: 1 = 9.59 Uhr; 2 = 11.22 Uhr; 3 = 12.09 Uhr; 4 = 13.36 Uhr; 5 = 16.32 Uhr; 6 = 13.30 Uhr. Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler. * = $p < 0,05$49

Abbildung 7: ACTH-Werte während der verschiedenen Messzeitpunkte in beiden Gruppen (rot = Musikgruppe; schwarz = Kontrollgruppe). Zum ersten Zeitpunkt bestand nur ein marginaler Unterschied in beiden Gruppen. Auffallend ist vor allem der intraoperativ (Zeitpunkt 3 bis 4) abfallende Verlauf in beiden Gruppen, gefolgt von einem massiven Anstieg postoperativ. Der perioperative Zeitraum zwischen Einleitung der Narkose bis zum Ende der Operation ist grau unterlegt. Signifikante Gruppenunterschiede bestehen nicht. Durchschnittliche Uhrzeit der Messzeitpunkte: 1 = 9.59 Uhr; 2 = 11.22 Uhr; 3 = 12.09 Uhr; 4 = 13.36 Uhr; 5 = 16.32 Uhr; 6 = 13.30 Uhr. Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler.....50

Abbildung 8: Ig-A-Werte während der verschiedenen Messzeitpunkte in beiden Gruppen (rot = Musikgruppe; schwarz = Kontrollgruppe). Fast konstant abfallender Verlauf in beiden Gruppen mit geringen Unterschieden zwischen den Zeitpunkten und zwischen den Gruppen. Der perioperative Zeitraum zwischen Einleitung der Narkose bis zum Ende der Operation ist grau unterlegt. Durchschnittliche Uhrzeit der Messzeitpunkte: 1 = 9.59 Uhr; 2 = 11.22 Uhr; 3 = 12.09 Uhr; 4 = 13.36 Uhr; 5 = 16.32 Uhr; 6 = 13.30 Uhr. Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler.....51

Abbildung 9: Noradrenalin-Werte während der verschiedenen Messzeitpunkte in beiden Gruppen (rot = Musikgruppe; schwarz = Kontrollgruppe). Der perioperative Zeitraum zwischen Einleitung der Narkose bis zum Ende der Operation ist grau unterlegt. Durchschnittliche Uhrzeit der Messzeitpunkte: 1 = 9.59 Uhr; 2 = 11.22 Uhr; 3 = 12.09 Uhr; 4 = 13.36 Uhr; 5 = 16.32 Uhr; 6 = 13.30 Uhr. Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler.....53

Abbildung 10: linke Spalte: mittlerer arterieller Blutdruck intraoperativ in beiden Gruppen (rot = Musikgruppe; grau = Kontrollgruppe); rechte Spalte: mittlere Pulsfrequenz intraoperativ in beiden Gruppen (rot = Musikgruppe; grau = Kontrollgruppe); Fehlerbalken kennzeichnen in beiden Spalten jeweils den Standardfehler.....54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auswahl von Studien über den perioperativen Einfluss von Musik (seit 2000).....20

Tabelle 2: Biometrische Daten der Studienteilnehmer.....34

Tabelle 3: Kennwerte des Anästhesie- und Operationsverfahrens in beiden Untersuchungsgruppen.....39

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
AEP	Akustisch-evozierte Potentiale
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispectraler Index
BSR	Burst Suppression Ratio
cAMP	Cyklisches Adenosinmonophosphat
CD4	Cluster of Differentiation 4
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
EDTA	Ethylendiamid-tetraacetat
EEG	Elektroenzephalogramm
EGTA	Ethylenglykol-bis(aminoethylether)-N,N'-Tetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbant Assay
EMG	Elektromyographie
FFT	Fast Fourier Transformation
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HES	Hydroxyethylstärke
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HPLC	High Performance Liquid Chromatographie

Verzeichnisse

Hz	Hertz
IG-A	Immunglobulin-A
IL-1	Interleukin-1
IL-10	Interleukin-10
IL-2	Interleukin-2
IL-6	Interleukin-6
M	Mittelwert
MANOVA	Multivariate Varianzanalyse
MRT	Magnetresonanztomographie
μV	Mikrovolt
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
OAAS	Observer's Assessment of Alertness and Sedation
PCA	Patient-controlled Analgesie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SEM	Standardfehler (standard error of means)
STAI	State-Trait-Anxiety Index
STH	Somatotropes Hormon
TCI	Target-Controlled-Infusion
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
VAS	Visuelle Analogskala
VTA	Ventrales tegmentales Areal

1 Einleitung

Schon bevor die bei der Musikverarbeitung beteiligten neuronalen Strukturen oder die Regelmechanismen hormoneller Systeme bekannt waren, fanden Untersuchungen zum Einfluss von Musik auf den Menschen statt. Bereits 1892 wurde zum Beispiel in Leipzig im Labor von Professor Wilhelm Wundt ein Experiment von Paul Mentz zur „Wirkung von akustischen Sinnesreizen auf Puls und Atmung“ durchgeführt (Mentz, 1895). Derzeit sind die Wirkung und Verarbeitung von Musik auf neuronaler Ebene und die durch Musik im menschlichen Körper ausgelösten Effekte im Fokus zahlreicher Forschungsgruppen.

Die Signaltransformation von physikalischer Energie in neuronale Aktivität in der Cochlea und die nachfolgende Verschaltung über Hirnstamm und Thalamus bis zu den primären und sekundären auditorischen Cortices sind seit längerem bekannt (Klinke, 1996). Neuere Untersuchungen mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) zeigten, dass praktisch alle bekannten limbischen und paralimbischen Areale in die Musikverarbeitung involviert sind. Wie Abbildung 1 zeigt, handelt es sich bei diesen Strukturen zum Beispiel um die Amygdala, den Nucleus accumbens, den Hippocampus mit umliegenden Bereichen und den orbito-frontalen und anterioren cingulären Cortex (Koelsch, 2010a). Diese Hirnbereiche spielen für emotionales Verhalten und das Empfinden von Emotion eine entscheidende Rolle (Lane et al., 1997; Blood et Zatorre, 2001; Sander et al., 2001). Deshalb können bei der Wahrnehmung von Musik verschiedene und zum Teil sehr starke Emotionen ausgelöst werden. Unter anderem der für das Belohnungssystem bekannte Transmitter Dopamin wird im Nucleus accumbens ausgeschüttet.

Weiterhin sind diese Strukturen monosynaptisch mit den Neuronen des Hypothalamus und mit den Kernen der im Hirnstamm lokalisierten vegetativen Zentren verbunden (Amaral et al., 1990; Nieuwenhuis et al., 2007). Diese direkten Verbindungen von limbischen und paralimbischen Strukturen mit endokrinen beziehungsweise vegetativen Zentren sind das physiologische Substrat der Verknüpfung von Emotionen und endokrinen beziehungsweise vegetativen Funktionen.

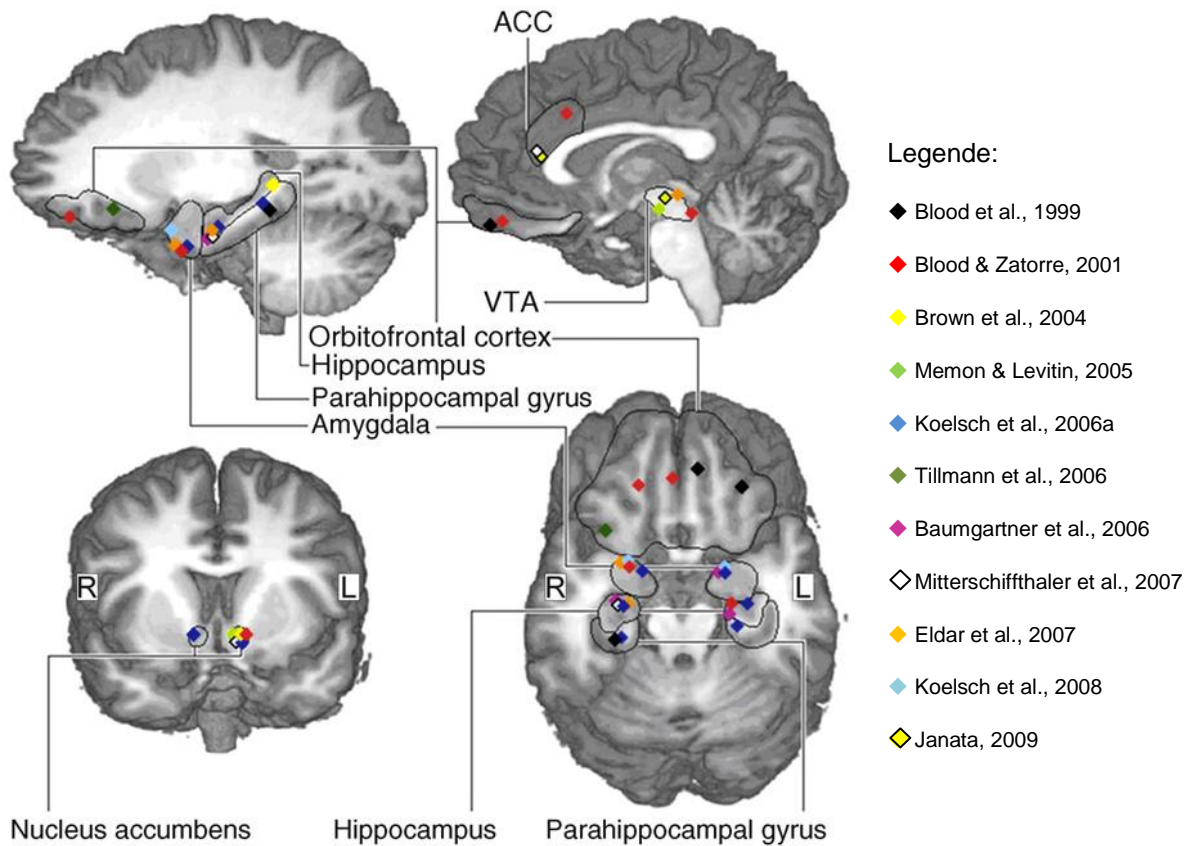


Abbildung 1: Die farbig markierten Bereiche in den MRT-Bildrekonstruktionen zeigen Aktivitätsänderungen in limbischen und paralimbischen Arealen während des Hörens von Musik, die mittels fMRI oder PET gemessen wurden (siehe Legende für Quellenangaben). Die genannten Studien berichten vor allem über Veränderung der neuronalen Aktivität in der Amygdala, dem Nucleus accumbens und dem Hippocampus, den zentralen Strukturen der Emotionsverarbeitung. ACC steht für anteriorer cingulärer Cortex und VTA für ventrales Tegmentum. Oben links: Sagittalschnitt der rechten Hemispäre; oben rechts: medianer Sagittalschnitt; unten links: Frontalschnitt in Höhe des Nucleus accumbens; unten links: Gehirn von kaudal (aus Koelsch, 2010a).

Die endokrinen und vegetativen Zentren werden auch durch Stress aktiviert und so genannte Stresshormone im peripheren Blut (Adrenalin, Noradrenalin, ACTH und Cortisol) werden freigesetzt. Die Höhe der Stresshormonspiegel korreliert dabei mit dem Ausmaß des erfahrenen Stresses (Gerra et al., 2001). Auch emotionale Empfindungen können über die oben beschriebenen Verbindungen endokrine und vegetative Zentren aktivieren und deren Reaktion in Stresssituationen modulieren (siehe Abschnitt 2.1.1).

Die Stressreaktion des Körpers hat in vielen Bereichen unseres heutigen Lebens ihren ursprünglichen Zweck der Überlebenssicherung verloren (Henry et al., 1977). Vor allem bei Verletzungen oder Operationen werden außerordentliche Mengen an Stresshormonen mit negativen Folgen für den betroffenen Menschen ausgeschüttet. Im Rahmen operativer Eingriffe hat eine starke Stressaktivierung einen erhöhten Bedarf an Narkosemedikamenten zur Folge (Jackson, 1970), die postoperative Wundheilung verläuft langsamer und die Komplikationsrate nimmt zu (Birbaumer et Schmidt, 2003). Ebenso ist die Infektanfälligkeit unter solchen Bedingungen erhöht (Shimaoka et al., 1999). Deshalb wurden in der Medizin vielfältige Verfahren entwickelt, eine übermäßige Stressreaktion zu minimieren. Medikamentöse Interventionen spielen dabei im klinischen Alltag die wesentliche Rolle und sind wichtiger Bestandteil der Anästhesie.

Viele weitere Methoden werden auf ihre Eignung zur Stressreduktion und damit zur positiven Einflussnahme auf den Krankheitsverlauf untersucht. Musik wird aufgrund ihrer kulturellen Bedeutung seit langem in der traditionellen Medizin unterschiedlicher Völker eingesetzt. Ob dieser Einsatz von Musik in der Medizin auch aus heutiger Sicht seine Berechtigung findet, ist Gegenstand diverser Untersuchungen in zahlreichen klinischen Situationen (siehe Abschnitt 2.1).

Perioperativ ist der Körper vielfältigsten Stressoren ausgesetzt. Die Kenntnis der Wirkungen von psychischem Stress, Gewebsverletzung, perioperativ verwendeten Medikamenten oder von Schmerzen auf den menschlichen Organismus, ist für eine adäquate Therapie von Bedeutung. Vor allem endokrinologische und immunologische Parameter reagieren empfindlich auf perioperative Stressoren, wie zahlreiche Studien nahe legen. In Probandenstudien wurde der positive Einfluss von Musik auf solche Parameter in Ruhe und unter Stress belegt (siehe Abschnitt 2.2.7). Ob positive Wirkungen durch die Verwendung von Musik auch während einer extremen Stresssituation wie einer Operation nachweisbar sind, untersucht die vorgelegte Arbeit.

Dazu wurde in einer standardisierten, randomisierten und verblindeten Studie instrumentale Musik Patienten der Untersuchungsgruppe und ein auditorischer Kontrollstimulus Patienten der Kontrollgruppe präsentiert. Perioperative Konzentrationen der Stresshormone (Cortisol, ACTH, Noradrenalin), des Immunglobulins A und der Anästhetikabedarf der Patienten wurden zwischen den

beiden Gruppen verglichen. Anästhesiologisches und chirurgisches Verfahren waren standardisiert.

Wir stellten die Hypothese auf, dass eine Exposition gegenüber Musik sowohl zu einer Reduktion der Stresshormone (repräsentiert durch Cortisol, ACTH und Noradrenalin), als auch zu einem verminderten Bedarf an Anästhetika (gemessen am Verbrauch von Propofol) und zu Veränderungen der perioperativen Immunfunktion (vertreten hier durch Immunglobulin A) führt.

2 Theoretischer Teil

2.1 Stress

2.1.1 Der Begriff Stress

Eine generell akzeptierte Definition dieses Begriffes ist trotz der langjährigen Bestrebungen ihn in seiner Gänze zu fassen nicht gefunden worden. Ursprünglich entstammt der Begriff Stress der klassischen Physik und wurde erst später von Hans Seyle in psychiatrischem bzw. psychologischem Kontext zur Umschreibung mentaler Anspannung verwendet. In den ersten Arbeiten zu Stress wurden deshalb andere Begriffe wie zum Beispiel „milieu interieur“ von Bernard im 19. Jahrhundert oder „homeostasis“ von Cannon Anfang des 20. Jahrhunderts benutzt. 1935 wird der Begriff Stress erstmals für eine Reaktion verwendet, die gleichermaßen mit physikalischen oder emotionalen Stimuli erzeugt werden kann (Cannon, 1935). Cannon beschreibt in seinen Arbeiten die Rolle des Nebennierenmarks und der Katecholamine bei der endokrinen Stressreaktion. Die Schlüsselrolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN) und deren Hormone in der Stressreaktion sowie ein erweitertes Konzept des Begriffes Stress wurden später von Hans Seyle herausgearbeitet (Seyle, 1956). Er fasste unter dem Begriff Stress alle Adaptationsvorgänge nach Störungen der Homöostase zusammen. 1968 bezieht Mason vor allem psychische Stimuli als Reiz für eine Kortikoidsekretion und interindividuelle Unterschiede der HHN-Stimulation in seine Stressforschung mit ein (Mason, 1968; Mason, 1975). Unterschiedliche Ressourcen einzelner Personen, verschiedene „Coping“ Strategien und die zeitlichen Abläufe einer Stressreaktion sind Bestandteil späterer Forschungen (Lazarus, 1993). Derzeit wird Stress als spezifisches Syndrom einhergehend mit erhöhter Aktivierung des Sympathikus und der HHN-Achse verstanden, das infolge von externen und internen Reizen, wie zum Beispiel Verletzungen, Infektionen und Emotionen ausgelöst werden kann. Dabei spielen persönliche Faktoren wie Erfahrungen, Verhalten und kognitive Funktionen ebenso eine Rolle wie physiologische Mechanismen und Regelkreisläufe.

2.1.2 Die neuroendokrine Stressantwort

Die wichtigsten zwei Systeme bei der neuroendokrinen Stressantwort sind die HHN-Achse und das sympathische Nervensystem (Biondi et Picardi, 1999; Mason, 1968). Die Veränderungen der Hormonsekretion als Antwort auf Stress können in zwei aufeinander folgende Phasen gegliedert werden. Die erste Phase tritt nach Sekunden ein und ist durch eine erhöhte Katecholaminfreisetzung (Adrenalin und Noradrenalin), Sekretion von Corticotropem Releasing Hormon (CRH) durch den Hypothalamus und ca. zehn Sekunden darauf von ACTH aus der Hypophyse charakterisiert. Nach Minuten wird dann in der zweiten Phase eine Erhöhung des Glucocorticoidspiegels beobachtet (Sapolsky, 2000).

Diese Veränderungen der Cortisol- und Katecholaminwerte sind für eine Reihe von Effekten auf unterschiedlichste Körpersysteme (metabolisches, kardiovaskuläres, immunologisches und kognitives System) verantwortlich (Sapolsky, 2000).

Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

Hauptsächliche Aufgaben dieses Systems sind die endokrine Stressreaktion und die Aufrechterhaltung der Energieversorgung. Es besteht im Wesentlichen aus den drei namensgebenden Strukturen, dem Hypothalamus, der Hypophyse und der Nebennierenrinde. Der Hypothalamus ist das integrative Steuerungszentrum dieses Systems, übergeordnete Strukturen sind der Kortex, das limbische System und die Formatio reticularis (Herman et Cullian, 1997). Über Afferenzen von diesen übergeordneten Strukturen und durch den Blutkreislauf werden zirkulatorische, osmotische, sensorische und chemische Stresssignale an die Nervenkerne des Hypothalamus gesendet (Chrousos, 1998). Emotionale Prozesse beeinflussen die paraventriculären Nuclei des Hypothalamus über Afferenzen aus dem limbischen System, insbesondere der Amygdala (Herman et al., 2005).

Efferent steuern diese Kerne zum einen die autonome motorische Aktivität über Verschaltungen in den Hirnstamm und ins Rückenmark, zum anderen sezernieren sie Vasopressin, Oxytocin und hypothalamische Releasinghormone in den Pfortaderkreislauf der Hypophyse (Lopez et al., 1999).

Wichtige Regulierungsmechanismen sind negative Feedbackmechanismen der Effektorhormone (CRH, ACTH und Cortisol) und eine zirkadiane Rhythmik, mit den

höchsten Glucocorticoidspiegeln am Morgen und den niedrigsten um Mitternacht (Dickmeis, 2009).

CRH spielt die tragende Rolle für die basale und stressinduzierte Sekretion von ACTH und wird nicht nur im Hypothalamus gebildet, sondern auch in Zellgruppen der Amygdala, der Stria terminalis und der Vaguskerne. Somit ist dieses Hormon nicht nur an der neuroendokrinen, sondern auch an der autonomen und emotionalen Antwort auf Stress beteiligt (Dickmeis, 2009).

Die Sekretion des ACTH wird außerdem durch Arginin-Vasopressin, Antidiuretisches Hormon (ADH), Noradrenalin (über α -Rezeptoren), Serotonin und Acetylcholin gefördert (Lopez et al., 1999). Adrenalin (über β -Rezeptoren), Dopamin und GABA hemmen die ACTH-Ausschüttung. Eine wechselseitige Beeinflussung von HHN-Achse und autonomem Nervensystem ist also auf zentraler Ebene gegeben.

Die Halbwertszeit des ACTH im Plasma beträgt circa 10 Minuten. ACTH wird von der Hypophyse pulsatil vor allem in den Morgenstunden sezerniert und ist für den nachfolgenden Cortisol-Anstieg hauptverantwortlich (Veldhuis et al., 1990; Keenan et Veldhuis, 2003).

Über Membranrezeptoren an den Zellen der Zona fasciculata der Nebennierenrinde bewirkt ACTH cAMP-vermittelt die Bildung von Cortisol aus Cholesterin. Die Plasma-Halbwertszeit von Cortisol liegt bei 90 Minuten. Eine erhöhte Plasmakonzentration bewirkt über einen negativen Feedbackmechanismus eine verringerte CRH- und ACTH-Ausschüttung.

Die Stoffwechselfunktion von Cortisol dient vor allem der Energiebereitstellung durch eine Steigerung der Insulinsekretion und eine Erhöhung der Gluconeogenese in der Leber. Außerdem wird die Lipolyse angeregt und der Abbau von körpereigenen Proteinen gefördert. Die Wirkung von Cortisol tritt im Gegensatz zu derer der Katecholamine verzögert ein, da es nicht wie Katecholamine G-Protein gekoppelt ist, sondern über eine Veränderung der Genexpression seine Wirkung entfaltet (Lüllmann et al., 2006).

Die kardiovaskulären Effekte der Katecholamine werden zusätzlich durch Glucocorticoide verstärkt. Ebenso wirken die Transmitter synergistisch auf die Bereitstellung von Glukose durch Lipolyse, Glycogenolyse und Gluconeogenese.

Gleichzeitig bewirken Glucocorticoide eine Wiederherstellung der Glykogenspeicher und bereiten so den Organismus auf erneute Stressoren vor (Sapolsky et al., 2000).

Das sympathoadrenerge System

Die Haupteffekte der Katecholamine werden durch den von Cannon geprägten Begriff "fight-or-flight" umschrieben (Cannon, 1935). Dieser Begriff beinhaltet eine schnelle Aktivierung des kardiovaskulären Systems und eine Bereitstellung von Glukose in Notsituationen.

Bei Stress werden im Hypothalamus Informationen aus dem Kortex, dem Hippocampus, dem entorhinalen Kortex, den Basalganglien, dem Cerebellum und der Formatio reticularis verarbeitet. Um das autonome Nervensystem zu kontrollieren projiziert der Hypothalamus nicht nur in den Hirnstamm und das Rückenmark, sondern wirkt wie oben beschrieben ebenfalls auf das endokrine System. Darüber hinaus beeinflussen die freigesetzten Hormone peripher das autonome Nervensystem.

Allerdings benötigen nicht alle autonomen Funktionen eine Kontrolle durch den Hypothalamus. Sensorische Fasern sind mit einzelnen Kernen des Tractus solitarius verbunden, und deren Neurone wiederum mit Kernen des Hirnstamms. Durch diese einfachen Regelkreisläufe wird eine Reihe von autonomen Reflexen verschaltet (Dodd et Role, 1991; Lovallo et Sollers, 2000).

Physiologische Stressoren wie Hämorrhagie, Hypoglykämie, Schock oder psychosozialer Stress bewirken über neuronale Impulse eine verstärkte Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark. Die Medulla adrenalalis, die direkt über präganglionäre Fasern innerviert ist, ist ein wichtiges Effektororgan das auch entwicklungsgeschichtlich zum sympathischen Nervensystem zu rechnen ist. Dort werden in den chromaffinen Zellen aus der Aminosäure Tyrosin über weitere Vorstufen Noradrenalin und letztlich Adrenalin produziert und in Vesikeln gespeichert. Die Produktion von Adrenalin findet nur im Nebennierenmark statt, wohingegen das im Blut zirkulierende Noradrenalin nur zu 35% aus dem Nebennierenmark stammt. Die anderen 65% werden direkt von sympathischen Nervenendigungen in den Blutstrom sezerniert (Pollard, 2000).

Auch wenn das Nebennierenmark entwicklungsgeschichtlich ein Teil des sympathischen Nervensystems ist, gibt es Hinweise darauf, dass der hormonelle und der nervale Anteil des Sympathikus unabhängig voneinander durch unterschiedliche Stimuli aktiviert werden können. Während Kälte und Lageveränderungen vor allem die nervale Aktivität des sympathischen Nervensystems beeinflussen, wird bei mentaler Belastung und Koffeinkonsum vor allem die hormonelle Freisetzung von Katecholaminen erhöht. Katecholamine im Blutstrom wirken auf ähnliche Weise wie eine direkte sympathische Innervierung, jedoch hält die Wirkung bedeutend länger an. Zusätzlich können diese Hormone auch an nicht sympathisch innervierten Strukturen wirken. Parallel zur HHN-Achse wird deshalb auch von der Sympathikus-Nebennierenmark-Achse gesprochen (Pollard, 2000).

2.1.3 Psychoneuroimmunologie, Kommunikation zwischen Gehirn und Immunsystem

Bei den ersten wissenschaftlichen Arbeiten zur Funktionsweise des Immunsystems wurde zunächst davon ausgegangen, dass das Immunsystem ein in sich geschlossenes System sei, welches durch Antigene aktiviert und durch Zytokine und andere Botenstoffe reguliert würde. Studien neueren Datums zeigen aber, dass auch das Nervensystem entscheidende Funktionen in der Regulierung der Immunantwort übernimmt. Die beiden Systeme beeinflussen sich gegenseitig auf bidirektionalem Weg. Auf den Nervenzellen werden Rezeptoren für Zytokine exprimiert (insbesondere im Hypothalamus), Immunzellen besitzen Rezeptoren für Katecholamine und Glucocorticoide (Ader et al., 1995). Zum Beispiel wird die Zahl der zirkulierenden natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und Granulozyten durch steigende Katecholaminkonzentrationen erhöht und eine adäquate Kortisolausschüttung verhindert eine Hyperreaktivität des Immunsystems (Elenkov et al., 2000).

