

Einfluss der Stimme der Mutter auf Sedierungsbedarf und Stressfaktoren bei kinder-kardiologischen Untersuchungen im Herzkatheter

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Emma Vorhofer

aus Innsbruck/Österreich

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Ehrenfried Schindler
2. Gutachterin: Prof. Dr. med. Alexandra Klotz

Tag der Mündlichen Prüfung: 27.08.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operativer Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Mark Coburn

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	5
1.	Einleitung	6
1.1	Präoperative Risikoevaluation	6
1.2	Intubationsnarkose und Sedierung	7
1.3	Perioperativer Stress und Ängstlichkeit in der Pädiatrie	8
1.4	Fragestellung der vorliegenden Arbeit	10
1.4.1	Primäre Endpunkte	10
1.4.2	Sekundäre Endpunkte	10
2.	Material und Methoden	12
2.1	Studiendesign	12
2.2	Patientenprofil und Patientendaten	12
2.3	Datenerhebung	13
2.4	Studienablauf	15
2.4.1	Vortrag des Eingriffs	15
2.4.2	Tag des Eingriffs	15
2.4.3	Ablauf der Sedierung	17
2.5	Parameter Cortisol und Alpha-Amylase	17
2.5.1	Cortisol	18
2.5.2	Alpha-Amylase	18
2.5.3	Analyse der Speichelproben	19
2.6	Messinstrumente und Skalen	19
2.6.1	Modifizierte Yale Preoperative Anxiety Skala (mYPAS)	20
2.6.2	Pediatric Anaesthesia Emergence Delirium-Skala (PAED)	20
2.6.3	Kindliche Unbehagens- und Schmerzskala nach Büttner (KUSS)	21
2.6.4	Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE)	22
2.6.5	Narcotrend-Monitor	23
2.7	Statistische Methodik	23
3.	Ergebnisse	25
3.1	Patientenanzahl und demoskopische Daten	25
3.2	Präoperative Ängstlichkeit	27

3.3	Narkosetiefe	28
3.4	Intraoperative Stressmessung im Speichel	28
3.4.1	Cortisolspiegel	29
3.4.2	Alpha-Amylase-Spiegel	30
3.4.3	Mütterlicher Cortisolspiegel	31
3.5	Intraoperativer Stress und Schmerzen	32
3.6	Intraoperative hämodynamische Parameter	32
3.6.1	Herzfrequenz	33
3.6.2	Blutdruck	33
3.7	Postoperative Schmerzen	35
3.8	Postoperatives Emergence Delir	35
4.	Diskussion	37
4.1	Präoperative Ängstlichkeit	37
4.2	Sedierungstiefe anhand von Narcotrend-Daten	38
4.3	Intraoperative Messung von Cortisol und Alpha-Amylase im Speichel	38
4.3.1	Cortisol	38
4.3.2	Alpha-Amylase	40
4.3.3	Mütterlicher Cortisolspiegel	41
4.4	Intraoperative Schmerzen	42
4.5	Hämodynamische Parameter	43
4.6	Postoperative Schmerzen	43
4.7	Postoperatives Emergence Delir	44
4.8	Limitationen	45
4.9	Ausblick	46
5.	Zusammenfassung	48
6.	Abbildungsverzeichnis	49
7.	Tabellenverzeichnis	50
8.	Literaturverzeichnis	51
9.	Danksagung	58

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
ED	Emergence Delir
HKU	Herzkatheteruntersuchung
KUSS	Kindliche Unbehagens- und Schmerz-Skala
mYPAS	modifizierte Yale Preoperative Anxiety Skala
n	Fallzahl
NIPE	Newborn Infant Parasympathetic Evaluation
OP	Operation
p	Signifikanzgröße
PAED	Pediatric Anaesthesia Emergence Delirium
SD	Standardabweichung

1. Einleitung

Die Herzkatheteruntersuchung (HKU) stellt ein wichtiges diagnostisches und therapeutisches minimal-invasives Verfahren bei herzkranken Kindern und Erwachsenen dar. Vor allem bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern dient die HKU oft zur Einschätzung des Schweregrads des Vitiums und dessen hämodynamischen Auswirkungen.

Da der Eingriff grundsätzlich wenig schmerzhaft ist, ist eine Narkose im Herzkatheter nicht zwingend notwendig. Es ist jedoch essentiell, dass sich die Patienten während des Eingriffes nicht oder nur minimal bewegen. Dies kann bei jungen Kindern ohne Narkose nicht immer sichergestellt werden. Daher benötigen Jugendliche und Erwachsene prinzipiell keine Anästhesie im Herzkatheter. Bei komplexen Herzkatheteruntersuchungen und bei Kleinkindern ist meistens entweder eine Intubationsnarkose oder eine Sedierung notwendig, um entsprechende Bedingungen während der kardiologischen Intervention zu erreichen (Bertram et al., 2019). Die adäquate anästhesiologische Überwachung und Betreuung von Patienten mit komplexen Herzvitien und den damit einhergehenden hämodynamischen Einschränkungen stellt eine besondere Herausforderung dar.

1.1 Präoperative Risikoevaluation

Für die geeignete Narkose-Methode von kinder-kardiologischen Patienten ist eine präoperative Risikoevaluation erforderlich. Dafür werden prozedurale und biometrische Daten der Patienten evaluiert, um das individuelle Eingriffsrisiko beurteilen zu können (Berger et al., 2011). Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK) beschreibt, dass „das individuelle Risiko einer diagnostischen oder therapeutischen Prozedur in Analgosedierung neben der Sedierungstiefe sowie der Art und Dauer des Eingriffs vor allem durch die zugrunde liegende Herzerkrankung, den aktuellen klinischen Status und das Alter des Patienten bestimmt wird“ (Bertram et al., 2019). Die präoperative Risikoeinschätzung der Patienten kann durch die anästhesiologisch, bekannte Klassifikation der American Society of Anesthesiologists erfolgen (Wallowy und Dorow, 2011). Die Klassifikation unterscheidet zwischen sechs Stufen (siehe Abbildung 1).

ASA-Klasse	Beschreibung
I	Normaler, gesunder Patient
II	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung (z. B. gut eingestellter Hypertonus, schwach ausgeprägter Diabetes)
III	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung (z. B. Angina pectoris, früherer Myokardinfarkt, COPD)
IV	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt (z. B. chronische Herzinsuffizienz, Nierenversagen)
V	Moribunder Patient, von dem nicht erwartet wird, dass er ohne Operation überlebt (z. B. rupturiertes BAA)
VI	Hirntoter Organspender

Abb.1: American Society of Anesthaesiologists (ASA)-Klassifikation (Irlbeck et al., 2017)

BAA: Bauchaortenaneurysma, COPD: „chronic obstructive pulmonary disease“ (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)

1.2 Intubationsnarkose und Sedierung

Eine bei der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) gelistete Leitlinie bezüglich der Durchführung einer Intubationsnarkose oder einer Sedierung bei pädiatrischen Herzkatheteruntersuchungen liegt zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vor. Im klinischen Alltag wird jedoch in vielen kinder-kardiologischen Abteilungen die Sedierung der Intubationsnarkose vorgezogen (Bertram et al., 2019).

Bei der Intubationsnarkose für eine HKU wird eine inhalative oder intravenöse Einleitung mit Sevofluran oder Propofol durchgeführt. Nach der Gabe eines Muskelrelaxans wie Rocuronium erfolgt die endotracheale Intubation. Anschließend kann die Anästhesie beispielsweise mit Sevofluran, Remifentanyl und Rocuronium aufrechterhalten werden.

In einigen Situationen ist die Durchführung einer Sedierung im Herzkatheter nicht sinnvoll oder nicht möglich. Falls im Rahmen der HKU die Durchführung einer transösophagealen Echokardiografie notwendig ist, sollte beispielsweise eine Allgemeinnarkose mit endotrachealer Intubation gewählt werden (Mikus et al., 2021).

Eine ausführliche Beschreibung der standardisierten Sedierung im Kinderherzkatheter der Universitätsklinik Bonn folgt im Kapitel 2.4.3. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Sedierung im pädiatrischen Herzkatheter der Intubationsnarkose gleichwertig oder überlegen ist, da bei der Sedierung weniger Komplikationen, wie hämodynamische und respiratorische Nebenwirkungen auftreten (Bertram et al., 2019; Mikus et al., 2021).

Die American Academy of Pediatrics (AAP) und die American Society of Anesthesiologists (ASA) unterscheiden vier Stadien der Sedierung (siehe Abbildung 2). Da es keine eindeutigen klinischen Kriterien zur Einteilung der Stadien gibt, ist der Übergang zwischen den Stadien fließend (Philippi-Höhne et al., 2010).

Stadium	Benennung	Charakterisierung
Grad I	minimal sedation (anxiolysis) = minimale Sedierung	Erweckbarkeit durch akustische Reize, volle Atemwegskontrolle, uneingeschränkte Spontanatmung
Grad II	moderate sedation = moderate Sedierung	Schutzreflexe erhalten, volle Atemwegskontrolle ohne Hilfsmittel, Erweckbarkeit durch taktile und akustische Reize
Grad III	deep sedation = tiefe Sedierung	Teilverlust der Schutzreflexe, teilweise fehlende Atemwegskontrolle, keine unmittelbare Erweckbarkeit
Grad IV	general anesthesia = Allgemeinanästhesie	Vollständiger Verlust der Schutzreflexe, komplett fehlende Atemwegskontrolle, völlige Bewusstlosigkeit und Schmerzausschaltung

Abb. 2: Stufen der Sedierung (Philippi-Höhne et al., 2010)

Auch im sedierten Zustand können Patienten akustische Stimuli wahrnehmen. Dabei spielt im menschlichen Körper vor allem das implizite Gedächtnis eine Rolle, das Gedächtnisinhalte beinhaltet, die später als nicht aktiv abrufbare Erinnerungen gelten. Während einer Sedierung wahrgenommene akustische Reize können Patienten in ihrem Wohlbefinden sowohl positiv als auch negativ beeinflussen (Quan et al., 2013). Beispiele negativer Folgen durch intraoperative akustische Stimuli wären ein erhöhtes Auftreten von intra- und postoperativem Stress der Patienten. Die Wahrnehmung von akustischen Reizen kann auch positive Folgen haben. So soll die mütterliche Stimme beispielsweise stressreduzierende Effekte auf Kinder haben. Diese Annahme dient als Grundlage dieser wissenschaftlichen Arbeit und soll hiermit weiter untersucht werden.

1.3 Perioperativer Stress und Ängstlichkeit in der Pädiatrie

Speziell im Bereich der Kinderheilkunde spielen perioperativer Stress und Ängstlichkeit eine zentrale Rolle. Generell wird das Ausmaß und die Konsequenzen von perioperativen Schmerzen, Ängstlichkeit und Stress bei Kindern aufgrund mangelnder Objektivierbarkeit

zu wenig beachtet (Messerer et al., 2011), obwohl nachgewiesen wurde, dass intraoperativer Stress die postoperative Genesung maßgeblich beeinflusst (Sun et al., 2023).

Im klinischen Alltag werden intraprozedurale Schmerzen und Stress hauptsächlich medikamentös behandelt. Neben konventionellen Möglichkeiten wie der Narkose spielen nicht-invasive und nicht-pharmakologische Methoden zur Angst- und Stressreduktion von Kleinkindern während Eingriffen wie Herzkatheteruntersuchungen eine immer größere Rolle. Dazu zählen etliche Ablenkungsmanöver, wie das Vorspielen von Videos, die Miteinbeziehung der Eltern und die auditorische Stimulation, wie das Vorspielen von Musik oder bekannten Stimmen.

Die Anwesenheit von vertrauten Personen, wie den eigenen Eltern, ist eine mehrfach untersuchte Methode zur Stressminimierung bei Kindern. Derzeit ist die Studienlage zur Anwesenheit der Eltern noch nicht ausreichend geklärt (Bevan et al., 1990; Kain et al., 1997). Die Autoren Kain et al. (1997) konnten zeigen, dass die Haltung der Eltern den emotionalen Zustand des Kindes maßgeblich beeinflussen kann. So wirkt sich Stress von den Eltern auf das Kind aus. Ebenso können sich Ruhe und Entspannung positiv auf das Kind auswirken. Kain et al. (1997) ziehen die Schlussfolgerung, dass besonders entspannte Eltern bei ängstlichen Kindern günstig für das Wohlbefinden der Kinder sein können.

Die Methode der auditorischen Stimulation um perioperativen Stress und Ängstlichkeit zu verringern, wird seit einigen Jahren untersucht (Argstatter et al., 2006; Hasanah et al., 2020). Studien zu diesem Thema zeigen, dass Musik zu weniger postoperativen Schmerzen und weniger Ängstlichkeit führen kann (Argstatter et al., 2006).

Ein weiteres Manöver im Rahmen der Stressreduktion von Kindern im perioperativen Setting ist das Vorspielen der mütterlichen Stimme. Die Autoren Azarmnejad et al. (2015), die sich mit dem Effekt der mütterlichen Stimme auseinandersetzten, zeigen, dass die mütterliche Stimme zu einer weniger schmerzhaften arteriellen Blutabnahme bei Kindern führt. Außerdem stellten sie fest, dass die mütterliche Stimme ein sehr bedeutender Stimulus für Säuglinge sein kann, die die mütterliche Stimme bereits am dritten Tag nach ihrer Geburt erkennen können sollen.

1.4 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Im Rahmen dieser Studie wird eine nicht-pharmakologische Methode zur Reduktion von Stress und Ängstlichkeit bei Kindern im Herzkatheter untersucht. Der Forschungsüberblick zeigt, dass das Vorspielen der mütterlichen Stimme im pädiatrischen Bereich zur Verringerung von Angst, Stress und postoperativen Schmerzen führen kann (Byun et al., 2018; Kim et al., 2010; Rajan et al., 2017; Yang et al., 2020).

In der vorliegenden Studie soll erstmalig gezeigt werden, ob das Abspielen der mütterlichen Stimme über Kopfhörer während einer Herzkatheteruntersuchung zusätzlich zu einer medikamentösen Sedierung, zu einer messbaren und objektivierbaren Reduktion von sogenannten Stressparametern wie Cortisol und Alpha-Amylase bei den behandelten Kindern führt. Bei der Literaturrecherche konnten bis jetzt keine vergleichbaren Studien gefunden werden.

