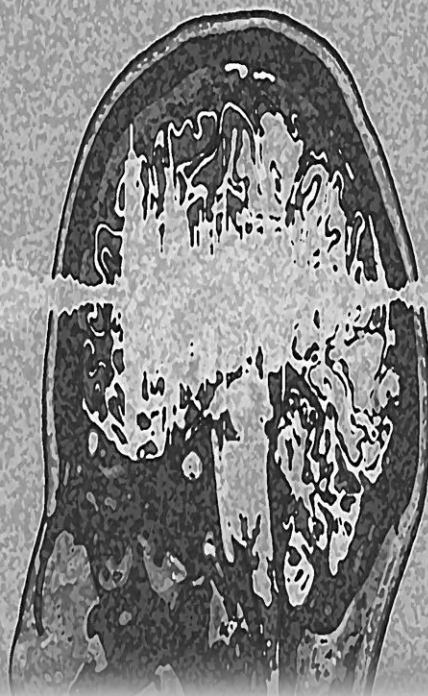


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ  
ΚΛΙΝΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ  
ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ  
ΜΟΥΣΙΚΗΣ ΣΤΗΝ  
ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ  
ΣΤΗΝ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ  
ΤΟΥ ΣΚΥΛΟΥ



ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΥ, ΚΤΗΝΙΑΤΡΟΣ

ΚΑΡΔΙΤΣΑ 2019



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ |

# ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΜΟΥΣΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ ΤΟΥ ΣΚΥΛΟΥ

ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΥ, ΚΤΗΝΙΑΤΡΟΣ

Η διδακτορική διατριβή υλοποιήθηκε με υποτροφία του ΙΚΥ η οποία χρηματοδοτήθηκε από την Πράξη «Πρόγραμμα χορήγησης υποτροφιών για μεταπτυχιακές σπουδές δεύτερου κύκλου σπουδών» από πόρους του ΕΠ «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» 2014-2020 με τη συγχρηματοδότηση του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου (Ε.Κ.Τ) και του Ελληνικού Δημοσίου

ΚΑΡΔΙΤΣΑ, 2019



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ |

# ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΜΟΥΣΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ ΤΟΥ ΣΚΥΛΟΥ

ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΥ, ΚΤΗΝΙΑΤΡΟΣ

## ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γαλάτος Α., Καθηγητής

Αναγνώστου Τ., Επίκουρος Καθηγητής

Σιδέρη Α., Επίκουρη Καθηγήτρια

Αθανασίου Λ., Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Γκουλέτσου Π., Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Καζάκος Γ., Αναπληρωτής Καθηγητής

Τσιώλη Β., Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Επιβλέπων

Μέλος Συμβουλευτικής Επιτροπής

Μέλος Συμβουλευτικής Επιτροπής

Μέλος Εξεταστικής Επιτροπής

Μέλος Εξεταστικής Επιτροπής

Μέλος Εξεταστικής Επιτροπής

Μέλος Εξεταστικής Επιτροπής

ΚΑΡΔΙΤΣΑ, 2019



*“What is written without effort is in general read without pleasure”*

*Samuel Johnson*



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε στη Χειρουργική Κλινική του Τμήματος Κτηνιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κατά τη χρονική περίοδο 2014-2018. Για την ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους εξής:

Τον Καθηγητή Χειρουργικής και Αναισθησιολογίας του Τμήματος Κτηνιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και επιβλέποντά μου, κ. Απόστολο Γαλάτο, ο οποίος από την αρχή πίστεψε σε μένα και μου έδωσε την πολύτιμη ευκαιρία να ασχοληθώ με την κτηνιατρική αναισθησιολογία, ένα αντικείμενο της κτηνιατρικής επιστήμης που αγαπώ ιδιαίτερα. Η στήριξή του ήταν καθοριστική τόσο στην πορεία μου ως αναισθησιολόγου αλλά και ως ερευνητή και καθόρισε τον επιστημονικό τρόπο σκέψης μου. Η επιλογή του θέματος της διατριβής αποτέλεσε δική του ιδέα, ενώ η καθοδήγησή του και οι συμβουλές του κατά τη διάρκεια του σχεδιασμού του πειραματικού πρωτοκόλλου, των πειραματισμών και της συγγραφής ήταν σημαντικότερη. Οι παρατηρήσεις του ήταν πάντα καίριες, αποτελούσε αυστηρό κριτή μου, ενώ, όποτε τον χρειάστηκα, ήταν πάντα παρών, άκουγε προσεκτικά τους εκάστοτε προβληματισμούς μου, υποστήριζε τις ιδέες μου και η βοήθειά του στη μέχρι τώρα πορεία μου είναι ανεκτίμητη.

Την Επίκουρη Καθηγήτρια Χειρουργικής και Αναισθησιολογίας, κ. Κατερίνα Σιδέρη, η οποία αποτέλεσε μέλος της συμβουλευτικής επιτροπής, για τον χρόνο που πάντα έβρισκε και αφιέρωνε στην παρούσα διατριβή, με τις παρατηρήσεις της να είναι καθοριστικές τόσο σε σχέση με τη δομή όσο και σε σχέση με το επιστημονικό μέρος αυτής της διατριβής. Επίσης, έχει υπάρξει από τους επιστήμονες που έχουν συντελέσει καθοριστικά στην επιστημονική μου πρόοδο.

Τον Επίκουρο Καθηγητή του Τμήματος Κτηνιατρικής του Α.Π.Θ., κ. Τηλέμαχο Αναγνώστου, μέλος της συμβουλευτικής επιτροπής, για τις πολύτιμες συμβουλές του σε όλη την πορεία της εκπόνησης της διατριβής και ειδικά κατά το σχεδιασμό του πειραματικού πρωτοκόλλου, αλλά και για την πάντα ψύχραιμη αντιμετώπιση των προβληματισμών μου. Επίσης, τον ευχαριστώ για την καθοδήγηση κατά τις περιόδους εκπαίδευσής μου στη Μονάδα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας του Τμήματος Κτηνιατρικής του Α.Π.Θ.