Von Immunzellen produzierte Peptidmoleküle (Zytokine, Lymphokine, Interleukine, Interferone u.a.) übermitteln ihre Information vor allem an den Hypothalamus und das limbische System (Besedovsky et al., 1986, Besedovsky et del Rey, 1992). Die Aktivität in diesen beiden zentralen Hirngebieten wird also nicht nur durch psychische Prozesse, wie zum Beispiel emotionales Erleben oder Stress, sondern auch durch immunologische Botenstoffe verändert. Es wird so eine Vielzahl an Information

zentral verarbeitet und die Homöostase des Körpers durch Regulationsmechanismen aufrechterhalten. Falls diese Regulierungsvorgänge nicht physiologisch ablaufen, besteht eine Prädisposition zur Entwicklung von Krankheit.

2.1.4 Das Immunsystem unter Stress

Nicht alle Stressoren produzieren dieselben Antwortmuster auf neurohumoraler Ebene und Immunfunktionen werden unter Stress auf verschiedene Weise verändert. Es können supprimierende und verstärkende Reaktionen beobachtet werden, wobei eine Reihe von Faktoren wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, Erfahrungen, zirkadiane Rhythmen und Art des Stressors für die jeweilige Reaktion mit verantwortlich sind (Leserman et al., 1998).

Erste Forschungsarbeiten wurden mit Hilfe chronischer Stressexposition oder des synthetischen Glucocorticoids Dexamethason, welches eine vielfach höhere Wirkung als Cortisol besitzt, durchgeführt und beschrieben Stress als immunsupprimierend (Elenkov et Chrousos, 1999). Paradox ist aber, dass unter Stress eigentlich aus evolutionstheoretischer Sicht eine erhöhte Immunfunktion benötigt würde. Außerdem verschlimmert Stress chronische autoimmune Krankheiten, obwohl bei diesen gerade eine Immunsuppression zu einer Verbesserung der Krankheitssymptome führen sollte.

In neueren Arbeiten wurde deshalb ein biphasisches Modell zur Erklärung herangezogen, wobei akuter von chronischem Stress unterschieden wird. Bei ersterem sind Umverteilungsmechanismen verantwortlich für geringere Immunzellspiegel. B-, T-, NK-Zellen und Monozyten wandern bei erhöhtem Glucocorticoidspiegel vom Blut in die peripheren Organe aus was die Produktion der Immunzellen stimuliert (Dhabhar et al., 1996). Bei letzterem findet eine Hemmung dieser Vorgänge statt und es wird eine verminderte zelluläre Immunantwort mit Abnahme der Zytotoxizität der NK-Zellen und der Lymphozytenproliferation gefunden. Auch die humorale Immunantwort ist bei erhöhtem Glucocorticoidspiegel unter chronischem Stress vermindert (Cohen et al., 2001; Dhabhar et al., 1996).

Ein drittes Model der Immunveränderungen unter Stress, der sog. Th1/Th2-Shift, erklärt das Paradoxon, dass erhöhter Stress mit Immunsuppression (beispielsweise bei Infektionen) und Immunaktivierung (zum Beispiel beim Asthma bronchiale)

einhergehen kann. Th1-Zellen und deren Zytokine aktivieren die zelluläre Immunantwort und Th2-Zellen tragen vor allem zur humoralen Immunantwort bei (Mosmann et Sad, 1996). Th1- und Th2-Antwort inhibieren sich gegenseitig und stehen unter Normalbedingungen in einem Gleichgewicht. Unter Stress tritt der sogenannte Th1/Th2-Shift auf (Marshall et al., 1998). So geht eine verminderte zelluläre Immunantwort mit einer erhöhten humoralen Immunantwort einher. Dadurch entsteht auf der einen Seite eine erhöhte Anfälligkeit für infektiöse und neoplastische Erkrankungen (verminderte zelluläre Immunantwort) und auf der anderen Seite eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber autoimmunen Erkrankungen (erhöhte humorale Immunantwort).

Seegerstrom und Miller fassten 2004 in einer Metaanalyse folgendes zusammen: chronischer Stress geht mit einer Verminderung der Immunfunktion, kurzzeitiger Stress mit einer Aktivierung des angeborenen (zellulären) Immunsystems, zeitlich begrenzte lebensnahe Stresssituationen („time limited naturalistic stressors“) mit einem Th1-/Th2-Shift einher.

Mit Hilfe dieser Modelle werden die durch Stress auftretenden physiologischen Effekte näherungsweise erklärt.

2.1.5 Endokrine und immunologische Veränderungen perioperativ

Veränderungen die im Organismus im Zuge eines operativen Traumas entstehen werden unter dem Begriff perioperative Stressantwort zusammengefasst. Je nach Dauer und Ausmaß der Operation können unterschiedliche endokrine, immunologische und metabolische Veränderungen beobachtet werden. Folgende Vorgänge stehen dabei im Vordergrund: Aktivierung des Sympathikus, endokrine Stressreaktion mit Sezernierung der Hypophysen- (insbesondere ACTH, STH und ADH) und Nebennierenhormone (Cortisol), immunologische Veränderungen mit Zytokin- und Lymphozytenproliferation, neutrophiler Leukozytose und Aktivierung der Akuten-Phase-Reaktion (Desborough, 2000).

Endokrinologische Veränderungen

Die endokrinologischen Veränderungen bestehen unter anderem aus einer erhöhten Freisetzung von ACTH und Cortisol. Der chirurgische Reiz ist einer der potentesten Stimuli zur Freisetzung dieser Hormone. Peripher kommt es durch das Überwiegen der katabolen Hormone zur Proteolyse, Lipolyse und Gluconeogenese und damit zu einem ständigen Angebot an Glucose. Dies wird durch eine verminderte Insulin- und erhöhte Glucagon-Freisetzung, initiiert vor allem durch einen gesteigerten Sympathikotonus und die Wirkung des Cortisols, verstärkt. Die vermehrte Freisetzung von Cortisol folgt kurz nach dem Beginn eines chirurgischen Reizes und erreicht nach circa 4-6 Stunden Maximalwerte von über 1500 nmol/l, je nach Schwere des chirurgischen Traumas (Nicholson et al., 1998). Der normale negative Feedbackmechanismus scheint unter diesen Bedingungen nicht zu wirken, so dass ACTH und Cortisol Konzentrationen perioperativ erhöht sind (Desborough, 2000).

Zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks und des kardiovaskulären Outputs dient eine vermehrte ADH-Freisetzung aus der Neurohypophyse und führt zur Retention von Salz und Wasser. Synergistisch dazu wirkt die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch den erhöhten Sympathikotonus. Die Transmitter des sympathischen Nervensystems bewirken zusätzlich peripher eine Vasokonstriktion und sichern damit Blutdrucksteigerung und kardiales Output (Desborough, 2000).

Immunologische Veränderungen

Die immunologischen Veränderungen durch ein Gewebetrauma beginnen zunächst mit der unspezifischen Freisetzung der Zytokine IL-1 und TNF- α aus aktivierten Makrophagen und Monozyten. Die Zahl der Monozyten im Blut nimmt zu, jedoch verfügen diese aktivierten Zellen über geringere Fähigkeiten zur Migration, Phagozytose und intrazellulären Pathogenprozessierung (Salo, 1992). Dadurch wird der primäre Abwehrmechanismus der unspezifischen Immunität gestört und die aktivierende Schnittstelle zum spezifischen Immunsystem geschwächt. Die freigesetzten Zytokine IL-1 und TNF- α fördern insbesondere die Produktion von IL-6, welches wiederum für die Aktivierung der Akuten-Phase-Antwort verantwortlich ist. Die sog. Akute-Phase-Proteine sind inflammatorische Mediatoren, die bei der Wiederherstellung des Gewebes mitwirken (z.B. CRP oder Fibrinogen). Die freigesetzten Zytokine sind in der Lage die HHN-Achse über Rezeptoren im Bereich

des Hypothalamus zu aktivieren. Eine erhöhte Cortisol-Konzentration wiederum vermindert die Freisetzung der Zytokine, sodass hier ein negativer Feedback-Mechanismus zwischen Immunsystem und endokrinem System besteht (Jameson et al., 1997). Alle lymphatischen Organe und Leukozyten exprimieren Rezeptoren für Corticosteroide, weshalb Cortisol vielfältige immunsuppressive Effekte ausüben kann (Elenkov et Chrousos, 2006).

Neben der lokalen Aktivierung des unspezifischen Immunsystems erfolgt über nozizeptive Fasern vermittelt die Aktivierung der HHN-Achse und des sympathoadrenergen Systems. Durch eine Erhöhung des Sympathikotonus werden Lymphozyten aus den lymphatischen Organen in den peripheren Kreislauf verschoben. Glucocorticoide wiederum scheinen für die Umlagerung von Lymphozyten in die Speicherorgane verantwortlich zu sein.

Beim spezifischen Immunsystem nimmt vor allem die Zahl der zirkulierenden Lymphozyten perioperativ ab, dabei insbesondere die T-Lymphozyten und von diesen vor allem die CD4-positiven T-Helferzellen. B-Lymphozyten nehmen in ihrer Zahl ebenfalls ab, jedoch sind aufgrund der langen Halbwertszeit erst postoperativ geringere Immunglobulinspiegel zu erwarten (Salo, 1992). Chirurgische Eingriffe bedingen deshalb eine schwerwiegende Veränderung der Immunlage mit dominierender Einschränkung der T-Zellantwort. Das Ausmaß der verminderten T-Zellantwort korreliert dabei mit dem Ausmaß des chirurgischen Traumas (Bitterman et al., 1991).

Veränderungen durch die Wahl des Narkoseverfahrens

Eine grundlegende Schwierigkeit bei der Untersuchung von spezifischen Effekten der Narkose ist die Abgrenzung von Effekten des chirurgischen Eingriffs. Die endokrine Stressreaktion verläuft unter Spinal- und Periduralanästhesie deutlich abgeschwächt im Vergleich zu einer Allgemeinanästhesie. Durch die unterbrochene Fortleitung der afferenten Schmerzsignale aus dem Wundgebiet kommt es zu einer geringeren Aktivierung der HHN-Achse und des sympathischen Systems. Die efferente Fortleitung sympathischer Nervenimpulse in die Peripherie und damit auch zur Nebenniere ist ebenfalls eingeschränkt (Adams et Hempelmann, 1991). Beim elektiven Hüfttotalersatz wurden durch das Verfahren der Spinalanästhesie

signifikant geringere Anstiege in der Cortisolkonzentration als bei Allgemeinanästhesie beobachtet (Høgevald et al., 2000).

2.2 Wirkung von Musik unter Stressbedingungen

2.2.1 Musikanwendung bei Probanden

Studien, welche die Veränderung der menschlichen Stressreaktion unter bestimmten Bedingungen untersuchen, haben folgendes Problem: die Applikation eines externen Stressors, der eine möglichst gleiche Stressreaktionen bei den Probanden erzeugen soll. Oft wurde Stress mittels kognitiver Anforderungen zum Beispiel dem Lösen bestimmter Aufgaben oder mündlicher Präsentation vor Publikum erzeugt. Individuell unterschiedliche Coping¹ Mechanismen lassen so erhebliche Schwankungen in den Ergebnissen erwarten.

Kardiovaskuläre Veränderungen

Studien über kardiovaskuläre Veränderungen durch Musik bei Probanden erbrachten unterschiedliche Ergebnisse und unterschieden sich deutlich in ihrer Methodik. Knight und Rickard (2001) sehen bei Studenten, die einer Stresssituation durch einen mündlichen Vortrag ausgesetzt werden, einen signifikanten Anstieg von Angstniveau, Puls und Blutdruck. Durch die Applikation von Musik nach der Stresssituation konnte dieser Anstieg signifikant schneller reduziert werden als in Ruhe. Vanderark et al. untersuchten 1994 die Veränderungen kardiovaskulärer Parameter durch Musik an 101 Studenten und konnten verglichen zur Stille keine signifikanten Unterschiede feststellen. Ähnliche Ergebnisse erbrachte ein Experiment von Burns et al. (1999).

EEG-Veränderungen

Viele Studien beschäftigten sich in der Vergangenheit mit Veränderungen des EEG-Signals, die durch das Hören von Musik ausgelöst werden. Wichtig für die

¹ Coping: Bewältigung

vorliegende Studie ist, dass Musik sowohl beruhigende als auch stimulierende Effekte auf die kortikale Aktivität haben kann. Dabei ist die vegetative Ausgangslage der Probanden vor dem Musikhören von entscheidender Bedeutung. Bei hoher mentaler Anspannung beruhigt Musikhören das Aktivitätsmuster des EEG-Signals, bei niedriger wird dieses erhöht (Iwaki et al., 1997). Unter Stressbedingungen ist diesem Autor zu Folge eine beruhigende Wirkung von Musik zu beobachten.

Endokrinologische Veränderungen

Bei Untersuchungen über endokrinologische Veränderungen im Serum durch Musikhören nach einem Stresstest wurden vor allem folgende Parameter betrachtet: Cortisol, ACTH, Prolactin, Katecholamine, Beta-Endorphin, Wachstumshormon und ANP (Brownley et al. 1995; Fukui et al., 2003; Gerra et al. 1998; McKinney et al. 1997; Möckel et al. 1994; VanderArk et Ely, 1992; VanderArk et Ely, 1993). Als Essenz dieser Studien kann für Cortisol und ACTH eine Abnahme der Serumkonzentrationen durch Musikeinfluss postuliert werden. Eindeutige Aussagen über den Verlauf der anderen Parameter sind nicht Schluss zu folgern. Evers et al. (2000) bestätigten diese Ergebnisse nicht für ACTH, fanden allerdings eine erhöhte Freisetzung des Transmitters Serotonin durch die Wahrnehmung von angenehmer Musik. Im Speichel scheint die Konzentration von Cortisol nach einem psychologischen Stresstest durch das Hören von Musik ebenfalls abzunehmen (Khalifa et al., 2003).

Immunologische Veränderungen

Aufgrund der leichten Zugänglichkeit wurde bei zahlreichen Probandenstudien Speichel-IgA als repräsentativer immunologischer Marker verwendet. Speichel-IgA-Konzentrationen verringern sich bei chronischem (Phillips et al., 2006) und erhöhen sich bei akutem Stress im Sinne einer physiologischen Abwehrreaktion (Gerra et al., 2001). Ein Anstieg der mukosalen IgA-Konzentration wird als Erhöhung der körpereigenen Abwehrreaktion interpretiert (McClelland et al., 1980). Positive Emotionen, die durch Musik ausgelöst werden können, bewirken ebenfalls eine Erhöhung des sekretorischen IgAs (Hucklebridge et al., 2000; McCraty et al., 1996). Auch ohne vorangegangenen Stresstest finden Charnetski et al. (1998), wie auch

Knight und Rickard (2001), einen signifikanten Konzentrationsanstieg des sekretorischen Speichel-IgAs bei Musikapplikation. Kuhn beschreibt in einer 2002 veröffentlichten Studie, dass aktives Musizieren einen stärkeren IgA Anstieg im Speichel bewirkt als passives Zuhören (Kuhn, 2002).

Als Ursache dieser beobachteten Veränderungen bringen die Autoren verschiedene Gründe an. Die durch Musik hervorgerufene Entspannung bewirkt eine Veränderung der parasympathischen Aktivität und der allgemeinen Stimmungslage (McCraty et al., 1996). Das autonome Nervensystem wiederum ist beteiligt an der Steuerung der Speicheldrüsenfunktion und verändert so die IgA-Konzentration. Des Weiteren wird die Sekretion über Zytokine und Hormone gesteuert. IL-1, welches unter dem Einfluss von Musik ansteigt (Bartlett et al., 1993), fördert und Cortisol, das unter Musikeinfluss abnimmt, hemmt die Freisetzung des sekretorischen Ig-A. Dadurch kommt es humoral gesteuert zu einer vermehrten Freisetzung von Ig-A im Speichel.

2.2.2 Musikanwendung in der Medizin

Musik zur Schmerzreduktion

Die Linderung von postoperativen Schmerzen durch Musik wurde bereits 1929 durch Saleeby et al. untersucht. Gardner et al. griffen dieses Thema 1960 wieder auf und beschrieben die erfolgreiche Schmerzreduzierung bei 5000 Zahnbehandlungen durch Geräusch- und Musikapplikation in ihrem im Fachmagazin Science veröffentlichten Artikel. Als Erklärung dafür wurde von den Autoren die Hypothese aufgestellt, dass sich sensorische und auditorische Bahnen im Gehirn gegenseitig inhibieren (Gardner et al., 1960).

Weitere zahlreiche Studien wurden bezüglich einer Schmerz reduzierenden Wirkung von Musik veröffentlicht, weswegen hier nur eine Metaanalyse von Cepeda et al. (2006) Berücksichtigung finden soll. Diese umfasst 51 randomisierte kontrollierte Studien bei denen insgesamt 1867 Patienten Musik hörten und 1796 als Kontrolle dienten. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

31 Studien betrachteten die durchschnittliche Schmerzintensität. Diese lag in der Musikgruppe 0,4 Einheiten auf einer Analogskala von null bis zehn unter der Kontrollgruppe, bei allerdings hoher statistischer Heterogenität. Die postoperative Schmerzerfahrung war bei musikhörenden Patienten im Durchschnitt um 0,5

Einheiten einer Null-bis-Zehn-Analogskala niedriger. Bei Studien die den Patienten erlaubten eigene Musik zu hören fiel dieser Effekt geringer aus und lag im Durchschnitt 0,2 Einheiten unter der Kontrollgruppe. Drei Studien beschreiben einen geringeren Morphinverbrauch zwei Stunden postoperativ von 1 mg in der Musikgruppe. Von durchschnittlich 5,7 mg weniger Verbrauch nach 24 Stunden berichten insgesamt fünf Studien.

Nach Meinung des Autors reduziere zwar Musik die Intensität der Schmerzwahrnehmung und damit den Opioid-Verbrauch, aber der beobachtete Effekt sei gering und seine klinische Bedeutung fraglich.

Musikanwendung auf der Intensivstation

In diesem Abschnitt werden Studien an Intensivpatienten und kardiologischen Patienten zusammen dargestellt, da zum Beispiel bei einem akuten Koronarsyndrom oft auch eine intensivmedizinische Behandlung erfolgt. Ob eine Verminderung der Stressbelastung während intensivmedizinischer Behandlung durch das Hören von Musik zu beobachten ist, beschreiben die folgenden Studien.

Conrad et al. berichten (2007), dass das Hören von Mozart-Sonaten bei Intensivpatienten die zum Erreichen eines bestimmten Sedierungsgrades benötigte Sedativamenge signifikant reduzierte. Außerdem erhöhte sich die STH-Konzentration, wohingegen die IL-6 und AdrenalinKonzentrationen abnahmen. Die Reduktion der Stresshormone wurde begleitet von einem niedrigeren Blutdruck und einer geringeren Herzfrequenz in der Musikgruppe (Conrad et al., 2007). Diese Effekte wurden als positiv für den Patienten angesehen. Auch Almerud und Petersson sehen in einer 2003 veröffentlichten Studie während einer Musikapplikation einen signifikanten Blutdruckabfall und konsekutiv nach dem Pausieren der Behandlung einen Wiederanstieg (Almerud et Petersson, 2003). Bei mechanisch ventilierten Patienten reduziert Musik die Pulsrate und verbessert die Gefühlslage hin zu Entspannung, wie Chlan 1995 und 1998 in randomisierten Studien beschreibt. Endokrine Parameter wie Cortisol, ACTH, Adrenalin und Noradrenalin zeigen bei 60-minütiger Musikapplikation keine signifikanten Veränderungen, jedoch tendieren die Spiegel von Cortisol und ACTH deutlich nach unten (Chlan et al., 2007).

White verglich 1999 die Reaktion auf Entspannungsmusik oder Stille von Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt mit herkömmlichen Behandlungsverfahren. In der Interventionsgruppe wurde durch Entspannungsmusik eine Verringerung der Herz- und Atemfrequenz und der „state anxiety“ erzeugt. Blutdruckveränderungen waren nicht signifikant unterschiedlich.

Musikanwendung bei Kindern

Die Wirkung von Musik auf Kinder im Krankenhaus oder bei medizinischen Anwendungen wurde in den letzten 20 Jahren vielfältig untersucht.

Caine beschreibt in einer 1991 veröffentlichten Studie einen positiven Einfluss von Musik bei Frühgeborenen auf Verhalten, Nahrungsaufnahme und Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Metaanalysen über Musiktherapie bei autistischen Kindern und Jugendlichen zeigten bei allen eingeschlossenen Studien durchweg positive Effekte der Musikintervention (Whipple, 2004; Gold, 2006). Nach der Analyse von 19 kontrollierten Studien zur Reduzierung von Angst und Schmerzen bei Kindern während des Krankenhausaufenthaltes, wird Musik von Klassen et al. (2008) als ein wirksames Instrument zur Schmerz- und Angstreduktion beschrieben.

Musik in der Frauenheilkunde

Aufgrund der Fülle an Untersuchungen wird an dieser Stelle nur auf folgende zwei Metaanalysen hingewiesen. Galaal et al. (2007) beschreiben in einer Metaanalyse zur Stressreduktion während Kolposkopien, die elf Studien und insgesamt 1441 Frauen einschließt, Musik als effektives Instrument zur Verringerung des erfahrenen Stresses. Eine Metaanalyse zur Schmerzreduktion während der Geburt mit insgesamt 1448 eingeschlossenen Patientinnen, sieht bei Musikanwendung keine signifikante Gruppendifferenz. Nur Akkupunktur und Hypnose zeigten in dieser Untersuchung positive Effekte (Smith et al., 2006).

Musik während diagnostischen Eingriffen

Verschiedene Studien über die Wirkung von Musik bei Endoskopien wurden von Rudin et al. in einer Metaanalyse, die insgesamt 641 Patienten einschließt,

ausgewertet (Rudin et al, 2007). Dabei zeigte sich im Mittel eine Reduktion des Angstniveaus um 8,6%, des Analgetika-Verbrauchs um 29,7% und der Eingriffszeit um 21%. Sedativa wurden zu 15% weniger benötigt, dieser Wert erreichte annähernd statistische Signifikanz. Die Konzentrationen der Stresshormone ACTH und Cortisol wurden in einer randomisierten Studie von Escher et al. (1993) während und auch eine Stunde nach einer Gastroskopie durch Musikhören signifikant verringert. Noradrenalin und Adrenalin zeigten in dieser Studie keine signifikanten Veränderungen.

Bei anderen diagnostischen Verfahren wie der Bronchoskopie (Dubois et al., 1995) oder der Zerebralangiographie (Schneider et al. 2001) konnten ebenfalls positive Effekte auf das Wohlfühl der Patienten und die Cortisolkonzentration beobachtet werden.

2.2.3 Musik in der perioperativen Phase

Schon 1914 veröffentlichte Kane im Journal of the American Medical Association einen Artikel über die Verwendung von Musik im Operationssaal mit dem Titel „*The phonograph in the operating room*“. 1929 setzte sich Farr für den intraoperativen Musikgebrauch bei Patienten, welche in Regionalanästhesie operiert wurden, ein. Aber erst ab 1960 fand Musik regelmäßig bei operativen Eingriffen vor allem Zahnoperationen, nicht zuletzt durch den oben erwähnten Artikel von Gardner et al. (1960), Anwendung.

In den vergangenen Jahrzehnten wurden einige Studien zur Wirkung von Musik bei invasiven Eingriffen durchgeführt. Jedoch unterscheiden sich diese erheblich in ihrem Design, so dass eine Vergleichbarkeit nur bedingt gegeben ist.

Unterschiedliche Teilabschnitte des chirurgischen Eingriffes, die prä-, intra- oder postoperative Phase, und verschiedene Parameter, z.B. die präoperative Zustandsangst des Patienten, Stresshormone oder Analgetika- und Sedativverbrauch, waren Gegenstand der Untersuchungen. Außerdem unterschieden sich Patientengruppen, Operationen, Anästhesieformen und die Verwendung von musikalischen- bzw. Kontrollstimuli. Einen Überblick über viel zitierte Studien die seit 2000 veröffentlicht wurden gibt Tabelle 1.

Untersuchungen zur Wirkung von Musik in der perioperativen Phase

Autor	Patientenzahl	Parameter	Ergebnisse	Anästhesie
Nilsson et al. 2001	n=90	Anästhetikabedarf während Allgemeinanästhesie keine Unterschiede bei Krankenhausaufenthalt, Übelkeit	p=0,123	allgemein
Lepage et al. 2001	n=50	Patientenkontrollierte Midazolam-Sedierung keine Änderung in RR, HF, AF	p<0,05	spinal
Wang et al. 2002	n=93	präoperative Zustandsangst (STAI) keine Unterschiede bei RR, HF, Cortisol, Katecholamine	p<0,05	unterschiedlich
Migneault et al. 2003	n=30	Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol, ACTH, Morphin postoperativ	keine Unterschiede	allgemein
Cooke et al. 2004	n=180	präoperative Zustandsangst (STAI)	p<0,0001	unterschiedlich
Ganidagli et al. 2004	n=54	Einleitungszeit, Propofolverbrauch	p<0,05	regional
Zhang et al. 2005	n=110	Einleitungszeit, Propofolverbrauch keine Unterschiede bei IL-6, RR und HF	p=0,0079, p<0,0001	spinal
Ayoub et al. 2005	n=90	Propofolverbrauch	p=0,026	spinal
Harikumar et al. 2006	n=78	Patientenkontrollierte Midazolam-Sedierung	p=0,007	lokal
Leardi et al. 2007	n=60	Cortisol, natürliche Killerzellen	p<0,05, p<0,05	lokal/epidural
Berbel et al. 2007	n=207	präoperative Zustandsangst (STAI), Cortisol, HF, RR (präoperativ)	p=0,5, p=0,9	unterschiedlich

Tab. 1: Auswahl von Studien über den perioperativen Einfluss von Musik seit 2000

Zusammenfassend ist den Studien über die perioperative Wirkung von Musik anzumerken, dass einige davon nicht verblindet waren (Leardi et al., 2007; Miluk-Kolasa, 1994; Schneider et al., 2001; Lepage et al., 2001; Zhang et al., 2005) oder die verwendete Musik gesungenen Text enthielt, welcher möglicherweise selbst einen positiven oder negativen Effekt auf das Wohlbefinden der Patienten gehabt haben könnte (Fukui et al., 2003; Leardi et al., 2007; Miluk-Kolasa, 1994; Schneider et al., 2001; Lepage et al., 2001; Zhang et al., 2005; Harikumar et al., 2006; Ganidagli et al., 2005; Ayoub et al., 2005). In manchen Studien wurde kein Kontrollstimulus verwendet, sodass die betroffenen Patienten den potentiell störenden Geräuschen im Operationssaal ausgesetzt waren (Lepage et al., 2001; Zhang et al., 2005; Koch et al., 1998; Schneider et al., 2001; Conrad et al., 2007), in

anderen war das durchgeführte Anästhesieverfahren nicht standardisiert (Leardi et al., 2007).