In dieser prospektiven randomisierten monozentrischen Studie wurden sämtliche Patienten aus dem Eltern-Kind-Zentrum des Universitätsklinikums Bonn rekrutiert, die sich einer elektiven Herzkatheteruntersuchung unterziehen mussten. Dafür wurden randomisiert zwei Gruppen gebildet: eine Interventionsgruppe mit der mütterlichen Stimme und Sedierung und eine Kontrollgruppe mit ausschließlich konventioneller Sedierung.

1.4.1 Primäre Endpunkte

Im Mittelpunkt dieser Arbeit wird der Frage nachgegangen, ob die Patienten der Interventionsgruppe (Kinder, die die mütterliche Stimme während der HKU hörten) weniger Stress hatten. Dies wird anhand der objektivierbaren Parameter Cortisol und Alpha-Amylase festgemacht, die im Speichel gemessen wurden.

1.4.2 Sekundäre Endpunkte

Ebenso soll hinterfragt werden, ob die Einbeziehung der Eltern in den medizinischen Eingriff ihrer Kinder zu einer messbaren Stressreduktion bei den Eltern führt. Dies soll anhand des Stressparameters Cortisol bei den Müttern überprüft werden.

Aufbauend auf die Analyse der Stressparameter werden auch hämodynamische Daten wie Blutdruck, Herzfrequenz und Newborn Infant Parasymphathetic Evaluation (NIPE) analysiert, um zu evaluieren, ob diese wiederum eine Reduktion der Stressparameter untermauern.

Abschließend soll dargestellt werden, ob die Inzidenz und das Ausmaß an postoperativen Schmerzen und postoperativem Delir in der Interventionsgruppe geringer ist als in der Kontrollgruppe. Die Effektivität soll anhand von Beobachtungsskalen wie der kindlichen Unbehagens- und Schmerzskala nach Büttner (KUSS) und der Pediatric Anaesthesia Emergence Delirium Skala (PAED) gemessen werden.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie der Bonner Universitätsklinik für Anästhesie und Intensivmedizin. Die Studie wurde im Deutschen Register für klinische Studien (DRKS) unter der Studiennummer DRKS00023774 angemeldet. Nach positivem Bescheid der hiesigen Ethikkommission wurde diese klinische wissenschaftliche Untersuchung nach den ethischen Grundlagen der Deklaration von Helsinki 1964 und ihrer jeweiligen Aktualisierungen durchgeführt. Nach detaillierter Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung wurden die Teilnehmer in die Studie aufgenommen, wobei explizit darauf hingewiesen sei, dass die Studie nicht vergütet wurde. Alle erhobenen Daten wurden pseudonymisiert. Die Bearbeitung und Speicherung der pseudonymisierten Daten wurde von der Datenschutzkommission der Universität Bonn genehmigt. Die für die Studie notwendigen Tonaufnahmen der Eltern wurden direkt nach der Teilnahme gelöscht. Die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie konnte jederzeit zurückgezogen werden.

2.2 Patientenprofil und Patientendaten

Im Rahmen der Studie wurden die Daten von insgesamt 51 Kindern im Zeitraum vom 20.04.2021 bis zum 05.08.2022 im Herzkatheter des Eltern-Kind-Zentrums des Uniklinikums Bonn ausgewertet. Bei allen Patienten wurde eine elektive Herzkatheteruntersuchung (HKU) in Sedierung durchgeführt. Das Alter der Patienten lag zwischen 0 und 4 Jahren. Die Patienten wurden in 2 Studiengruppen aufgeteilt. Die Interventionsgruppe hörte die Stimme der Mutter über Kopfhörer während der HKU, während die HKU bei der Kontrollgruppe nach den üblichen Standards durchgeführt wurde. Die prospektive Randomisierung erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms Randomizer.org. Die Fallzahlab-schätzung bezogen auf den primären Endpunkt Cortisol wurde mit Hilfe eines auf diese Untersuchung spezialisierten Labors in Trier ermittelt.

Einschlusskriterien:

- HKU in Analosedierung unter Spontanatmung
- Alter \leq 4 Lebensjahre
- ASA 1 bis 3
- Einverständnis der Erziehungsberechtigten zur Teilnahme an der Studie
- Bereitschaft zur Aufnahme der mütterlichen Stimme

Ausschlusskriterien:

- kein Einverständnis zur Teilnahme
- Abwesenheit der Mutter
- Alter $>$ 4 Lebensjahre
- ASA $>$ 3
- HKU in Allgemeinanästhesie/ Intubationsnarkose
- Notfalleingriffe oder intensivpflichtige, beatmete Patienten
- Patienten mit Höreinschränkung

Bei relevanten Abweichungen im Ablauf der HKU erfolgte der Ausschluss der Patienten aus der Studie.

2.3 Datenerhebung

Die intra- und perioperative Datenerhebung erfolgte anhand eines selbst erstellten Dokumentationsbogens, in dem alle erhobenen Werte von der Ankunft der Patienten im OP-Bereich bis zur Übernahme der Patienten zurück auf die Normalstation von dem Studienpersonal oder der Doktorandin erfasst wurden.

Bei der Studienplanung wurden 6 Messzeitpunkte T1 bis T6 festgelegt:

- T1: OP-Schleuse
- T2: Narkoseeinleitung, bei Interventionsgruppe: Stimme wird abgespielt
- T3: Punktion der Kardiologen
- T4: 30 Minuten nach der Punktion der Kardiologen

- T5: Ende der Herzkatheteruntersuchung
- T6: Aufwachraum

Die Tabelle 1 fasst die Messzeitpunkte T1 bis T6 zusammen und skizziert den Ablauf der durchgeführten Messungen bei den Kindern und den Müttern.

Tab. 1: Messzeitpunkte für Kind und Mutter

Zeitpunkt	Vortag	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Kind							
Randomisierung:	x						
Intervention: mütterliche Stimme und Sedierung			x	x	x		
Kontrolle: nur Sedierung			x	x	x		
Messung:							
mYPAS		x					
Narcotrend		x	x	x	x	x	
Parameter Hämodynamik		x	x	x	x	x	x
NIPE		x	x	x	x	x	
Speichelprobe: Cortisol		x				x	
Speichelprobe: Alpha-Amylase		x				x	
KUSS							x
PAED							x
Mutter							
Einwilligung zur Teilnahme	x						
Aufnahme der Stimme	x						
Speichelprobe: Cortisol		x				x	

mYPAS: modifizierte Yale Preoperative Anxiety Skala, NIPE: Newborn Infant Parasympathetic Evaluation, KUSS: Kindliche Unbehagens- und Schmerz-Skala, PAED: Pediatric Anaesthesia Emergence Delirium

Zusätzliche Daten wurden aus dem Krankenhausinformationssystem der Universitätsklinik Bonn übernommen. Darunter befanden sich biometrische sowie prozedurale Daten wie Geschlecht, Alter, Gewicht, ASA-Status und Diagnosen. Sonstige Daten wie Eingriffsart, Medikamente und Anästhesiedauer wurden dem Anästhesieprotokoll und dem kardiologischen Protokoll entnommen.

2.4 Studienablauf

2.4.1 Vortag des Eingriffs

Die Aufklärung zur Teilnahme an der vorliegenden Studie erfolgte am Vortag nach stationärer Aufnahme der Kinder zusammen mit den Erziehungsberechtigten. Nach Zustimmung zur Teilnahme wurden die Patienten mittels einer Randomisierungsliste der Interventionsgruppe oder der Kontrollgruppe zugeteilt. Wurden die Patienten in die Interventionsgruppe eingeteilt, erfolgte die Aufnahme der mütterlichen Stimme.

Die Mutter wurde gebeten, eine fünfminütige Geschichte in ihrer gewohnten Stimmlage vorzulesen. Es wurde die Geschichte „Wo ist Mama Ente?“ gewählt, welche standardisiert eine Altersempfehlung ab 0 Jahren hat (Pätz, 2022). Die Aufnahme der Stimme erfolgte mit einem NT-USB-Mini Mikrofon der Firma Røde, welches für Stimmcharakteristik und den Frequenzgang der menschlichen Stimme konzipiert wurde. Das USB-Mikrofon ermöglichte eine präzise Aufnahme ohne Nebengeräusche und Echos durch seine integrierte hohe Richtcharakteristik. Der eingebaute Pop Filter erlaubte eine Nahbesprechung des Mikrofons (Woischytky, 2022). Um Hintergrundgeräusche auf ein Minimum zu reduzieren, fand die Aufnahme in einer ruhigen Umgebung statt. Aufgrund der Plug-and-Play-Fähigkeit des Mikrofons konnte es für die Aufnahme problemlos mit dem Studienlaptop verbunden werden. Die Aufzeichnung der Stimme erfolgte unkomprimiert mit dem Sprachrekorder des Studienlaptops.

2.4.2 Tag des Eingriffs

An der OP-Schleuse wurde mit der modifizierten Yale Preoperative Anxiety Skala (mYPAS) die präoperative Ängstlichkeit der Patienten eingeschätzt. Zu diesem Zeitpunkt waren die Kinder noch in Begleitung ihrer Eltern.

Außerdem wurde eine Speichelprobe bei der Mutter mit einem SalivaBio Oral Swab der Firma Salimetrics (Carlsbad, USA) entnommen. Für die Entnahme wurden die Mütter von dem Studienpersonal oder der Doktorandin angeleitet. Der Swab wurde 1 bis 2 Minuten unter die Zunge gelegt. Wenn der Swab ausreichend Speichel aufgenommen hatte, wurde dieser in eine Swab Storage Tube der Firma Salimetrics platziert.

Anschließend kamen die Patienten in den Operationssaal, in dem die HKU durchgeführt wurde. Direkt nach der Ankunft, wurde eine Speichelprobe bei den Kindern mit einem SalivaBio Children's Swab von Salimetrics (Carlsbad, USA) entnommen. Um suffizienten Speichel zu sammeln wurde der Swab in den Mundwinkel und die Backettasche der Kinder gelegt. Vor und beim Sammeln des Speichels wurden keine Stimulanzen appliziert. Nach der Entnahme wurde der Swab in das zugehörige Sammelgefäß, der Swab Storage Tube von Salimetrics gegeben.

Daraufhin wurden die Kinder an das Standardmonitoring (Pulsoxymetrie, Elektrokardiografie, nicht-invasive Blutdruckmessung) angeschlossen. Nach Anlegen der Elektrokardiografie-Elektroden erfolgte das Einschalten des Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE)-Geräts, das eine kontinuierliche Aufzeichnung der Schmerzzustände der Patienten ermöglichte. Zusätzlich zum Standardmonitoring wurde im Rahmen dieser Studie Elektroenzephalografie-Elektroden zur Nutzung des Narcotrend-Geräts angebracht.

Die Interventionsgruppe erhielt während der Narkoseeinleitung Kopfhörer. Über die Kopfhörer wurde die mütterliche Stimme mit dem Programm Windows Media Player in Endlosschleife abgespielt. Es wurden Amiron Home Kopfhörer der Firma Beyerdynamics (Heilbronn, Deutschland) verwendet, die wiederum für das Abspielen der menschlichen Stimme spezialisiert sind. Die Lautstärke wurde altersentsprechend angepasst. Es wurde sichergestellt, dass die Position der Kopfhörer weder das kardiologische, noch das anästhesiologische Personal beeinträchtigte. Die Kontrollgruppe bekam nur die Kopfhörer ohne Audio-Quelle.

Nach Beendigung der HKU wurde eine weitere Speichelprobe zur späteren Untersuchung von Stressmarkern bei den Kindern entnommen. Anschließend wurde die Narkose ausgeleitet. Im Zuge dessen wurden die Kopfhörer entfernt. Dann wurden die Patienten in den Aufwachraum gebracht.

Im Aufwachraum wurden die Vitalparameter der Probanden erneut durch das Studienpersonal notiert. Dort wurden die Mütter gebeten, eine zweite Speichelprobe abzugeben. Die Entnahme erfolgte mit den gleichen Materialien wie zuvor. Vor der Verlegung der Patienten auf die Normalstation wurde die Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Skala und die kindliche Unbehagens- und Schmerzskala (KUSS) erhoben.

2.4.3 Ablauf der Sedierung

Nach Krankenhausstandard galt für die Kinder die perioperative Nüchternheitsregel nach der European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC)-Leitlinie 2022. Bis zu 6 Stunden vor dem Eingriff durften sie feste Nahrung zu sich nehmen, bis zu 4 Stunden zuvor nicht klare Flüssigkeiten und leichte Mahlzeiten. Muttermilch durften bis zu 3 Stunden präoperativ verabreicht werden und bis zu einer Stunde vor dem Eingriff waren klare Flüssigkeiten wie Wasser und Tee erlaubt (Sümpelmann et al., 2022). Kurz vor dem Eingriff wurden die Kinder in Anwesenheit ihrer Eltern prämediziert. Dazu erhielten alle Kinder älter als 6 Monate 0.5 mg/kg Dormicum® (Midazolam) per os.

Alle Herzkatheteruntersuchungen wurden in Analgosedierung mit Spontanatmung durchgeführt. Die Einleitung erfolgte hierbei inhalativ mit Sevofluran. Die Sedierung erfolgte kontinuierlich mit Propofol 5-10 mg/kg/h intravenös über einen Perfusor. Am Ende des Eingriffs wurde die Zufuhr der Hypnotika gestoppt. Die erste Messung der Stressparameter im Speichel erfolgte sobald Sevofluran endexpiratorisch nicht mehr nachweisbar war. Sauerstoff wurde bei Notwendigkeit über eine Sauerstoffbrille appliziert. Eventuell notwendige Antibiose oder Heparin wurde je nach Eingriff und in Absprache mit den verantwortlichen Kardiologen verabreicht.