Την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας Αναπαραγωγής-Μαιευτικής Ζώων Συντροφιάς του Τμήματος Κτηνιατρικής του Π.Θ., κ. Παγώνα Γ. Γκουλέτσου, για τις πολλές ώρες που αφιέρωσε για τη διενέργεια των πειραματισμών στο χειρουργικό μέρος της διατριβής, για τις συμβουλές της αναφορικά με την επεξεργασία των αποτελεσμάτων, αλλά και για την αστείρευτη θετική ενέργειά της κάθε φορά που τη χρειαζόμουν.

Την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Χειρουργικής του Π.Θ., κ. Βασιλική Τσιώλη, τόσο για την σημαντικότερη βοήθειά της στο χειρουργικό μέρος της παρούσας διατριβής, όσο και για την εμπιστοσύνη, την ενθάρρυνση και τις πολύτιμες επιστημονικές, και όχι μόνο, συμβουλές της καθ' όλη την πορεία μου ως υποψήφιος διδάκτορας.

Πέρα από τη συμβολή τους στις διαδικασίες εκπόνησης αυτής της διατριβής, η συμβολή των παραπάνω ήταν καταλυτική στην εξέλιξη μου ως επιστήμονα και, όσα χρόνια κι αν περάσουν, θα τους θεωρώ δασκάλους μου.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας του Π.Θ., κ. Λαμπρινή Αθανασίου, για τη συμβολή της σε ένα σημαντικό κομμάτι της παρούσας διατριβής, που είχε να κάνει με την μελέτη της ουσίας P. Η βοήθειά της ήταν καθοριστική τόσο όσον αφορά σε υλικοτεχνική τεχνογνωσία όσο και στη διενέργεια της μεθόδου ELISA.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Χειρουργικής και Εντατικής Θεραπείας του Α.Π.Θ., κ. Γιώργο Καζάκο, αλλά και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Αναισθησιολογίας του Α.Π.Θ., κ. Ιωάννη Σάββα, για τη βοήθεια, το ενδιαφέρον και την καθοδήγηση κατά τις περιόδους εκπαίδευσής μου στη Μονάδα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας του Τμήματος Κτηνιατρικής του Α.Π.Θ.

Ευχαριστώ την Παθολογική και τη Μαιευτική Κλινική του Τμήματος Κτηνιατρικής του Π.Θ. για την παραχώρηση υλικών και τεχνικών μέσων που σχετίζονταν με τη διαχείριση των δειγμάτων αίματος κατά τη διάρκεια των πειραματισμών, τον Καθηγητή Φυσιοπαθολογίας της Αναπαραγωγής των Μηρυκαστικών του Τμήματος Κτηνιατρικής του Π.Θ., κ. Γιώργο Αμοιρίδη, για την παραχώρηση του εργαστηρίου του προκειμένου να διενεργηθεί η μέθοδος ELISA για την ποσοτικοποίηση των συγκεντρώσεων της ουσίας P, αλλά και το Εργαστήριο Υγιεινής Τροφίμων Ζωικής Προέλευσης του Τμήματος Κτηνιατρικής του Π.Θ. για την παραχώρηση της βαθιάς κατάψυξης για την αποθήκευση των δειγμάτων αίματος.

Ευχαριστώ τη Διευθύντρια του Αναισθησιολογικού Τμήματος και υπεύθυνη του Ιατρείου Πόνου του Γενικού Νοσοκομείου Τρικάλων, κ. Στέλλα Ντούβλη, για το δανεισμό του Διαφασματικού Δείκτη (BIS) και για το ενδιαφέρον που επέδειξε από την πρώτη στιγμή για τη συγκεκριμένη μελέτη.

Ευχαριστώ τον κ. Κωνσταντίνο Κρικώνα, αναλυτή δεδομένων (DataAnalysis), για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

Ευχαριστώ τη φίλη μου και συνάδελφο Ελευθερία Δερμισιάδου, υποψήφια διδάκτορα χειρουργικής του Τμήματος Κτηνιατρικής του Π.Θ., για τη βοήθειά της κατά τη διενέργεια των πειραματισμών αλλά και για την ψυχολογική υποστήριξη κάθε φορά που όλη η διαδικασία μου φαινόταν "βουνό", τον φίλο, συνάδελφο και συνοδοιπόρο σε όλη αυτή τη διαδικασία Γιώργο Καλτσά, υποψήφιο διδάκτορα αναισθησιολογίας του Τμήματος Κτηνιατρικής του Π.Θ., καθώς επίσης και την κτηνίατρο Ηλέκτρα Κατέρη για τη σημαντικότερη βοήθειά της στη διενέργεια της μεθόδου ELISA. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους μετεκπαιδευόμενους κτηνιάτρους που η εκπαίδευσή τους στη χειρουργική κλινική του Π.Θ. συνέπεσε με τις περιόδους των πειραματισμών μου, καθώς όλοι τους βοήθησαν ανιδιοτελώς με διάφορους τρόπους: την Ειρήνη, τον Λευτέρη, τη Μυρτώ, τον Γιώργο, την Έλενα, τη Δώρα. Επιπλέον, ευχαριστώ τους φίλους, κουμπάρους και συναδέλφους κτηνιάτρους Παναγιώτη Μπουντούρη και Βασιλική Σπυροπούλου για την ψυχολογική υποστήριξη τα χρόνια αυτά αλλά και για τη βοήθειά τους κατά τις περιόδους των πειραματισμών μου, ενώ δεν θα πρέπει να παραλείψω να ευχαριστήσω την κ. Ρίτα Ριζάβα, ζωοκόμο της Χειρουργικής Κλινικής, για την άριστη συνεννόηση, κατανόηση και τη βοήθεια σε σχέση με τη διαχείριση των πειραματοζώων σε όλη τη φάση των πειραματισμών.