Die meisten Studien untersuchten Musikwirkungen während einer unter Spinalanästhesie durchgeführten Operation bei wachen oder leicht sedierten Patienten. Die stattfindende Verarbeitung von musikalischen Stimuli unter leichter Propofol-Sedierung wurde anhand von EEG-Untersuchungen an Probanden durch Kölsch et al. (2006b) dargestellt. In tiefer Sedierung werden auditorische Impulse zwar weiterhin verarbeitet, aber das sensorisch-auditive Gedächtnis ist stark vermindert und syntaktische analytische Prozesse sind unter tiefer Propofol-Sedierung aufgehoben (Kölsch et al., 2006b). Die stark eingeschränkte Wahrnehmung und Verarbeitung musikalischer Stimuli unter tiefer Sedierung erklären die Ergebnisse zur intraoperativen Musikwirkung unter Allgemeinanästhesie. Weder in physiologischen Parametern noch in den klassischen Stresshormonen konnten Gruppenunterschiede festgestellt werden (Migneault et al., 2004; Nilsson et al., 2005).

perioperative Zustandsangst

Ein bevorstehender operativer Eingriff stellt für den Patienten eine existentielle Bedrohung dar und ist von vielfältigen Reaktionen im Körper gefolgt (Desborough, 2000). Wie im Abschnitt 2.1 beschrieben stellt diese Situation sowohl eine psychische als auch eine physiologische akute Stresssituation für den Körper dar, weshalb heutzutage Anxiolytika zur Prämedikation verwendet werden. Verschiedene Studien haben sich mit der Möglichkeit beschäftigt, Musik prä- oder perioperativ als Anxiolytikum einzusetzen.

Präoperativ konnte die subjektive Zustandsangst der Patienten, angegeben durch den State-Trait-Anxiety-Index (STAI) oder eine visuelle Analogskala (VAS), in kontrollierten randomisierten Studien durch Musikhören verringert werden (Cooke et al., 2005; Wang et al., 2002). Berbel et al. (2007) beobachteten präoperativ Musikeffekte vergleichbar mit denen einer Prämediation von 5 bis 10 mg Diazepam. In dieser Studie differierten die beiden Gruppen (Musikgruppe versus Diazepamgruppe) bei einer Gesamtanzahl von 207 Patienten weder im STAI noch im Plasma-Cortisol und weder im Blutdruck noch in der Herzfrequenz. Kain und Kollegen untersuchten mehrfach die Wirkung von Musik auf Kinder präoperativ. Sie

beobachteten eine geringere Ängstlichkeit der Kinder und eine bessere Compliance durch präoperatives Musikhören (Kain et al., 2001; Kain et al., 2004). Bei Patienten der plastischen Chirurgie zeigte Updike 1987 einen positiven Effekt von präoperativem Musikhören auf physiologische und emotionale Parameter. Postoperativ zeigten sich keine Unterschiede im Angstniveau durch prä- oder intraoperatives Musikhören (Colt et al., 1999; Koch et al., 1998; Cruise et al., 1997).

Patienten bewerteten Musikhören während der unmittelbaren postoperativen Phase (Heiser et al., 1997) und im Aufwachraum (Heitz et al., 1992) positiv, jedoch konnten keine Unterschiede hinsichtlich physiologischer Parameter, Angst oder Morphinverbrauch festgestellt werden.

physiologische Parameter

Bei den Vitalparametern Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz während medizinischer Eingriffe zeigen sich bei älteren Studien keine differenten Ergebnisse. Dies belegt eine Metaanalyse von Evans et al. (2002), bei welcher fünf Studien diesbezüglich miteinander verglichen wurden. Lediglich Steelman berichtet in einer 1990 veröffentlichten Studie über eine signifikante Reduktion in systolischem und diastolischem Blutdruck durch prä- und intraoperatives Musikhören.

Die in Tabelle 1 aufgeführten Studien seit 2000 zeigen ebenfalls keine Unterschiede in diesen Parametern.

endokrinologische Parameter

Nicht immer scheint eine verminderte Zustandsangst auch mit geringeren Cortisolwerten einherzugehen. Wang et al. sehen in ihrer 2002 veröffentlichten Studie zwar eine deutliche Reduktion des STAI durch präoperatives Musikhören, aber keine signifikanten Unterschiede im Serum-Cortisol. Jedoch beschreiben andere Studien positive Effekte auf endokrinologische Parameter, zum Beispiel fanden Miluk-Kolasa et al. (1994) und Leardi et al. (2007) geringere Werte in Speichel- und Serum-Cortisol durch präoperative Musikintervention. Beide Studien sind jedoch durch geringe Fallzahlen und fehlende Standardisierung in ihrer Aussage limitiert. Leardi et al. (2007) sehen außerdem auch intraoperativ bei lokaler oder epiduraler Anästhesie signifikante Unterschiede in den Cortisolwerten durch

Musikapplikation. Während einer Narkose beschreiben Nilsson et al. (2005) durch intraoperatives Musikhören keine Cortisolreduktion, aber bei postoperativer Applikation einen signifikanten Abfall. Auch bei am offenen Herzen operierten Patienten findet die Autorin am ersten postoperativen Tag nach dreißigminütiger Musikapplikation verglichen mit Ruhebedingungen einen signifikanten Rückgang der Cortisolkonzentration (Nilsson, 2009). Migneault et al. (2004) untersuchten ebenfalls die Musikwirkung während einer Allgemeinanästhesie und konnten keine signifikanten Konzentrationsunterschiede für Katecholamine, ACTH oder Cortisol feststellen. Während unter einer Allgemeinanästhesie Musik keine positiven Effekte auf endokrinologische Parameter zu haben scheint, beschreiben Leardi et al. (2007) eine intraoperative Verringerung der Cortisolspiegel in der Musikgruppe bei regionalen Anästhesieverfahren.

Sedativaverbrauch

Unter Regionalanästhesie verringerte sich bei einer Studie von Lepage et al. (2001) der Midazolambedarf durch das Hören von Musik. Die Applikation von Midazolam erfolgte mittels PCA-Pumpe während der Operation durch den Patienten selbst und der durchschnittliche Verbrauch lag in der Musikgruppe bei 1,2 mg (SD \pm 1,3 mg) und in der Kontrollgruppe bei 2,5 mg (SD \pm 2,0 mg). Harikumar et al. sehen in einer 2006 veröffentlichten Studie ähnliche hohe Einsparungen im Midazolambedarf.

In anderen Studien dienten entweder der Propofol-Verbrauch oder die Propofol-Zielkonzentration als Messgröße. Außerdem wurde die Sedierungstiefe (Verwendung verschiedener Scores wie zum Beispiel BIS oder OAAS) oder die benötigte Zeit zum Einschlafen der Patienten mit beurteilt. Ganidagli et al. (2004) und Zhang et al. (2005) sehen bei Patienten in Regionalanästhesie eine Verkürzung der Einleitungszeit und des Propofolverbrauchs.

2.3 Grundlagen der Untersuchungsmethoden

2.3.1 Bispectraler Index

EEG-Signal

Aufgrund tierexperimenteller Beobachtungen wird angenommen, dass die im EEG gemessenen Potentialschwankungen durch postsynaptische Entladungen von synchronisierten Neuronenverbänden (Pyramidenzellen) im Cortex entstehen. Diese Neuronenverbände werden durch subcorticale Schrittmacher, welche vor allem im Thalamus liegen, synchronisiert (Rampil, 1998). Aktivitäten tieferer Hirnstrukturen dringen aufgrund der geringen Potenzialstärke und Überlagerungen aus dem Cortex nicht bis an die Oberfläche.

Die EEG-Daten setzen sich im Grundlegenden aus der Frequenz (Hz = Schwingungen pro Sekunde) und der elektrischen Stärke (μV) des Signals zusammen. Der Frequenzbereich wurde teilweise geschichtlich begründet und teilweise willkürlich folgendermaßen untergliedert:

- Alpha-Wellen: 8-13 Hz
- Beta-Wellen: 13-30 Hz
- Gamma-Wellen: über 30 Hz
- Theta-Wellen: 4-8 Hz
- Delta-Wellen: 0,5-4 Hz
- Subdelta-Wellen: unterhalb 0,5 Hz

EEG Veränderungen unter Narkose

Bei wachen Probanden setzt sich das abgeleitete EEG vor allem aus Alpha- und Beta-Wellen zusammen. Bei anästhesierten Patienten ändert sich die Aktivität dosisabhängig. Bei geringer Dosierung wird das EEG-Muster desynchronisiert und zeigt vor allem hochfrequente Beta-Aktivität (Exzitationsphase). Bei tieferer Narkose treten zunehmend langsame Frequenzen auf, zuerst vermehrt Theta-Wellen, die dann in Delta-Wellen übergehen. Bevor es zum sog. „Nulllinien-EEG“ kommt, wird das EEG durch kurze Aktivitätsphasen, sog. „Bursts“, durchbrochen (Bruhn, 2003),

wodurch das „Burst-Suppression-Muster“ entsteht. In der Aufwachphase verlaufen diese Veränderungen in umgekehrter Reihenfolge (Wilhelm et al., 2003).

EEG-gestütztes Monitoring der Anästhesietiefe

Bei herkömmlichen Anästhesieverfahren stützt sich die Beurteilung der Narkosetiefe durch den Anästhesisten vor allem auf so genannte Surrogatparameter wie Blutdruck, Herzfrequenz, Tränenfluss, Schwitzen und Pupillenweite. Eine genauere Bestimmung ist durch EEG-gestützte Verfahren möglich, da diese Anästhetika-induzierte Veränderungen am Gehirn direkt reflektieren. Allerdings werden Veränderungen der subcorticalen Prozesse durch dieses Verfahren nicht suffizient wiedergeben. Das EEG hat gegenüber anderen Verfahren wie dem fMRI oder PET den Vorteil, dass hirnelektrische Prozesse fast in Echtzeit intraoperativ ohne erheblichen Geräteaufwand abgeleitet werden können.

Bereits Gibbs (Gibbs et al., 1937) versuchte nach der Erstbeschreibung des EEGs durch Berger (Berger, 1929) EEG-Veränderungen durch Hypnotika zu quantifizieren. Da dieses Verfahren einen hohen technischen Aufwand erforderte und die Interpretation der Ergebnisse aufgrund der Datenfülle schwierig war, blieb es neuro- oder kardiochirurgischen Eingriffen in der Folgezeit vorbehalten.

Seitdem Prozessoren in der Lage sind, mit relativ geringem technischem Aufwand die Datenmenge des EEGs vereinfacht darzustellen, finden verschiedene kommerziell erhältliche Systeme wie z.B. der Narkotrend-Monitor, akustisch evozierte Potenziale (AEP-Monitor) oder der Bispectrale Index (BIS-Monitor) im klinischen Alltag zur Narkoseführung Verwendung

Grundlagen der Berechnungen des Bispectralen Index

Der genaue Algorithmus der Berechnungen ist Eigentum der Firma Aspect Medical Systems (Natick, Massachusetts, USA).

Grundlegender Bestandteil aller Vereinfachungen des EEG-Signals zur Narkoseüberwachung ist die Aufgliederung der unterschiedlichen Schwingungen nach Stärke und Phasenbeziehung zueinander. Dies geschieht nach der sog. „Fast-Fourier-Transformation“ (FFT) und Spektralanalyse, bei der das EEG Signal als

Zusammensetzung verschiedener Sinusschwingungen betrachtet wird (Rampil, 1998). Daraus ergeben sich das Powerspektrum, welches die Stärke der Schwingungen, und das Phasenspektrum, welches die Phasenbeziehung der einzelnen Schwingungen zueinander beschreiben.

Bisher wurden die Medianfrequenz und die spektrale Eckfrequenz verwendet, um die Verteilung des Powerspektrums zu beschreiben. Aufgrund der oben beschriebenen Veränderungen des EEGs durch Anästhetika ergeben sich folgende Schwierigkeiten bei der Interpretation: Bei niedrigen Konzentrationen verursacht das Exzitationsstadium und bei hohen Konzentrationen das Burst-Suppression-Muster eine Zunahme der Aktivität des EEG-Signals (Bruhn, 2002). Diese Veränderungen müssen erkannt und gefiltert werden, um die Narkosetiefe nicht falsch zu bestimmen. Im BIS sind verschiedene Module zur Artefakterkennung, zur Erkennung von Beta-Wellen-Mustern und zur Beschreibung der sog. „Burst-Suppression-Ratio“ (BSR) enthalten, wodurch dieses Problem gelöst werden konnte.

Interpretation des Index

Die Ergebnisse der Berechnungen beziehen sich auf ein über der linken Hemisphäre abgeleitetes Zwei-Kanal-Elektro-Enzephalogramm. Dieses wird im Normalfall über der linken Stirn abgeleitet, da es dadurch zu weniger Artefakten der Signalableitung durch Kopfhair kommt und sich unter Narkose das Maximum der kortikalen Aktivität von okzipitoparietal nach frontotemporal verlagert. Da die für das EEG-Signal verantwortlichen Pyramidenzellen über komplexe Verbindungen auch zu tiefer gelegenen Strukturen wie zum Beispiel dem Thalamus verfügen, ist es möglich, stellvertretend für die gesamte Hirnaktivität ein EEG-Signal von der Kopfoberfläche zu verwenden. Probleme bei der Interpretation ergeben sich im Falle von strukturellen Hirnschädigungen oder metabolischen Veränderungen.

Das Ergebnis der Berechnungen ist eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100, wobei 100 für vollständige Wachheit und 0 für ein Null-Linien-EEG steht. Nach Johansen ergibt sich für Versionen ab 3,0 folgende Zuordnung der Werte (Johansen et al., 2000):

- Wachheit /Erinnerung intakt 100 – 85
- Sedierung 85 – 65

- Allgemeinanästhesie 65 – 40
- Zunehmend Burst-Suppression-EEG 30 – 0

Bei BIS-Werten zwischen 40 und 60 findet keine Verarbeitung von Information statt und Erinnerungsvermögen ist nicht möglich (Kerssens et al., 2001), weshalb dieser als Zielbereich für eine Allgemeinnarkose angesehen wird (Johansen et al., 2000). Lubke et al. zeigten jedoch, dass zwischen BIS-Werten von 40 und 60 die Verarbeitung von akustischen Signalen möglich sein kann (Lubke et al., 1999). Somit ist anzunehmen, dass auch mit BIS-Monitoring intraoperatives Erwachen ("Awareness") nicht völlig auszuschließen ist. Neuere Multicenter-Studien berichten über Awareness-Fälle auch bei BIS-Werten unter 60, weshalb die alleinige Orientierung am BIS-Wert zur Narkoseführung weiterhin kritisch gesehen wird (Myles et al., 2004; Avidan et al., 2008).

Für Propofol (Glass et al., 1997; Liu et al., 1997; Kearsse et al., 1998), die Kombination von Propofol und Alfentanil (Iselin-Chaves et al., 1998), Midazolam (Glass et al., 1997; Liu et al., 1996) und für die volatilen Anästhetika Isofluran (Glass et al., 1997) und Sevofluran (Kato et al., 1998) wurde eine enge Korrelation zwischen BIS und Bewusstseinsgrad beschrieben. Die Narkoseführung kann deshalb an die BIS-Werte angepasst werden, wodurch zu tiefe Narkosen vermieden und Anästhetika eingespart werden. Allein Struys et al. sehen in ihrer Studie keinen Unterschied des Propofolbedarfs im Vergleich zur Kontrollgruppe (Struys et al., 1998). Die übrigen Studien geben Einsparungen bei Propofol (Gan et al., 1997; Yli-Hankala et al., 1999), Sevofluran (Yli-Hankala et al., 1999; Song et al., 1997), Desfluran (Song et al., 1997) und Isofluran (Guignard et al., 2001) zwischen 12 und 40% an. Aufgrund der geringeren Konzentrationen verringerte sich die Zeit der Narkoseausleitung zwischen 11 und 61% bei Patienten mit BIS-Monitoring im Vergleich zu Patienten ohne dieses Monitoring (Guignard et al., 2001; Gan et al., 1997; Yli-Hankala et al., 1999).

Der Nutzen einer intraoperativen EEG-Überwachung kann demnach vor allem in eventuell geringerem Auftreten von ungewollter Wachheit, geringerem Anästhetikabedarf und verkürzten Aufwachzeiten gesehen werden.

2.3.2 Target-Controlled Infusion

Das Verfahren der Target-controlled-infusion (TCI) hat in den letzten Jahren die Anwendung der intravenösen Anästhesie entscheidend beeinflusst. Aufgrund des Fortschritts in der Computertechnologie war die Entwicklung eines Chip gesteuerten Pumpensystems zur Erreichung vorgegebener Serumkonzentrationen möglich. Das TCI-System wurde für die Applikation von Opioiden, Propofol und anderen Anästhetika entwickelt. Bereits in den frühen Achtzigern entwarf Schwilden (1981) ein Modell zur Dosierungsberechnung bei Medikamenten mit linearer Pharmakokinetik. In den darauf folgenden Jahren beschrieben mehrere Arbeitsgruppen ein drei-Kompartiment-Modell zur zuverlässigen Berechnung zahlreicher Substanzen (Alvis et al., 1985; White et Kenny, 1990). Die drei Kompartimente bestehen aus dem zentralen Kompartiment, dem Blutplasma, und zwei peripheren stark beziehungsweise schwach durchbluteten Kompartimenten. Je nach Kompartiment oder Gewebe existieren unterschiedliche Verteilungskonstanten und Clearanceraten für eine spezifische Substanz. Die Daten für diese Berechnungen wurden an zahlreichen Patientenpopulationen ermittelt. Entscheidend für eine Vorhersage auf der Grundlage dieser Modelle sind neben dem Geschlecht, vor allem Alter und Gewicht der Patienten. Nach Angabe dieser Daten ermöglicht das Modell dann eine Vorhersage der Konzentrationen in den jeweiligen Kompartimenten bezogen auf die Zeit. So kann auch die Wirkortkonzentration, die sogenannte Effect-site-concentration (bei Narkosemedikamenten also die Konzentration im Gehirn), vorhergesagt werden. Erfolgte die Eingabe der Patientendaten durch den Anästhesisten, können je nach Erfahrungswert und gewünschter Narkosetiefe bestimmte Zielkonzentrationen gewählt werden. Entsprechend dem klinischen Effekt sollte eine Nachtitrierung der Zielkonzentration patientenspezifisch geschehen, denn mit einem Vorhersagefehler zwischen 10 und 25 Prozent muss gerechnet werden (Schraag et al., 2008). Durch eine initiale Bolusgabe werden Zielplasmaspiegel schnell erreicht und im Verlauf wird durch eine nur die Clearance ersetzende Infusionsrate ein steady state erreicht. Gerade in der Kombination mit einer EEG-gesteuerten Narkoseüberwachung werden zum Beispiel geringerer Propofolverbrauch und schnellere Aufwachzeiten beschrieben. Zur Sedierung von Patienten, wie in dieser Untersuchung, werden Propofolzielkonzentrationen von 0,8 - 0,9 µg/ml genannt (Schraag et al., 2008).

Mittlerweile findet dieses System nicht nur zu wissenschaftlichen Zwecken, sondern auch im klinischen Alltag für die kontrollierte Medikamentenzufuhr und bessere Narkoseführung Anwendung.

In dieser Untersuchung wurde das Diprifusor® System (Astra Zeneca) zur Propofolapplikation verwendet. Dieses System wurde in Deutschland als erstes TCI-System 1997 zugelassen.

2.3.3 Propofol

Kay und Rolly beschreiben 1977 erstmals den Gebrauch dieses intravenösen Anästhetikums zur Narkoseeinleitung. Die ursprüngliche Lösung mit Cremophor wurde im Verlauf aufgrund der geringeren Nebenwirkungen durch Sojabohnenöl ersetzt. Propofol wird heutzutage vor allem zur Einleitung einer balancierten Narkose, im Rahmen einer TIVA und einer Sedierung im ambulanten oder auch intensivmedizinischen Bereich verwendet.

Die Indikationsgebiete von Propofol ergeben sich aus der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik. Die Pharmakokinetik wird gut durch ein Dreikompartiment-Modell beschrieben (siehe Abschnitt 2.3.2.). Nach einer intravenösen Applikation findet eine schnelle Umverteilung des lipophilen Arzneistoffs in gut perfundierte Gewebe statt, so dass es innerhalb von Sekunden zum Wirkeintritt kommt (Sebel et al., 1989). Die Umverteilungshalbwertszeit zwischen Plasma und Gehirn beträgt dabei ein bis drei Minuten. Die schnelle Metabolisierung erfolgt vorwiegend in der Leber über das Cytochrom-P450-System zu Glucuroniden und Sulfaten und wird daraufhin über die Nieren ausgeschieden (Trapani et al., 2000). Diese Eigenschaften sind für die gute Steuerbarkeit des Medikaments verantwortlich, wodurch sich vielfältige klinische Indikationsgebiete ergeben. Zu beachten sind bei längerer Applikation langsamere Eliminationszeiten aufgrund der Umverteilung in Fett- und Muskelgewebe. Eine Kumulation dieses Wirkstoffs ist allerdings im Vergleich zu anderen intravenösen Sedativa gering ausgeprägt.

Der Wirkmechanismus von Propofol beruht vorwiegend auf einer verstärkten Wirkung des inhibitorischen Transmitters GABA auf GABA A-Rezeptoren (Trapani et al., 2000). Besonders stark ist der hemmende Einfluss von Propofol auf die Signaltransduktion im Thalamus, welche eine entscheidende Rolle bei der

Aufwachreaktion spielt. Zusätzlich hemmt Propofol die Signalübermittlung auf der Ebene des Rückenmarks, wodurch Abwehrreaktionen verhindert werden (Uchida et al, 1995).

Bei Bolusinjektionen zur Narkoseeinleitung beträgt die Anschlagzeit durchschnittlich 22 – 125 Sekunden (Sebel et al.,1989). Als relevante Nebenwirkungen sind Kardio- und Atemdepression zu erwähnen, die aber vor allem bei hohen Dosierungen auftreten. Bei geringeren Dosierungen sind vorwiegend Blutdruckabfälle zu registrieren, die aber nicht auf ein verringertes Herzminutenvolumen sondern auf periphere Vasodilatation zurückzuführen sind.

Kontrovers wird die Diskussion über eine Stressabschirmung bzw. eine negative Beeinflussung der Cortisolproduktion durch Propofol geführt. Propofol wirkt wie andere intravenöse Anästhetika (Etomidate, Thiopental) in vitro direkt hemmend auf die Steroidhormonsynthese (Hemmung der Cholesterindesmolase) in der Nebenniere (Bauer et al., 1998). Bei tierischen Nebennierenzellen konnte dieser inhibitorischer Effekt auf die ACTH vermittelte Cortisolproduktion durch Propofol im Gegensatz zu Etomidate erst oberhalb von klinisch relevanten Dosierungen beobachtet werden (Kenyon et al., 1985; Lambert et al., 1985). Deshalb ist die klinische Relevanz dieses Effektes umstritten.

Brand et al. (2001) beschreiben nach der Einleitung einer Vollnarkose mittels Propofol einen signifikanten Abfall der Cortisolkonzentration und erhöhte Werte bei den Parametern Prolaktin, Interferon- γ und löslichem IL-2-Rezeptor (Brand et al., 2001). Bei dem Vergleich zwischen TIVA (Propofol) und balancierter Narkose (Sevofloran) sehen mehrere Untersuchungen geringere Stresshormonspiegel nach Narkoseeinleitung in der TIVA-Gruppe verglichen mit der Ausgangssituation und der Vergleichsgruppe (Marana et al., 2010; Ledowski et al., 2005). Sakai et al. (1995) und Adams et al. (1994) beschreiben ebenfalls geringere Cortisolspiegel bei einer TIVA mittels Propofol im Vergleich zu einer Inhalationsnarkose. Entgegen den Ergebnissen der beiden vorherigen Studien unterschied sich die ACTH-Konzentration bei diesen Untersuchungen zwischen den beiden Gruppen nicht, weshalb hier von einer direkten Beeinflussung der Cortisolproduktion in den Nebennieren durch Propofol ausgegangen wird (Adams et al., 1994; Sakai et al., 1995).

Van Hemelrijck et al. beschreiben in ihrer 1995 veröffentlichten Studie keinen direkten inhibitorischen Effekt auf die Cortisolsekretion nach Stimulation mit einem ACTH-Analogon.

Die genaue Wirkung Propofols auf die Stressreaktion scheint von vielen Parametern abzuhängen und ist aufgrund der unterschiedlich starken chirurgischen Stimulierung, der Analgesie und Sedierungstiefe in den verschiedenen Studien nicht abschließend geklärt.

2.4 Fragestellung und Hypothesen

Verstärkt wird in modernen Kliniken darauf geachtet, den stationären Aufenthalt der Patienten so angenehm wie möglich zu gestalten und Stress zu minimieren. Musik wird wegen ihrer angenehmen und ablenkenden Wirkung gegenwärtig bei zahlreichen unterschiedlichen Verfahren, wie MRT-Untersuchungen, Endoskopien oder chirurgischen Eingriffen eingesetzt. Inwieweit eine subjektiv angenehme Empfindung die physiologische Reaktion auf eine akute Stresssituation positiv beeinflussen kann, soll in dieser Studie untersucht werden. Als wichtigste Stressparameter wurden dabei Cortisol, ACTH und die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin betrachtet. Ausgehend von der oben beschriebenen Studienlage gibt es zwar einen Anhalt für förderliche Effekte von Musikapplikation in klinischen Situationen, aber die Ergebnisse gerade bei Operationen in Regionalanästhesie sind uneinheitlich. Außerdem wurde der Verbrauch von Sedativa zur Erlangung eines BIS-Zielwertes dokumentiert, um die in anderen Studien beobachtete Schlaf anstoßende Wirkung von Musik mit einer doppelblinden kontrollierten klinischen Studie zu beurteilen. Immunmodulierende Effekte einer Musikanwendung bei operativen Eingriffen unter Spinalanästhesie sollen durch die Bestimmung der Serumkonzentration von Immunglobulin A analysiert werden. Zudem wird untersucht, ob eine solche Intervention die Zufriedenheit der Patienten in der Musikgruppe erhöht.