2.5 Parameter Cortisol und Alpha-Amylase

Die Messung von Cortisol und Alpha-Amylase als sogenannte Stressparameter gewinnt in Studien immer mehr an Bedeutung (Miller et al., 2007). Der Nachweis kann in Blut, Urin und Speichel erfolgen. Studien zeigen, dass die Cortisol-Konzentration im Speichel mit der im Serum korreliert (Forclaz et al., 2017). Da die Speichelprobe nicht-invasiv und kostengünstig ist, ist diese Methode besonders im pädiatrischen Bereich vorteilhaft (Chojnowska et al., 2021). Aus diesem Grund standen in jüngeren Studien zur Stressmessung besonders Speichelproben im Fokus (Davis et al., 2009; Fortunato et al., 2008; Tzira et al., 2018).

2.5.1 Cortisol

Cortisol wird nach der Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse in der Zona Fasciculata der Nebennierenrinde synthetisiert. Bei physischem Stress wie beispielsweise Blutabnahmen und Impfungen kommt es zu einer vermehrten Cortisol-Freisetzung. Bei psychischem Stress, wie der Trennung der Kinder von ihren Eltern, konnten keine klaren Resultate bezüglich einer vermehrten Cortisol-Ausschüttung nachgewiesen werden (Puhakka und Peltola, 2020). Good et al. (2013) beschreiben, dass Stressoren, wie schmerzhaftes Eingriffe zu einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse und dem sympathischen Nervensystem führen. Ab dem Alter von einem Monat folgt die Freisetzung von Cortisol einer zirkadianen Rhythmik mit höchsten Werten in den frühen Morgenstunden und geringsten Werten abends (Ivars et al., 2017). Publikationen zeigen, dass sich die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse im ersten Lebensjahr entwickelt. So lassen sich bei Neugeborenen generell niedrige Cortisol-Konzentrationen feststellen, die jedoch auf Stress-Stimuli mit einer Erhöhung ansprechen. Bei Kleinkindern älter als ein Jahr ist die Studienlage bezüglich einer Cortisol-Response auf Stressoren uneinheitlich. Einige Studien konnten in dieser Altersgruppe keine Cortisol-Response feststellen (Puhakka und Peltola, 2020).

2.5.2 Alpha-Amylase

Das Enzym Alpha-Amylase wird in der Speicheldrüse und dem Pankreas produziert. Neben seiner Funktion als Verdauungsenzym zeigten Studien der letzten Jahre, dass Alpha-Amylase bei Stress und Schmerzen im Speichel erhöht ist (Davis et al., 2009). In einer akuten Stresssituation reagiert das sympatho-adrenomedulläre System mit einer erhöhten Ausschüttung von Katecholaminen, was sekundär zu einer Freisetzung von Alpha-Amylase aus den azinären Zellen der Speicheldrüsen führt (Chaturvedi et al., 2018). Laut Chojnowska et al. (2021) gilt das Hormon schon ab dem zweiten Lebensmonat als valider Stressmarker im Speichel. Außerdem wiesen Studien nach, dass die Konzentrationen von Alpha-Amylase altersabhängig sind und das sympathische Nervensystem mitunter im ersten Lebensjahr noch nicht komplett ausgereift ist. Bei Kindern unter 2 Monaten konnte

nicht immer eine messbare Erhöhung der Alpha-Amylase-Konzentration als Antwort auf einen Stressor erkannt werden (Davis et al., 2009).

2.5.3 Analyse der Speichelproben

Im Rahmen dieser klinischen Studie erfolgte die Entnahme und Analyse der Speichelproben in Zusammenarbeit mit dem Saliva Lab Trier. Vor Studienbeginn wurden zahlreiche Probedurchläufe veranlasst, um eine korrekte Speichelentnahme zu gewährleisten. Der Ablauf erfolgte entsprechend den Herstellervorgaben der Materialien zur Speichelentnahme der Firma Salimetrics (Carlsbad, USA). Laut Angaben des Saliva Labs Trier wurde ein Minimum von 600 µl an Speichel für eine erfolgreiche Analyse der beiden Marker Cortisol und Alpha-Amylase vorausgesetzt.

Nach der Entnahme wurden die Speichelproben bei -20° Celsius gelagert und innerhalb von vier Monaten an das Saliva Lab Trier zur Analyse geschickt. Für den Versand wurden die Proben in Trockeneis gelegt und per Expressversand an das Labor gesendet. Multiple Auftau-Einfrier-Zyklen konnten vermieden werden.

Der Cortisolspiegel im Speichel wurde mit dem *Expanded Range High Sensitivity Salivary Cortisol Enzyme Immunoassay Kit* der Firma Salimetrics (Carlsbad, USA) analysiert. Die Alpha-Amylase Konzentration wurde mittels des *Salivary alpha-Amylase Kinetic Assay Kit* der Firma Salimetrics untersucht.

2.6 Messinstrumente und Skalen

Durch die eingeschränkte Kommunikation bei der Behandlung von Kleinkindern stellt das Erkennen von präoperativer Ängstlichkeit und perioperativem Unbehagen eine Herausforderung dar. Im klinischen Alltag können Vitalparameter wie Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und Blutdruck helfen, Schmerzen angemessen zu registrieren. Außerdem haben sich bei Patienten im frühkindlichen Alter und bei Säuglingen Beobachtungsskalen zur Erfassung von Schmerzen durchgesetzt (Messerer et al., 2011).

2.6.1 Modifizierte Yale Preoperative Anxiety Skala (mYPAS)

Präoperative Ängstlichkeit speziell bei Kleinkindern von bis zu 4 Jahren ist eine häufige Wahrnehmung (Kain et al., 1998). Um Ängstlichkeit im präoperativen Setting besser zu objektivieren, kann die mYPAS, eine validierte Beobachtungsskala, verwendet werden. Sie wird seit Jahrzehnten weltweit bei Kindern zur Erfassung von präoperativer Angst genutzt. Die Skala besteht aus 5 Items: Activity, Vocalization, Emotional Expressivity, State of Apparent Arousal, Use of Parents. Sie wird an 4 verschiedenen Zeitpunkten erhoben: OP-Schleuse, Weg zum OP, Betreten des OPs und Narkoseeinleitung (Kain et al., 1997). Das Item „Use of Parents“ wurde im Rahmen dieser Studie nicht bewertet, da eine Anwesenheit der Eltern nicht zu jedem Zeitpunkt gegeben war. Bei der Berechnung wurde jeder Wert des Items durch den höchstmöglich erreichbaren Wert dividiert. Anschließend wurden die Werte aller 4 Items addiert, durch 4 dividiert und mit 100 multipliziert. So ergab sich der mYPAS-Score, eine dimensionslose Zahl zwischen 22.92 und 100. Ein höherer Wert ist ein Indiz für erhöhten Stress und vermehrte Ängstlichkeit (Jenkins et al., 2014).

2.6.2 Pediatric Anaesthesia Emergence Delirium-Skala (PAED)

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die PAED-Skala erfasst. Mit der Skala kann ein postoperatives Emergence Delir (ED) bei Kindern bewertet werden. Das Emergence Delir ist eine „Bewusstseins- und Aufmerksamkeitsstörung des Kindes im Zusammenhang mit Desorientierung und einer gestörten Wahrnehmung, hyperaktiv motorisches Verhalten und eine Überreaktion auf äußere Reize im unmittelbaren Zusammenhang einer Aufwachphase nach erfolgter Narkose“ (Ghamari et al., 2019). Einer der Haupt-Risikofaktoren sind dabei intraoperative Schmerzen und Stress. Die Inzidenz für ein Emergence Delir kann laut aktueller Studienlage bei Kindern zwischen 0 und 8 Jahren bis zu 80% betragen (Song et al., 2017). Neben akuten Symptomen können im Rahmen eines Emergence Delir auch chronische Gesundheitsprobleme, wie Verhaltensstörungen auftreten (Yang et al., 2020).

Die PAED-Skala ist eine validierte Skala und wurde von Sikich und Lerman für Kinder im Alter von 0 bis 6 Jahren entwickelt. Wie in der Abbildung 3 erkennbar ist, besteht die Skala aus 5 Items. Für jedes Item können 0 bis 4 Punkte vergeben werden. Insgesamt kann ein

maximaler PAED-Score von 20 erreicht werden. Der PAED-Score wurde gemäß den S2e-Leitlinien: Prävention und Therapie des pädiatrischen Emergence Delir errechnet (Ghamari et al., 2019). Laut Sikich und Lerman (2004) liegt bei einem PAED-Score ≥ 10 zu 64% ein Delir vor. Der PAED-Score kann jedoch auch durch eine schmerzbedingte Agitation, und nicht aufgrund eines Delirs, erhöht sein. Die Unterscheidung zwischen postoperativen Schmerzen und einem Delir ist nicht immer sicher möglich, da die Symptomatik schwer abgrenzbar ist (Ghamari et al., 2019). In ihrer Studie empfehlen Locatelli et al. (2013) deshalb, nur die ersten 3 Items der PAED-Skala (ED I-Score), die sogenannten Delir-Kriterien, zu erheben. Dabei kann bei Werten von ≥ 9 von einem Delir ausgegangen werden (Locatelli et al., 2013). Zusätzlich kann die Erhebung einer Schmerzskala zielführend sein, um besser zwischen postoperativer Agitation durch Schmerzen und Delir differenzieren zu können (Ghamari et al., 2019). Aus diesem Grund wurden bei der vorliegenden Studie die Delir-Kriterien (ED I-Score) der PAED-Skala in Kombination mit der kindliche Unbehagen- und Schmerzskala nach Büttner (KUSS) erhoben.

	Das Kind...	gar nicht	ein wenig	etwas mehr	viel	sehr viel
Delirkriterien (ED-I-Score)	... hält Augenkontakt zur Bezugsperson.	4	3	2	1	0
	... zeigt zielgerichtete Bewegungen.	4	3	2	1	0
	... nimmt seine Umwelt wahr.	4	3	2	1	0
Agitationskriterien (ED-II-Score)	... ist unruhig/ruhelos.	0	1	2	3	4
	... ist untröstlich.	0	1	2	3	4

Abb. 3: Pediatric Anaesthesia Emergence Delirium-Skala (Kramer et al., 2018)

ED: Emergence Delir

2.6.3 Kindliche Unbehagens- und Schmerzskala nach Büttner (KUSS)

Postoperative Schmerzen können zu längeren Krankenhaus-Aufenthalten führen und in verlängerten Rekonvaleszenzzeiten resultieren (Good et al., 2013). Unbehandelter intra- und postoperativer Stress, der in Schmerzen übergeht, kann chronifizieren und zu einer dauerhaften Angst der Kinder vor weiteren Krankenhausaufenthalten und Behandlungen führen (Messerer et al., 2011).

Um postoperative Schmerzen adäquat zu bewerten, kann die kindliche Unbehagens- und Schmerzskala nach Büttner Kindern im Alter von 0 bis 4 Jahren herangezogen werden.

Die Skala besteht aus 5 Items: Weinen, Gesichtsausdruck, Beinhaltung, Rumpfhaltung und motorische Unruhe (siehe Abbildung 4). In einer Beobachtungsperiode von 15 Sekunden wird in jeder Kategorie eine Zahl von 0 bis 2 vergeben. Eine höhere Zahl spricht für eine stärkere Ausprägung des jeweiligen Items. Der KUSS-Score ergibt sich anschließend aus der Addition der erhobenen Werte und beträgt maximal 10. Der Cut-Off-Wert entspricht einem KUSS-Score von 4 Punkten (Bächle-Helde, 2013).

Parameter	0	1	2
Weinen	Gar nicht	Stöhnen, Jammern, Wimmern	Schreien
Gesichtsausdruck	Entspannt, lächelt	Mund verzerrt	Mund und Augen grimassiert
Rumpfhaltung	Neutral	Unstet	Aufbäumen, Krümmen
Beinhaltung	Neutral	Strampelnd, tretend	An den Körper gezogen
motorische Unruhe	Nicht vorhanden	Mäßig	Ruhelos

Abb. 4: Kindliche Unbehagens- und Schmerz-Skala (Bächle-Helde, 2013)

2.6.4 Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE)

Das Unbehagen der Kinder während der HKU wurde mit dem Newborn Infant Parasympathetic Evaluation Monitor der Firma Mdoloris Medical Systems (Loos, Frankreich) gemessen.

Die Technologie basiert auf der Variabilität der Herzfrequenz, die den Parasympathikotonus des vegetativen Nervensystems widerspiegelt. Daraus ergibt sich ein Index zwischen 0 und 100, der abhängig von intraoperativer Nozizeption ist (Neumann et al., 2022). Laut Herstellerangaben zeigen Werte < 50 Stress und Schmerzen an (Rakza et al., 2018).

Unsere Erfahrungen zeigten, dass der NIPE-Index bei dem vorliegenden Patientenkollektiv für eine valide Messung von intraprozeduraler Nozizeption geeignet ist (Neumann et al., 2022). Im Rahmen dieser Studie wurde der NIPE-Index während der gesamten HKU im Sekundenabstand aufgezeichnet. Der Einsatz von Medikamenten oder invasiven Geschehnissen, wie die Anlage von peripheren und zentralen Schleusen, die Gabe von

Lokalanästhetika und Punktion der Kardiologen wurde im Gerät manuell festgehalten. Zur Auswertung wurde der mean-NIPE, der den NIPE-Index der letzten 20 Minuten zusammenfasst, herangezogen.

2.6.5 Narcotrend-Monitor

Das Narcotrend-Monitoring ermöglicht eine apparative Messung des Sedierungsgrades. Als neurophysiologisches Monitoring leitet das Gerät ein Elektroenzephalogramm (EEG) ab und analysiert anhand dessen die Narkosetiefe und gibt diese in Form eines Index wieder (Quan et al., 2013). Der Index umfasst die Zahlen 0 bis 100. Die Zahl 0 spricht für eine sehr tiefe Narkose und 100 für einen wachen Patienten.

Im Zuge dieser Studie wurde ein Narcotrend-Compact M-Gerät von MT MonitorTechnik GmbH & Co. KG (Bad Bramstedt, Deutschland) verwendet. Der Index wurde an den Studienzeitpunkten T1 bis T5 ausgewertet, um eine adäquate Sedierungstiefe bei allen Kindern sicherzustellen.

2.7 Statistische Methodik

Die statistische Analyse erfolgte in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn. Die Analysen wurden in der statistischen Software R (Version 4.0.3) durchgeführt.