Επιπλέον, ευχαριστώ τον φίλο Γιώργο Μπαμπάνη, υποψήφιο διδάκτορα αεροακουστικής και αεροναυπηγικής του εργαστηρίου Fluid Mechanics and Acoustics του École Centrale de Lyon στη Λυών και εξαιρετο ακκορντεονίστα, για την πολύτιμη συμβολή του στην ανάλυση του σήματος των μουσικών συνθέσεων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή, καθώς και για τις καθοριστικές συμβουλές του σε σχέση με την αξιολόγηση αυτών των αποτελεσμάτων.

Ευχαριστώ τον θείο μου, Χρήστο Καλαντζή, φιλόλογο και νομικό, για τη φιλολογική επιμέλεια του κειμένου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στη σύντροφό μου Γεωργιάννα, για την αγάπη, την υπομονή, την αμέριστη κατανόηση και στήριξή της αλλά και για τις ατελείωτες ώρες που σπατάλησε και η ίδια πάνω από το κείμενο της διατριβής αυτής, προκειμένου να φτάσει στην τελική του μορφή, ενώ της οφείλω μία συγνώμη για τις στιγμές που της στέρησα από εμάς. Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον μικρό Γιωργάκη που ήρθε στη ζωή μας εν μέσω της περιόδου εκπόνησης αυτής της διατριβής και που, δίχως να το καταλαβαίνει, κάθε του χαμόγελο μου έδινε δύναμη να συνεχίσω, ειδικά κατά τη δύσκολη φάση της συγγραφής.

Τέλος, ευχαριστώ, από τα βάθη της καρδιάς μου, τους γονείς μου Γιώργο και Μαρία, οι οποίοι μου έχουν προσφέρει τα πάντα, αλλά και τον αδερφό μου Κωνσταντίνο, που έχει υπάρξει ο καλύτερος και πιο διαχρονικός φίλος μου.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ .....	i
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	iii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ.....	iii
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ .....	3
1. ΠΟΝΟΣ.....	3
1.1 Το μονοπάτι του πόνου.....	3
1.2 Κατηγοριοποίηση του πόνου.....	6
1.3 Εκτίμηση του πόνου.....	8
1.3.1 Εκτίμηση του πόνου στον άνθρωπο .....	8
1.3.2 Εκτίμηση του πόνου στα ζώα.....	12
1.3.2.1 Εκτίμηση πόνου υπό γενική αναισθησία στα ζώα .....	18
1.4 Substance-p (ουσία p) .....	19
1.4.1 Πώς απελευθερώνεται;.....	21
1.4.2 Μη πεπτιδικοί παράγοντες που επηρεάζουν την απελευθέρωσή της .....	22
1.4.3 Η ουσία P ως δείκτης του πόνου .....	26
2. ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ .....	29
2.1 Ορισμός γενικής αναισθησίας.....	29
2.2 Μηχανισμός πρόκλησης απώλειας συνείδησης.....	30
2.3 Έλεγχος βάθους αναισθησίας.....	32
2.3.1 Κλινικοί δείκτες.....	33
2.3.2 Δείκτες ηλεκτροεγκεφαλικής δραστηριότητας .....	35
2.4 Ανάλυση του BIS.....	35

2.4.1 Εργασίες σε ζώα στις οποίες το BIS χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης του βάθους της αναισθησίας.....	37
2.5 Εγρήγορση υπό αναισθησία .....	39
2.6 Ακουστική λειτουργία υπό αναισθησία .....	41
2.6.1 Ενέσιμα αναισθητικά.....	42
2.6.2 Εισπνεόμενα αναισθητικά .....	43
<b>3. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΟΥΣΙΚΗΣ .....</b>	<b>44</b>
3.1 Επίδραση της μουσικής εκτός περιεγχειρητικής περιόδου.....	44
3.2 Επίδραση της μουσικής κατά την περιεγχειρητική περίοδο.....	47
3.2.1 Μουσική σε επεμβάσεις και διαγνωστικούς χειρισμούς με τη χρήση μόνο τοπικής αναισθησίας .....	48
3.2.2 Μουσική σε επεμβάσεις και διαγνωστικούς χειρισμούς με τη χρήση αναισθητικών παραγόντων (εκτός γενικής αναισθησία) .....	48
3.2.3 Μουσική σε επεμβάσεις υπό γενική αναισθησία .....	52
3.2.4 Μουσική σε ασθενείς με διαταραχές της συνείδησης.....	54
3.3 Είδος μουσικής.....	55
3.4 Φαινόμενο του Μότσαρτ (Mozart effect) .....	60
<b>ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ .....</b>	<b>63</b>
<b>A. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ .....</b>	<b>63</b>
<b>B. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....</b>	<b>65</b>
<b>1. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>65</b>
1.1 Ζώα.....	65
1.2 Μεθοδολογία και βασικά υλικά .....	66
1.3 Προετοιμασία πειράματος.....	71
1.4 Διαδικασίες πειράματος .....	71
1.4.1 Αναισθητικό πρωτόκολλο .....	71