Dazu werden folgende Hypothesen formuliert:

Primärhypothese:

- Musik verringert die Ausschüttung von Cortisol messbar und trägt somit zur Stressabschirmung unter den gegebenen Voraussetzungen bei

Sekundärhypothesen:

- Musik verringert die Ausschüttung von anderen Stressparametern wie ACTH, Adrenalin oder Noradrenalin
- der Verbrauch von Sedativa zur BIS-Zielwerteinstellung wird durch die Anwendung von Musik verringert
- die beiden Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Konzentration von IgA im Serum
- Musik verbessert die Zufriedenheit mit dem Anästhesieverfahren

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Patienten

Die vorliegende klinische Studie umfasst 40 Patienten, die sich im Zeitraum vom Februar 2006 bis April 2007 an der Klinik für Orthopädie des Universitätsklinikums Leipzig einer elektiven primären unzementierten Hüftendoprothesenimplantation in Spinalanästhesie unterzogen. Die Stichprobengröße wurde anhand der von Leardi et al. (2007) beschriebenen intraoperativen Cortisolwerte berechnet. Es ergab sich eine minimale Gruppengröße von 15 Patienten (α Level = 5%, β Level = 50%). Nach dem Einverständnis der medizinischen Ethikkommission Leipzig erfolgte der Einschluss der Patienten nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, der Patientenaufklärung und deren freiwilligem Einverständnis am Vortag der Operation. Alle Patienten erhielten ein gesondertes Patienteninformationsblatt und die vom Patienten und Studienarzt unterzeichnete Einwilligungserklärung für die eigenen Unterlagen.

Einschlusskriterien:

- Elektive Erstimplantation einer totalen Hüftendoprothese
- Schriftliche Einwilligung des Patienten
- Wunsch des Patienten nach einer Spinalanästhesie und fehlende absolute oder relative Kontraindikationen gegen eine Spinalanästhesie
- ASA Score 1-3 (Keats, 1978)
- Standardmäßiger Ablauf gemäß Studienprotokoll

Ausschlusskriterien:

- Bekannte Einschränkung des Hörvermögens oder Gebrauch von Hörgeräten
- Psychiatrische und neurologische Erkrankungen (inklusive Suchterkrankungen)
- Nebenniereninsuffizienz oder Tumor

- Hypophyseninsuffizienz oder Tumor
- Einnahme zusätzlicher Sedativa (Benzodiazepine und andere) zur Prämedikation
- Regelmäßige Einnahme von Medikamenten, die bekanntermaßen die Ausschüttung von Hypophysen- und Hypothalamushormonen oder Katecholaminen beeinflussen
- Kontraindikationen gegen die Verwendung von Propofol
- Abweichungen vom Studienprotokoll
- Komplikationen von anästhesiologischer oder operativer Seite

Die Studienteilnehmer wurden per Zufall einer Musikgruppe (n = 20, 13 weiblich, Alter 43 – 92 Jahre, mittleres Alter 67 Jahre), und einer Kontrollgruppe (n = 20, 12 weiblich, Alter 51 – 83 Jahre, mittleres Alter 65 Jahre) zugeteilt. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich des Körpergewichts, des Alters und des Geschlechts (siehe Tabelle 2).

Gewicht, Alter und Geschlechterverteilung in den beiden Gruppen		
	Musikgruppe (n=20)	Kontrollgruppe (n=20)
Geschlecht M/W (%)	35/65	40/60
Alter (Jahre)	67±12	65±9
Gewicht (kg)	76±14	81±12

Tab. 2: Biometrische Daten der Studienteilnehmer

Keiner der Studienteilnehmer hatte eine besondere musikalische Vorbildung. Abgefragt wurden aktuelle musikalische Betätigung (Spielen eines Instruments, Singen im Chor etc.) und frühere regelmäßige musikalische Betätigung.

3.2 Auswahl und Applikation der auditorischen Stimuli

Die ausgewählten Musikstücke bestanden aus 13 Instrumentalwerken verschiedener Stilrichtungen aus den letzten vier Jahrhunderten (JS Bach BWV 1049/1, D Brubeck

Quartet "Take Five", O'Stravaganza "Jig Della Inquietude", Illapu "Las Obreras", N Paganini Op.6/3, J Richman "Egyptian Reggae", F Kreisler "Liebesfreud", Anonymous "Entree-Courante" [CD-ASIN B0000247QD], L Armstrong "Indiana", JS Bach BWV 1066/6, Irish Jig [anonymus], Shantel "Bucovina", M Bruch Op. 26/4). Insgesamt betrug die Länge der Stücke 47 Minuten und das mittlere Tempo lag bei 107 (min. 66, max. 162) Taktschlägen pro Minute. In anderen Studien wurden unter anderem diese Musikstücke von Probanden als fröhlich und angenehm bewertet (Koelsch et al., 2010a). Der Kontrollstimulus bestand aus Meeresrauschen, welches in gleicher Lautstärke angeboten wurde. So wurde versucht, eine möglichst angenehme akustische Abschirmung gegenüber den Operationsgeräuschen zu erreichen. Nach Angleichung der Lautstärke und Länge, sowie Benennung mit dem gleichen Titel wurden beide Stimuli auf zwei identischen Mp3-Playern in einer Endlosschleife installiert. Zu Beginn des Experiments wählte der Untersucher ein Gerät zufällig aus, wodurch eine randomisierte Gruppenzuteilung gewährleistet wurde. Mp3-Player wurden von der Firma Phillips (GoGear SA179) und Kopfhörer von der Firma Sennheiser (HD 201) benutzt.

3.3 Durchführung

Am Vortag der Operation, nachdem sich die Patienten in der anästhesiologischen Visite für eine Spinalanästhesie entschieden hatten, fand nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien eine Aufklärung über die mögliche Studienteilnahme durch den Untersucher statt. Die Teilnehmer wurden darüber informiert, vor, während und kurz nach der Operation entspannende Klänge über Kopfhörer zu hören. Über das Vorhandensein zweier unterschiedlicher Gruppen, bzw. welche der beiden die Untersuchungs- und welche die Kontrollgruppe sei, wurden die Patienten nicht aufgeklärt, um eine Verblindung der Studienteilnehmer zu erreichen. Falls der akustische Stimulus als unangenehm empfunden wurde, konnte das Experiment abgebrochen werden, was insgesamt einmal in der Kontrollgruppe vorkam. Außerdem wurden die Patienten über das Absetzen der sonst üblichen Prämedikation und die BIS-kontrollierte intraoperative Propofolsedierung aufgeklärt.

Circa zwei Stunden vor der Operation füllten alle Teilnehmer die deutsche Version des State-Trait-Anxiety-Index (STAI) Fragebogens aus (siehe Abschnitt 8.1). Diese basiert auf der amerikanischen Version von Spielberger et al.(1970) und wurde 1981

von Laux et al. veröffentlicht. Darauf folgend wurde ein peripherer Venenverweilkatheter (BD Venflon[®], G 18 oder 20) am Unterarm platziert und die erste Blutabnahme erfolgte. Kopfhörer und Mp3-Player wurden konnektiert, am Patienten angebracht und der Stimulus gestartet. Die Applikation der Musik oder des Kontrollgeräuschs hielt bis kurz nach Ende der Operation an (siehe Abbildung 2).

Insgesamt wurde zu sechs verschiedenen Zeitpunkten Blut abgenommen:

1. ca. 2 h präoperativ (Beginn des auditorischen Stimulus)
2. direkt vor der Durchführung der Spinalanästhesie
3. nach dem Hautschnitt (ca. 45 Minuten nach dem zweiten Abnahmezeitpunkt)
4. unmittelbar vor dem Hautschluss
5. drei Stunden postoperativ
6. 24 Stunden postoperativ

Measurement of ACTH, Cortisol, Catecholamines and IgA at each timepoint

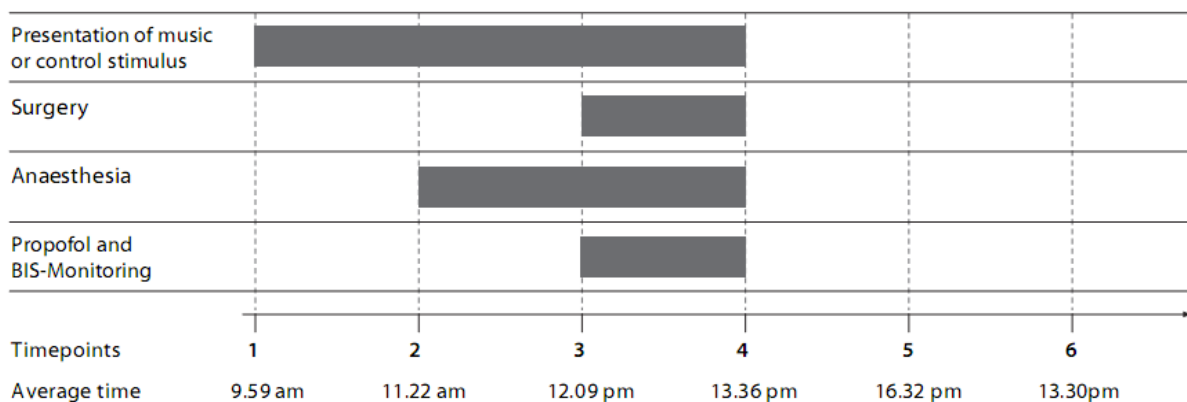


Abb.: 2: Zeittabelle über den Ablauf der Untersuchung mit den sechs verschiedenen durchschnittlichen Zeitpunkten (vertikale Linien) der Blutabnahmen aller Studienteilnehmer (SEM < 25 min für alle Zeitpunkte).

Zu jedem Zeitpunkt wurden 2 x 2,7 ml EDTA-Monovetten (Sarstedt S-Monovette[®]) und 1 x 4,7 ml Serum-Monovetten (Sarstedt S-Monovette[®]) mit peripher venösem Blut des Patienten gefüllt. Falls über den Katheter bereits Infusionslösungen zugeführt worden waren, musste vor Entnahme die Verwerfung von mindestens 5 ml erfolgen. Die Proben wurden direkt auf 4°C gekühlt, im Anschluss bei 4000 U/min 15

Minuten lang zentrifugiert, der Überstand abpipetiert und dann bei -80°C bis zu den Messungen aufbewahrt.

24 Stunden nach der Operation wurde die Zufriedenheit der Patienten über den operativen Eingriff und das Anästhesieverfahren anhand einer 10-Punkte visuellen Analogskala bestimmt. Zusätzlich wurde die musikalische Vorbildung jedes Studienteilnehmers abgefragt.

3.4 Anästhesieverfahren

3.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Einen Tag vor der Operation erfolgte die Prämedikationsvisite durch einen Anästhesisten, der nicht in die Studie involviert war. Anamnese und körperliche Untersuchung fanden nach allgemeinem Standard statt. Zusatzuntersuchungen wie Labor, Röntgenbilder, EKG oder Lungenfunktion wurden ggf. wenige Tage vor der Operation durchgeführt, so dass die Ergebnisse zur abschließenden Prämedikationsvisite zur Verfügung standen. Diese Ergebnisse wurden auf den dafür vorgesehenen Erhebungsbögen eingetragen und standen so dem Untersucher zur Verfügung. Um das Anästhesierisiko zu klassifizieren wurde die Einteilung der American Society of Anesthesiologists (ASA) verwendet (Keats, 1978).

Wie oben erwähnt nahmen nur Patienten der Risikogruppen ASA 1 bis 3 an der Studie teil. Auf eine Prämedikation wurde nach Einwilligung der Studienteilnehmer in Absprache mit dem zuständigen Anästhesisten verzichtet.

3.4.2 Vorbereitungen und Überwachung

Bei allen Patienten wurde von Beginn des Aufenthaltes im Einleitungsraum bis kurz nach der Operation kontinuierlich EKG, Herzfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung und im Intervall Blutdruck gemessen. Diese Daten wurden in fünfminütigem Abstand im Erhebungsbogen vom Untersucher erfasst und aus diesen Aufzeichnungen erfolgte die statistische Auswertung.

BIS-Werte wurden mit dem BIS-Monitor A-2000 XP (BIS-algorithm 3.4, Aspect Medical Systems, Natick, Massachusetts, USA) ermittelt, nachdem die Patienten präoperativ, nach vorhergehender Reinigung mittels Cutasept[®], die vom Hersteller

empfohlenen Elektroden („Quatro“ mit EMG-Ableitung) zur frontalen Zwei-Kanal-EEG Ableitung aufgeklebt bekamen.

Falls nötig erfolgte eine leichte Veränderung der Position oder die erneute Hautreinigung, so dass die vom BIS-Monitor gemessene Impedanz möglichst gering war und aussagekräftige Messergebnisse erzielt werden konnten.

3.4.3 Spinalanästhesie

Die Punktion des Subarachnoidalraums wurde zwischen den Lendenwirbelkörpern 3 und 4 mit einer 25 Gauge Whitacre Nadel (Hersteller Vygon) durchgeführt. Durchschnittlich bekamen die Patienten der Kontrollgruppe 15,8 mg und der Musikgruppe 15,7 mg isobares Bupivacain (Carbostesin[®] 0,5%) injiziert. Die Höhe der Spinalanästhesie wurde durch den Anästhesisten anhand der betroffenen Dermatome abgeschätzt. Teilnehmer der Kontrollgruppe gaben eine mittlere sensible Blockade in Höhe thorakal 7,8 an, die der Musikgruppe durchschnittlich in Höhe 8,2. ($p > 0,6$).

3.4.4 Propofolapplikation mittels TCI-Pumpe

Nach erfolgreicher Spinalanästhesie wurden alle Patienten über einen peripheren Venenkatheter mit einer TCI-Pumpe verbunden. Die Applikation des 1%igen Propofols erfolgte nach der Eingabe der Patientendaten über ein Diprifusor-Infusionssystem (Becton Dickinson Infusion Systems, Brezins, France). Ausgangszielwert war für alle Patienten die Plasmakonzentration 1,0 µg/ml. Je nach BIS-Wert wurde diese Konzentration im Verlauf bis zur Erreichung des BIS-Zielbereichs zwischen 70 und 80 entsprechend verändert. Nach der Operation wurden die durchschnittliche Plasmakonzentration und der durchschnittliche Verbrauch pro Kilogramm jedes Studienteilnehmers von der TCI-Pumpe abgelesen.

3.5 Operationstechnik

Bei allen Patienten wurde nach gleichem Verfahren eine nicht zementierte Hüfttotalendoprothese mittels minderinvasiver Operationstechnik implantiert. Die

orthopädische Universitätsklinik Leipzig verwendet dabei Implantate der Firma ESKA[®]. Die mittlere Operationsdauer in der Musikgruppe betrug 101 (± 14) Minuten und in der Kontrollgruppe 93 (± 14) Minuten, die Kennwerte des Anästhesie- und Operationsverfahrens unterschieden sich nicht signifikant.

Kennwerte des Anästhesie- und Operationsverfahrens		
	Musikgruppe (n=20)	Kontrollgruppe (n=20)
ASA-Klassifizierung	2.30 \pm 0.47	2.15 \pm 0.37
Operationsdauer (min)	101 \pm 14	93 \pm 14
Dermatom der thorakalen sensiblen Blockade	8.2 \pm 1.3	7.8 \pm 2.0
Bupivacain (mg)	15.7 \pm 1.7	15.8 \pm 1.5

Tab. 3: Kennwerte des Anästhesie und Operationsverfahrens in beiden Untersuchungsgruppen

3.6 Biochemische Analysen

Die biochemischen Bestimmungen von IgA, ACTH und Cortisol wurden im Labor des Instituts für klinische Immunologie der Universität Leipzig mit freundlicher Unterstützung von Frau Katrin Bauer und Herrn Prof. Dr. Ulrich Sack durchgeführt. Im Labor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin erfolgte die Messung der Katecholaminkonzentrationen mit freundlicher Unterstützung von Frau Marlies Littkopf.

3.6.1 Cortisol

Zur Bestimmung des Serum-Cortisols wurde ein kompetitiver ELISA (Katalognummer: RE52061) der Firma IBL (Gesellschaft für Immunchemie und Immunbiologie mbH) verwendet.

Dieser Test ist ein Festphasen-Enzymimmunoassay, der auf dem Prinzip der kompetitiven Bindung basiert. Die Mikrotiterplatten sind mit einem Antikörper beschichtet, der gegen eine definierte Antikörper-Bindungsstelle des Cortisol-Moleküls gerichtet ist. Die Proben werden in die beschichteten Einbuchtungen

(Wells) gegeben und mit einem Cortisol-Peroxidase-Konjugat inkubiert. Während der Inkubation konkurriert das Cortisol aus der Probe mit dem Cortisol-Enzymkonjugat um die freien Bindungsstellen auf den beschichteten Wells. Das nicht gebundene Enzymkonjugat wird durch Waschen entfernt. Anschließend wird die Substratlösung zugegeben und die Farbentwicklung nach einer definierten Zeit gestoppt. Die Intensität der gebildeten Farbe ist umgekehrt proportional der Cortisol Konzentration in der Probe. Anhand der gleichzeitig mitbestimmten Standardseren mit bekannten Cortisol-Konzentrationen konnte somit der Cortisolgehalt der Proben ermittelt werden.

Die Extinktion wurde bei 450 nm mit dem ELISA-Reader der Firma Tecan gemessen, der ELISA-Washer der Firma Dynex für Waschvorgänge verwendet. Alle Proben wurden einer Doppelbestimmung zugeführt und der daraus gebildete Mittelwert in den statistischen Analysen verwendet. Die analytische Sensitivität des Tests wird mit 2,5 ng/ml beschrieben. In den Daten zur Testcharakteristik ist bei der Präzision (Intra-Assay Varianz) bei einem Mittelwert von 226,5 ng/ml ein Variationskoeffizient von 3,2 % angegeben. Bei einem Mittelwert von 43,5 ng/ml beträgt der angegebene Variationskoeffizient 8,1 %. Der Variationskoeffizient der Inter-Assay Varianz beträgt 6,5 % bei einem Mittelwert von 361,0 ng/ml bzw. 6,6 % bei einem Mittelwert von 55,0 ng/ml. Die Wiederfindungsrate liegt zwischen 86 und 111 % (Umrechnung nmol/l = ng/ml x 2,76).

3.6.2 ACTH

Die ACTH-Konzentrationen wurden aus dem gewonnenen EDTA-Plasma mit einem Immunoassay der Firma Biomerica® (Katalognummer: 7023) ermittelt. Dabei handelt es sich um einen double-antibody-sandwich-ELISA, der mittels coating- und detection-Antikörper das Hormon bindet und später nachweisen kann. Der erste Antikörper (bei diesem Test ein polyklonaler Ziegen-Antikörper) dient dabei der Bindung des Antigens an eine feste Phase, der zweite (bei diesem Test ein monoklonaler Maus-Antikörper) ermöglicht mit gebundener Meerrettich-Peroxidase den Nachweis des Hormons durch eine Farbreaktion. Kalibratoren, Kontrollen und Patientenproben wurden gleichzeitig mit dem enzymgekoppelten Antikörper und einem Biotin-gekoppelten Antikörper in Streptavidin-beschichteten Vertiefungen der Mikrotiterplatten inkubiert. Nach Abschluss der Inkubation wurden die Vertiefungen

gewaschen, um nicht-gebundene Komponenten zu entfernen. Die an die feste Phase gebundenen Enzyme wurden mit dem Substrat Tetramethylbenzidin inkubiert. Eine saure Stopplösung beendete die Reaktion. Die nun gelbe Färbung ist direkt proportional zur Konzentration des ACTH in der Probe. Unter Verwendung der mit den Kalibratoren ermittelten Ergebnisse konnte eine Dosis-Wirkungs-Kurve erstellt werden. Die ACTH-Konzentrationen in Kontrollen und Patientenproben wurden direkt aus dieser Kurve ermittelt. Alle Messungen mussten mit Licht der Wellenlänge 405 und 450 nm durchgeführt werden. ACTH-Konzentrationen größer 150 pg/ml werden mit der durch 405 nm ermittelten Kurve bestimmt, bei Werten kleiner 150 pg/ml wird die bei 450 nm entstandene Kurve verwendet. Zur Absorptionsbestimmung wurde der ELISA-Reader der Firma Tecan[®], bei allen Waschvorgängen der ELISA-Washer der Firma Dynex[®] benutzt.

Als Normalbereich dieses Tests, ermittelt an 83 gesunden Probanden, sind Werte zwischen 7,9 und 66,1 pg/ml angegeben. Die kleinste messbare Konzentration liegt bei 0,46 pg/ml. Die Präzision (Intra-Assay Varianz) wird bei einem Mittelwert von 35,7 pg/ml mit einem Variationskoeffizienten von 3,1 %, bei einem Mittelwert von 255 pg/ml mit einem Variationskoeffizienten von 4,2 % angegeben. Sie wurde ermittelt durch mehrfache Bestimmung von zwei Kontrollseren (n = 21). Die Reproduzierbarkeit (Inter-Assay Varianz) ist gekennzeichnet durch einen Variationskoeffizienten von 5,8 % bei einem Mittelwert von 35,2 pg/ml und durch einen Variationskoeffizienten von 6,2 % bei einem Mittelwert von 230 pg/ml. Die Wiederfindungsrate beträgt 87,7 - 115,9 % (Umrechnung: pmol/l = pg/ml x 0,22).

3.6.3 Immunglobulin A

Die Bestimmung des Immunglobulins A aus den gewonnenen Serumproben erfolgte ebenfalls mit Hilfe eines double-antibody-sandwich-ELISA, diesmal der Firma Bethyl Laboratories (Katalognummer: E80-102). Das Messprinzip entspricht dem unter 3.6.2. beschriebenen, nur dass dieser Test Ziegenantikörper gegen menschliches Ig-A als Bindungs- und als Nachweisantikörper verwendet. Der Test reagiert spezifisch nur gegen menschliches Ig-A. Alle Bestimmungen wurden doppelt durchgeführt, Absorptionmessungen wurden mit Licht der Wellenlänge 450 nm vorgenommen. Zur Absorptionsbestimmung wurde ebenfalls der ELISA-Reader der

Firma Tecan[®] und bei allen Waschvorgängen der ELISA-Washer der Firma Dynex[®] benutzt.

3.6.4 Bestimmung der Katecholamine mittels HPLC

Zu den sechs verschiedenen Messzeitpunkten wurde den Patienten jeweils 2,7 ml Blut in EDTA Monovetten abgenommen und mit Stabilisatorlösung (Lösung aus Glutathion und EGTA) versetzt. Die Proben wurden unmittelbar nach der Abnahme in Eiswasser im Kühlschrank bei 4 Grad Celsius aufbewahrt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte innerhalb von 2 Stunden. Dabei wurde zunächst das Vollblut bei 4 Grad Celsius mit einer Umdrehungszahl von 3000 pro Minute 15 Minuten lang zentrifugiert. Das gewonnene Eluat wurde bei minus 30 Grad Celsius gelagert und innerhalb von zwei Wochen analysiert. Hierzu wurden die Katecholamine aus dem gewonnenen Plasma mittels Adsorption an oberflächenaktiviertes Aluminiumoxid (Chromosystems Instruments + Chemicals GmbH, München) isoliert. Die Bestimmung der Katecholamine erfolgte durch elektrochemische Detektion nach Trennung durch die Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (HPLC) (Shimadzu) an einer Reversed-Phase-Säule.

Bedingungen: Säule: Zorbax 5 µm ODS; Dimension: 250 x 4,6 mm; Temperatur: 34^oD; Elektrodenpotential: 690 mV, Flow Rate: 0,80 - 0,85 ml/min; mobile Phase: 25 mmol/l Zitronensäure, Natriumdihydrogenphosphat, Natriumacetat, 0,13 mmol/l EDTA, 0,35 mmol/l Octan-1-Sulfonsäure, 5 % Methanol.

Die absolute Wiederfindungsrate der Methodik beträgt zwischen 68 und 73 %. Unter diesen chromatografischen Bedingungen liegen die Nachweisgrenzen für Adrenalin und Noradrenalin bei 10 - 1000 pg/ml. Serienmessungen ergaben bei der Nutzung wässriger Standards Variationskoeffizienten von 3,5 bis 4,5 % und bei Kontrollplasma Koeffizienten von 5 bis 8 %. Die Normwerte bei Menschen in Ruhebedingungen betragen für Adrenalin 30 bis 80 ng/l und für Noradrenalin 185 bis 275 ng/l.

3.7 Messung der Patientenzufriedenheit

Die Zufriedenheit der Patienten wurde zum Messzeitpunkt 6 anhand einer Visuellen-Analog-Skala (VAS) mit den möglichen Werten 0 (überhaupt nicht zufrieden) bis 10 (sehr zufrieden) erhoben (siehe Abbildung 3).

Skala zur Beurteilung der Patientenzufriedenheit

Patientenkennung:

0 bedeutet keine Zufriedenheit
10 bedeutet volle Zufriedenheit

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Abb. 3: Visuelle Analogskala zur Messung der Patientenzufriedenheit.

3.8 Statistische Auswertung der Ergebnisse

Die statistische Analyse der Ergebnisse erfolgte in Zusammenarbeit mit anderen Mitgliedern (Sebastian Jentschke und Stefan Kölsch) der ehemaligen selbstständigen Nachwuchsforschungsgruppe Musik am Max-Planck-Institut für Neurokognition. Bei allen statistischen Berechnungen wurde die Software SPSS 15.0 der Firma SPSS Inc. Chicago USA verwendet. Das Signifikanzniveau der Irrtumswahrscheinlichkeit wurde für alle Berechnungen bei $p < 0,05$ festgesetzt und ist bei den einzelnen Parametern zusammen mit dem jeweiligen Standardfehler beziehungsweise der Standardabweichung angegeben. Bei allen Mittelwertvergleichen wurden zunächst die untersuchten Parameter auf ihre Normalverteilung mittels Histogramm und Shapiro-Wilk-Test überprüft. Im Falle normalverteilter Parameter wurden Mittelwertvergleiche mittels t-Test für unabhängige Variablen und Korrelationen mittels Pearsonschem Korrelationskoeffizienten durchgeführt. Mittelwertvergleiche und Korrelationen bei nicht normalverteilten Variablen lag dagegen der Mann-Whitney-U-Test und der Spearmansche Korrelationskoeffizient zugrunde.

Gruppenunterschiede in Propofolverbrauch und Propofolkonzentration wurden anhand eines einseitigen t-Tests für unabhängige Variablen ermittelt, da aufgrund der beschriebenen Ergebnisse in vorherigen Studien (siehe 2.2.3) von einer gerichteten Hypothese ausgegangen wurde. Intraoperative Unterschiede zwischen den Gruppen in STAI, BIS, arteriellem Mitteldruck, Pulsrate und Infusionszufuhr (Deltajonin[®] und Voluven[®]) wurden mittels zweiseitigem t-Test überprüft. Die Mittelwerte der Patientenzufriedenheit (erhoben durch eine VAS) wurden ebenfalls mittels zweiseitigem t-Test auf signifikante Unterschiede hin überprüft.