Zur Analyse der primären Endpunkte Cortisol und Alpha-Amylase wurden gemischte Regressionsmodelle verwendet. Dabei wurden Zeitpunkt der Messung, Gruppenzugehörigkeit (mit oder ohne Stimme der Mutter) sowie Interaktionsterme zwischen Zeit und Gruppenzugehörigkeit als feste Effekte eingeschlossen. Aufgrund der diskreten, nicht äquidistanten Messzeitpunkte wurde Zeit als kategoriale Variable modelliert. Die Abhängigkeit der Beobachtungen aufgrund der Messwiederholungen wurden mit Hilfe von zufälligen Effekten in Form von patienten-spezifischen Intercepts berücksichtigt. Die Effektschätzer wurden mit der restricted maximum likelihood (REML) Methode bestimmt.

Die sekundären Endpunkte mit Messwiederholungen wurden analog zu den primären Endpunkten mit Hilfe gemischter Regressionsmodelle analysiert. Für den Vergleich von

KUSS- und PAED-Score zwischen den beiden Gruppen wurde der Mann-Whitney U-Test verwendet, da nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenanzahl und demoskopische Daten

Insgesamt wurden 51 Kinder in diese prospektiv randomisierte kontrollierte Studie eingeschlossen. 26 davon waren Teil der Interventionsgruppe und 25 Teil der Kontrollgruppe. Die Abbildung 5 gibt einen Überblick über die Patientenanzahl. Ursprünglich wurden 73 Patienten für die Studie aufgeklärt. Insgesamt mussten 22 Patienten ausgeschlossen werden. 4 davon wurden aufgrund von intraoperativen Komplikationen, wie Wiederbelebnungs-Maßnahmen, ausgeschlossen.

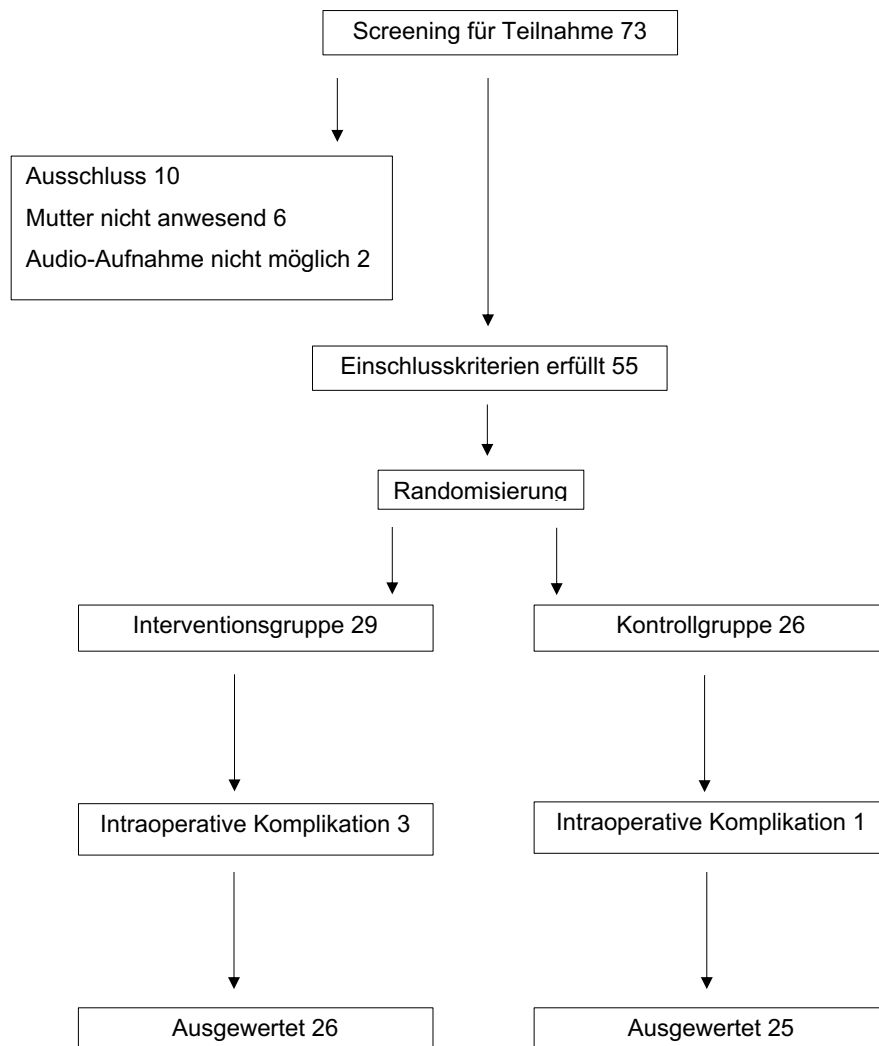


Abb. 5: Flowchart zur Studie

Die Tabelle 2 stellt die biometrischen und prozeduralen Daten des Patientenkollektivs dar.

Tab. 2: Biometrische und prozedurale Daten der Interventions- und Kontrollgruppe

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Anzahl [n]	26	25
Weiblich n (%)	14 (53.8)	14 (56.0)
Männlich n (%)	12 (46.2)	11 (44.0)
Alter in Monaten (m ± SD)	18.9 (14.6)	20.2 (14.3)
Alter unter 6 Monaten n	8	7
Größe (cm ± SD)	75.3 (15.3)	77.4 (15.3)
Gewicht (kg ± SD)	8.99 (3.67)	9.17 (3.17)
ASA-Status II n (%)	1 (3.8)	1 (4.0)
ASA-Status III n (%)	24 (92.3)	24 (96.0)
Anästhesiezeit (min ± SD)	135 (51.6)	112 (29.4)
Hauptdiagnosen:		
HLHS n (%)	5 (19.2)	7 (28.0)
Pulmonalatresie n (%)	6 (23.1)	3 (12.0)
PS n (%)	2 (7.7)	2 (8.0)
TAC n (%)	1 (3.8)	2 (8.0)
DILV n (%)	3 (11.5)	0 (0)
andere Diagnosen	9 (34.6)	11 (44.0)
Art des Eingriffs:		
Dilatation n (%)	14 (53.8)	8 (32.0)
Diagnostische HKU n (%)	8 (30.8)	13 (52.0)
Verschluss von Kollateralen n (%)	2 (7.7)	1 (4.0)
PDA-Verschluss n (%)	1 (3.8)	1 (4.0)
ASD-Schaffung n (%)	1 (3.8)	1 (4.0)
Stent-Implantation n (%)	0 (0)	1 (4.0)

Die Daten wurden als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) oder als absolute Zahlen mit prozentueller Verteilung in Klammer ausgedrückt.

ASA-Status: American Society of Anesthesiologists Physical Status, HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom, TAC: Truncus arteriosus communis, DILV: Double Inlet Left Ventricle, PS: Pulmonalklappenstenose, PDA: Persistierender ductus arteriosus, ASD: Atrialer Septumdefekt

Die klinischen Basisdaten der Patienten, bezogen auf Gewicht, Größe, Alter und Hauptdiagnose, ergeben keinen erheblichen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Ebenso zeigt die Anästhesiedauer mit durchschnittlichen Werten von 135 Minuten bei der

Interventionsgruppe und 112 Minuten bei der Kontrollgruppe keine relevante Differenz zwischen den Gruppen. Auch ASA-Status und Art des Eingriffs ergeben keine signifikanten Unterschiede.

Die Darstellung der Ergebnisse der sekundären Endpunkte erfolgt rein deskriptiv, da die vorliegende Studie für diese nicht gepowert war.

3.2 Präoperative Ängstlichkeit

Die modifizierte Yale Preoperative Anxiety Skala (mYPAS) dient der Einschätzung der präoperativen Ängstlichkeit beider Gruppen. Wie die Tabelle 3 zeigt, wurde der Score an 4 verschiedenen Zeitpunkten (OP-Schleuse, Weg zum OP, Ankunft im OP, Narkosestart) erhoben und diente als Grundvoraussetzung für die anschließend durchgeführte Messung der Stressparameter. Der Score wurde vor Interventionsbeginn, also vor dem Abspielen der mütterlichen Stimme, erfasst. Die Ergebnisse des mYPAS-Scores ergaben keine deutlichen Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tab. 3: mYPAS-Score zur präoperativen Ängstlichkeit

	Stimme der Mutter	Kontrolle
OP-Schleuse	34.5 (15.9)	45.3 (27.1)
Weg zum OP	39.9 (22.1)	43.6 (25.0)
Ankunft im OP	40.7 (24.8)	44.2 (24.8)
Narkosestart	57.2 (26.9)	68.7 (27.1)

Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) ausgedrückt. Dargestellt sind die mYPAS-Werte von Interventions- und Kontrollgruppe zu vier Zeitpunkten.
mYPAS: modifizierte Yale Preoperative Anxiety Skala

3.3 Narkosetiefe

Die Narkosetiefe während der HKU wurde anhand des Narcotrend-Index gemessen. Der Index variiert zwischen 0 und 100. Niedrige Werte sprechen für eine tiefe Narkose und hohe Werte für eine schwache Sedierung. Im Rahmen der Studie wurde der Index an fünf Zeitpunkten (T1 bis T5) ausgewertet. Besonders wichtig ist dabei der Zeitpunkt T3 (Punktion der Kardiologen), da hier eine adäquate Sedierung aller Patienten gewährleistet werden muss. Die Abbildung 6 zeigt, dass zum Zeitpunkt T3 eine ähnliche Narkosetiefe bei der Gruppen vorliegt. Der durchschnittliche Index der Interventionsgruppe liegt bei 50.8 (± 22.1), der der Kontrollgruppe bei 49.1 (± 17.7). Das gemischte Modell zeigt in der Analyse an allen Zeitpunkten T1-T5 keinen relevanten Unterschied bezüglich der Narkosetiefe.

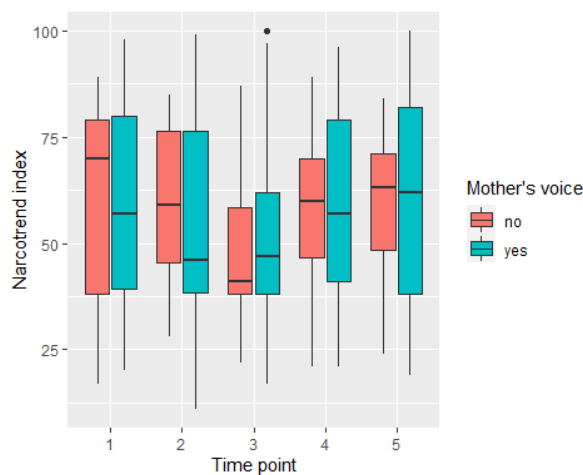


Abb. 6: Darstellung des Narcotrend-Index

Der Box-Whisker-Plot zeigt die Interventionsgruppe (Stimme der Mutter) in türkis und Kontrollgruppe (ohne Stimme der Mutter) in rot. Die Extremwerte sind in Form von Punkten außerhalb der Whisker dargestellt. T1: OP-Schleuse, T2: Narkoseeinleitung, T3: Punktion, T4: 30 Minuten nach Punktion, T5: Ende der HKU

3.4 Intraoperative Stressmessung im Speichel

Die Marker Cortisol und Alpha-Amylase ermöglichen eine objektive Einschätzung des intraoperativen Stresslevels der Patienten. Dafür wurden Speichelproben zu den Zeitpunkten T1 (Narkosestart) und T5 (Ende der HKU) entnommen. Der Zeitpunkt T1 dient als Basis, da zu diesem Zeitpunkt noch keine auditorische Stimulation erfolgte. Der Zeitpunkt

T5 erlaubt einen Vergleich der Gruppen, da die Interventionsgruppe während der gesamten Herzkatheteruntersuchung die mütterliche Stimme hörte, während die Kontrollgruppe keine auditorische Stimulation erhielt.

3.4.1 Cortisolspiegel

Zum Basis-Zeitpunkt T1 zeigt sich bei der Interventionsgruppe ein mittlerer Cortisolspiegel von 12.4 nmol/l (\pm 11.4 nmol/l). Bei der Kontrollgruppe ergab sich eine mittlere Konzentration von 11.3 nmol/l (\pm 10.4 nmol/l). Zum Zeitpunkt T5 weist die Interventionsgruppe eine mittlere Cortisol-Konzentration von 18.3 nmol/l (\pm 17.6 nmol/l) auf. Vergleichsweise zeigt die Kontrollgruppe eine mittlere Konzentration an Cortisol von 12.7 nmol/l (\pm 11.7 nmol/l).

Basierend auf dem gemischten Regressionsmodell mit Cortisol als abhängige Variable ist ein um 3.52 nmol/l erhöhter Cortisolspiegel zum Zeitpunkt T5 in der Interventionsgruppe zu erwarten (adjustiert für Zeit und den Unterschied zum Zeitpunkt T1). Mit einem $p=0.4242$ konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

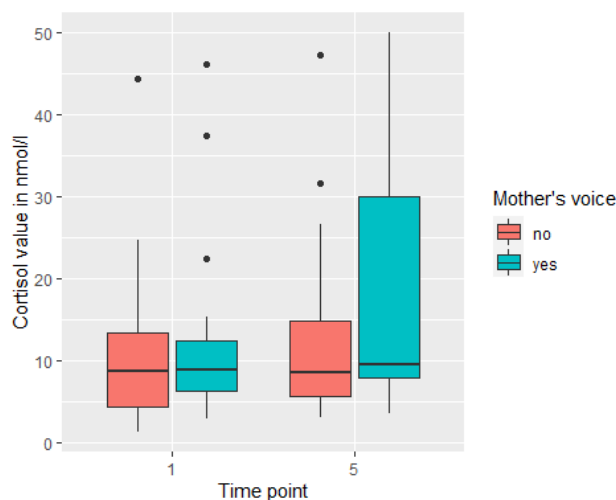


Abb. 7: Darstellung der intraoperativen Cortisol-Konzentration in nmol/l

Der Box-Whisker-Plot zeigt die Interventionsgruppe (Stimme der Mutter) in türkise und Kontrollgruppe (ohne Stimme der Mutter) in rot. Die Extremwerte sind in Form von Punkten außerhalb der Whisker dargestellt. T1: OP-Schleuse, T5: Ende der HKU

3.4.2 Alpha-Amylase-Spiegel

Auch die Analyse der Konzentrationen der Alpha-Amylase im Speichel ergeben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Konzentrationen werden in der Abbildung 8 in U/l angegeben.