1.4.2 Επώδυνο (χειρουργικό) ερέθισμα.....	75
1.4.3 Ανάνηψη .....	76
1.5 Τοποθέτηση BIS.....	76
1.5.1 Τοποθέτηση αισθητήρα.....	78
1.6 Εκτίμηση ηρέμησης και πόνου .....	78
1.6.1 Εκτίμηση ηρέμησης.....	78
1.6.2 Εκτίμηση πόνου.....	79
1.7 Δειγματοληψίες .....	80
1.8 Ποσοτικοποίηση της ουσίας P .....	81
<b>2. ΚΛΙΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>82</b>
<b>3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ .....</b>	<b>87</b>
<b>Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>88</b>
<b>1. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>88</b>
1.1 Ζώα.....	88
1.2 Εκτίμηση ηρέμησης.....	88
1.3 Προποφόλη που απαιτήθηκε για εγκατάσταση.....	91
1.4 Εισπνευστικό αναισθητικό (ET isoflurane).....	93
1.5 Φαιντανύλη που απαιτήθηκε διεγχειρητικά.....	94
1.6 Συγκεντρώσεις ουσίας P στον ορό του αίματος.....	97
1.7 Εκτίμηση πόνου .....	101
1.7.1 Σύντομη έκδοση της κλίμακας εκτίμησης του πόνου του Πανεπιστημίου της Γλασκώβης (GCMPS-SF) .....	101
1.7.2 4A-VET.....	105
1.8 Rescue αναλγησία που απαιτήθηκε στην άμεσα μετεγχειρητική περίοδο .....	108
1.9 Διακύμανση φυσικών παραμέτρων διεγχειρητικά .....	111
1.9.1 Καρδιακή συχνότητα.....	111

1.9.2 Αναπνευστική συχνότητα.....	113
1.9.3 Συστολική και μέση αρτηριακή πίεση.....	116
1.10 Τιμές BIS.....	120
2. ΚΛΙΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	125
2.1 Ζώα.....	125
2.2 Εκτίμηση ηρέμησης, προποφύλη που απαιτήθηκε για εγκατάσταση, κατανάλωση εισπνευστικού αναισθητικού (ET isoflurane).....	126
2.3 Φαιντανύλη που απαιτήθηκε διεγχειρητικά.....	127
2.4 Συγκεντρώσεις ουσίας P στον ορό του αίματος.....	128
2.5 Εκτίμηση πόνου .....	129
2.5.1 Σύντομη έκδοση της κλίμακας εκτίμησης του πόνου του Πανεπιστημίου της Γλασκώβης (GCMPS-SF) .....	129
2.5.2 4A-VET.....	131
2.6 Rescue αναλγησία που απαιτήθηκε στην άμεσα μετεγχειρητική περίοδο .....	132
2.7 Φυσικές παράμετροι διεγχειρητικά.....	133
2.8 Ανάλυση σήματος.....	134
2.8.1 Nocturne in D-flat major, Op. 27, No 2 - lento sostenuto (από τα Νυχτερινά του Σοπέν για σόλο πιάνο).....	135
2.8.2 Sonata for two pianos in D-major, K.448, andante (η δεύτερη κίνηση, andante, της σονάτας για δύο πιάνο σε Ρε ματζόρε, K.448, του Μότσαρτ) .....	138
Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	142
1. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ.....	143
1.1 Περιοριστικοί παράγοντες .....	143
1.2 Επιλογή αναισθητικού πρωτοκόλλου .....	146
1.3 Επιλογή μουσικού ερεθίσματος .....	154
1.4 Επιλογή είδους επώδυνου ερεθίσματος .....	159
1.5 Επιλογή του BIS ως δείκτη για την εκτίμηση του βάθους της αναισθησίας....	160

1.6 Επιλογή της ουσίας P ως δείκτη πόνου .....	164
<b>2. ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ.....</b>	<b>168</b>
2.1 Βαθμός ηρέμησης.....	168
2.2 Δόση προποφόλης.....	171
2.3 Συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου .....	173
2.4 Δόση φαιτανύλης.....	179
2.5 Ουσία P.....	181
2.6 Εκτίμηση μετεγχειρητικού πόνου.....	187
2.7 Επιπλέον αναλγησία (rescue) μετεγχειρητικά .....	194
2.8 Διακύμανση φυσικών παραμέτρων διεγχειρητικά .....	196
2.8.1 Διακύμανση καρδιακής συχνότητας διεγχειρητικά.....	197
2.8.2 Διακύμανση αναπνευστικής συχνότητας διεγχειρητικά.....	198
2.8.3 Διακύμανση συστολικής και μέσης αρτηριακής πίεσης διεγχειρητικά .....	200
2.9 Διακύμανση των τιμών του BIS διεγχειρητικά.....	203
<b>Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>207</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>210</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>217</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>223</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΩΝ.....</b>	<b>278</b>



## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Τα μουσικά χαρακτηριστικά που διαμορφώνουν τα συναισθήματα.....	56
Πίνακας 2.....	88
Πίνακας 3.....	88
Πίνακας 4.....	88
Πίνακας 5.....	89
Πίνακας 6.....	90
Πίνακας 7.....	90
Πίνακας 8.....	91
Πίνακας 9.....	91
Πίνακας 10.....	92
Πίνακας 11.....	93
Πίνακας 12.....	93
Πίνακας 13.....	94
Πίνακας 14.....	95
Πίνακας 15.....	95
Πίνακας 16.....	95
Πίνακας 17.....	97
Πίνακας 18.....	99
Πίνακας 19.....	100
Πίνακας 20.....	102
Πίνακας 21.....	104
Πίνακας 22.....	104
Πίνακας 23.....	105
Πίνακας 24.....	107
Πίνακας 25.....	107
Πίνακας 26: Αριθμός σκύλων στους οποίους δεν χορηγήθηκε (-) ή χορηγήθηκε (+) επιπλέον αναληψία (rescue) στην άμεσα μετεγχειρητική περίοδο.....	109
Πίνακας 27.....	109
Πίνακας 28.....	110
Πίνακας 29.....	111
Πίνακας 30.....	111