Die Mittelwerte von ACTH, Cortisol, Noradrenalin und IgA wurden zwischen den beiden Gruppen zum Zeitpunkt 1 mittels zweiseitigem t-Test vor der weiteren Beurteilung der folgenden Werte verglichen. Damit sollten Unterschiede in den Gruppen bereits vor Beginn des Experiments ausgeschlossen werden.

Für den perioperativen Zeitraum (Messzeitpunkte 2 – 4) wurde eine multifaktorielle Varianzanalyse (MANOVA) für wiederholte Messungen jeweils für Cortisol, ACTH, Noradrenalin und Ig-A mit den Faktoren Gruppe (Musik- und Kontrollgruppe), Messzeitpunkt (Messzeitpunkte 2, 3 und 4) berechnet.

Für die postoperativen Zeitpunkte (Messzeitpunkt 5 und 6) wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen für die untersuchten Parameter mit den Faktoren Gruppe (Musik- und Kontrollgruppe) und Zeitpunkt (Messzeitpunkte 5 und 6) durchgeführt.

Alle statistischen Werte der berechneten Varianzanalysen sind Greenhouse-Geisser korrigiert. Cohens d wurde anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen entsprechend der Richtlinien von Thalheimer und Cook (Thalheimer et Cook, 2002) berechnet, mit $d \geq 0,40$ bis $< 0,75$ für eine mittlere Effektgröße und $d \geq 0,75$ bis $< 1,1$ für eine große Effektgröße.

4 Ergebnisse

4.1 State-Trait-Anxiety-Inventory

Kurz vor Beginn des Experiments wurden die Fragebögen der deutschsprachigen Version des STAI durch die Patienten nach einer kurzen Erläuterung ausgefüllt. Die daraus erhobenen Werte waren in beiden Gruppen bezüglich der State- (Musikgruppe: $M = 40$, Kontrollgruppe: $M = 39$) und der Trait-Werte (Musikgruppe: $M = 35$, Kontrollgruppe: $M = 35$) annähernd identisch.

4.2 BIS und Propofol

In beiden Gruppen waren die Mittelwerte des BIS in dem vom Anästhesisten angestrebten Bereich (Musikgruppe: $M = 77 \pm 5$; $SEM = 1,1$; Kontrollgruppe: $M = 80 \pm 4$; $SEM = 0,9$). Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,113$).

Um diesen BIS zu erreichen war der Propofolverbrauch in der Musikgruppe geringer ($M = 2,22 \text{ mg/kg/h}$, $SEM = 0,21$) als in der Kontrollgruppe ($M = 2,65 \text{ mg/kg/h}$, $SEM = 0,13$). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist dabei statistisch signifikant ($T(38) = 1,73$; $p < 0,05$; $d = 0,56$; einseitiger t-Test). Die von der TCI-Pumpe errechnete durchschnittliche Propofolkonzentration war in der Musikgruppe ebenfalls geringer (Musikgruppe: $M = 1,05 \text{ } \mu\text{g/ml}$; $SEM = 0,1$; Kontrollgruppe: $M = 1,23 \text{ } \mu\text{g/ml}$; $SD = 0,06$), wobei der Unterschied bei diesem Wert nur annähernd signifikant ist ($T(38) = 1,57$; $p < 0,07$; $d = 0,5$; einseitiger t-Test).

Die Mittelwerte für BIS und Propofolkonzentration unterschieden sich nicht signifikant. Da aber der BIS negativ linear mit der Propofolkonzentration korreliert (Leslie et al., 1995), wäre bei gleichem BIS in der Musikgruppe eine noch geringere Konzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe zu erwarten gewesen. Deshalb wurde für jeden Patienten zusätzlich ein dimensionsloser Wert errechnet, der beide Werte berücksichtigt. Bei erhöhter Propofolkonzentration ist eine Verringerung des BIS zu erwarten, d.h. die Werte sind gegensätzlich gerichtet. Um sie in Beziehung zueinander setzen zu können wurde nicht der BIS, sondern die Differenz vom Maximalwert 100 verwendet, da so beide Werte (Propofolkonzentration und BIS) gleich gerichtet sind. Es ergibt sich: $100 - \text{BIS-Wert} / \text{Propofolkonzentration}$.

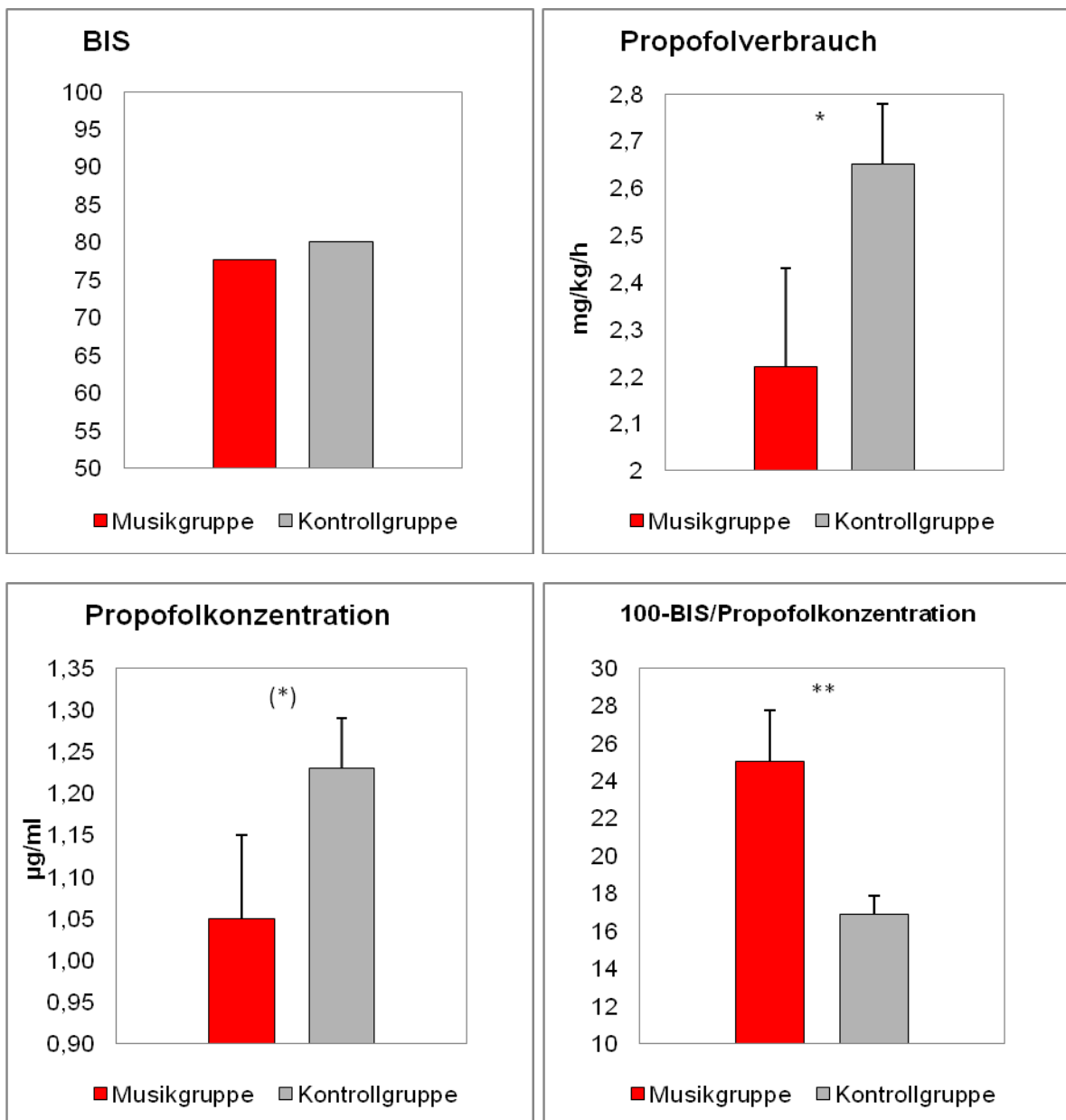


Abb. 4: Mittlere BIS-Werte (links oben), durchschnittlicher Propofol-Verbrauch (rechts oben), Propofolkonzentration (links unten) und BIS-Wert verglichen zur Propofolkonzentration (100-BIS/Konzentration) (rechts unten) jeweils getrennt für Musik- und Kontrollgruppe. Besonders wenn beide Werte BIS und Propofolkonzentration betrachtet werden, sind Gruppenunterschiede auffällig. Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler. * = $p < 0,05$; (*) = $p < 0,07$; ** = $p < 0,01$

Die so errechneten Werte differieren deutlich zwischen den Gruppen (Musikgruppe: $M = 25,0$; $SEM = 2,72$; Kontrollgruppe: $M = 16,9$; $SEM = 0,99$; $T(38) = 2,82$; $d = 0,91$; $p < 0,01$; zweiseitiger t-Test).

Zwischen den gemessenen BIS-Werten und dem Propofolgesamtverbrauch besteht eine negative annähernd signifikante Korrelation ($R = -0,35$; $p < 0,07$). Ebenso besteht ein annähernd signifikanter negativer linearer Zusammenhang zwischen BIS und Propofol-Konzentration ($R = -0,29$; $p < 0,08$) (siehe Abbildung 4).

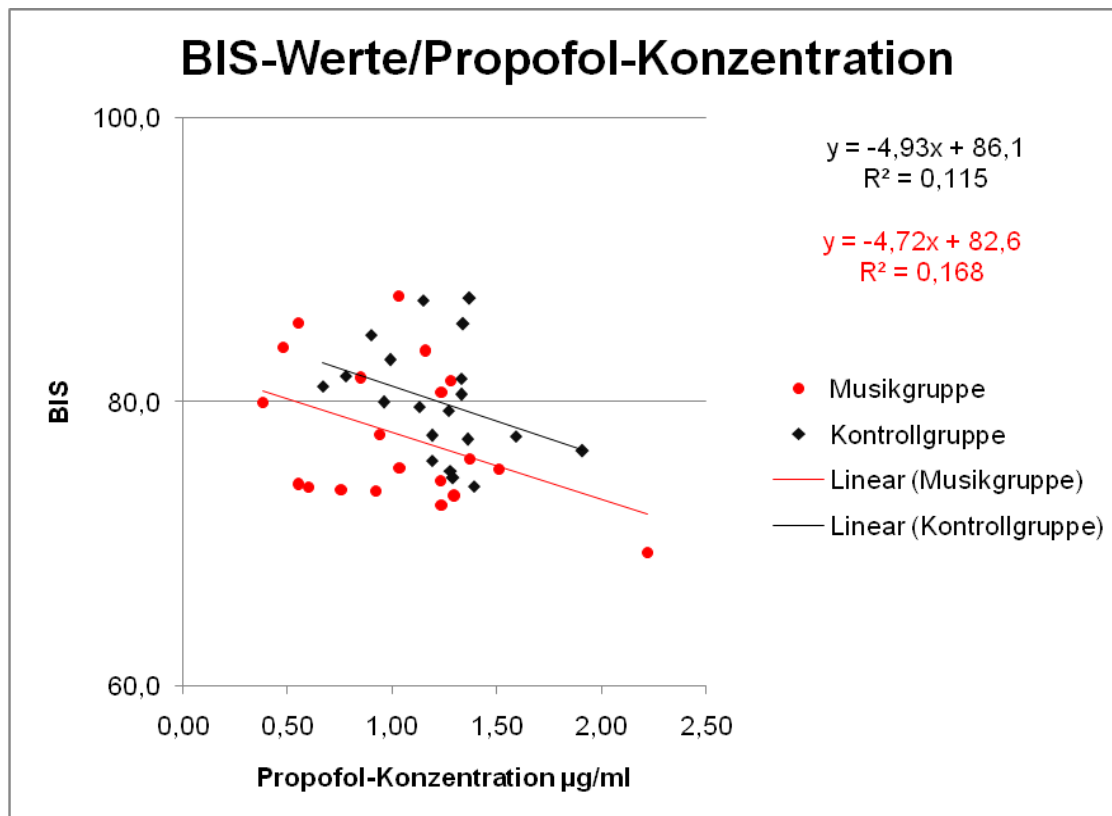


Abb. 5: Die Abbildung zeigt eine negative annähernd signifikante lineare Korrelation zwischen BIS-Werten (Mittelwerte, $n=40$) und der Propofoldurchschnittskonzentration der Patienten (rot = Musikgruppe; schwarz = Kontrollgruppe). Der lineare Zusammenhang wird mit den eingezeichneten Regressionsgeraden verdeutlicht, angegeben sind zusätzlich die Geraden kennzeichnenden Formeln und die Quadrate der Korrelationskoeffizienten.

In unserer Studie benötigten ältere Patienten eine geringere Propofolkonzentration um den Ziel-BIS zu erreichen ($R = -0,35$; $p < 0,05$). Geschlechterunterschiede bezüglich der Mittelwerte für Propofolverbrauch ($p = 0,64$), Propofolkonzentration ($p = 0,72$) und BIS-Änderung/Propofolkonzentration ($p = 0,62$) waren nicht signifikant.

4.3 Cortisol.

Da der Zeitpunkt der Studiendurchführung von entscheidender Bedeutung ist, besonders wenn Parameter tageszeitlichen Schwankungen unterliegen, wie Cortisol und ACTH, wurden die beiden Gruppen hinsichtlich Beginn und Dauer der Operation verglichen. Die Unterschiede bezüglich des Beginns (Musikgruppe: $M = 11.55$ Uhr, $SEM = 0,35$; Kontrollgruppe: $M = 12.23$ Uhr, $SEM = 0,37$; $p = 0,59$, zweiseitiger t-Test) und der Dauer (Musikgruppe: $M = 101$ min, $SEM = 4,0$; Kontrollgruppe: $M = 93$ min, $SEM = 3,2$; $p = 0,10$, zweiseitiger t-Test) waren nicht signifikant und wurden in der Ergebnisauswertung nicht berücksichtigt.

Zu Beginn des Experiments (also vor Applikation der Stimuli) unterschieden sich die Cortisol-Werte der beiden Gruppen nur marginal ($p = 0,61$; siehe Abbildung 6). Nachdem die Studienteilnehmer circa 1,5 Stunden bis zum zweiten Messzeitpunkt Musik gehört hatten, nahmen die Werte in der Musikgruppe ab ($M = 334$ nmol/l, $SEM = 24,8$), wohingegen sie in der Kontrollgruppe anstiegen ($M = 454$ nmol/l, $SEM = 45,2$). Während der perioperativen Phase (den Messzeitpunkten 2, 3 und 4) waren die Cortisol-Werte in der Musikgruppe geringer. Die berechnete multifaktorielle Varianzanalyse (MANOVA) mit den Faktoren Gruppe und Zeitpunkt (siehe Abschnitt 3.8), zeigt einen signifikanten Effekt des Faktors Gruppe ($F(1,38) = 4,3$, $p < 0,05$; also niedrigere Cortisol-Spiegel in der Musikgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe) und einen signifikanten Effekt des Faktors Zeitpunkt ($F(2,76) = 6,6$, $p = 0,002$; dies bedeutet die Cortisol-Werte unterscheiden sich zwischen den Zeitpunkten). Es bestand keine Wechselwirkung zwischen den Faktoren (siehe Abbildung 6).

Zu den Zeitpunkten 5 und 6 (also 3 und 24 Stunden nach Präsentation der auditorischen Stimuli) wurden keine Gruppenunterschiede beobachtet. Die durchgeführte Varianzanalyse (ANOVA) mit den Faktoren Gruppe und Zeitpunkt (siehe Abschnitt 3.8) zeigte einen Effekt des Faktors Zeitpunkt ($F(1,38) = 8,7$, $p < 0,01$, widerspiegelnd, dass Cortisol-Werte 3 Stunden postoperativ höher als 24 postoperativ waren), aber keinen Effekt des Faktors Gruppe ($p > 0,7$) (keine signifikanten Unterschiede zwischen Musik- und Kontrollgruppe).

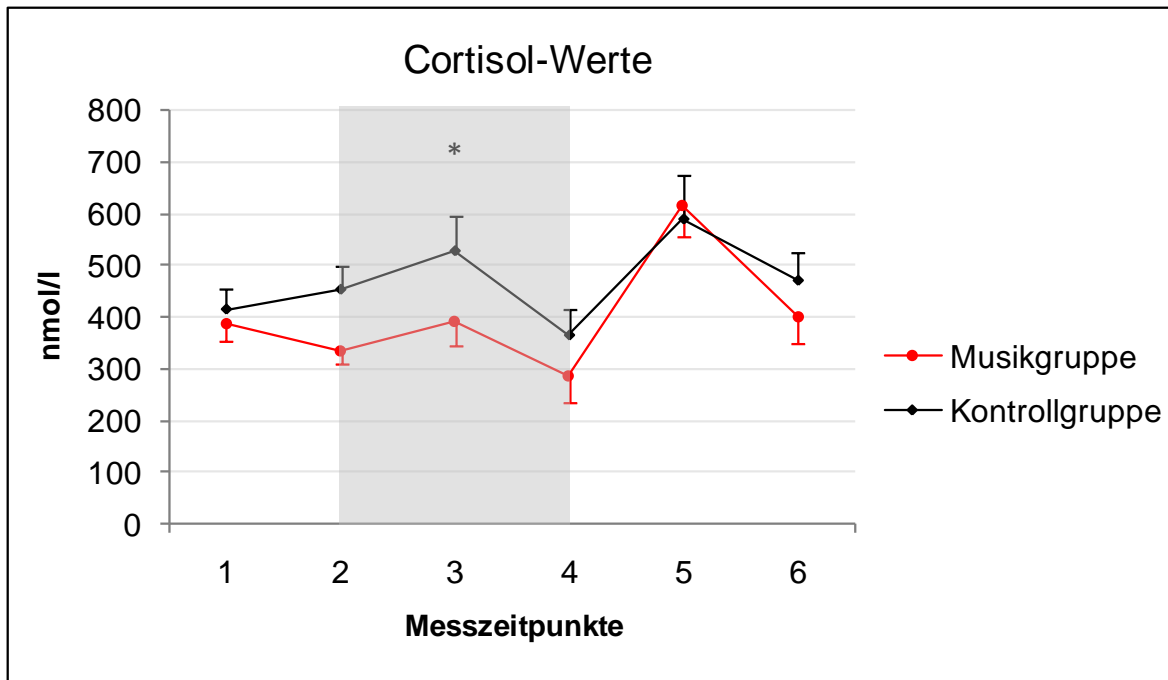


Abb. 6: Cortisol-Werte während der verschiedenen Messzeitpunkte in beiden Gruppen (rot = Musikgruppe; schwarz = Kontrollgruppe). Zum ersten Zeitpunkt bestand nur ein marginaler Unterschied zwischen beiden Gruppen. Der perioperative Zeitraum zwischen Einleitung der Narkose bis zum Ende der Operation ist grau unterlegt. Gruppenunterschiede sind in diesem Zeitraum signifikant. Durchschnittliche Uhrzeit der Messzeitpunkte: 1 = 9.59 Uhr; 2 = 11.22 Uhr; 3 = 12.09 Uhr; 4 = 13.36 Uhr; 5 = 16.32 Uhr; 6 = 13.30 Uhr. Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler. * = $p < 0,05$

Zu beobachten war außerdem eine positive annähernd signifikante Korrelation zwischen BIS-Durchschnitt und Cortisolwerten zum Messzeitpunkt vier ($R = 0,29$; $p = 0,07$). Umgekehrt verhielten sich die Cortisolwerte bezüglich der während der Operation applizierten Propofolmenge. Es bestand eine negative signifikante Korrelation ($R = -0,34$; $p < 0,05$), also je größer die applizierte Propofolmenge war, desto geringer waren die zu messenden Cortisolkonzentrationen.

4.4 ACTH

Wie bei den Cortisol-Werten differierten die ACTH-Konzentrationen zu Beginn des Experiments nicht zwischen den Gruppen ($p > 0,9$; siehe Abbildung 7). Während der perioperativen Phase unterschieden sich die Werte nur zwischen den Zeitpunkten, aber nicht zwischen den Gruppen. Die berechnete MANOVA (siehe Abschnitt 3.8) zu den ACTH-Werten perioperativ ergab einen Effekt des Zeitpunktes ($F(2,74) = 5,9$, p

< 0,02; die unterschiedlichen Freiheitsgrade werden durch fehlende ACTH-Werte zum Zeitpunkt 4 und 5 bei einem Teilnehmer aufgrund Messfehler hervorgerufen) und keinen Effekt der Gruppe ($p > 0,95$). Ebenso verhielt es sich zu den postoperativen Zeitpunkten 5 und 6. Die berechnete ANOVA (siehe Abschnitt 3.8) ergab einen Effekt für den Faktor Zeitpunkt ($F(1,38) = 15,9$, $p < 0,001$), aber keinen Effekt für den Faktor Gruppe ($p > 0,7$).

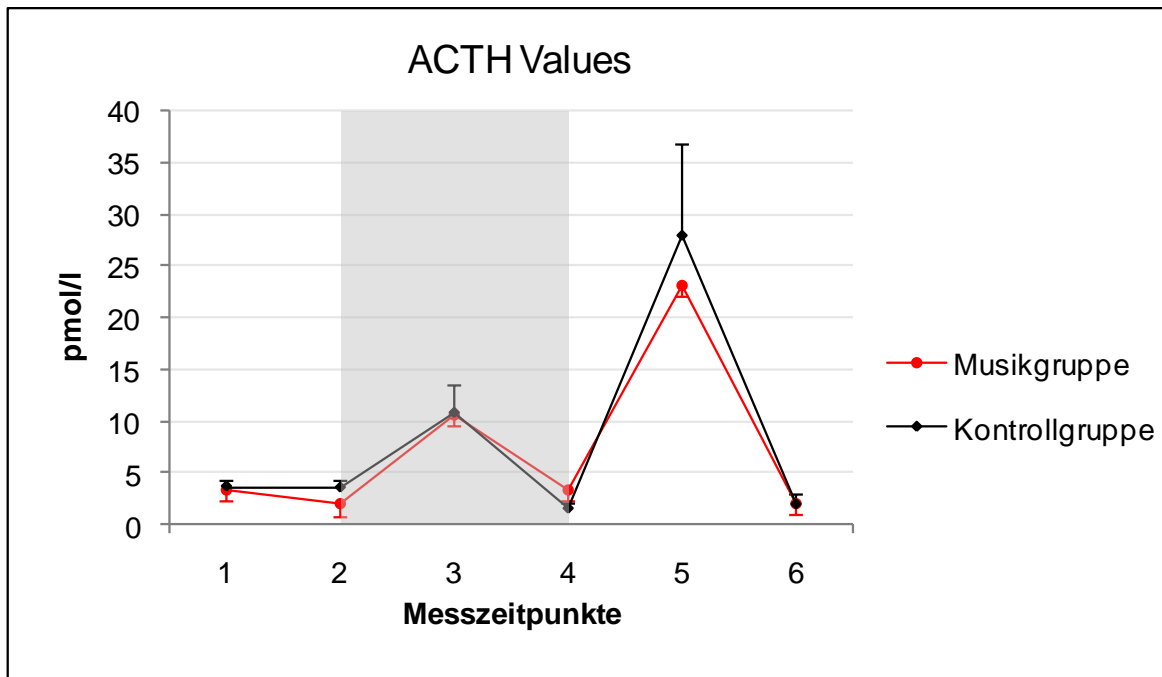


Abb. 7: ACTH-Werte während der verschiedenen Messzeitpunkte in beiden Gruppen (rot = Musikgruppe; schwarz = Kontrollgruppe). Zum ersten Zeitpunkt bestand nur ein marginaler Unterschied in beiden Gruppen. Auffallend ist vor allem der intraoperativ (Zeitpunkt 3 bis 4) abfallende Verlauf in beiden Gruppen, gefolgt von einem massiven Anstieg postoperativ. Der perioperative Zeitraum zwischen Einleitung der Narkose bis zum Ende der Operation ist grau unterlegt. Signifikante Gruppenunterschiede bestehen nicht. Durchschnittliche Uhrzeit der Messzeitpunkte: 1 = 9.59 Uhr; 2 = 11.22 Uhr; 3 = 12.09 Uhr; 4 = 13.36 Uhr; 5 = 16.32 Uhr; 6 = 13.30 Uhr. Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler.

Zum Messzeitpunkt 4 korrelierte der gemessene durchschnittliche Propofolspiegel negativ hoch signifikant mit den ACTH-Werten zu diesem Zeitpunkt ($R = -0,59$; $p < 0,001$).

4.5 Immunglobulin A

Ähnlich den Cortisol- und ACTH-Werten unterschieden sich die Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen zum Messzeitpunkt 1 nicht signifikant ($p > 0,25$; siehe Abbildung 8). In beiden Gruppen nahmen die IgA-Konzentrationen während des Experiments kontinuierlich ab. Nur zum zweiten Zeitpunkt stieg die Konzentration in der Kontrollgruppe leicht an (siehe Abbildung 8).

Die berechnete MANOVA für die perioperativen Zeitpunkte (siehe Abschnitt 3.8) mit den Faktoren Gruppe (Musik- und Kontrollgruppe) ergab einen Effekt für den Faktor Zeitpunkt ($F(2,76) = 8,3$, $p = 0,001$), aber keinen Effekt für den Faktor Gruppe ($p > 0,7$). Drei und vierundzwanzig Stunden postoperativ ergab eine ANOVA für wiederholte Messungen (siehe Abschnitt 3.8) mit den Faktoren Gruppe und Zeitpunkt keine Effekte, weder für den Faktor Zeitpunkt ($p > 0,9$) noch für den Faktor Gruppe ($p > 0,3$).