Die Baseline-Daten zum Zeitpunkt T1 weisen keine signifikanten Abweichungen zwischen den Gruppen auf. Zum Zeitpunkt T5 sind erhöhte Konzentrationen in der Interventionsgruppe erkennbar. Die Interventionsgruppe zeigt sich zum Zeitpunkt T5 mit einer mittleren Konzentration von 172 U/l (± 204 U/l) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 95.2 U/l (± 90.2 U/l). Die Analyse mithilfe des gemischten Regressionsmodells ergibt zum Zeitpunkt T5 einen um 26.02 U/l erwarteten höheren Wert der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (adjustiert für Zeit und den Unterschied zum Zeitpunkt T1). Die Unterschiede beider Gruppen sind mit einem p-Wert von 0.67 nicht statistisch signifikant.

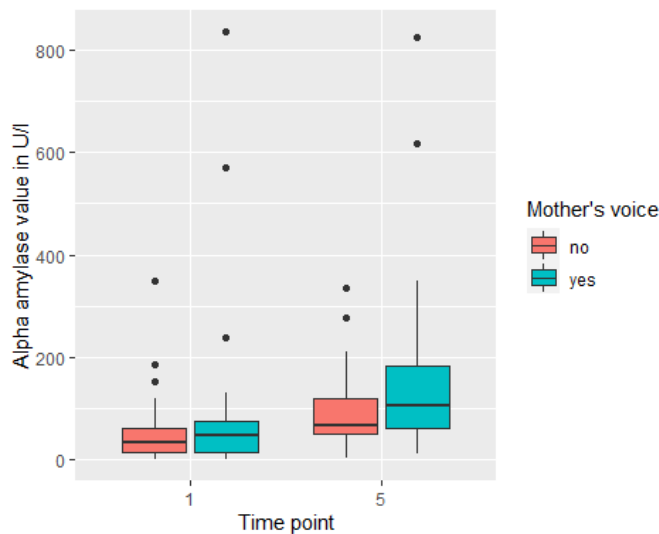


Abb. 8: Darstellung der Alpha-Amylase-Konzentration in U/l

Der Box-Whisker-Plot zeigt die Interventionsgruppe (Stimme der Mutter) in türkis und Kontrollgruppe (ohne Stimme der Mutter) in rot. Die Extremwerte sind in Form von Punkten außerhalb der Whisker dargestellt. T1: OP-Schleuse, T5: Ende der HKU

3.4.3 Mütterlicher Cortisolspiegel

Betrachtet man die Cortisol-Konzentration der Mütter an den Zeitpunkten T1 und T5, so zeigt sich ein relevanter Unterschied zum Zeitpunkt T1 zwischen den Gruppen. Präoperativ (siehe Zeitpunkt T1) ergeben sich bei der Interventionsgruppe mittlere Cortisolspiegel von 6.7 nmol/l, im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 11.2 nmol/l. Das gemischte Regressionsmodell verdeutlicht, dass zum Zeitpunkt T1 bei der Interventionsgruppe um 4.5 nmol/l weniger Cortisol als im Vergleich zur Kontrollgruppe erwartet wird. Der p-Wert ist 0.01.

Nach dem Eingriff (Zeitpunkt T5) konnte bei der Interventionsgruppe eine mittlere Cortisol-Konzentration von 5.8 nmol/l gemessen werden. Bei der Kontrollgruppe zeigte sich ein mittlerer Cortisolwert von 7.4 nmol/l (siehe Abbildung 9).

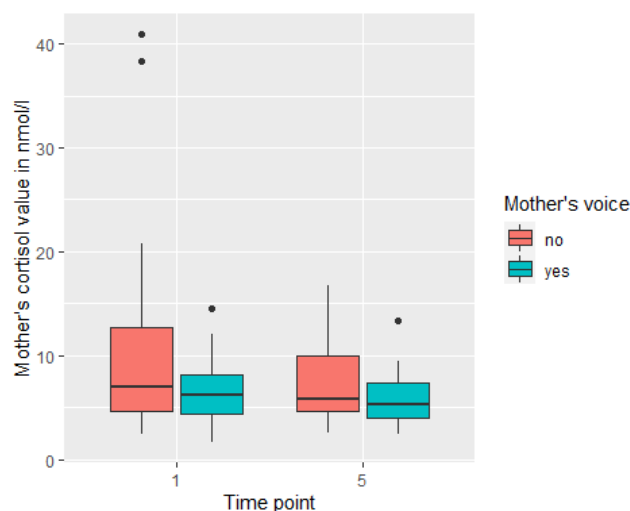


Abb. 9: Darstellung der mütterlichen Cortisol-Konzentration in nmol/l

Der Box-Whisker-Plot zeigt die Interventionsgruppe (Stimme der Mutter) in türkis und Kontrollgruppe (ohne Stimme der Mutter) in rot. Die Extremwerte sind in Form von Punkten außerhalb der Whisker dargestellt. T1: OP-Schleuse, T5: Ende der HKU

3.5 Intraoperativer Stress und Schmerzen

Der NIPE-Index zur Evaluation von Stress und Unwohlsein während des Eingriffs zeigt ähnliche Werte beider Gruppen zu den Zeitpunkten T1-T4.

Am Ende der HKU, zum Zeitpunkt T5, ist ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar, wie in Abbildung 10 dargestellt ist. Die Interventionsgruppe zeigt mit $58.8 (\pm 7.36)$ einen höheren Index als die Kontrollgruppe mit $57.1 (\pm 8.5)$. Basierend auf dem gemischten Regressionsmodell wird zum Zeitpunkt T5 ein um 9.51 höherer NIPE-Index bei der Gruppe mit Stimme der Mutter als bei der Kontrollgruppe erwartet (p -Wert = 0.0256). Der Effekt ist für den Unterschied zum Zeitpunkt T1 adjustiert.

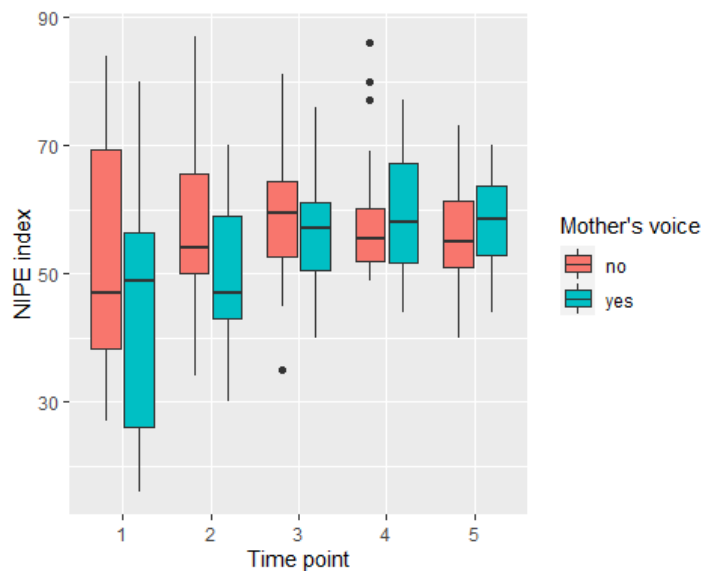


Abb. 10: Darstellung des NIPE-Index

Der Box-Whisker-Plot zeigt die Interventionsgruppe (Stimme der Mutter) in türkis und Kontrollgruppe (ohne Stimme der Mutter) in rot. Die Extremwerte sind in Form von Punkten außerhalb der Whisker dargestellt. T1: OP-Schleuse, T2: Narkoseeinleitung, T3: Punktion, T4: 30 Minuten nach Punktion, T5: Ende der HKU

3.6 Intraoperative hämodynamische Parameter

3.6.1 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz ist ein indirekter Parameter zur intraoperativen Schmerzüberwachung (Jung et al., 2015).

Im Rahmen der Studie wurde die Herzfrequenz an 6 Zeitpunkten (T1-T6) erhoben. Wie die Tabelle 4 darstellt, zeigt die Kontrollgruppe durchgehend leicht höhere Herzfrequenzen als die Interventionsgruppe.

Das gemischte Regressionsmodell erwartet zum Zeitpunkt T6 (adjustiert für Zeit und Gruppenunterschied zum Zeitpunkt T1) einen minimal (0.27 Herzfrequenz-Punkte) geringeren Wert bei der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Tab. 4: Intraoperative Herzfrequenz

	Stimme der Mutter	Kontrolle
T1	110 (23.6)	114 (20.7)
T2	106 (17.3)	114 (20.4)
T3	107 (15.1)	112 (16.7)
T4	109 (18.9)	114 (15.2)
T5	108 (20.9)	114 (19.8)
T6	112 (22.4)	119 (18.2)

Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) ausgedrückt.

T1: OP-Schleuse, T2: Narkoseeinleitung, T3: Punktion, T4: 30 Minuten nach Punktion, T5: Ende der HKU, T6: Aufwachraum

3.6.2 Blutdruck

Der Blutdruck stellt einen groben Schmerz- und Wachheitsparameter dar.

Zu den Zeitpunkten T1 bis T4 ergeben sich keine erheblichen Unterschiede in Bezug auf den systolischen Blutdruck zwischen den Gruppen. Wie in Tabelle 5 dargestellt wird,

konnten zum Zeitpunkt T5 leicht höhere mittlere systolische Blutdruckwerte in der Interventionsgruppe nachgewiesen werden.

Tab. 5: Intraoperativer systolischer Blutdruck in mmHg

	Stimme der Mutter	Kontrolle
T1	75.3 (15.0)	82.0 (17.7)
T2	79.4 (11.9)	81.6 (13.1)
T3	78.2 (12.1)	81.4 (10.4)
T4	81.8 (12.7)	82.0 (10.8)
T5	87.4 (17.9)	82.0 (11.2)

Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) ausgedrückt.

T1: OP-Schleuse, T2: Narkoseeinleitung, T3: Punktion, T4: 30 Minuten nach Punktion, T5: Ende der HKU

Ebenso verhält sich der diastolische Blutdruck mit Werten zu den Zeitpunkten T1 bis T4, die sich nicht deutlich unterscheiden. An Zeitpunkt T5 sind leicht höhere Werte bei der Interventionsgruppe erkennbar (siehe Tabelle 6).

Tab. 6: Intraoperativer diastolischer Blutdruck in mmHg

	Stimme der Mutter	Kontrolle
T1	39.5 (9.40)	42.8 (8.96)
T2	39.7 (9.85)	44.8 (11.7)
T3	38.5 (9.81)	40.6 (9.20)
T4	41.3 (10.4)	39.0 (5.97)
T5	43.9 (10.0)	41.3 (6.70)

Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) ausgedrückt.

T1: OP-Schleuse, T2: Narkoseeinleitung, T3: Punktion, T4: 30 Minuten nach Punktion, T5: Ende der HKU

3.7 Postoperative Schmerzen

Die Evaluation postoperativer Schmerzen erfolgte durch die einmalige Erhebung des Kindlichen Unbehagens- und Schmerz-Skala-Scores (KUSS) zum Studienzeitpunkt T6, im Aufwachraum. Die Analyse der KUSS-Scores erfolgte mithilfe des Mann-Whitney U-Tests. Die Abbildung 11 veranschaulicht die erhobenen Scores beider Gruppen. Die Interventionsgruppe zeigt einen mittleren Score von 2.58 (\pm 2.60) und die Kontrollgruppe einen mittleren Score von 4.41 (\pm 2.61). Mit einem p-Wert von 0.02718 ergeben die KUSS-Scores einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

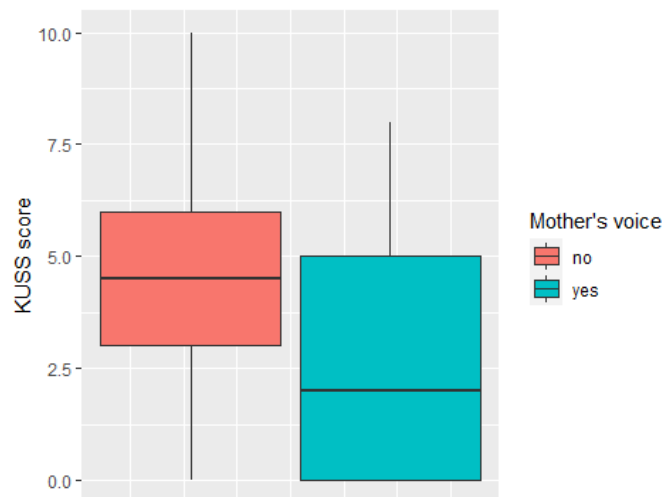


Abb. 11: Darstellung des KUSS-Score

Der Box-Whisker-Plot zeigt die Interventionsgruppe (Stimme der Mutter) in türkis und Kontrollgruppe (ohne Stimme der Mutter) in rot.

3.8 Postoperatives Emergence Delir

Um das Vorliegen eines postoperativen Emergence Delirs zu vergleichen, wurde im Aufwachraum der Pediatric Anaesthesia Emergence Delirium-Score (PAED) erhoben. Die PAED-Scores beider Gruppen sind in der Abbildung 12 dargestellt. Der Mann-Whitney U-Test ergibt einen mittleren PAED-Score der Interventionsgruppe mit 3.17 (\pm 2.70) und einen mittleren Score der Kontrollgruppe mit 3.86 (\pm 2.62). Die Analyse zeigt keinen deutlichen Unterschied zwischen beiden Gruppen mit einem p-Wert von 0.2718.

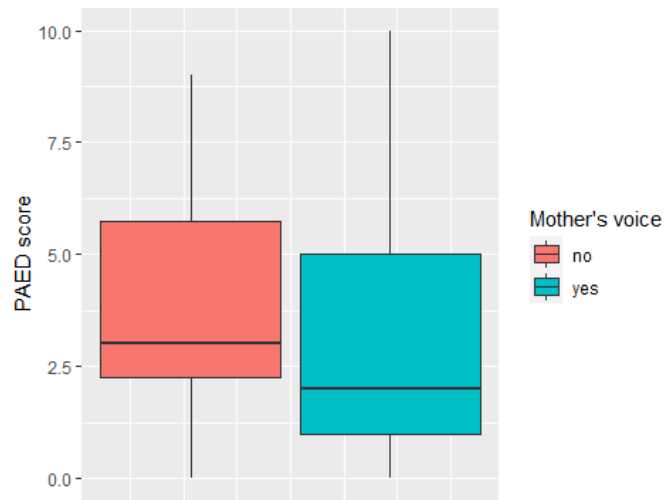


Abb. 12: Darstellung des PAED-Scores

Der Box-Whisker-Plot zeigt die Interventionsgruppe (Stimme der Mutter) in türkis und Kontrollgruppe (ohne Stimme der Mutter) in rot.