Πίνακας 31 .....	112
Πίνακας 32 .....	112
Πίνακας 33 .....	113
Πίνακας 34 .....	114
Πίνακας 35 .....	114
Πίνακας 36 .....	115
Πίνακας 37 .....	115
Πίνακας 38 .....	116
Πίνακας 39 .....	117
Πίνακας 40 .....	117
Πίνακας 41 .....	118
Πίνακας 42 .....	119
Πίνακας 43 .....	119
Πίνακας 44 .....	119
Πίνακας 45 .....	120
Πίνακας 46 .....	121
Πίνακας 47 .....	121
Πίνακας 48 .....	122
Πίνακας 49 .....	122
Πίνακας 50 .....	123
Πίνακας 51 .....	124
Πίνακας 52 .....	124
Πίνακας 53 .....	125
Πίνακας 54 .....	125
Πίνακας 55 .....	126
Πίνακας 56 .....	126
Πίνακας 57 .....	127
Πίνακας 58 .....	127
Πίνακας 59 .....	127
Πίνακας 60 .....	128
Πίνακας 61 .....	129
Πίνακας 62 .....	131
Πίνακας 63 .....	132

<b>Πίνακας 64</b> .....	132
<b>Πίνακας 65</b> .....	133
<b>Πίνακας 66</b> .....	133
<b>Πίνακας 67</b> .....	134
<b>Πίνακας 68</b> .....	134
<b>Πίνακας 69:</b> Πληροφορίες σήματος για Nocturne in D-flat major, Op. 27, No 2 - lento sostenuto του Σοπέν.....	137
<b>Πίνακας 70:</b> Πληροφορίες σήματος για Sonata for two pianos in D-major, K.448, andante του Μότσαρτ.....	141

### **ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ**

<b>Εικόνα 1:</b> Το μονοπάτι του πόνου.....	6
<b>Εικόνα 2:</b> Συστατικά της γενικής αναισθησίας και οι αντίστοιχες περιοχές ελέγχου.....	30
<b>Εικόνα 3:</b> Στάδια γενικής αναισθησίας.....	33

### **ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ**

<b>Γράφημα 1:</b> Κλίμακα εκτίμησης ηρέμησης (Gurney).....	91
<b>Γράφημα 2:</b> Δόση προποφόλης.....	92
<b>Γράφημα 3:</b> Τελοεκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου (E.T ISOFLURANE).....	94
<b>Γράφημα 4:</b> Δόση Φαιντανύλης.....	96
<b>Γράφημα 5:</b> SUBSTANCE-P $T_0$ .....	98
<b>Γράφημα 6:</b> SUBSTANCE-P $T_1$ .....	98
<b>Γράφημα 7:</b> SUBSTANCE-P $T_2$ .....	99
<b>Γράφημα 8:</b> Μεταβολή Ουσίας P μεταξύ 3 διαδοχικών μετρήσεων ( $T_0$ , $T_1$ , $T_2$ ), ανάλογα με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης.....	101
<b>Γράφημα 9:</b> Κλίμακα Γλασκώβης $T_0$ .....	103
<b>Γράφημα 10:</b> Κλίμακα Γλασκώβης $T_1$ .....	103
<b>Γράφημα 11:</b> Μεταβολή σκοραρίσματος της κλίμακας της Γλασκώβης σε 2 διαδοχικές μετρήσεις ( $T_0$ , $T_1$ ), σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης.....	105
<b>Γράφημα 12:</b> Κλίμακα 4A-VET $T_0$ .....	106
<b>Γράφημα 13:</b> Κλίμακα 4A-VET $T_1$ .....	106

<b>Γράφημα 14:</b> Μεταβολή σκοραρίσματος της κλίμακας 4A-VET σε 2 διαδοχικές μετρήσεις (T <sub>0</sub> , T <sub>1</sub> ), σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης .....	108
<b>Γράφημα 15</b> .....	110
<b>Γράφημα 16:</b> Μεταβολή της μέσης τιμής του καρδιακού ρυθμού διεγχειρητικά σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης .....	113
<b>Γράφημα 17:</b> Μεταβολή της μέσης τιμής του αναπνευστικού ρυθμού διεγχειρητικά σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης.....	116
<b>Γράφημα 18:</b> Μεταβολή της μέσης τιμής της συστολικής αρτηριακής πίεσης διεγχειρητικά σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης.....	118
<b>Γράφημα 19:</b> Μεταβολή της μέσης τιμής της μέσης αρτηριακής πίεσης διεγχειρητικά σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης .....	120
<b>Γράφημα 20:</b> Μεταβολή της μέσης τιμής των τιμών του BIS διεγχειρητικά σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης .....	123
<b>Γράφημα 21</b> .....	128
<b>Γράφημα 22:</b> Μεταβολή σκοραρίσματος της κλίμακας της Γλασκώβης σε 2 διαδοχικές μετρήσεις (T <sub>0</sub> , T <sub>1</sub> ), σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης.....	130
<b>Γράφημα 23:</b> Μεταβολή σκοραρίσματος της κλίμακας 4A-VET σε 2 διαδοχικές μετρήσεις (T <sub>0</sub> , T <sub>1</sub> ), σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης .....	131
<b>Γράφημα 24:</b> 1 <sup>ο</sup> κανάλι.....	135
<b>Γράφημα 25</b> .....	135
<b>Γράφημα 26</b> .....	136
<b>Γράφημα 27:</b> 2 <sup>ο</sup> κανάλι .....	136
<b>Γράφημα 28</b> .....	137
<b>Γράφημα 29</b> .....	137
<b>Γράφημα 30:</b> 1 <sup>ο</sup> κανάλι .....	138
<b>Γράφημα 31</b> .....	139
<b>Γράφημα 32</b> .....	139
<b>Γράφημα 33:</b> 2 <sup>ο</sup> κανάλι .....	140
<b>Γράφημα 34</b> .....	140
<b>Γράφημα 35</b> .....	140