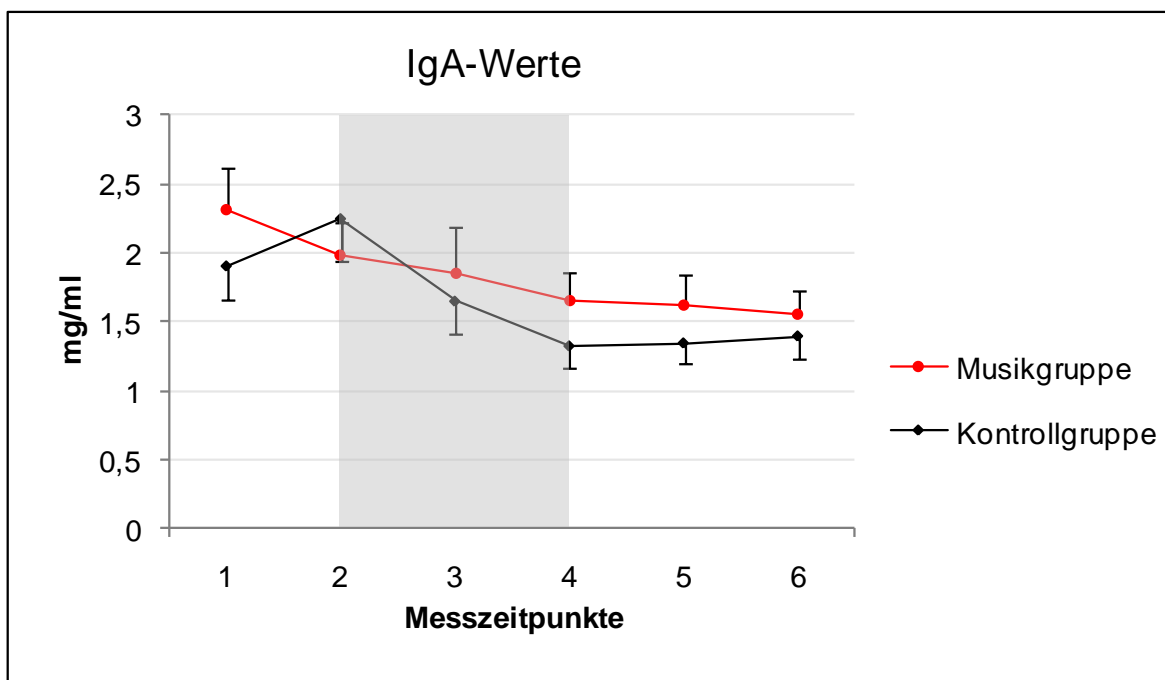


Abb. 8: Ig-A-Werte während der verschiedenen Messzeitpunkte in beiden Gruppen (rot = Musikgruppe; schwarz = Kontrollgruppe). Fast konstant abfallender Verlauf in beiden Gruppen mit geringen Unterschieden zwischen den Zeitpunkten und zwischen den Gruppen. Der perioperative Zeitraum zwischen Einleitung der Narkose bis zum Ende der Operation ist grau unterlegt. Durchschnittliche Uhrzeit der Messzeitpunkte: 1 = 9.59 Uhr; 2 = 11.22 Uhr; 3 = 12.09 Uhr; 4 = 13.36 Uhr; 5 = 16.32 Uhr; 6 = 13.30 Uhr. Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler.

Zum Messzeitpunkt vier bestand keine signifikante Korrelation zwischen den gemessenen IgA-Werten und der Propofokonzentration ($R = 0,22$; $p > 0,18$) oder der Sedierungstiefe ($R = -0,15$; $p > 0,35$).

4.6 Katecholamine

Bei der Adrenalinmessung war bei 62 von insgesamt 240 Proben ($n = 40$ zu 6 Messzeitpunkten) keine AdrenalinKonzentration feststellbar. Da dies in keiner Weise mit den anderen bestimmten Werten bzw. den zu erwartenden Werten laut Literatur in Einklang zu bringen ist, wurde der Parameter Adrenalin aufgrund anzunehmender fehlerhafter Bestimmung aus der Ergebnisauswertung herausgenommen (siehe Abschnitt 5.5).

Die gemessenen Werte von Noradrenalin unterschieden sich zum Messzeitpunkt 1 zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p > 0,8$). Zwischen Messzeitpunkt 1 und 2 traten nur geringfügige Änderungen in den Werten auf (siehe Abbildung 9). Die berechnete MANOVA für die perioperativen Zeitpunkte (siehe Abschnitt 3.8) mit den Faktoren Gruppe (Musik- und Kontrollgruppe) ergab einen Effekt für den Faktor Zeitpunkt ($F(2,74) = 12,9$, $p \leq 0,001$), aber keinen Effekt für den Faktor Gruppe ($p > 0,3$). Drei und vierundzwanzig Stunden postoperativ ergab eine ANOVA für wiederholte Messungen (siehe Abschnitt 3.8) mit den Faktoren Gruppe und Zeitpunkt keine Effekte, weder für den Faktor Zeitpunkt ($p > 0,2$) noch für den Faktor Gruppe ($p > 0,6$). Es traten keine Wechselwirkungen zwischen den Faktoren auf.

Nicht zu verwertende Ergebnisse bei den Bestimmungen traten aus nicht geklärt Ursache in der Kontrollgruppe bei einem Patienten zu den Zeitpunkten 1, 2, 3 und 6 auf.

Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen den gemessenen NoradrenalinKonzentrationen zum Messzeitpunkt 4 und der Propofokonzentration oder der Sedierungstiefe.

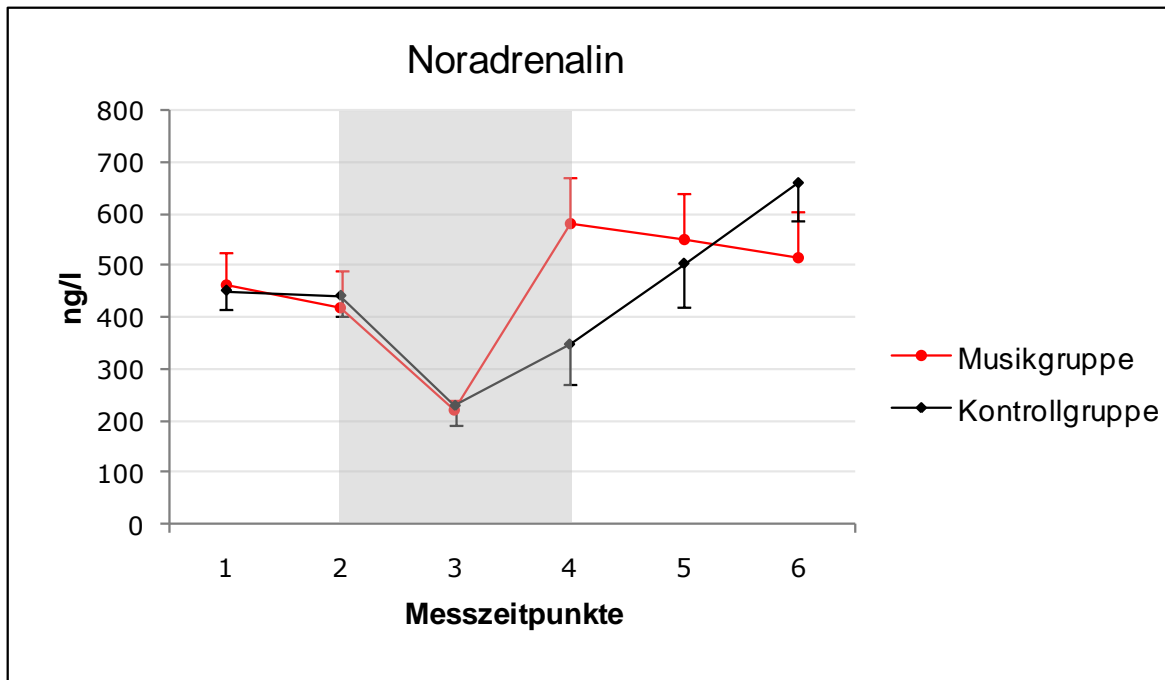


Abb. 9: Noradrenalin-Werte während der verschiedenen Messzeitpunkte in beiden Gruppen (rot = Musikgruppe; schwarz = Kontrollgruppe). Der perioperative Zeitraum zwischen Einleitung der Narkose bis zum Ende der Operation ist grau unterlegt. Durchschnittliche Uhrzeit der Messzeitpunkte: 1 = 9.59 Uhr; 2 = 11.22 Uhr; 3 = 12.09 Uhr; 4 = 13.36 Uhr; 5 = 16.32 Uhr; 6 = 13.30 Uhr. Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler.

4.7 Blutdruckwerte und Herzfrequenz

Intraoperativ bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des mittleren arteriellen Blutdrucks (Musikgruppe: $M = 86,1$ mmHg, $SEM = 2,50$; Kontrollgruppe: $M = 82,3$, $SEM = 2,27$; $p = 0,27$, zweiseitiger t-Test) oder der Herzfrequenz (Schläge/Minute) (Musikgruppe: $M = 69,1$; $SEM = 2,17$; Kontrollgruppe: $M = 70,4$, $SEM = 1,86$; $p = 0,66$, zweiseitiger t-Test).

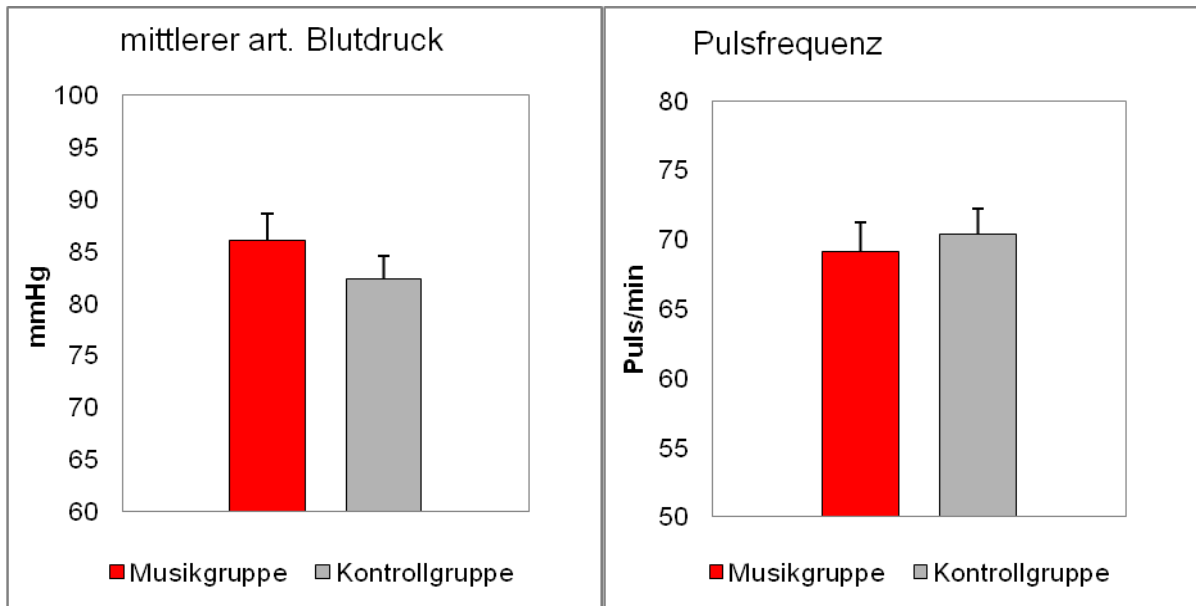


Abb. 10: linke Spalte: mittlerer arterieller Blutdruck intraoperativ in beiden Gruppen (rot = Musikgruppe; grau = Kontrollgruppe); rechte Spalte: mittlere Pulsfrequenz intraoperativ in beiden Gruppen (rot = Musikgruppe; grau = Kontrollgruppe); Fehlerbalken kennzeichnen in beiden Spalten jeweils den Standardfehler.

4.8 Flüssigkeitssubstitution und Schmerzmedikation

Um die Ergebnisse nicht durch Verdünnungseffekte oder unterschiedliche Schmerzmedikation zu verfälschen, wurden intraoperative Flüssigkeitssubstitution und postoperative Schmerzmedikation anhand der Protokolle der Anästhesie und der Wachstation bzw. Intermediate-Care-Station nach der Studiendurchführung ausgewertet.

In beiden Gruppen wurden Flüssigkeitsverluste mit 6%-prozentiger HES 130/0,4 (Voluven[®]) (Musikgruppe: M = 8,7 ml/kg; SD = 4,4; Kontrollgruppe: M = 6,9 ml/kg; SD = 4,2; p = 0,18; zweiseitiger t-Test) und kristalloider Vollelektrolytlösung (Deltajonin[®]) (Musikgruppe: M = 11,5 ml/kg; SD = 5,1; Kontrollgruppe: M = 11,7 ml/kg; SD = 5,1; p = 0,94; zweiseitiger t-Test) ersetzt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

Postoperativ erhielten Patienten der Musikgruppe durchschnittlich 5,05 mg und Patienten der Kontrollgruppe 4,26 mg Piritramid (Dipidor[®]) (p = 0,75). Paracetamol wurde den Patienten in Form einer Perfalgan[®] Infusionslösung verabreicht. In der Musikgruppe wurden im Mittel 740 mg und in der Kontrollgruppe 630 mg Paracetamol (Perfalgan[®]) intravenös gegeben (p = 0,50). Andere

Schmerzmedikamente wurden nur vereinzelt verabreicht, weshalb sie hier nicht extra erwähnt werden.

4.9 Patientenzufriedenheit

Als die Patienten 24 Stunden nach der Operation über ihre Zufriedenheit mit der Operation und der Narkose anhand einer Visuellen-Analog-Skala (VAS) befragt wurden, waren die Teilnehmer der Musikgruppe zwar etwas zufriedener, aber der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant (Musikgruppe: $M = 8.7$, Kontrollgruppe: $M = 8.2$; $p > 0,25$).

5 Diskussion

5.1 Vergleich mit anderen Studien

Wichtig zu erwähnen ist eine Reihe methodischer Ansätze die in vorliegender Studie Anwendung fanden und in vorhergehenden Arbeiten nicht berücksichtigt wurden. Diese sind notwendig, um unterschiedliche Ergebnisse in den beiden Gruppen dieser Studie auf die Wirkung von Musik zurückführen zu können:

- Im Gegensatz zu vorhergehenden Studien (siehe Abschnitt 2.2) wurde diese Studie doppelt verblindet und randomisiert durchgeführt (so wurden Bias-Effekte durch Patienten und Untersucher minimiert)
- in dieser Studie wurde ausschließlich Instrumentalmusik verwendet (so dass Effekte nicht durch Text oder Stimme erzeugt wurden)
- beide Gruppen wurden in gleicher Lautstärke einem auditorischen Stimulus ausgesetzt (so konnten Operationsgeräusche in gleichem Maße vom Patienten fern gehalten werden)
- beide Gruppen erhielten entsprechend dem Studienprotokoll eine standardisierte anästhesiologische und chirurgische Behandlung

Daher zeigt diese Studie erstmals positive Auswirkungen von Musik auf perioperative Stresslevel (verminderte Cortisolspiegel in der Musikgruppe) und eine Verminderung des Sedativabedarfs (niedrigerer Propofolverbrauch in der Musikgruppe) bei leicht sedierten Patienten. Vorhergehende Studien, die über ähnliche Effekte bezüglich einer Reduzierung des Cortisolspiegels (Miluk-Kolasa, 1994; Leardi et al., 2007; Nilsson et al., 2005; Schneider et al., 2001) und vermindertem Sedativbedarf (Lepage et al., 2001; Harikumar et al., 2006; Ganidagli et al., 2005; Zhang et al., 2005; Ayoub et al., 2005; Koch et al., 1998) berichten, werden in ihrer Aussage bestätigt. Die Methodik dieser Studien wirft allerdings an vielen Stellen Kritikpunkte auf (siehe Abschnitt 2.2.3).

5.2 STAI-Werte

Laut Literatur ist der STAI-Fragebogen gut zur Abschätzung von Aufregung und Angst im alltäglichen Leben ("trait") und bei einer Akutsituation ("state") verwendbar

(Spielberger et al., 1970; Wang et al., 2002; Cooke et al., 2004). Die erreichten Punktwerte sind mit anderen Studien, bei denen ebenfalls Patienten präoperativ STAI-Fragebögen ausfüllen mussten, vergleichbar (Wang et al., 2002). Die Werte in den beiden Gruppen dieser Studie sind fast identisch. Ein unterschiedlich hohes Maß an Angst oder Aufregung als Ursache möglicher Gruppenunterschiede wird deshalb nicht angenommen.

5.3 Propofol-Werte

Die Propofolkonzentration und der Propofolverbrauch waren in der intraoperativen Phase in der Musikgruppe geringer. In unserem Experiment reichte ein niedrigerer Propofolverbrauch in der Musikgruppe aus, um eine stärkere BIS Abnahme zu erzeugen. Es wird die These gestützt, dass Musik eine beruhigende bzw. sedierende Wirkung auf Patienten in akuten Stresssituationen haben kann. Dies ist unserer Kenntnis nach die erste doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Untersuchung, die diese bereits von mehreren anderen Autoren angenommene These unterstützt (Lepage et al., 2001; Harikumar et al., 2006; Ganidagli et al., 2005; Zhang et al., 2005; Ayoub et al., 2005; Koch et al., 1998).

Frühere Studien zeigen, dass die Abnahme des BIS-Wertes direkt proportional abhängig ist von der Höhe der Propofolkonzentration (Leslie et al., 1995). Bei gleichen Bedingungen ist also bei zunehmender Propofolkonzentration bzw. -verbrauch mit einem direkt proportional linear abnehmenden BIS zu rechnen (Leslie et al., 1995). Diese lineare Beziehung wurde auch in unserer Untersuchung durch eine annähernd signifikante Korrelation bestätigt (Abbildung 3). Leslie et al. untersuchten gesunde Probanden in Epiduralanästhesie und erhielten eine steilere Regressionsgerade als im vorliegenden Experiment. Wir nehmen an, dass eine stärkere Stresssituation in unserer Studie für ein langsames Absinken des BIS-Wertes verantwortlich ist. Aufgrund der Linearität zwischen Propofolkonzentration und BIS-Wert ließen wir die geringeren BIS-Werte (kein signifikanter Gruppenunterschied) in der Musikgruppe ebenfalls in unsere Betrachtung der benötigten Sedativmenge mit einfließen. Der von uns hierfür beschriebene dimensionslose Wert ($100 - \text{BIS-Wert} / \text{Propofolkonzentration}$) verdeutlicht

Gruppenunterschiede in der Propofolkonzentration mit Berücksichtigung der Sedierungstiefe.

In unserem Experiment war bei älteren Patienten eine geringere Propofolkonzentration zur BIS-Zielwerteinstellung nötig. Dies entsprach den Erwartungen, da mit steigendem Alter die Verstoffwechslung von Propofol abnimmt und der Anteil an freiem Pharmakon durch geringere Albuminspiegel zunimmt. Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich Propofolverbrauch, Propofolkonzentration und BIS-Wert Änderung/Propofolkonzentration waren nicht signifikant.

5.4 Cortisolspiegel

In der Musikgruppe zeigten sich während der Applikation der Stimuli (Messzeitpunkt 2, 3 und 4) geringere Cortisolspiegel als in der Kontrollgruppe. Physiologische tageszeitliche Schwankungen dieses Wertes sind dafür nicht verantwortlich, da beide Gruppen nur geringe Unterschiede hinsichtlich der mittleren Messzeitpunkte aufweisen. Wie im Ergebnisteil beschrieben (siehe Abschnitt 4.3) wurde das Experiment bzw. die Operation in der Musikgruppe im Mittel etwas früher begonnen. In unserem Experiment sprechen die beinahe identischen Cortisolwerte zu Beginn des Experiments für gleiche Ausgangsbedingungen in den Gruppen. Neben den tageszeitlichen Schwankungen, variieren Cortisolwerte außerdem als Ausdruck von erhöhtem psychischem oder physiologischem Stress (Gerra et al., 2001). Das psychologische Stressniveau vor der Operation war in beiden Gruppen beinahe identisch, was sich in fast gleichen STAI-Werten circa zwei Stunden vor Operationsbeginn widerspiegelt. Der zugefügte physiologische Stress ist aufgrund des standardisierten Ablaufs und der gleichen Operationstechnik in beiden Gruppen vergleichbar. Deshalb deuten die niedrigeren Cortisolwerte zu den Zeitpunkten 2,3 und 4, bei sonst annähernd gleichen Ausgangsbedingungen in beiden Gruppen, auf Stress reduzierende Effekte durch Musik während einer Operation in Spinalanästhesie hin.

Der intraoperative Abfall (zwischen Zeitpunkt 3 und 4) von Cortisol und ACTH in beiden Gruppen wäre bei einer Allgemeinanästhesie nicht zu erwarten (Desborough, 2000) und ist u.a. durch die Unterbrechung der Schmerzfortleitung bei einer

Spinalanästhesie erklärbar. Zum Messzeitpunkt 5 ist erkennbar, wie stark bei nachlassender Wirkung der Spinalanästhesie und Propofolsedierung die Werte von ACTH und Cortisol durch die Aufhebung der neuroaxialen Blockade verändert werden.

Ebenso wie in vorherigen Studien (Ledovski et al., 2005; Kussman et al., 2001) konnte keine signifikante Korrelation ($p = 0,07$) zwischen BIS und Cortisolwerten zum Zeitpunkt 4, also zum Ende der Operation, beobachtet werden.

Eine negative signifikante Korrelation ($p < 0,05$) bestand zur applizierten Propofolmenge. Wie in Abschnitt 2.3.3 beschrieben ist eine direkte Hemmung der Cortisolproduktion bei niedrigen Propofolkonzentrationen, wie sie in dieser Studie verwendet wurden, allerdings unwahrscheinlich. Auffallend war eine hoch signifikante negative Korrelation ($p < 0,001$) zwischen ACTH und Propofolmenge. Eine Beeinflussung der HHN-Achse durch Propofol könnte somit bereits auf zentraler Ebene erfolgt sein. Eine direkte Abhängigkeit der ACTH-Konzentration zur infundierten Propofolmenge oder -konzentration wird aber in der Literatur nicht beschrieben. Allerdings sehen Marana et al. (2010) bei einer TIVA mittels Propofol und Remifentanil ähnliche Effekte auf den Verlauf von ACTH und Cortisol. Ebenfalls wird von geringeren ACTH-Werten beim Vergleich zwischen Total-intravenöser-Anästhesie (TIVA) mittels Propofol und volatilen Anästhetika berichtet (Ledowski et al., 2005). Ob eine direkte zentrale Beeinflussung der ACTH-Freisetzung oder von übergeordneten Steuerungszentren dafür verantwortlich ist, bleibt in zukünftigen Studien zu klären.

Eine generelle Sedierung mittels Propofol zur Stressabschirmung bei einer neuroaxialen Blockade kann nicht gefolgert werden, da die Ergebnisse hierzu in der Literatur widersprüchlich sind und genaue Mechanismen ungeklärt bleiben.

Da in der Musikgruppe weniger Propofol appliziert wurde, ist eine Verringerung der Cortisol-Werte in der Musikgruppe durch eine direkte Beeinflussung der Synthese mittels Propofol nicht zu erklären.

Zwischen den beiden Gruppen wurden postoperativ keine signifikanten Unterschiede in der Konzentration der Stresshormone gemessen. Mehrere Studien beschäftigten sich mit der Frage, ob in dieser Phase eine Stressreduktion durch Musik möglich ist. In einer 2005 veröffentlichten Arbeit sehen Nilsson et al. eine Verminderung des Cortisols und der Schmerzwahrnehmung in der postoperativen Phase unter

Musikeinfluss. Laut einer Metaanalyse von Cepeda et al. (2006) wurden bei bisherigen Studien zur postoperativen Wirkung von Musik inkongruente Ergebnisse erzielt, was möglicherweise daran lag, dass die Methodik der Studien deutlich differierte. Ob in diesem Zeitraum durch Musik oder andere adjuvante Methoden eine Stressminderung erreicht werden kann, bleibt also Gegenstand zukünftiger Forschung.

5.5 ACTH-Werte

Der Verlauf der ACTH-Werte war in beiden Gruppen annähernd identisch. Wie unter 5.4 beschrieben ist der intraoperative Verlauf von ACTH aufgrund der Spinalanästhesie und der Stressabschirmung mittels Propofol-Sedierung zu erwarten gewesen. Allerdings wurden intraoperativ signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen im Bezug auf die Cortisolwerte und nicht auf die ACTH-Werte gefunden. Dies ist eventuell auf die pulsatile Freisetzung von ACTH (ca. 10 mal pro Tag), welche sich nicht in der Frequenz sondern in der Amplitude nach einem Stressreiz verändert (Veldhuis et al., 1990), und auf die unterschiedlichen Halbwertszeiten der beiden Hormone (bei ACTH circa 10 Minuten und bei Cortisol circa 90 Minuten) zurück zu führen (Morgan et Panksepp, 1980; Keenan et Veldhuis, 2003). Diese Faktoren müssen bei der Berechnung von Stichprobengrößen berücksichtigt werden, um in zukünftigen Studien Auswirkungen auf ACTH-Werte beobachten zu können.

5.6 Katecholamine

Die Ergebnisse der Adrenalin-Messungen wurden aufgrund der fehlenden Plausibilität nicht weiter berücksichtigt. Als Ursache für die fehlenden Werte könnte die besonders kurze Halbwertszeit von Adrenalin herangezogen werden. Die gewonnenen Blutproben wurden direkt auf 4 Grad Celsius gekühlt und das gewonnene Plasma bei minus 30 Grad bis zur Messung mittels HPLC eingefroren. Gegebenenfalls dauerte allerdings der Schritt der Zentrifugation, beziehungsweise das spätere Messen mittels HPLC zu lange, um verwertbare Ergebnisse zu erhalten. Eine Unterbrechung der Kühlkette ist auszuschließen, da sonst auch bei den anderen Werten mit längerer Halbwertszeit Fehlmessungen zu erwarten gewesen

wären. Bei zukünftigen Untersuchungen ist gegebenenfalls eine direkte Bestimmung nach Abnahme der Proben beziehungsweise eine Bestimmung mittels ELISA zu bevorzugen, um eine verlässliche Bestimmung von Adrenalin zu gewährleisten.