4. Diskussion

Der Einfluss der mütterlichen Stimme auf Kinder wurde in den letzten Jahren mehrfach untersucht. Autoren wie Kim et al. (2010) und Rajan et al. (2017) konnten einen positiven Effekt der Stimme der Mutter auf das Wohlbefinden der Kinder nachweisen.

Ziel der vorliegenden prospektiven klinischen Untersuchung war es, den möglichen stressreduzierenden Einfluss der mütterlichen Stimme bei pädiatrischen Herzkatheteruntersuchungen in Sedierung nachzuweisen.

Im Rahmen dieser Studie wurden die Stressparameter anhand von ausgewählten Hormon-Parametern im Speichel, sowohl bei den Kindern als auch bei den Müttern, bestimmt. Ferner wurden postinterventionelle Schmerzen, sowie das Bewusstsein mithilfe von Beobachtungsskalen stratifiziert.

Unsere primäre Hypothese, dass die mütterliche Stimme das Stresslevel im Speichel reduzieren würde, konnte nicht bestätigt werden. Dafür wurden Cortisol und Alpha-Amylase bestimmt.

Bestätigt wurde jedoch die Annahme einer verminderten Inzidenz von postinterventionellen Schmerzen in der Interventionsgruppe. Außerdem konnten in der Interventionsgruppe relevant geringere Stresslevel der Mütter im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

4.1 Präoperative Ängstlichkeit

Bei den Ergebnissen der modifizierten Yale Preoperative Anxiety Skala (mYPAS) zur Erhebung der präoperativen Ängstlichkeit zeigen sich nur geringe Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Somit kann von einer ähnlichen präoperativen Ängstlichkeit beider Gruppen ausgegangen werden.

Ab einem mYPAS-Score von über 30 spricht man von einer relevanten Ängstlichkeit (Kim et al., 2015). In unseren Ergebnissen waren sämtliche mittlere Scores über 30. Sowohl die unbekannte Umgebung und die Trennung von den Eltern trägt maßgeblich zur präoperativen Angst bei Kindern in dieser Altersklasse bei. Dass die schon präoperative erhöhte Ängstlichkeit des gesamten Patientenkollektivs die spätere Messung der Stresslevel anhand von Cortisol und Alpha-Amylase beeinflusst, ist denkbar.

Autoren, wie Yang et al. (2020), die den Effekt der mütterlichen Stimme bei Kindern während einer Operation untersuchten, bestimmten die präoperative Ängstlichkeit ebenfalls mit der mYPAS-Skala und konnten vergleichbare Werte liefern. Sie zeigten mYPAS-Werte von 45.5 in der Gruppe mit mütterlicher Stimme und Werte von 42.5 in der Kontrollgruppe.

4.2 Sedierungstiefe anhand von Narcotrend-Daten

Die Sedierungstiefe wurde im Rahmen unserer Studie mittels des Narcotrend-Monitors gemessen. Die Daten zeigten keinen erheblichen Unterschied zwischen den Gruppen. Anhand dieser Daten lässt sich ein einheitlicher Sedierungsgrad in beiden Gruppen nachweisen. Dieser spricht wiederum für eine adäquate Narkose, bei der auditorische Reize, wie die mütterliche Stimme, noch wahrgenommen werden können.

Entgegen unseren Ergebnissen beschreiben die Autoren Kim et al. (2010) eine Beeinflussung der Sedierungstiefe und des Bedarfs an Sedativa durch die mütterliche Stimme. Einen derartigen Effekt konnten wir in unserer Untersuchung nicht bestätigen.

4.3 Intraoperative Messung von Cortisol und Alpha-Amylase im Speichel

Bei unserer Studie wurden die Stressparameter Cortisol und Alpha-Amylase an genau definierten Zeitpunkten im Speichel der Probanden bestimmt. Weiters wurde der mütterliche Cortisolspiegel vor und nach der Untersuchung ihrer Kinder erhoben.

4.3.1 Cortisol

In der vorliegenden Studie wurde Cortisol gemessen, das als Endprodukt der Hypothalamus-Hypophysen-Achse einen Marker für akuten Stress darstellt (Davis et al., 2009). Studien zeigten, dass speziell bei Kleinkindern die Abwesenheit der Eltern eine stressauslösende Situation darstellt (Fortunato et al., 2008). Im Rahmen dieser Studie mussten sich die Patienten vor der Untersuchung von ihren Eltern trennen. Bei dem gesamten Patientenkollektiv wurde ein Anstieg der Cortisol-Konzentration vom Baseline-Punkt T1 (vor Abspielen der Stimme) bis zum Zeitpunkt T5 (nach erfolgtem Abspielen der Stimme)

ermittelt. Unsere Messungen zeigten durchschnittlich leicht erhöhte Cortisol-Level bei Kindern, die die mütterliche Stimme während ihres Eingriffes hörten. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war jedoch nicht signifikant. Die formulierte Hypothese, dass die Stimme der Mutter das Stresslevel der Kinder senkt, konnte somit nicht bestätigt werden.

Auch andere Untersuchungen mit auditorischer Stimulation während einer Operation konnten keine signifikante Minimierung der Stresslevel im Speichel nachweisen (Liu et al., 2019). In der Arbeit von Good et al. (2013) wurde jedoch nicht der Effekt der mütterlichen Stimme, sondern der von Musik bei Kindern untersucht. Wissenschaftliche Arbeiten zeigen auch, dass sehr ängstliche Eltern einen negativen Effekt auf Kinder im perioperativen Setting haben (Bevin et al., 1990).

Nicht außer Acht zu lassen sind außerdem die interindividuellen Stresslevel der Patienten, durch die große Unterschiede in den Cortisol-Level zustande kamen. Die Heterogenität der Konzentrationen im Speichel wurde ebenfalls von anderen Autoren beschrieben (Forclaz et al., 2017; Hasanah et al., 2020). Mit minimalen Cortisol-Konzentrationen zum Zeitpunkt T5 von 3.49 nmol/l und maximalen Werten von über 50 nmol/l zeigen unsere Ergebnisse eine große Varianz an Cortisol-Leveln.

Die Datenlage zur Messung von Stressparametern im Speichel bei narkotisierten pädiatrischen Patienten ist sehr gering. Im Rahmen der Literaturrecherche wurden Studien eruiert, die bei schwerkranken Kindern Cortisol-Konzentrationen von bis zu 45000 nmol/l gemessen haben.

Um die Ergebnisse der Stresslevel zu vergleichen, wurde die Studie von Davis et al. (2009) herangezogen. In dieser Arbeit konnten für Cortisol Baseline-Stresslevel in der Altersgruppe 12-24 Monate von 5.5 nmol/l bis 8.28 nmol/l gemessen werden. In dieser Altersklasse liegt auch das durchschnittliche Alter unseres Patientenkollektivs. Unsere Baseline-Werte für Cortisol lagen durchschnittlich bei 11.9 nmol/l. Ein Vergleich der Stresslevel ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da die Autoren Davis et al. (2009) psychisch und physisch gesunde Kinder in dieser Altersklasse untersuchten. Der von uns gemessene durchschnittlich höhere Spiegel könnte mit den zahlreichen kardiologischen Erkrankungen, wie sehr komplexe angeborene Herzvitien und Vorbehandlungen der Patienten, zusammenhängen.

Unter Berücksichtigung der zirkadianen Ausschüttung von Cortisol wurden für diese Studie einheitliche Zeitpunkte der Herzkatheteruntersuchung gewählt. Es wurde jeweils die erste HKU des Tages untersucht. Die sogenannte Cortisol Awakening Response (CAR), die zu einem erhöhten frühmorgendlichen Cortisol-Level führt, könnte somit die Ergebnisse beeinflusst haben. Weitere Faktoren, wie aktuelle Medikation, Schlafrythmus und Alter können sich auf das Cortisol-Level auswirken.

Die Autoren Davis et al. (2009) beschreiben, dass die Cortisol-Response erhebliche altersabhängige Unterschiede zeigt. Im Alter von 2 und 6 Monaten soll Cortisol gut messbar sein. Im Vergleich dazu ist die Reaktion bei Patienten älter als 6 Monaten oft weniger stark ausgeprägt. Weiterhin ist eine adäquate Messung von akutem Stress potentiell durch das Vorliegen chronischen Stresses verzerrt (Chojnowska et al., 2021).

4.3.2 Alpha-Amylase

Die Alpha-Amylase-Spiegel waren in unserer Auswertung bei der Interventionsgruppe höher als bei der Kontrollgruppe.

Bei der Interventionsgruppe kam es zu einem Anstieg der durchschnittlichen Alpha-Amylase-Konzentration von 114 U/l auf 172 U/l (von Zeitpunkt T1 bis Zeitpunkt T5). Bei der Kontrollgruppe wurden anfangs 61.2 U/l und später 95.2 U/l gemessen. Grundsätzlich zeigen sich schon zum Basis-Zeitpunkt T1 sehr unterschiedliche Werte bei den Gruppen, wobei die Kontrollgruppe nur halb so hohe Hormon-Konzentrationen aufwies. Die Differenz der Gruppen war jedoch nicht statistisch signifikant.

Nach Chaturvedi et al. (2018) kommt es zu einem signifikanten Anstieg der Alpha-Amylase im Speichel bei medizinischen Eingriffen wie Zahnextraktionen. Bei unserer Analyse konnte jedoch kein Effekt der mütterlichen Stimme auf den Alpha-Amylase-Spiegel erkannt werden. Gründe hierfür könnten ähnliche sein, wie bei der Analyse der Cortisol-Werte. Es kann davon ausgegangen werden, dass Eingriffe wie HKUs zu einem stark erhöhten Stresslevel führen, welches durch Interventionen wie der mütterlichen Stimme nicht suffizient gesenkt werden kann. Außerdem könnten stark interindividuelle Unterschiede der Alpha-Amylase-Konzentrationen unser Ergebnis beeinflusst haben. Zusätzlich sind grundsätzlich geringe Hormon-Spiegel bei Patienten im ersten Lebensjahr denkbar, wie es auch von Davis et al (2009) beschrieben wurde. Abschließend spielt die

Position des Swabs bei der Speichelsammlung zur späteren Analyse von Alpha-Amylase eine wichtige Rolle. Am höchsten ist die Alpha-Amylase-Konzentration in der Nähe des Ausführung-Ganges der Ohrspeicheldrüse (Beltzer et al., 2010). Im Rahmen dieser Studie wurde der Swab entsprechend der Empfehlungen des Saliva Lab Trier in die Wangentasche der Patienten gelegt.

4.3.3 Mütterlicher Cortisolspiegel

Die Ergebnisse unserer Analyse zeigen, dass es zwischen der präoperativen und postoperativen Messung der Stresslevel im Speichel zu einer relevanten Abnahme der mütterlichen Cortisolspiegel kam. Die Cortisol-Konzentrationen der Mütter der Interventionsgruppe waren zu beiden Messpunkten (vor und nach Eingriff) geringer als die der Kontrollgruppe. Dies könnte darin begründet sein, dass die Probanden nach Zustimmung zur Teilnahme an der Studie randomisiert wurden. Sobald eine Zuteilung in die Interventionsgruppe erfolgte, wurden die Mütter diesbezüglich aufgeklärt, und nur bei der Interventionsgruppe wurde die Stimme der Mutter aufgenommen. Dies könnte erklären, wieso die Mütter der Interventionsgruppe niedrigere Stresslevel zeigten, da diese Mütter vermehrt in den Prozess der Untersuchung ihrer Kinder miteinbezogen wurden. Auch im Rahmen der Interaktion mit den Müttern während und nach Aufnahme der Audio-Datei, wurden solche Rückmeldungen der involvierten Mütter vom Studienpersonal wahrgenommen. Um den Effekt auf die Mütter und Eltern durch ihre Mitwirkung objektiv zu beurteilen, könnten in zukünftigen Studien postoperative Fragebögen zur psychischen Verfassung der Eltern wertvoll sein.

Auch Kim et al. (2010) führten eine Studie zu perioperativem Stress bei Kindern mit mütterlicher Stimme während einer HKU durch. Dabei konnten sie zeigen, dass die Mütter weniger gestresst waren, wenn sie durch die Aufnahme ihrer Stimme ihrem Kind etwas Gutes tun konnten.

Unsere Ergebnisse der mütterlichen Cortisol-Messung korrelieren nicht mit den kindlichen Cortisol-Messungen. Während bei den Müttern der Interventionsgruppe ein Cortisol-Abfall von den Zeitpunkten T1 bis T5 messbar war, zeigten die Kinder in diesem Zeitraum eine Erhöhung des Cortisols. Somit konnte unsererseits keine Synchronie zwischen den

Stresslevel der Kinder und der Mütter nachgewiesen werden. Zu ähnlichen Resultaten kamen auch Davis et al. (2009) in ihrer Arbeit.

Die vorliegenden Resultate verdeutlichen die Bedeutung der Beteiligung der Eltern an medizinischen Prozeduren ihrer Kinder, da sich das Wohlbefinden der Eltern positiv auf die Kinder und deren postoperative Genese auswirken kann.

4.4. Intraoperative Schmerzen

Um die Auswirkung der mütterlichen Stimme auf intraprozedurale Schmerzen zu untersuchen, wurde im Rahmen dieser Studie die Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE) erhoben. Der NIPE-Monitor wurde anfänglich speziell im Bereich der Neonatologie zur Erfassung von Nozizeption erforscht (Recher et al., 2022). Metaanalysen zu der Erhebung des NIPE-Index bei unter 3-jährigen Kindern zeigen, dass die Anwendbarkeit begrenzt ist. So soll der mean-NIPE, der auch in der vorliegenden Arbeit analysiert wurde, eher chronische als akute Schmerzen anzeigen (Recher et al., 2021). Im Gegensatz dazu zeigten die Autoren Neumann et al. (2022), dass der NIPE bei sedierten und narkotisierten Kleinkindern eine nicht-invasive Methode zur Erhebung von Schmerzen darstellt.