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Πυθαγόρας πίστευε ότι η μουσική έχει τη δύναμη να επαναφέρει την αναστατωμένη ψυχή στις παγκόσμιες αρμονίες και, διά μέσου αυτών, στην αρμονία του σύμπαντος (Πρίνου-Πολυχρονιάδου 1995). Υπάρχουν μαρτυρίες ότι η σχολή του Πυθαγόρα χρησιμοποιούσε μουσικούς ήχους για τη θεραπεία ασθενών, στηριζόμενη στην άποψη ότι η αρμονία της μουσικής μπορεί να αποκαταστήσει τη διαταραγμένη ψυχοσωματική ισορροπία του ασθενούς (Δρίτσας 2003). Εκτός από τον Πυθαγόρα, ο Ιπποκράτης, ο Αριστοτέλης και ο Ασκληπιός συνιστούσαν θεραπεία με μουσική (Shaboutin 2005).

Μέχρι και τις αρχές του 20ού αιώνα οι επιστήμονες δεν είχαν συστηματικά παρατηρήσει και μελετήσει τις επιδράσεις της μουσικής σε παραμέτρους της λειτουργίας του ανθρώπινου σώματος. Στις αρχές της δεκαετίας του '50 στις ΗΠΑ δημιουργείται μια σύνθετη επιστημονική ομάδα (American Music Therapy Association-AMTA), η οποία θα αποτελέσει και τον πρώτο επίσημο πυρήνα κλινικής εφαρμογής και έρευνας της μουσικοθεραπείας. Μουσικοί από όλη τη χώρα, είτε ερασιτέχνες είτε επαγγελματίες, πήγαν σε νοσοκομεία όπου νοσηλεύονταν τραυματίες του Β' Παγκοσμίου Πολέμου οι οποίοι έπασχαν από διάφορες φυσικές ή ψυχολογικές παθήσεις εξαιτίας του πολέμου. Στόχος της έρευνας ήταν να εξακριβώσουν αν η μουσική θα επηρέαζε την αποθεραπεία τους. Η δημιουργία του AMTA λοιπόν, βασίστηκε σε μια απλή κλινική παρατήρηση: η ανάρρωση ασθενών στους θαλάμους όπου υπήρχε ζωντανή μουσική ήταν ταχύτερη σε σχέση με τους θαλάμους χωρίς μουσική (Δρίτσας 2003, AMTA 2014).

Η μουσικοθεραπεία χρησιμοποιείται για χρόνια σε διάφορους τομείς, ωστόσο μόνο τελευταία εδραιώθηκε η περιεγχειρητική χρήση της στην ιατρική χάρις στις πολλές ευεργετικές ιδιότητές της. Πλεονεκτήματα, όπως η μείωση του στρες σε ασθενείς οι οποίοι πρόκειται να χειρουργηθούν, το χαμηλό κόστος, η ευκολία αλλά και η ασφάλεια στην παροχή της, καθιστούν τη μουσικοθεραπεία ελκυστικό συμπληρωματικό εργαλείο κατά την αναισθησιολογική πράξη. Μπορεί να μην έχει μελετηθεί ακόμη στο σκύλο η επίδραση της μουσικής στην αναισθησία και στην αναλγησία υπό χειρουργικές συνθήκες, ωστόσο υπάρχουν μελέτες οι οποίες συνδέουν την έκθεση σε μουσική με συμπεριφορές και μεταβολές σε φυσικές

παραμέτρους τέτοιες, που σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα στρες (Wells et al. 2002, Kogan et al. 2012, Bowman et al. 2015, Bowman et al. 2017, Engler and Bain 2017), με την κλασική μουσική να φαίνεται πως υπερέρχει άλλων ειδών μουσικής (Wells et al. 2002, Kogan et al. 2012, Engler and Bain 2017). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και σε άλλα ζωικά είδη όπως γορίλλες (Wells et al 2006), μπαμπούνους (Brent and Weaver 1996), ασιατικούς ελέφαντες (Wells and Irwin 2008), αγελάδες (Albright and Arave 1997, Uetake et al. 1997), κοτόπουλα (Gvaryaahu et al. 1989) και κυπρίνους (Papoutsoglou et al. 2007), ενώ ποντίκια που εκτέθηκαν σε χαλαρωτική μουσική παρουσίασαν αυξημένους ρυθμούς παραγωγής διαφόρων ειδών κυττάρων (Nunez et al. 2002, Kim et al 2006, Angelucci et al. 2007). Τέλος, έχουν εντοπιστεί μόλις τρεις εργασίες οι οποίες μελετούν τις επιπτώσεις της μουσικής σε ζώα, υπό την επίδραση αναισθητικών παραγόντων σε γάτες υπό γενική αναισθησία (Mira et al 2015a, Mira et al 2015b) και σε σκύλους υπό ηρέμηση (Albright et al. 2017).