Die Noradrenalinwerte der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Zum Ende der Operation (Messzeitpunkt 4) ist allerdings eine deutliche Erhöhung der Werte vor allem in der Musikgruppe zu verzeichnen. Wodurch diese nicht signifikanten Gruppenunterschiede entstanden bleibt unklar. Verglichen mit den beiden anderen Stressparametern Cortisol und ACTH ist ein gegensätzlicher Verlauf zu beobachten. Der deutliche Abfall der Noradrenalinwerte nach Beginn der Spinalanästhesie, ist durch die neuroaxiale Blockade und die sympatholytische Wirkung von Propofol zu erklären. Nach Beginn des chirurgischen Reizes ist dann eine Zunahme von Noradrenalin zu verzeichnen. Aufgrund der schnellen Freisetzung der Katecholamine aus Vesikeln und der kurzen Halbwertszeiten stehen Konzentrationsänderungen dieser Werte in enger Korrelation zum auslösenden Stressor. Eine Erhöhung des Cortisolspiegels ist zwar auch unmittelbar nach Beginn einer Operation fest zu stellen, allerdings erreicht sie ihr Maximum erst nach ca. 4-6 Stunden (siehe Abschnitt 2.1.5). Der intraoperative Abfall von Cortisol (zwischen Zeitpunkt 3 und 4) ist auf die Spinalanästhesie und die Stressabschirmung der Patienten mittels Sedierung und auditorischem Stimulus zurück zu führen (siehe Abschnitt 5.4).

5.7 IgA-Werte

Der Verlauf von IgA im Serum ist bislang unter Stress Bedingungen wie z.B. Operationen wenig untersucht worden. Bei akuten Stresssituationen scheint Ig-A im Serum anzusteigen (Gerra et al., 2001) und bei chronischem Stress abzunehmen (Phillips et al., 2006). In unserer Untersuchung wurden keine Gruppenunterschiede, aber eine signifikante Abnahme der Ig-A Werte in beiden Gruppen während der intraoperativen Phase gemessen. Auch Nilsson et al. (2005) berichten von einer signifikanten Abnahme intraoperativ unter Allgemeinanästhesie und konnten keine Unterschiede zwischen Musik- und Kontrollgruppe feststellen. Verschiedene Mechanismen könnten für den beobachteten Verlauf des Ig-A verantwortlich sein. Eine lange Latenz der Ig-A Sekretion ins Serum und eine lange Halbwertszeit (5

Tage) könnten möglicherweise dafür verantwortlich sein, dass akute Stressoren kaum Veränderungen hervorrufen oder dass diese erst mit einigen Tagen Verzögerung auftreten. Nach einigen Tagen könnten jedoch interindividuelle Schwankungen der Abbaumechanismen oder zusätzliche Stressoren die Interpretation der Ergebnisse schwierig gestalten. Die Abnahme der Ig-A Werte, die vor allem intraoperativ während dieses Experiment zu beobachten war, ist wahrscheinlich durch den Blutverlust und den konsekutiven Flüssigkeitsausgleich mit Ig-A freien Infusionslösungen hervorgerufen worden. Bei den oben beschriebenen Werten wie Cortisol und ACTH sind solche Verdünnungseffekte zu vernachlässigen, da deren Werte unter Stress um ein Vielfaches in kürzester Zeit ansteigen. Unterschiede in beiden Gruppen sind nicht durch unterschiedliche Flüssigkeitssubstitution hervorgerufen worden (siehe Abschnitt 4.8).

5.8 Blutdruck, Pulsfrequenz und Patientenzufriedenheit

In fünfminütigem Abstand wurden Pulsfrequenz und Blutdruck der Patienten während der operativen Phase notiert. Wesentliche Unterschiede bestanden zwischen den Gruppen hinsichtlich dieser Parameter nicht. Wie in einer Metaanalyse von Evans (2002) beschrieben, wurden in den eingeschlossenen Studien ebenfalls keine Veränderungen in diesen Werten durch Musik beobachtet. Nur wenige nicht eingeschlossene Studien berichten von signifikanten Gruppenunterschieden hinsichtlich der Herzfrequenz (Chlan, 1995; Miluk-Kolasa et al., 1996; Palakanis et al., 1994) und des Blutdrucks (Cruise et al., 1997). Basierend auf diesen Ergebnissen scheint Musik keinen oder wenig Einfluss während Operationen oder anderen medizinischen Eingriffen auf Pulsfrequenz und Blutdruck zu nehmen.

Zwar urteilten die Patienten der Musikgruppe in dieser Studie positiver über die ihnen widerfahrene Prozedur, jedoch ist der Unterschied nicht signifikant. Bei einer höheren Fallzahl könnte der Unterschied jedoch statistische Signifikanz erreichen. Der auch als angenehm empfundene Kontrollstimulus könnte zu einer vergleichbaren Zufriedenheit der beiden Patientengruppen beigetragen haben. Die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse zur verbesserten Patientenzufriedenheit durch Musik sind inkongruent (Walther-Larsen et al., 1988; Cruise et al., 1997).

5.9 Mögliche Wirkungsmechanismen

Der exakte neuronale Mechanismus von Musik der diesen Effekten obliegt ist bislang nicht geklärt. Unter Berücksichtigung bisheriger Forschungsergebnisse erscheinen folgende drei Mechanismen wahrscheinlich:

1. Frühere fMRI Untersuchungen zeigten, dass das Hören von angenehmer Musik die Aktivität in Emotionen verarbeitenden Hirnstrukturen verändert. So wird zum Beispiel die Aktivität im Bereich der Amygdala vermindert (Blood et Zatorre, 2001; Koelsch et al., 2006a; Ball et al., 2007) dagegen die des Nucleus accumbens (Blood et Zatorre, 2001; Menon et Levitin, 2005; Koelsch et al., 2006a) und des ventralen Tegmentums (Blood et Zatorre, 2001; Menon et Levitin, 2005) erhöht. Nucleus accumbens und ventrales Tegmentum sind Teile des dopaminergen Systems, das modulierend auf die Wahrnehmung von Stress und Schmerz Einfluss nimmt (Pani et al., 2000; Jääskeläinen et al., 2001).
2. Erhöhte Aktivität der Nervenzellen im Bereich der zentralen Amygdala korreliert mit unangenehmen und Angst erfüllten Erfahrungen (LeDoux 2000). Eine Abnahme dieser Aktivität (Blood et Zatorre, 2001; Koelsch et al., 2006a), wie sie als Reaktion auf angenehme Musik gesehen wird, könnte für eine Reduzierung des Angst- und Stressniveaus stehen. Aufgrund der direkten synaptischen Verbindungen zwischen Amygdala, Hypothalamus und Hirnstammkernen (Nieuwenhuis et al., 2007), stellt eine Verminderung der Amygdala Aktivität vermutlich eine verminderte Aktivität der für endokrine und vegetative Stressantwort verantwortlichen Hirnstrukturen dar. Dies würde den Zusammenhang zwischen verminderter subjektiv empfundener Angst und verminderten Cortisolspiegeln erklären. Obwohl auch der Kontrollstimulus als angenehm bewertet wurde, ist die emotionale Komponente welche beim Musikhören verantwortlich für die Aktivitätsänderungen in Nucleus accumbens, ventralem Tegmentum und Amygdala sein soll, wahrscheinlich beim Kontrollstimulus als geringer einzustufen.
3. Beim Hören von Musik wird aufgrund der Komplexität der Information ein hohes Maß der kognitiven Aufmerksamkeit benötigt (Koelsch et Siebel, 2005). Der Kontrollstimulus wurde im Gegensatz dazu möglichst gleich bleibend und gleichförmig gewählt (Meeresrauschen). Daher könnten die Teilnehmer der

Musikgruppe in einem höheren Maße von der Wahrnehmung der operativen Tätigkeiten oder von Angst besetzten Gedanken abgelenkt worden sein.

In der vorliegenden Studie wurden Effekte des Musikhörens unter Regionalanästhesie und leichter Sedierung untersucht. Vorhergehende Studien unserer Arbeitsgruppe erklären die Ergebnisse aus Studien, die den Einfluss von Musik unter Narkose beobachteten (Szmuk et al., 2008; Migneault et al., 2004). Eine tiefe Sedierung beeinträchtigt das Funktionieren der präfrontalen Cortices, die in die strukturelle und inhaltliche Verarbeitung von Musik eingeschaltet sind (Heinke et al., 2004; Koelsch et al., 2006b, Heinke et Koelsch, 2005). Bei Bewusstseinsverlust sind Eigenschaften wie Frequenzunterscheidung bereits komplett aufgehoben. Daher ist es wahrscheinlich und verständlich, dass Musik unter Narkose keine messbaren Effekte zeigt.

Eine weitere Besonderheit der vorliegenden Arbeit ist, dass alle Patienten die gleiche vorausgewählte Instrumentalmusik hörten. Dadurch wurde verhindert, dass Gesang und Text vorhanden waren und es konnten Stücke mit relativ ähnlicher emotionaler Qualität (fröhlich) ausgewählt werden. Einige Patienten berichteten nach dem Experiment, dass sie selbst ausgewählte Musik bevorzugt hätten, auch wenn die dargebotene Musik als angenehm empfunden wurde. Cepeda et al. (2006) sehen allerdings in der unter Abschnitt 2.1.2 erläuterten Studie, eine geringere Schmerzreduktion durch selbst ausgewählte Musik. Für zukünftige Studien scheint schon wegen der besseren Vergleichbarkeit eine vorausgewählte Musik besser geeignet zu sein. Anwendungen von Musik im klinischen Alltag könnten jedoch durchaus unterschiedliche Musikprogramme (z.B. Jazz, Klassik, Volksmusik etc.) oder Patienten eigene Tonträger verwenden.

5.10 Kritik und Ausblick

In dieser Studie wurde als Kontrollstimulus Meeresrauschen verwendet. Damit wurde eine ausreichende akustische Abschirmung gegenüber Geräuschen im Operationssaal ohne zusätzlichen Stress (im Gegensatz zu Studien, die weißes Rauschen als Kontrollstimulus verwendeten) erreicht. Es liegen uns allerdings keine Studienergebnisse vor, inwiefern dieser oder andere Kontrollstimuli Stress mindernd wirken. Durch Stress reduzierende oder andere unbekannte Effekte könnten

Unterschiede zwischen den Gruppen vermindert oder verstärkt worden sein. Eine Vergleichsgruppe, die demselben Stressor (Anästhesie und Operation) in völliger Stille ausgesetzt wäre, würde zusätzliche Informationen bieten. Neu entwickelte Kopfhörer, die mit Gegenschwingungen zur Geräuschminimierung arbeiten, könnten dies in Zukunft ermöglichen. Eine Vergleichsgruppe ohne akustische Abschirmung, könnte Aufschluss über die zusätzliche Stresswirkung der OP-Geräusche bieten.

Die in diesem Experiment untersuchten Parameter erwiesen sich zum Teil als nicht optimal, um die Wirkung von Musik bei akutem Stress zu beobachten. Bei den Parametern Ig-A und Adrenalin, eingeschränkt auch bei Noradrenalin, könnte dafür die Halbwertszeit verantwortlich sein. Eine direkte messbare Beeinflussung des Immunsystems war in dieser Studie nicht nachzuvollziehen. Allerdings scheint die Ausschüttung des immunmodulierenden Hormons Cortisol durch Musik verändert zu werden. Gegebenenfalls sind bei künftigen Untersuchungen andere Immunparameter zum Beispiel die Zytokine IL-6 und TNF- α , die am Anfang der Entzündungskaskade stehen, zu bevorzugen..

Um statistisch noch aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten, wäre eine höhere Patientenzahl bei dieser Untersuchung sinnvoll gewesen. Dies war aufgrund der strengen Ein- und Ausschlusskriterien innerhalb dem uns zur Verfügung stehenden Zeitraum nicht möglich.

Eine auf diese Studie folgende Probandenstudie mit wesentlich größerer Fallzahl, die ebenfalls die Wirkung von Musik in einer akuten Stresssituation untersucht, konnte auf die Ergebnisse und Erfahrungen der vorliegenden Studie zurückgreifen und wird in Kürze veröffentlicht.

Um die Zusammenhänge zwischen Cortisol, ACTH und Propofol bzw. der Sedierungstiefe während einer Operation besser zu verstehen, besteht weiterhin Bedarf an methodisch hochwertigen Studien.

6 Zusammenfassung

Die Wirkung von Musik auf den Menschen wurde in unterschiedlichen Situationen untersucht und es konnte mehrfach gezeigt werden, dass Musik den subjektiv empfundenen Stress und Stresshormone positiv beeinflussen kann. Auch vor, während und nach medizinischen Eingriffen wurden Stress mindernde Effekte durch Musik beschrieben. Bei Operationen in Spinal- oder Lokalanästhesie berichten einige Autoren neben geringerem Stressniveau auch von einem niedrigeren Sedativbedarf. Die vorliegende doppelblinde und randomisierte Arbeit beschreibt unter standardisierten Bedingungen die Effekte von Musik auf sogenannte Stresshormone und den Sedativbedarf während einer in Spinalanästhesie durchgeführten Operation.

Insgesamt konnten 20 Patienten je Gruppe entsprechend des vorgegebenen Designs in diese Studie eingeschlossen werden. Alle Patienten erhielten in Spinalanästhesie eine elektive Hüftprothesenimplantation nach standardisiertem Ablauf und hörten circa zwei Stunden vor bis kurz nach der Operation Musik beziehungsweise Meeresrauschen als Kontrollstimulus. Neben ACTH, Adrenalin und Noradrenalin wurde vor allem Cortisol, das Stresshormon welches nicht nur in Bezug auf Musik bisher am meisten untersucht wurde, perioperativ bestimmt. Propofolverbrauch und Zielkonzentration konnten zusammen mit der damit verbundenen Sedierungstiefe kontinuierlich während der Operation erhoben werden.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Musik vor und während einer in Spinalanästhesie durchgeführten Operation den Cortisolspiegel reduziert. Vorhergehende klinische und nicht klinische Studien, die ebenfalls Stress mindernde Effekte durch Musik beschrieben, werden in ihren Ergebnissen bestätigt. Das verminderte Stressniveau in der Musikgruppe erklärt auch den signifikant geringeren Propofolverbrauch zur Erreichung einer bestimmten Sedierung. Die anderen erhobenen Parameter zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Um die beschriebenen Effekte auch der Musikapplikation zuschreiben zu können, wurden im Gegensatz zu vorhergehenden Studien folgende methodische Ansätze berücksichtigt: Die Studie wurde randomisiert, kontrolliert und doppelblind durchgeführt; es wurden ausschließlich Instrumentalstücke verwendet; Musik- und Kontrollgruppe wurde der Stimulus in gleicher Lautstärke dargeboten und die Patienten erhielten das gleiche standardisierte Anästhesie- und Operationsverfahren.

Die genauen Mechanismen die für die beobachteten Effekte verantwortlich zeichnen sind nach wie vor nicht geklärt, wobei drei Gründe unter Berücksichtigung aktueller Forschungsergebnisse allein oder im Zusammenspiel wahrscheinlich erscheinen. Erstens bewirkt Musik eine Hochregulierung der mesolimbischen dopaminergen Aktivität, welche bei Stressantwort und Schmerzwahrnehmung eine entscheidende Rolle spielt. Zweitens wird die Aktivität von Amygdala, Hypothalamus und von Nervenkerneln im Hirnstamm durch positive Musik gedämpft, wodurch Angst, subjektiv erfahrener Stress und auch Stresshormone vermindert werden. Drittens beansprucht die Verarbeitung von Musik kognitive Kapazität und lenkt damit von angstbesetzten Gedanken oder Situationen ab. Diese Effekte von Musik konnten vor allem bei Probandenstudien mittels fMRI erhoben werden.

Die vorliegende Studie legt nahe, dass auch im klinischen Setting unter extremen Stressbedingungen ähnliche Prozesse im Körper ablaufen. Deshalb kann Musik auch in der Klinik als wirksames Hilfsmittel zur Stressreduktion in bestimmten Situationen gesehen werden.

7 Literaturverzeichnis

- Adams HA, Hempelmann G. Die endokrine Streßreaktion in Anästhesie und Chirurgie - Ursprung und Bedeutung. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1991 Oct;26(6):294-305.
- Adams HA, Schmitz CS, Baltes-Götz B. [Endocrine stress reaction, hemodynamics and recovery in total intravenous and inhalation anesthesia. Propofol versus isoflurane]. *Anaesthesist.* 1994 Nov;43(11):730-7.
- Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet.* 1995 Jan 14;345(8942):99-103.
- Almerud S, Petersson K. Music therapy--a complementary treatment for mechanically ventilated intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs.* 2003 Feb;19(1):21-30.
- Alvis JM, Reves JG, Govier AV, Menkhaus PG, Henling CE, Spain JA, Bradley E. Computer-assisted continuous infusions of fentanyl during cardiac anesthesia: comparison with a manual method. *Anesthesiology.* 1985 Jul;63(1):41-9.
- Amaral DG, Ishizuka N, Claiborne B. Neurons, numbers and the hippocampal network. *Prog Brain Res.* 1990;83:1-11.
- Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, Hantler C, Jacobsohn E, Evers AS. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med.* 2008 Mar 13;358(11):1097-108.
- Ayoub CM, Rizk LB, Yaacoub CI, Gaal D, Kain ZN. Music and ambient operating room noise in patients undergoing spinal anesthesia. *Anesth Analg.* 2005;100(5):1316-9.
- Ball T, Rahm B, Eickhoff SB, Schulze-Bonhage A, Speck O, Mutschler I. Response properties of human amygdala subregions: evidence based on functional MRI combined with probabilistic anatomical maps. *PLoS One.* 2007 Mar 21;2(3):e307.
- Bartlett D, Kaufman D, Smeltekop R. The effects of music listening and perceived sensory experiences on the immune system as measured by interleukin-1 and cortisol. *J Music Ther.* 1993;30(4):194-209.
- Bauer M, Rensing H, Ziegenfuss T. Anästhesie und perioperative Immundefunktion. *Anaesthesist.* 1998 Jul;47(7):538-56.
- Berbel P, Moix J, Quintana S. [Music versus diazepam to reduce preoperative anxiety: a randomized controlled clinical trial]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2007 Jun-Jul;54(6):355-8.
- Berger H. Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1929;87: 527-570
- Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E, Dinarello CA. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science.* 1986 Aug 8;233(4764):652-4.

- Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuroendocrine circuits: integrative role of cytokines. *Front Neuroendocrinol.* 1992 Jan;13(1):61-94.
- Biondi M, Picardi A. Psychological stress and neuroendocrine function in humans: the last two decades of research. *Psychother Psychosom.* 1999;68(3):114-50.
- Birbaumer N, Schmidt RF. *Biologische Psychologie* (5 ed.). 2003; 64-84. Berlin, Heidelberg, New York. Springer.
- Bitterman H, Kinarty A, Lazarovich H, Lahat N. Acute release of cytokines is proportional to tissue injury induced by surgical trauma and shock in rats. *J Clin Immunol.* 1991 Jul;11(4):184-92.
- Blood AJ, Zatorre RJ, Bermudez P, Evans AC. Emotional responses to pleasant and unpleasant music correlate with activity in paralimbic brain regions. *Nat Neurosci.* 1999 Apr;2(4):382-7.
- Blood AJ, Zatorre RJ. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Sep 25;98(20):11818-23.
- Brand JM, Schmucker P, Breidthardt T, Kirchner H. Upregulation of IFN-gamma and soluble interleukin-2 receptor release and altered serum cortisol and prolactin concentration during general anesthesia. *J Interferon Cytokine Res.* 2001 Oct;21(10):793-6.
- Brownley KA, McMurray RG, Hackney AC. Effects of music on physiological and affective responses to graded treadmill exercise in trained and untrained runners. *Int J Psychophysiol.* 1995 Apr;19(3):193-201.
- Bruhn J. Vergleich verschiedener EEG-Parameter: Spektrale Eckfrequenz 95, approximale Entropie und Bispektral-Index. *Anästhesiol Intensivmed.* 2003; 44:17-21.
- Bruhn J. Entwicklung und klinische Anwendung des Bispektralindex (BIS). In: *Forum Moderne Inhalationsanästhesie (F.M.I)*, ed. DAK 2002 Nürnberg – „Narkosetiefe“ und metabolischer Flow – Stellenwert moderner Techniken der Narkosesteuerung. Erlangen: Baxter Deutschland GmbH, 2002:17-22
- Burns J, Labbé E, Williams K, McCall J. Perceived and physiological indicators of relaxation: as different as Mozart and Alice in chains. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 1999 Sep;24(3):197-202.
- Caine J. The effects of music on the selected stress behaviors, weight, caloric and formula intake, and length of hospital stay of premature and low birth weight neonates in a newborn intensive care unit. *J Music Ther.* 1991;28(4):180-92.
- Cannon WB. Stresses and strains of homeostasis. *Am J Med Sci.* 1935,189(1):1-14.
- Cepeda MS, Carr DB, Lau J, Alvarez H. Music for pain relief. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD004843.

- Charnetski CJ, Brennan FX Jr, Harrison JF. Effect of music and auditory stimuli on secretory immunoglobulin A (IgA). *Percept Mot Skills*. 1998;87:1163-70.
- Chernik D, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver J, Davidson A, Schwam E, Siegel J. Validity and reliability of the observer's assessment of alertness/sedation scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10:244–51.
- Chlan LL, Engeland WC, Anthony A, Guttormson J. Influence of music on the stress response in patients receiving mechanical ventilatory support: a pilot study. *Am J Crit Care*. 2007 Mar;16(2):141-5.
- Chlan L. Effectiveness of a music therapy intervention on relaxation and anxiety for patients receiving ventilatory assistance. *Heart Lung*. 1998 May-Jun;27(3):169-76.
- Chlan LL. Psychophysiologic responses of mechanically ventilated patients to music: a pilot study. *Am J Crit Care*. 1995 May;4(3):233-8.
- Chrousos GP. Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Ann N Y Acad Sci*. 1998 Jun 30;851:311-35.
- Cohen S, Miller GE, Rabin BS. Psychological stress and antibody response to immunization: a critical review of the human literature. *Psychosom Med*. 2001 Jan-Feb;63(1):7-18.
- Colt HG, Powers A, Shanks TG. Effect of music on state anxiety scores in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. *Chest*. 1999 Sep;116(3):819-24.
- Conrad C, Niess H, Jauch KW, Bruns CJ, Hartl W, Welker L. Overture for growth hormone: requiem for interleukin-6? *Crit Care Med*. 2007 Dec;35(12):2709-13.
- Cooke M, Chaboyer W, Schluter P, Hiratos M. The effect of music on preoperative anxiety in day surgery. *J Adv Nurs*. 2005 Oct;52(1):47-55.
- Crozier TA, Müller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D. Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 1994 Mar;72(3):280-5.
- Cruise CJ, Chung F, Yogendran S, Little D. Music increases satisfaction in elderly outpatients undergoing cataract surgery. *Can J Anaesth*. 1997 Jan;44(1):43-8.
- Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000 Jul;85(1):109-17.
- Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock. *J Endocrinol*. 2009 Jan;200(1):3-22.
- Dhabhar FS, Miller AH, McEwen BS, Spencer RL. Stress-induced changes in blood leukocyte distribution. Role of adrenal steroid hormones. *J Immunol*. 1996 Aug 15;157(4):1638-44.
- Dodd J, Role LW. The autonomic nervous system. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (Eds.). *Principles of Neural Science*. Vol. 3. 1991; 761-775. Norwalk CT. Appleton & Lange.
- Dubois JM, Bartter T, Pratter MR. Music improves patient comfort level during outpatient bronchoscopy. *Chest*. 1995 Jul;108(1):129-30.

- Eldar E, Ganor O, Admon R, Bleich A, Hendler T. Feeling the real world: limbic response to music depends on related content. *Cereb Cortex*. 2007 Dec;17(12):2828-40.
- Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 1999 Nov;10(9):359-368.
- Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev*. 2000 Dec;52(4):595-638.
- Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress system--organization, physiology and immunoregulation. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13(5-6):257-67.
- Escher J, Höhmann U, Anthenien L, Dayer E, Bosshard C, Gaillard RC. Music during gastroscopy. *Schweiz Med Wochenschr*. 1993 Jul 3;123(26):1354-8.
- Evans D. The effectiveness of music as an intervention for hospital patients: a systematic review. *J Adv Nurs*. 2002 Jan;37(1):8-18.
- Evers S, Suhr B. Changes of the neurotransmitter serotonin but not of hormones during short time music perception. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;250(3):144-7.
- Farr RE. General technique adjuncts of special aid when using local anesthesia, *Practical Local Anesthesia and Its Surgical Technique*. 1929. Philadelphia. Lea and Febiger.
- Fukui H, Yamashita M. The effects of music and visual stress on testosterone and cortisol in men and women. *Neuro Endocrinol Lett*. 2003 Jun-Aug;24(3-4):173-80.
- Galaal KA, Deane K, Sangal S, Lopes AD. Interventions for reducing anxiety in women undergoing colposcopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD006013.
- Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology*. 1997 Oct;87(4):808-15.
- Ganidagli S, Cengiz M, Yanik M, Becerik C, Unal B. The effect of music on preoperative sedation and the bispectral index. *Anesth Analg*. 2005;101(1):103-6.
- Gardner WJ, Licklider JC, Weisz AZ. Suppression of pain by sound. *Science*. 1960;132:32-3.
- Gerra G, Zaimovic A, Franchini D, Palladino M, Giucastro G, Reali N, Maestri D, Caccavari R, Delsignore R, Brambilla F. Neuroendocrine responses of healthy volunteers to 'techno-music': relationships with personality traits and emotional state. *Int J Psychophysiol*. 1998 Jan;28(1):99-111.
- Gerra G, Zaimovic A, Mascetti GG, Gardini S, Zambelli U, Timpano M, Raggi MA, Brambilla F. Neuroendocrine responses to experimentally-induced psychological stress in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2001 Jan;26(1):91-107.

- Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG: Effects on electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med* 1937;60:154-166.
- Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, McMurray TJ. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth Analg.* 1997 Dec;85(6):1394-8.
- Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 1997;86:836-47.
- Gold C, Wigram T, Elefant C. Music therapy for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD004381.
- Guignard B, Coste C, Menigaux C, Chauvin M. Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:308-14.
- Harikumar R, Raj M, Paul A, Harish K, Kumar SK, Sandesh K, Asharaf S, Thomas V. Listening to music decreases need for sedative medication during colonoscopy: a randomized, controlled trial. *Indian J Gastroenterol.* 2006 Jan-Feb;25(1):3-5.
- Heinke W, Kenntner R, Gunter TC, Sammler D, Olthoff D, & Koelsch S. Sequential effects of increasing propo-fol sedation on frontal and temporal cortices as indexed by auditory event-related potentials. *Anesthesiology.* 2004;100(3):617-625.
- Heinke W, Koelsch S. The effects of anesthetics on brain activity and cognitive function. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2005;18(6):625-631.
- Heiser RM, Chiles K, Fudge M, Gray SE. The use of music during the immediate postoperative recovery period. *AORN J.* 1997 Apr;65(4):777-8, 781-5.
- Heitz L, Symreng T, Scamman FL. Effect of music therapy in the postanesthesia care unit: a nursing intervention. *J Post Anesth Nurs.* 1992 Feb;7(1):22-31.
- Henry JP, Stephens PM. *Stress, health and social environment.* 1977. New York, Berlin, Heidelberg. Springer.
- Herman JP, Cullinan WE. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci.* 1997 Feb;20(2):78-84.
- Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005 Dec;29(8):1201-13.
- Høgevoid HE, Lyberg T, Kähler H, Haug E, Reikerås O. Changes in plasma IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine.* 2000 Jul;12(7):1156-9.
- Hucklebridge F, Lambert S, Clow A, Warburton DM, Evans PD, Sherwood N. Modulation of secretory immunoglobulin A in saliva; response to manipulation of mood. *Biol Psychol.* 2000 May;53(1):25-35.

- Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, Howell S, Gan TJ, Sigl J, Ginsberg B, Glass PS:
The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index. *Anesth Analg.* 1998;87:949-55.
- Iwaki T, Hayashi M, Hori T. Changes in alpha band EEG activity in the frontal area after stimulation with music of different affective content. *Percept Mot Skills.* 1997 Apr;84(2):515-26.
- Jackson K. Psychological preparation as a method of reducing the emotional trauma of Anaesthesia in children. *Anaesth Analz Curr Res.* 1970;49(6):872-6.
- Jameson P, Desborough JP, Bryant AE, Hall GM. The effect of cortisol suppression on interleukin-6 and white blood cell responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997 Feb;41(2):304-8.
- Janata P. The neural architecture of music-evoked autobiographical memories. *Cereb Cortex.* 2009 Nov;19(11):2579-94.
- Jääskeläinen SK, Rinne JO, Forssell H, Tenovuo O, Kaasinen V, Sonninen P, Bergman J. Role of the dopaminergic system in chronic pain -- a fluorodopa-PET study. *Pain.* 2001 Feb 15;90(3):257-60.
- Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic Bispectrum monitoring. *Anesthesiology.* 2000; 93:1336-44.
- Kain ZN, Wang SM, Mayes LC, Krivutza DM, Teague BA. Sensory stimuli and anxiety in children undergoing surgery: a randomized, controlled trial. *Anesth Analg.* 2001 Apr;92(4):897-903.
- Kain ZN, Caldwell-Andrews AA; Krivutza DM, Weinberg ME, Gaal D, Wang S-M, Mayes LC. Interactive music therapy as a treatment for preoperative anxiety in children. A randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2004;98:1260-6.
- Kane E. The phonograph in the operating room. *JAMA.* 1914;62:1829–1830.
- Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology.* 1998; 88:642-50.
- Kay B, Rolly G. I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1977; 28(4):303-316.
- Keats AS. The ASA Classification of Physical Status – A Recapitulation. *Anesthesiology.* 1978;49:233-236.
- Kearse LA, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology.* 1998;88:25-34.
- Keenan DM, Veldhuis JD. Cortisol feedback state governs adrenocorticotropin secretoryburst shape, frequency, and mass in a dual-waveform construct: time of

- day-dependent regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;285(5):R950-61.
- Kenyon CJ, McNeil LM, Fraser R. Comparison of the effects of etomidate, thiopentone and propofol on cortisol synthesis. *Br J Anaesth.* 1985 May;57(5):509-11.
- Kerssens C, Klein J, van der Woerd A, Bonke B. Auditory information processing during adequate propofol anesthesia monitored by electroencephalogram bispectral index. *Anesth Analg.* 2001;92:1210-4.
- Khalifa S, Bella SD, Roy M, Peretz I, Lupien SJ. Effects of relaxing music on salivary cortisol level after psychological stress. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Nov;999:374-6.
- Klassen JA, Liang Y, Tjosvold L, Klassen TP, Hartling L. Music for pain and anxiety in children undergoing medical procedures: a systematic review of randomized controlled trials. *Ambul Pediatr.* 2008 Mar-Apr;8(2):117-28.
- Klinke R (1996). Hören und Sprechen: Kommunikation des Menschen. In: Klinke, R., Silbernagl, S. (Hrsg.): *Lehrbuch der Physiologie.* Stuttgart, New York. Thieme.
- Knight WE, Rickard NS. Relaxing music prevents stress-induced increases in subjective anxiety, systolic blood pressure, and heart rate in healthy males and females. *J Music Ther.* 2001;38(4):254-72.
- Koch ME, Kain ZN, Ayoub C, Rosenbaum SH. The sedative and analgesic sparing effect of music. *Anesthesiology.* 1998;89(2):300-6.
- Koelsch S, Siebel WA. Towards a neural basis of music perception. *Trends Cogn Sci.* 2005 Dec;9(12):578-84.
- Koelsch S, Fritz T, V Cramon DY, Müller K, Friederici AD. Investigating emotion with music: an fMRI study. *Hum Brain Mapp.* 2006a Mar;27(3):239-50.
- Koelsch S, Heinke W, Sammler D, Olthoff D. Auditory processing during deep propofol sedation and recovery from unconsciousness. *Clin Neurophysiol.* 2006b Aug;117(8):1746-59.
- Koelsch S, Fritz T, Schlaug G. Amygdala activity can be modulated by unexpected chord functions during music listening. *Neuroreport.* 2008 Dec 3;19(18):1815-9.
- Koelsch S. Towards a neural basis of music-evoked emotions. *Trends Cogn Sci.* 2010a Mar;14(3):131-7.
- Koelsch S, Offermanns K, Franzke P. Music in the Treatment of Affective Disorders: An Exploratory Investigation of a New Method for Music-Therapeutic Research. *Music Perception.* 2010b Apr;27(4):307-316.
- Kussman BD, Gruber EM, Zurakowski D, Hansen DD, Sullivan LJ, Laussen PC. Bispectral index monitoring during infant cardiac surgery: relationship of BIS to the stress response and plasma fentanyl levels. *Paediatr Anaesth.* 2001

- Nov;11(6):663-9.
- Kuhn D. The effects of active and passive participation in musical activity on the immune system as measured by salivary immunoglobulin A (SIgA). *J Music Ther.* 2002 Spring;39(1):30-9.
- Lambert A, Mitchell R, Robertson WR. Effect of propofol, thiopentone and etomidate on adrenal steroidogenesis in vitro. *Br J Anaesth.* 1985 May;57(5):505-8.
- Lane RD, Reiman EM, Bradley MM, Lang PJ, Ahern GL, Davidson RJ, Schwartz GE. Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia.* 1997 Nov;35(11):1437-44.
- Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD. Das State-Trait-Angstinventar (Testmappe mit Handanweisung, Fragebogen STAI-G Form X 1 und Fragebogen STAI-G Form X 2). 1981. Weinheim. Beltz.
- Lazarus RS. Coping theory and research: past, present, and future. *Psychosom Med.* 1993 May-Jun;55(3):234-47.
- Leardi S, Pietroletti R, Angeloni G, Necozone S, Ranalletta G, Del Gusto B. Randomized clinical trial examining the effect of music therapy in stress response to day surgery. *Br J Surg.* 2007;94(8):943-7.
- Ledowski T, Bein B, Hanss R, Paris A, Fudickar W, Scholz J, Tonner PH. Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. *Anesth Analg.* 2005 Dec;101(6):1700-5.
- LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci.* 2000;23:155-84.
- Lepage C, Drolet P, Girard M, Grenier Y, DeGagné R. Music decreases sedative requirements during spinal anesthesia. *Anesth Analg.* 2001;93(4):912-6.
- Leserman J, Li Z, Hu YJ, Drossman DA. How multiple types of stressors impact on health. *Psychosom Med.* 1998 Mar-Apr;60(2):175-81.
- Leslie K, Sessler DI, Schroeder M, Walters K. Propofol blood concentration and the bispectral index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth Analg.* 1995;81:1269-74.
- Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalographic bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology.* 1996;84:64-9.
- Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg.* 1997;84:185-97.
- Lopez JL, Akil H, Watson SJ. Neural Circuits Mediating Stress. *Society of Biological Psychiatry.* 1999; 46:1461-1471.
- Lovallo WR, Sollers JJ. Autonomic nervous system. In: Fink G. (Hrsg.), *Encyclopedia of Stress.* Vol. 1. 2000; 275-284. San Diego. Academic Press.

- Lubke GH, Kerssens C, Phaf H, Sebel PS. Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state in trauma patients. *Anesthesiology*. 1999;90:670-80.
- Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. *Pharmakologie und Toxikologie*. 2006. Seite 382. Stuttgart, New York. Thieme.
- Marana E, Colicci S, Meo F, Marana R, Proietti R. Neuroendocrine stress response in gynecological laparoscopy: TIVA with propofol versus sevoflurane anesthesia. *J Clin Anesth*. 2010 Jun;22(4):250-5.
- Marshall GD Jr, Agarwal SK, Lloyd C, Cohen L, Henninger EM, Morris GJ. Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. *Brain Behav Immun*. 1998 Dec;12(4):297-307.
- Mason JW. A review of psychoendocrine research on the sympathetic-adrenal medullary system. *Psychosom Med*. 1968 Sep-Oct;30(5):Suppl:631-53.
- Mason JW. A historical view of the stress field. *J Human Stress*. 1975 Jun;1(2):22-36.
- McClelland DC, Floor E, Davidson RJ, Saron C. Stressed power motivation, sympathetic activation, immune function, and illness. *J Human Stress*. 1980;6(2):11-9.
- McCraty R, Atkinson M, Rein G. Music enhances the effect of positive emotional states on salivary IgA. *Stress med*. 1996;12(3):167-175.
- McKinney CH, Tims FC, Kumar AM, Kumar M. The effect of selected classical music and spontaneous imagery on plasma beta-endorphin. *J Behav Med*. 1997 Feb;20(1):85-99.
- Menon V, Levitin DJ. The rewards of music listening: response and physiological connectivity of the mesolimbic system. *Neuroimage*. 2005 Oct;28(1):175-84.
- Mentz P. Die Wirkung akustischer Sinnesreize auf Puls und Atmung. In: Wundt W. *Philosophische Studien Band 11*. 1895.
- Migneault B, Girard F, Albert C, Chouinard P, Boudreault D, Provencher D, Todorov A, Ruel M, Girard DC. The effect of music on the neurohormonal stress response to surgery under general anesthesia. *Anesth Analg*. 2004;98(2):527-32.
- Miluk-Kolasa B, Obminski Z, Stupnicki R, Golec L. Effects of music treatment on salivary cortisol in patients exposed to pre-surgical stress. *Exp Clin Endocrinol*. 1994;102(2):118-20.
- Mitterschiffthaler MT, Fu CH, Dalton JA, Andrew CM, Williams SC. A functional MRI study of happy and sad affective states induced by classical music. *Hum Brain Mapp*. 2007 Nov;28(11):1150-62.
- Möckel M, Röcker L, Störk T, Vollert J, Danne O, Eichstädt H, Müller R, Hochrein H. Immediate physiological responses of healthy volunteers to different types of music: cardiovascular, hormonal and mental changes. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1994;68(6):451-9.

- Morgane JP, Panksepp J. Physiology of the hypothalamus. In: JP Morgane, J Panksepp. Handbook of the hypothalamus. 1980; 680-681. Dekker: Univ. of Michigan.
- Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. Immunol Today. 1996 Mar;17(3):138-46.
- Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. Lancet. 2004 May 29;363(9423):1757-63.
- Nicholson G, Burrin JM, Hall GM. Peri-operative steroid supplementation. Anaesthesia. 1998 Nov;53(11):1091-104.
- Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C, van Huijzen C. The Human Central Nervous System (4th ed.). 2007. Berlin. Springer.
- Nilsson U, Rawal N, Uneståhl LE, Zetterberg C, Unosson M. Improved recovery after music and therapeutic suggestions during general anaesthesia: a double-blind randomised controlled trial. Acta Anaesthesiol Scand. 2001 Aug;45(7):812-7.
- Nilsson U, Unosson M, Rawal N. Stress reduction and analgesia in patients exposed to calming music postoperatively: a randomized controlled trial. Eur J Anaesthesiol. 2005 Feb;22(2):96-102.
- Nilsson U. The effect of music intervention in stress response to cardiac surgery in a randomized clinical trial. Heart Lung. 2009 May-Jun;38(3):201-7.
- Palakanis KC, DeNobile JW, Sweeney WB, Blankenship CL. Effect of music therapy on state anxiety in patients undergoing flexible sigmoidoscopy. Dis Colon Rectum. 1994 May;37(5):478-81.
- Pani L, Porcella A, Gessa GL. The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. Mol Psychiatry. 2000;5(1):14-21.
- Phillips AC, Carroll D, Evans P, Bosch JA, Clow A, Hucklebridge F, Der G. Stressful life events are associated with low secretion rates of immunoglobulin A in saliva in the middle aged and elderly. Brain Behav Immun. 2006 Mar;20(2):191-7.
- Pirttikangas CO, Salo M, Mansikka M, Grönroos J, Pulkki K, Peltola O. The influence of anaesthetic technique upon the immune response to hysterectomy. A comparison of propofol infusion and isoflurane. Anaesthesia. 1995 Dec;50(12):1056-61.
- Pirttikangas CO, Salo M, Peltola O. Propofol infusion anaesthesia and the immune response in elderly patients undergoing ophthalmic surgery. Anaesthesia. 1996 Apr;51(4):318-23.
- Pollard TM. Adrenaline. In: Fink G (Hrsg.), Encyclopedia of Stress. Vol. 1. 2000, pp. 52-58. San Diego. Academic Pres.
- Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. Anesthesiology. 1998; 89:980-1002.

- Rudin D, Kiss A, Wetz RV, Sottile VM. Music in the endoscopy suite: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Endoscopy*. 2007 Jun;39(6):507-10.
- Sakai T, O'Flaherty D, Giesecke AH, Kudo A, Hirota K, Matsuki A. Effects of total intravenous anesthesia with propofol on immuno-endocrine changes during surgical stress. *J Anesth*. 1995; 9(3):214-219.
- Salisbury CW. On Music as Medicine. *Music Supervisors' Journal*. 1929;16(1):27-55.
- Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992 Apr;36(3):201-20.
- Sander K, Scheich H. Auditory perception of laughing and crying activates human amygdala regardless of attentional state. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2001 Oct;12(2):181-98.
- Sapolsky RM. Stress hormones: good and bad. *Neurobiol Dis*. 2000 Oct;7(5):540-2.
- Schneider N, Schedlowski M, Schürmeyer TH, Becker H. Stress reduction through music in patients undergoing cerebral angiography. *Neuroradiology*. 2001 Jun;43(6):472-6.
- Schraag S, Kreuer S, Bruhn J, Frenkel C, Albrecht S. [Target-controlled infusion (TCI) - a concept with a future?: state-of-the-art, treatment recommendations and a look into the future]. *Anaesthesist*. 2008 Mar;57(3):223-30.
- Schwilden H. A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981;20(5):379-86.
- Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*. 1989 Aug;71(2):260-77.
- Seegerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*. 2004 Jul;130(4):601-30.
- Seyle H. Stress and psychiatry. *Am J Psychiatry*. 1956 Nov;113(5):423-7.
- Shimaoka M, Hosotsubo K, Sugimoto M, Sakaue G, Taenaka N, Yoshiya I, Kiyono H. The influence of surgical stress on T cells: enhancement of early phase lymphocyte activation. *Anesth Analg*. 1998 Dec;87(6):1431-5.
- Smith CA, Collins CT, Cyna AM, Crowther CA. Complementary and alternative therapies for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD003521.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. State-Trait Anxiety Inventory, Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. 1970. Palo Alto, CA. Consulting Psychologist Press
- Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology*. 1997 Oct;87(4):842-8.
- Steelman VM. Intraoperative music therapy. Effects on anxiety, blood pressure. *AORN J*. 1990 Nov;52(5):1026-34.

- Struys M, Versichelen L, Byttebier G, Mortier E, Moerman A, Rolly G. Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. *Anaesthesia*. 1998 Jan;53(1):4-12.
- Szmuk P, Aroyo N, Ezri T, Muzikant G, Weisenberg M, Sessler DI. Listening to music during anesthesia does not reduce the sevoflurane concentration needed to maintain a constant bispectral index. *Anesth Analg*. 2008 Jul;107(1):77-80.
- Thalheimer W, Cook S. How to calculate effect sizes from published research articles: A simplified methodology. 2002. Download am 20.02.2010 von http://work-learning.com/effect_sizes.htm
- Tillmann B, Koelsch S, Escoffier N, Bigand E, Lalitte P, Friederici AD, von Cramon DY. Cognitive priming in sung and instrumental music: activation of inferior frontal cortex. *Neuroimage*. 2006 Jul 15;31(4):1771-82.
- Trapani G, Altomare C, Liso G, Sanna E, Biggio G. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. *Curr Med Chem*. 2000 Feb;7(2):249-71.
- Updike PA, Charles DM. Music Rx: physiological and emotional responses to taped music programs of preoperative patients awaiting plastic surgery. *Ann Plast Surg*. 1987 Jul;19(1):29-33.
- Uchida H, Kishikawa K, Collins JG. Effect of propofol on spinal dorsal horn neurons. Comparison with lack of ketamine effects. *Anesthesiology*. 1995 Dec;83(6):1312-22.
- VanderArk SD, Ely D. Biochemical and galvanic skin responses to music stimuli by college students in biology and music. *Percept Mot Skills*. 1992 Jun;74(3 Pt 2):1079-90.
- VanderArk SD, Ely D. Cortisol, biochemical, and galvanic skin responses to music stimuli of different preference values by college students in biology and music. *Percept Mot Skills*. 1993 Aug;77(1):227-34.
- Vanderark SD, Ely D. University biology and music majors' emotional ratings of musical stimuli and their physiological correlates of heart rate, finger temperature, and blood pressure. *Percept Mot Skills*. 1994 Dec;79(3 Pt 1):1391-7.
- Van Hemelrijck J, Weekers F, Van Aken H, Bouillon R, Heyns W. Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. *Anesth Analg*. 1995 Mar;80(3):573-6.
- Veldhuis JD, Iranmanesh A, Johnson ML, Lizarralde G. Amplitude, but not frequency, modulation of adrenocorticotropin secretory bursts gives rise to the nyctohemeral rhythm of the corticotropic axis in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71:452-63.
- Walther-Larsen S, Diemar V, Valentin N. Music during Regional Anesthesia: A Reduced Need of Sedatives. *Regional Anesthesia*. 1988;13:69-71.

- Wang SM, Kulkarni L, Dolev J, Kain ZN. Music and preoperative anxiety: a randomized, controlled study. *Anesth Analg*. 2002 Jun;94(6):1489-94.
- Whipple J. Music in intervention for children and adolescents with autism: a meta-analysis. *J Music Ther*. 2004;41:90-106.
- White M, Kenny GN. Intravenous propofol anaesthesia using a computerised infusion system. *Anaesthesia*. 1990 Mar;45(3):204-9.
- White JM. Effects of relaxing music on cardiac autonomic balance and anxiety after acute myocardial infarction. *Am J Crit Care*. 1999 Jul;8(4):220-30.
- Wilhelm W, Kreuer S. Das interpretierte EEG als Überwachungsverfahren in der Anästhesiologie. *Anästhesiologie Intensivmed*. 2003;44: 8-15.
- Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annala P, Korttila K. EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999; 43:545-9.
- Zhang XW, Fan Y, Manyande A, Tian YK, Yin P. Effects of music on target-controlled infusion of propofol requirements during combined spinal-epidural anaesthesia. *Anaesthesia*. 2005 Oct;60(10):990-4.

8 Anhang

8.1 STAI-Fragebogen

Fragebogen zur Selbstbeschreibung		STAI-G Form X 1			
Name _____	Mädchenname _____				
Vorname _____	Geburtsdatum _____	Alter _____	Jahre		
Beruf _____	Geschlecht		m/w		
Datum _____	Institution _____				
Uhrzeit _____					
<p>Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich jetzt, d. h. in diesem Moment, fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an.</p> <p>Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren augenblicklichen Gefühlszustand am besten beschreibt.</p>		ÜBERHAUPT NICHT	EIN WENIG	ZIEMLICH	SEHR
1. Ich bin ruhig	1	2	3	4	
2. Ich fühle mich geborgen	1	2	3	4	
3. Ich fühle mich angespannt	1	2	3	4	
4. Ich bin bekümmert	1	2	3	4	
5. Ich bin gelöst	1	2	3	4	
6. Ich bin aufgeregt	1	2	3	4	
7. Ich bin besorgt, daß etwas schiefgehen könnte	1	2	3	4	
8. Ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4	
9. Ich bin beunruhigt	1	2	3	4	
10. Ich fühle mich wohl	1	2	3	4	
11. Ich fühle mich selbstsicher	1	2	3	4	
12. Ich bin nervös	1	2	3	4	
13. Ich bin zappelig	1	2	3	4	
14. Ich bin verkrampft	1	2	3	4	
15. Ich bin entspannt	1	2	3	4	
16. Ich bin zufrieden	1	2	3	4	
17. Ich bin besorgt	1	2	3	4	
18. Ich bin überreizt	1	2	3	4	
19. Ich bin froh	1	2	3	4	
20. Ich bin vergnügt	1	2	3	4	

Fragebogen zur Selbstbeschreibung**STAI-G Form X 2**

Name _____ Mädchenname _____
 Vorname _____ Geburtsdatum _____ Alter _____ Jahre
 Beruf _____ Geschlecht m/w
 Datum _____ Institution _____
 Uhrzeit _____

Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich im allgemeinen fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die am besten beschreibt, wie Sie sich im allgemeinen fühlen.				
	FAST NIE	MANCHMAL	OFT	FAST IMMER
21. Ich bin vergnügt	1	2	3	4
22. Ich werde schnell müde	1	2	3	4
23. Mir ist zum Weinen zumute	1	2	3	4
24. Ich glaube, mir geht es schlechter als anderen Leuten	1	2	3	4
25. Ich verpasse günstige Gelegenheiten, weil ich mich nicht schnell genug entscheiden kann	1	2	3	4
26. Ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4
27. Ich bin ruhig und gelassen	1	2	3	4
28. Ich glaube, daß mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen	1	2	3	4
29. Ich mache mir zuviel Gedanken über unwichtige Dinge	1	2	3	4
30. Ich bin glücklich	1	2	3	4
31. Ich neige dazu, alles schwer zu nehmen	1	2	3	4
32. Mir fehlt es an Selbstvertrauen	1	2	3	4
33. Ich fühle mich geborgen	1	2	3	4
34. Ich mache mir Sorgen über mögliches Mißgeschick	1	2	3	4
35. Ich fühle mich niedergeschlagen	1	2	3	4
36. Ich bin zufrieden	1	2	3	4
37. Unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich	1	2	3	4
38. Enttäuschungen nehme ich so schwer, daß ich sie nicht vergessen kann	1	2	3	4
39. Ich bin ausgeglichen	1	2	3	4
40. Ich werde nervös und unruhig, wenn ich an meine derzeitigen Angelegenheiten denke	1	2	3	4

8.2 Erklärung über die Eigenständigkeit der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit Verwendung fand oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....
Datum

.....
Unterschrift

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Julian Oliver Fürmetz

Adresse: Pestalozzistr. 28, 80469 München

Geburtstag: 19.12.1978 in Rettenbach

Familienstand: verheiratet, ein Kind

Ärztliche Tätigkeit

08/2008 - 02/2010 Assistenzarzt für Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Leipzig

09/2010 - 11/2010 Assistenzarzt für Orthopädie, Wolfartklinik Gräfelfing

seit 12/2010 Assistenzarzt für Unfallchirurgie, Klinikum Schwabing München

Studium

05/2008 Approbation und zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

09/2007 - 07/2008 Praktisches Jahr

10/2003 - 05/2008 Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig

08/2003 Physikum

10/2001 - 09/2003 Studium der Humanmedizin an der Universität Magdeburg

Krankenpflegepraktikum und Auslandsaufenthalt

2000 - 2001 Chirurgisches Praktikum am Zomba-Central-Hospital
(Malawi/Afrika), Reisen von Ost- bis Südafrika

Zivildienst

09/1999 - 07/2000 Pater-Rupert-Mayer-Zentrum Regensburg

Schulbildung

1999 Abitur

1994-1999 von Müller-Gymnasium, Regensburg

1990-1994 Robert-Schuman-Gymnasium, Cham

1986-1990 Grundschule in Cham

Wissenschaftlicher Werdegang

Koelsch S, Fuermetz J, Sack U, Bauer K, Hohenadel M, Wiegel M,

Kaisers U, Heinke W. Effects of music listening on cortisol levels and propofol consumption during spinal anesthesia. *Frontiers in Auditory Cognitive Neuroscience*. 2011; April

Travel-Grant der Surgical Infection Society Europe und Vortrag beim 8. Weltkongress Trauma, Shock, Inflammation and Sepsis - TSIS 2010

Fuermetz J, Vollrath F, Böhme J, Klima S, Josten C. Does antibiotic-loaded bone cement lead to bacterial resistance? *Infection* 2009; 37 (Suppl. III): 51

Fürmetz J, Josten C. Lokale Antibiotikaapplikation. *OP-Journal* 2009; 25: 1-5

Fürmetz J, Böhme J, Vollrath F, Klima S, Josten C. Resistenzentwicklung bei Antibiotika-beladenen PMMA-Spacern? Vortrag beim Deutschen Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie 2009

Fürmetz J, Behrendt W, Siekmann H, Böhme J, Josten C. Der Segmenttransport zur Defektrekonstruktion nach Tibiafrakturen. Vortrag beim Deutschen Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie 2010

München den 20.01.2011

Julian Oliver Fürmetz

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen danken, die mich während der Entstehung dieser Dissertation unterstützt haben.

Ich danke ganz besonders meinen Betreuern PD Dr. med. Wolfgang Heinke und Prof. Dr. Stefan Kölsch für die hoch interessante Aufgabenstellung und die hervorragende Unterstützung während der gesamten Zeit.

Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Udo Kaisers danken, der mir die Durchführung dieser Studie an seiner Klinik ermöglichte.

Ein besonderer Dank geht an Sebastian Jentschke und Maximilian Hohenadel, die mir bei der Datenerhebung und Auswertung unterstützend zur Seite standen, und auch an alle anderen Mitglieder der ehemaligen Musikgruppe des Max-Planck-Instituts.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Sack und Frau Katrin Bauer für die Beratung in immunologischen Fragen und die Unterstützung bei der Durchführung der Messungen.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Frau Anne für die ständige Motivation und Rückendeckung während intensiver Arbeitsphasen.