Unsere Ergebnisse des NIPE-Index ergeben keine klaren Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe. Der Index befand sich zu allen Zeitpunkten zwischen Werten von 40 bis 60. Die niedrigsten Werte wurden zum Zeitpunkt T1 gemessen. Dabei ergaben sich Werte <50, die laut Neumann et al. (2022), für Schmerzen sprechen.

Die HKU ist jedoch im Vergleich zu einer Operation grundsätzlich kein schmerzhafter Eingriff. Potentiell schmerzhaft ist die Applikation eines Lokalanästhetikums vor der Leistenpunktion und die Gabe von Propofol, was als brennend wahrgenommen werden kann. Da die Datenlage zu dem NIPE-Index nicht zufriedenstellend ist, bleibt die Frage offen, ob die Ergebnisse eine Aussage bezüglich intraprozeduraler Schmerzen erlaubt.

4.5 Hämodynamische Parameter

Weitere Endpunkte der vorliegenden Studie waren die hämodynamischen Parameter Herzfrequenz und Blutdruck, welche indirekte Marker für Stress und Schmerzen sein können.

Die mittlere Herzfrequenz der Patienten lag zwischen 106 und 119 Schlägen pro Minute und war somit in den jeweiligen Altersgruppen normwertig (Davignon et al., 1997). Bei der Kontrollgruppe war die durchschnittliche Herzfrequenz leicht höher als die der Interventionsgruppe. Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Argstatter et al. (2006) bei ihren Untersuchungen bezüglich des Effektes von Musik während einer HKU. Kim et al. (2010) hingegen stellten eine Erhöhung der Herzfrequenz im Verlauf der HKU fest, aber auch ohne signifikante Unterschiede zwischen ihrer Interventionsgruppe mit der mütterlichen Stimme und der Kontrollgruppe.

Mit durchschnittlichen systolischen Blutdruck-Werten von 85 mmHg bis 87 mmHg im gesamten Patientenkollektiv liegen die Werte im physiologischen Bereich der Altersklasse (Roemmich et al., 2009). Die Analyse zeigte einen leichten Anstieg der systolischen Werte der Interventionsgruppe im Verlauf der HKU. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Studien zum Effekt der mütterlichen Stimme oder Musik gefunden (Argstatter et al., 2006; Kim et al., 2010; Rajan et al., 2017).

Auch die diastolischen Blutdruckwerte waren normoton. Generell konnten zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Blutdruck-Differenzen festgestellt werden, wie auch Rajan et al. (2017) zuvor bei ihren Untersuchungen der mütterlichen Stimme bei kinder-kardiologischen Herzkathetern zeigten.

4.6 Postoperative Schmerzen

Da die Herzkatheteruntersuchung keinen besonders schmerzhaften Eingriff darstellt, werden keine erheblichen postinterventionellen Schmerzen bei den Kindern erwartet. Da Schmerz jedoch eine subjektive Empfindung ist, sind solche Schmerzen nicht auszuschließen. Der zum Ende des Eingriffes angelegte Druckverband zur Blutstillung kann die Kinder postoperativ beeinflussen und möglicherweise als schmerzhaft empfunden werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden die postoperativen Schmerzen der Patienten anhand der Kindlichen Unbehagens- und Schmerz-Skala (KUSS) bewertet. Dabei konnten wir geringere KUSS-Scores bei den Kindern der Interventionsgruppe messen. Die Interventionsgruppe zeigte durchschnittliche KUSS-Scores von 2.58, die Kontrollgruppe im Vergleich zeigte Werte von 4.41. Laut Bächle-Helde (2013) kann ab einem KUSS-Score von 4 von postoperativen Schmerzen und Unwohlsein ausgegangen werden.

Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von Byun et al. (2018) überein, die weniger postoperative Schmerzen nach Vorspielen der mütterlichen Stimme zeigten. Auch weitere Studien zu auditorischer Stimulation mit Musik konnten verminderte postoperative Schmerzen feststellen (Nowak et al., 2020).

Die Skala misst zwar Schmerzen, gibt aber auch Unbehagen wieder. Da wir im Rahmen der Studie auch die Ängstlichkeit der Kinder beurteilt haben, wäre eine genauere Differenzierung zwischen Angst und Unbehagen zur besseren Beurteilung und Therapie bei-der interessant.

4.7 Postoperatives Emergence Delir

Um das Auftreten eines Emergence Delirs (ED) möglichst sensitiv zu beurteilen und einen aussagekräftigen Vergleich mit anderen Autoren zu ermöglichen, wurde die Pediatric Anaesthesia Emergence Delirium Skala (PAED) erhoben. Wie den Resultaten zu entnehmen ist, lässt sich eine Tendenz zu weniger postoperativem Delir in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erkennen.

Ähnliche Ergebnisse zeigen andere Studien. Die Autoren Byun et al. (2018) und Song et al. (2017) erforschten das Auftreten von postoperativem Delir bei Kindern. Dabei hörte ein Teil der Kinder die Stimme der eigenen Mutter während ihrer Operation und der andere Teil die Stimme einer fremden Frau. Durch Erhebung des PAED-Scores wurde weniger Emergence Delir bei der Interventionsgruppe mit Stimme der eigenen Mutter festgestellt. Die Rahmenbedingungen der Studie von Byun et al. (2018) enthielten jedoch mehr Risikofaktoren für ein ED, wie Eingriffe im Hals-Nasen-Ohren-Bereich, Narkose mit Sevofluran und das Alter der Kinder mit 2 bis 8 Jahren. Im Vergleich dazu wurden in unserer Studie Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt, Propofol verabreicht und Kinder unter 4 Jahren untersucht. Auch die Studie von Yan-Yan et al. (2020) konnte die These

erhärten, dass das Vorspielen der mütterlichen Stimme zu weniger postoperativem Delir führt. Jedoch wurde in folgender Studie die sogenannte Watcha-Beobachtungsskala eingesetzt, die das Item „Augenkontakt“ nicht beinhaltet.

Zuletzt konnten auch Kim et al. (2010) zeigen, dass das Auftreten von postoperativem Delir bei Kindern, die die Stimme der Mutter hören im Vergleich zur Kontrollgruppe geringer ist. Jedoch wurde in dieser Studie nicht der PAED-Score, sondern eine andere Beobachtungsskala verwendet, welche das Vergleichen der Studien möglicherweise einschränkt.

Da das Auftreten eines Emergence Delirs eng mit dem Auftreten von postoperativen Schmerzen zusammenhängt, wurde auch der KUSS-Score bei unseren Patienten erhoben. Die Resultate des KUSS-Scores sprechen für weniger postoperative Schmerzen in der Interventionsgruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe, was ein weiterer Grund für ein vermindertes Auftreten eines postoperativen Delirs in der Interventionsgruppe sein kann.

4.8 Limitationen

Bei dieser Studie wurde davon ausgegangen, dass die mütterliche Stimme einen positiven Effekt auf die Kinder hat. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die mütterliche Stimme bei manchen Kindern ein negativer Stimulus ist und so durch die Stimme eventuell Emotionen wie Angst und Stress auf die Kinder übertragen werden (Kim et al., 2010).

Die Autoren Kim et al. (2015) konnten zeigen, dass die präoperative Anwesenheit der Eltern nicht zu einer signifikant verminderten Ängstlichkeit bei Kindern führt. Dabei stellt sich die Frage inwiefern die Abwesenheit der Eltern das Stresslevel der Kinder wirklich beeinflusst und wieviel zusätzlicher Stress durch einen medizinischen Eingriff mit einer Narkose entsteht.

Um die Bindung zwischen Mutter und Kind noch intensiver beurteilen zu können, könnte eine zusätzliche Messung der Oxytocin-Konzentration im Speichel von Müttern und Kindern interessant sein. Für die Analyse von Oxytocin wird jedoch ein größeres Probenvolumen benötigt, was in der vorliegenden Altersklasse Schwierigkeiten bereiten könnte.

Weitere Studien, die die intraoperative Stresssituation anhand der Marker Cortisol, Alpha-Amylase und Oxytocin messen, wären wünschenswert.

Die in dieser Studie benutzten Beobachtungsskalen (PAED, KUSS) wurden von der Doktorandin oder dem Studienpersonal erhoben. Das Erheben von Beobachtungsskalen schließt subjektive Bewertungen durch die Beobachter nicht aus. Außerdem war das Studienpersonal nicht verblindet, was ein Bias nicht ausschließen lässt.

Eine zusätzliche Limitation ist die Studiengröße, da die durchgeführte Poweranalyse nur für die Hauptzielgröße Cortisol bestimmt war. Um die Nebenzielgrößen wie Emergence Delir, intraprozedurale Schmerzen und Trennung von der Mutter, transparenter zu machen, wären weitere Studien mit entsprechend gepowertter Anzahl an Probanden hilfreich. Letztlich war die Durchführung der Studie und Rekrutierung von Probanden für eine elektive Herzkatheteruntersuchung im Zeitraum von April 2021 bis August 2022 durch die Coronavirus-Pandemie eingeschränkt und erschwert.

4.9 Ausblick

Zusammenfassend sollte die mütterliche Stimme als mögliche Methode zur Angst- und Stressreduktion von Kindern auf jeden Fall Grundlage weiterer Studien sein. Unsere Arbeit sollte im Vergleich zu den vergangenen publizierten Arbeiten einen neuen Blickwinkel auf die Thematik werfen.

Wir zeigen außerdem, dass die mütterliche Stimme zu einem verminderten Auftreten von postoperativem Delir führen kann. Somit könnte es sinnvoll sein, die Methode im operativen Setting bei pädiatrischen Patienten einzusetzen. Die Vorteile der Methode sind, dass sie nicht-invasiv und preiswert ist. Das Abspielen der Stimme hatte keinen negativen Einfluss auf eine normale Durchführung der Untersuchung, sowohl von kardiologischer als auch von anästhesiologischer Seite. Weitere Untersuchung zum Einsatz dieser Methode wären wünschenswert, da sie den klinischen Alltag im gesamten pädiatrischen Bereich positiv beeinflussen könnte. Grundsätzlich vorstellbare Einsatzgebiete in der Pädiatrie sind bildgebende Diagnostiken (Computertomografien und Magnetresonanztomografien), Zahnbehandlungen und endoskopische Verfahren (Gastroskopien, Koloskopien). Stressmarker im Speichel und deren Anwendbarkeit in verschiedenen Altersklassen zur Stressmessung sollten ebenfalls weiter erforscht werden.

Schlussendlich sind zusätzliche Studien zu dem Thema sinnvoll, um den Effekt der mütterlichen Stimme auf die Stressmarker im Speichel bei Kindern im perioperativen Setting zu überprüfen. Die verminderten Stresslevel im Speichel, die wir bei den Müttern der Interventionsgruppe messen konnten, sind vielversprechend. Folglich sollte der positive Effekt auf die Eltern durch ihre Einbeziehung in medizinische Eingriffe der Kinder genauer betrachtet werden.

5. Zusammenfassung

In den letzten Jahren sind nicht-pharmakologische Methoden zur Stressreduktion in der Kinderanästhesie vermehrt Gegenstand aktueller Forschung. Im Rahmen der vorliegenden prospektiven randomisierten Arbeit wurde der Effekt der mütterlichen Stimme auf das Stress- und Schmerzlevel von Kindern während einer Herzkatheteruntersuchung getestet.

Dazu wurden insgesamt 51 Kinder untersucht und randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Interventionsgruppe hörte die mütterliche Stimme während ihrer Herzkatheteruntersuchung, bei der Kontrollgruppe erfolgte keine auditorische Stimulation. Die Stresslevel der Patienten wurden anhand der Hauptzielgröße Cortisol und zusätzlich anhand von Alpha-Amylase im Speichel vor und nach dem Eingriff bestimmt. Eine Messung der mütterlichen Cortisol-Werte erfolgte zu den gleichen Zeitpunkten. Außerdem wurden postoperatives Delir und Schmerzen anhand verschiedener Beobachtungsskalen ermittelt.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass die intraoperative Stress-Response bei der Interventionsgruppe nicht signifikant geringer war als die der Kontrollgruppe. Weiterhin konnten wir ein vermindertes Auftreten von subjektivem Stressempfinden in der Interventionsgruppe nachweisen, was wir anhand eines signifikant geringeren Scores bei Kindern mit mütterlicher Stimme durch Erheben der Kindlichen Unbehagens- und Schmerz-Skala nach Büttner belegten. Außerdem konnten wir zeigen, dass die Mütter der Interventionsgruppe messbar weniger Stress als die der Kontrollgruppe aufweisen und die Mütter der Interventionsgruppe die Einbeziehung in die medizinische Maßnahme ihres Kindes als positiv empfanden. Bekanntermaßen kann ein vermindertes Stresslevel der Mütter die Kinder positiv beeinflussen und möglicherweise kindliche Schmerzen und Ängstlichkeit senken. Abschließend ergaben sich in dieser Studie Hinweise, dass sich mit Hilfe der mütterlichen Stimme das Wohlbefinden der Kinder steigern kann. In dieser Arbeit kann jedoch keine abschließende Antwort auf den Effekt der mütterlichen Stimme auf das kindliche Stresslevel gegeben werden.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb.1: American Society of Anesthaesiologists (ASA)-Klassifikation	7
Abb. 2: Stufen der Sedierung	8
Abb. 3: Pediatric Anaesthesia Emergence Delirium-Skala	21
Abb. 4: Kindliche Unbehagens- und Schmerz-Skala	22
Abb. 5: Flowchart zur Studie	25
Abb. 6: Darstellung des Narcotrend-Index	28
Abb. 7: Darstellung der intraoperativen Cortisol-Konzentration in nmol/l	29
Abb. 8: Darstellung der Alpha-Amylase-Konzentration in U/l	30
Abb. 9: Darstellung der mütterlichen Cortisol-Konzentration in nmol/l	31
Abb. 10: Darstellung des NIPE-Index	32
Abb. 11: Darstellung des KUSS-Scores	35
Abb. 12: Darstellung des PAED-Scores	36