Αυτή η μελέτη αποτελείται από δύο μέρη: στο πρώτο μέρος γίνεται μια ανασκόπηση της σχετικής με την επίδραση της μουσικής στον άνθρωπο και σε άλλα ζωικά είδη βιβλιογραφίας, αλλά και τα δεδομένα που υπάρχουν ώστε η μουσική να μπορέσει να εξωτερικεύσει τις θετικές της επιδράσεις, είτε σε σχέση με την περιαναισθητική περίοδο, είτε όχι. Επιπλέον, γίνεται αναφορά στα όσα είναι μέχρι σήμερα γνωστά στον άνθρωπο και σε άλλα ζωικά είδη για τις επιπτώσεις των αναισθητικών αλλά και της γενικής αναισθησίας στην ακουστική λειτουργία, για την εκτίμηση και τον έλεγχο του βάθους της αναισθησίας, αλλά και για την εκτίμηση του πόνου σε αναισθητοποιημένους ή μη ασθενείς. Στο δεύτερο μέρος αναλύεται ο σχεδιασμός του πειραματικού πρωτοκόλλου, τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για την εφαρμογή του, γίνεται παράθεση των αποτελεσμάτων και ακολουθούν η συζήτηση, και, τέλος τα συμπεράσματα που προέκυψαν.

## ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ

### 1. ΠΟΝΟΣ

Σύμφωνα με τη Διεθνή Εταιρία για τη Μελέτη του Πόνου (International Association for the Study of Pain), ως πόνος ορίζεται η δυσάρεστη αισθητήρια και συναισθηματική εμπειρία, η οποία συνδέεται με υπάρχουσα ή δυνητική ιστική βλάβη και εκφράζεται με όρους που υποδηλώνουν το χαρακτήρα και την έκταση της βλάβης (Merskey et al. 2002). Για να προστεθεί αργότερα πως η ανικανότητα επικοινωνίας, για κανένα λόγο, δεν καταργεί την πιθανότητα ένα άτομο να βιώνει πόνο και να χρήζει κατάλληλης αναλγητικής θεραπείας (Muir and Woolf 2001).

Στην ανθρώπινη ιατρική ο πόνος θεωρείται το 5ο ζωτικό σημείο μαζί με τη θερμοκρασία, το σφυγμό, την αναπνοή και την πίεση του αίματος (Silverstein and Hopper 2014).

#### 1.1 Το μονοπάτι του πόνου

Ένα επώδυνο ερέθισμα προκαλεί το αντανακλαστικό της απόσυρσης, καθώς επίσης και αποκρίσεις συμπεριφοράς, αποκρίσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος, νευροενδοκρινικές αποκρίσεις, και αποκρίσεις του ανοσοποιητικού συστήματος (Maier and Watkins 1998, Muir and Woolf 2001). Η αίσθηση του πόνου σχετίζεται με τον εντοπισμό ενός επώδυνου ερεθίσματος και τη διαβίβαση αυτής της πληροφορίας στον εγκέφαλο, ενώ περιλαμβάνει μια σειρά ηλεκτροχημικών γεγονότων, τα οποία ξεκινούν από το σημείο της ιστικής βλάβης και καταλήγουν στην αντίληψη του πόνου (Muir and Woolf 2001). Αρχικά, η μετατροπή (transduction) του επώδυνου ερεθίσματος (μηχανικού, θερμικού ή χημικού) σε ηλεκτρικό ερέθισμα συμβαίνει σε ένα συγκεκριμένο σύνολο αισθητήριων νευρώνων που αντιλαμβάνονται το συγκεκριμένο ερέθισμα. Ακολούθως, η διαβίβαση (transmission) του νευρικού ερεθίσματος προκύπτει από τις προσαγωγές (κεντρομόλες) αισθητικές νευρικές ίνες (Α-δ: μεσαίας διαμέτρου, λεπτού στρώματος μυελίνης και μεγάλης ταχύτητας και C: μικρότερης διαμέτρου, αμύελες και μικρής ταχύτητας) από την περιφέρεια, μέσω του νωτιαίου μυελού ή του θαλάμου για την περιοχή της κεφαλής. Αμέσως μετά, οι πληροφορίες του πόνου άγονται μέσω



ανιούσων οδών στον εγκέφαλο και συγκεκριμένα στον θάλαμο, ο οποίος τις προωθεί στον σωματοαισθητικό φλοιό, ο οποίος με τη σειρά του τις προωθεί σε παρακείμενες περιοχές του φλοιού συμπεριλαμβανομένου του μεταιχμιακού συστήματος. Καθώς η πληροφορία ταξιδεύει (transmission) διαμέσου του ραχιαίου κέρατος του νωτιαίου μυελού, η τροποποίηση (modulation) της πληροφορίας (ενίσχυση ή περιορισμός) βοηθάει στον καθορισμό της ισχύος του σήματος που θα φτάσει στα υψηλότερα επίπεδα του εγκεφάλου. Επιπρόσθετα, νευρώνες προβολής στον δικτυωτό σχηματισμό και στον υποθάλαμο αυξάνουν την εγρήγορση και τις λειτουργίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος (π.χ καρδιακός ρυθμός και αναπνευστικός ρυθμός) και αυξάνουν την απελευθέρωση των κατεχολαμίνων και των γλυκοκορτικοειδών. Τελικά, η ολοκλήρωση των παραπάνω διεργασιών, σε συνδυασμό με την ιδιοσυγκρασία του κάθε ατόμου, καταλήγουν στην τελική αντίληψη (perception) του επώδυνου ερεθίσματος.

Η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε ένα επώδυνο ερέθισμα μπορεί να τροποποιήσει την ανταπόκριση των περιφερικών αισθητήριων νευρώνων, κάνοντάς τους να ανταποκρίνονται πιο έντονα. Η ευαισθησία τους μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω εξαιτίας των πολλών παραγόντων φλεγμονής που απελευθερώνονται στην πορεία της ιστικής βλάβης.