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Messzeitpunkte für Kind und Mutter	14
Tab. 2: Biometrische und prozedurale Daten der Interventions- und Kontrollgruppe	26
Tab. 3: mYPAS-Score zur präoperativen Ängstlichkeit	27
Tab. 4: Intraoperative Herzfrequenz	33
Tab. 5: Intraoperativer systolischer Blutdruck in mmHg	34
Tab. 6: Intraoperativer diastolischer Blutdruck in mmHg	34

8. Literaturverzeichnis

Argstatter H., Haberbosch W, Bolay HV. Study of the effectiveness of musical stimulation during intracardiac catheterization. *J Clin Res Cardiol* 2006; 95: 514-522

Azarmnejad E, Sarhangi F, Javadi M, Rejeh N. The Effect of Mother's Voice on Aterial Blood Sampling Induced Pain in Neonated Hospitalized in Neonate Intensive Care Unit. *Glob J Health Sci* 2015; 7: 198-204

Bächle-Helde B. Wie weh tut es? Ihr Fachmagazin für Gesundheits- und Kinderkrankenpflege 2013; 2: 164-167

Beltzer EK, Fortunato CK, Guaderrama MM, Peckins MK, Garramone BM, Granger DA. Salivary flow and alpha-amylase: Collection technique, duration, and oral fluid type. *Physiol Behav* 2010; 10: 289-96

Bergersen L, Gauvreau K, Marshall A, Kreutzer J, Beekman R, Hirsch R, Foerster S, Balzer D, Vincent J, Hellenbrand W, Holzer R, Cheatham J, Moore J, Lock J, Jenkins K. Procedure-Type Risk Categories for Pediatric Congenital Cardiac Catheterization. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4:188-194

Bertram H, Sauer H, Haas N. Empfehlungen und Standards für die Analgosedierung kinderkardiologischer Patienten: Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK). *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2019; 167: 916-924

Bevin JC, Johnston C, Haig MJ, Tousignant G, Lucy S, Kirnon V, Assimes IK, Carranza R. Preoperative parental anxiety predicts behavioural and emotional responses to induction of anaesthesia in children. *Can J Anaesth* 1990; 37: 177-182

Byun S, Song S, Kim JH, Ryu T, Jeong MY, Kim E. Mother's recorded voice on emergence can decrease postoperative emergence delirium from general anaesthesia in pediatric patients: a prospective randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2018; 121: 483-489

Chaturvedi Y, Chaturvedy S, Marwah N, Chaturvedi S, Agarwal S, Agarwal N. Salivary Cortisol and Alpha-Amylase – Biomarkers of Stress in Children undergoing Extraction: An in vivo Study. *Int J Clin Pediatr Dent* 2018; 11: 214-218

Chojnowska S, Ptaszynska-Sarosiek I, Kepka A, Knas M, Waszkiewicz N. Salivary Biomarkers of Stress, Anxiety and Depression. *J Clin Med* 2021; 10: 517-529

Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E. Normal ECG standards for infants and children. *Pediatr Cardiol* 1979; 1: 123-152

Davis EP, Granger DA. Developmental differences in infant salivary alpha-amylase and cortisol responses to stress. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 795-804

Dehaene-Lambertz G, Montavont A, Jobert A, Jobert A, Alliol L, Dubois J, Hertz-Pannier L, Dehaene S. Language or music, mother or Mozart? Structural and environmental influences on infants' language networks. *Brain & Language* 2010; 114: 53-65

Forclaz MV, Moratto E, Pennisi A, Falco S, Olsen G, Rodriguez P, Papazian R, Bergada I. Salivary and serum cortisol levels in newborn infants. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115: 262-266

Fortunato CK, Dribin AE, Granger DA, Buss KA. Salivary Alpha-amylase and Cortisol in Toddlers: Differential Reactions to Affective Behavior. *Dev Psychobiol* 2008; 50: 807-818

Ghamari S, Höhne C, Becke K, Eich C, Kramer S, Hoefft A, Wermelt J, Ellerkmann RK. Prävention und Therapie des pädiatrischen Emergence Delir. *Anästh Intensivmed* 2019; 60: 445-455

Good M, Albert JM, Arafah B, Anderson GC, Wotman S, Cong X, Lane D, Ahn S. Effects on Postoperative Salivary Cortisol of Relaxation/Music and Patient Teaching About Pain Management. *Biological Research For Nursing* 2013; 15: 318-329

Hasanah I, Mulatsih S, Haryanti F, Haikal Z. Effect of music therapy on cortisol as a stress biomarker in children undergoing IV-line insertion. *J Taibah Univ Med Sci* 2020; 15: 238-243

Horn M, Vollandt R. A manual for the determination of sample sizes for multiple comparisons – Formulas and Tables. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 2001; Band 32, Heft 1: 1-28

Irlbeck T, Zwißler B, Bauer A. ASA-Klassifikation: Wandel im Laufe der Zeit und Darstellung in der Literatur. *Anaesthesist* 2017; 66: 5-10

Ivars K, Nelson N, Theodorsson A, Theodorsson E, Ström JO, Mörelius E. Development of salivary cortisol circadian rhythm in preterm infants. *PLoS ONE* 2017; 12: 1-15

Jung SM, Cho CK. The effects of deep and light propofol anesthesia on stress response in patients undergoing open lung surgery: a randomized controlled trial. *Korean J Anesthesiol* 2015; 68: 224-231

Kain ZN, Mayes LC, Cicchetti DV, Bagnall AL, Finley JD, Hofstaedter MB. The Yale Preoperative Anxiety Scale: How Does It Compare with a “Gold Standard”? *Anesth Analg* 1997; 85: 783-788

Kain ZN, Mayes L, Wang SM, Caramico LA, Hofstadter MB. Parental presence during induction of anesthesia versus sedative premedication: which intervention is more effective? *Anesthesiology* 1998; 89: 1147–1156

Kim H, Jung SM, Yu H, Park S. Video Distraction and Parental Presence for the Management of Preoperative Anxiety and Postoperative Behavioral Disturbance in Children: A Randomized Controlled Trial. *Society for Pediatric Anesthesia* 2015; 121: 778-784

Kim SJ, Oh YJ, Kim KJ, Kwak YL, Na S. The effect of recorded maternal voice on perioperative anxiety and emergence in children. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38: 1064-1069

Koelsch S, Fuermetz J, Sack U, Bauer K, Hohenadel M, Wiegel M, Kaisers UX, Heinke W. Effects of music listening on cortisol levels and propofol consumption during spinal anesthesia. *Front. Psychology* 2011; 2: 58

Kramer S, Krebs M, Spies C, Ghamari S, Höhne C, Becke K, Eich C, Hoeft A, Wermelt J, Ellerkmann RK. Drama im Aufwachraum: pädiatrisches Emergence-Delir. *Anästhesiolog Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2018; 53: 766-776

Liu P, Cole PM, Gilmore RO, Perez-Edgar KE, Vigeant MC, Moriarty P, Scherf KS. Young children's neural processing of their mother's voice: an fMRI study. *Neuropsychologia* 2019; 122: 11-19

Locatelli BG, Ingelmo PM, Emre S, Meroni V, Minardi C, Frawley G, Benigni A, Di Marco S, Spotti A, Busi I, Sonzogni V, Lerman J. Emergence delirium in children: a comparison of sevoflurane and desflurane anesthesia using the Paediatric Anesthesia Emergence Delirium scale. *Paediat Anaesth* 2013; 23: 301-308

Messerer B, Gutmann A, Vittinghoff M, Weinberg AM, Meissner W, Sandner-Kiesling A. Postoperative Schmerzmessung bei speziellen Patientengruppen. *Schmerz* 2011; 25: 245-255

Mikus M, Welchowski T, Schindler E, Schneider M, Mini N, Vergnat M. Sedation versus General Anesthesia for Cardiac Catheterization in Infants: A Retrospective, Monocentric, Cohort Evaluation. *J Clin Med* 2021; 10: 5648-5665

Miller GE, Chen E, Zhou ES. I fit goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull* 2007; 133: 25-45

Neumann C, Babasiz T, Straßberg-Nerschbach N, Schindler E, Reuter C, Weinhold L, Wittmann M, Hilbert T, Klaschik S. Comparison of the Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE) index to detect interoperative nociceptive stimuli in healthy and critically ill children below 2 years: An observational study. *Pediatr Anaesth*. 2022; 00: 1-10

Nowak H, Zech N, Asmussen S, Rahmel T, Tryba M, Oprea G, Grause L, Schork K, Moeller M, Loeser J, Gyarmati K, Mittler C, Saller T, Zagler A, Lutz K, Adamzik M, Hansen E. Effect of therapeutic suggestions during general anaesthesia on postoperative pain and opioid use: multicentered randomized controlled trial. *Br Med J* 2020; 371

Pätz J. Wo ist Mama Ente? <https://www.schlummerienchen.de/wo-ist-mama-ente> (Zugriff am 02.04.2022)

Philippi-Höhne C, Becke K, Wulff B, Schmitz B, Strauß J, Reinhold P. Analgosedierung für diagnostische und therapeutische Maßnahmen im Kindesalter. *Anästh Intensivmed* 2010; 51: 603-614

Puhakka IJA, Peltola MJ. Salivary cortisol reactivity to psychological stressors in infancy: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2020; 115

Quan X, Yi J, Ye TH, Tian SY, Zou L, Yu XR, Huang YG. Propofol and memory: a study using a process dissociation procedure and functional magnetic resonance imaging. *Anaesthesia* 2013; 68: 391-399

Rajan D, Lakshmanan G, Gupta SK, Sivasubramanian R, Saxena A, Juneja R. Effect of Recorded Maternal Voice on Child's Cooperation During Cardiac Catheterization – A randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2017; 54: 204-207

Rakza T, Butruille L, Thirel L, Houfflin-Debarge V, Logier R, Storme L, De Jonckheere J. Short-term Impact of Assisted Deliveries: Evaluation Based on Behavioral Pain Scoring and Heart Rate Variability. *Clin J Pain* 2018; 34: 445-449

Recher M, Boukhris MR, Jeanne M, Storme L, Leuteurtre S, Sabourdin N, De jonckheere J. The newborn infant parasympathetic evaluation in pediatric and neonatology: a literature review. *J Clin Monit Comput* 2021; 35: 959-966

Riddell RP, Racine N, Turcotte K, Uman LS, Horton R, Osmun LD, Kohut SA, Stuart JH, Stevens B, Lisi D. Nonpharmacological management of procedural pain in infants and young children: An unbridged Cochrane review. *Pain Res Manag: Can J Pain* 2011; 16: 321-330

Roemmich JW et al. Blood pressure in childhood and adolescence: a report of the International Task Force on Childhood Hypertension. *Journal of Pediatrics* 2009

Salimetrics LLC, 2021: SalivaBio Oral Swab (SOS) Method. <https://salimetrics.com/collection-method/oral-swab-saliva-collection-device/> (Zugriff am 19.05.2021)

Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology* 2004; 100: 1138-1145

Song SY, Kwak SG, Kim E. Effect of a mother's recorded voice on emergence from general anaesthesia in pediatric patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18: 430

Stadler T, Kirschbaum C, Kudielka BM, Adam EK, Pruessner JC, Wüst S, Dockray S, Smyth N, Evans P, Hellhammer DH, Miller R, Wetherell MA, Lupien SJ, Clow A. Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 63: 414-432

Sümpelmann R, Beck C, Rudolph D, Becke-Jakob K, Eich C, Engelhardt T, Frykholm P, Jöhr M, Oppitz F, Röher K, Rüggeberg A, Russo S, Schindler E, Schmitz A, Ziegler B. S1-Leitlinie: Perioperative Nüchternzeiten bei Kindern und Jugendlichen. *Anästh Intensivmed* 2022; 63: 320-328

Tzira D, Prezerakou A, Papadatos I, Vintila A, Bartzeliotou A, Apostolakou F, Papassoti-riou I, Papaevangelou V. Salivary biomarkers may measure stress responses in critically ill children. *SAGE Open Medicine* 2018; 6: 1-10

Wallowy P, Dorow A. Intravenöse Sedierung mit Midazolam in der Zahnmedizin. *Oral-chirurgie Journal* 2011; 3

Weber F, Walhout LC, Escher JC. The impact of Narcotrend™ EEG-guided propofol administration on the speed of recovery from pediatric procedural sedation - A randomized controlled trial. *Pediatr Anesth* 2018; 28: 443-449

Woischytky K. Das beste Podcast-Mikrofon? RØDE NT-USB Mini: Test und Erfahrungen. <https://www.kurtcreative.de/das-beste-podcast-mikrofon-ode-nt-usb-mini-test-und-erfahrungen/> (Zugriff am 02.04.2022)

Yang Y, Zhang M, Sun Y, Peng Z, Liu P, Wang Y, Zheng J, Wu J. Effect of recorded maternal voice on emergence agitation in children undergoing bilateral ophthalmic surgery: A randomized controlled trial. *J Paediatr Child Health* 2020; 56: 1402-1407

9. Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ehrenfried Schindler für die herausragende und unkomplizierte Betreuung dieser Arbeit. Ich bedanke mich für die konstruktive Kritik und die zahlreichen Anregungen sowohl bei der Datenerhebung als auch beim Verfassen dieser Arbeit.

Dem gesamten Team des Herzkatheterlabors des Eltern-Kind-Zentrums Bonn sowohl von anästhesiologischer als auch von kinder-kardiologischer Seite und dem Studienpersonal danke ich vielmals für die Unterstützung bei der Datenerhebung für diese Studie.

Für die Anleitung zur Entnahme der Speichelproben und der anschließenden Analyse dieser danke ich den Mitarbeitern des Saliva Lab Trier.

Vielen Dank auch an Herrn Nikolai Spuck und dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn für die Unterstützung bei der statistischen Aufarbeitung dieser Studie.

Für das Korrekturlesen und der Unterstützung während meines gesamten Studiums bedanke ich mich herzlichst bei meinen Eltern.

Schließlich möchte ich allen Probanden für die Teilnahme an der vorliegenden Studie danken.