Η ανταπόκριση των νευρώνων που βρίσκονται στο ραχιαίο κέρατος του νωτιαίου μυελού σε πειραματόζωα, φαίνεται να περιλαμβάνει δύο φάσεις. Η αρχική ανταπόκριση σε ένα επώδυνο ερέθισμα είναι σύντομη και σχετίζεται με τον οξύ, καλά εντοπισμένο αρχικό πόνο. Η δεύτερη φάση της ανταπόκρισης είναι πιο μεγάλη και σχετίζεται με τον αμβλύ, διάχυτο πόνο που ακολουθεί τον αρχικό τραυματισμό. Πειραματικά, έχει αποδειχθεί πως αυτή η δεύτερη φάση σχετίζεται με μια περιοχική αυξανόμενη υπερευαισθησίας γύρω από το σημείο όπου αρχικά εφαρμόστηκε το επώδυνο ερέθισμα. Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί η "τριπλή ανταπόκριση του Lewis" (triple response of Lewis) μετά από ιστική βλάβη, η οποία περιλαμβάνει:

- α) ερυθρότητα γύρω από το σημείο του ερεθίσματος (τοπικά αρτηριακή αγγειοδιαστολή),
- β) οίδημα τοπικά (αύξηση διαπερατότητας τριχοειδών) και

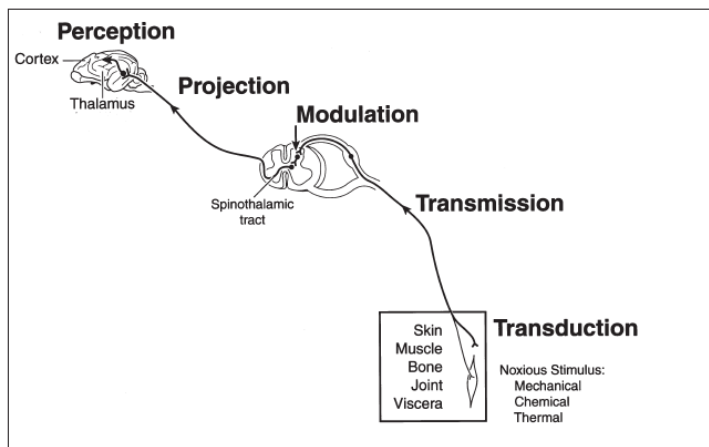
γ) μείωση της έντασης του ερεθίσματος που απαιτείται ώστε να προκληθεί ανταπόκριση σε επώδυνο ερέθισμα (Yaksh 2010)

Η τελευταία κατάσταση χαρακτηρίζεται από αυξημένη ανταπόκριση σε επώδυνο ερέθισμα. Η ιστική βλάβη και η εξέλιξη της φλεγμονής λοιπόν, μπορούν να οδηγήσουν σε μία κατάσταση αυξημένης αίσθησης του πόνου από προηγούμενο ερέθισμα (υπεραλγησία) αλλά και σε αλλοδυνία, όταν ένα προηγούμενος μη επώδυνο ερέθισμα, τώρα προκαλεί πόνο. Η διαδικασία μέσω της οποίας οι νευρώνες του ραχιαίου κέρατος του νωτιαίου μυελού μπορούν να ευαισθητοποιηθούν από προηγούμενο επώδυνο ερέθισμα αναφέρεται ως κεντρική ευαισθητοποίηση (windup). Ο πόνος που προκαλείται από μια χειρουργική επέμβαση και η κεντρική ευαισθητοποίηση που προκύπτει αποτελείται από δύο φάσεις: την άμεσα σχετιζόμενη με την τομή φάση και μία παρατεταμένη φλεγμονώδη φάση η οποία πυροδοτείται κυρίως εξαιτίας της ιστικής βλάβης (περιφερική ευαισθητοποίηση). Σε αυτή την περίπτωση απελευθερώνονται διάφοροι παράγοντες από τους κατεστραμμένους ιστούς ( $K^+$ ,  $H^+$ ), από τα τοπικά φλεγμονώδη κύτταρα (σιτευτικά κύτταρα: ισταμίνη, μακροφάγα, προσταγλανδίνες) καθώς επίσης και νευροδιαβιβαστές από τις προσαγωγές C ίνες όπως η ουσία P και το πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (calcitonin gene-related peptide). Σε απουσία ιστικής βλάβης, η απομάκρυνση του επώδυνου ερεθίσματος έχει ως αποτέλεσμα τη ραγδαία εξαφάνιση της αίσθησης του πόνου.

Οι παραπάνω διεργασίες δεν αποτελούν ένα στατικό σύστημα. Μακροχρόνιες ανατομικές, γενετικές και λειτουργικές μεταβολές προκύπτουν στο περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα μετά από οξεία ή χρόνια διέγερση. Αυτό έχει οδηγήσει και στη λογική της προληπτικής αναλγησίας. Η φαρμακολογία των αναλγητικών διαφέρει πολύ μεταξύ ασθενών που αντιμετωπίζουν οξύ πόνο και αυτών που αντιμετωπίζουν χρόνιο πόνο. Η μείωση της προκαλούμενης διέγερσης των C ιών στο ραχιαίο κέρασ, μπλοκάροντας τη μετάδοση του νευρικού ερεθίσματος, την απελευθέρωση διαβιβαστών των κεντρομόλων ιών ή μετασυναπτικούς υποδοχείς (π.χ τη NK1 για την ουσία P), έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του εύρους του επώδυνου σήματος. Έτσι η αποτελεσματική αναλγησία προϋποθέτει μία πολυμορφική προσέγγιση χρησιμοποιώντας στοιχεία που δρουν σε διαφορετικούς

υποδοχείς στο μονοπάτι της αίσθησης του πόνου (Kissin 2000, Gottschalk and Smith 2001, Muir and Woolf 2001, Basbaum et al. 2009, Yaksh 2010, Meintjes 2012, Silverstein and Hopper 2014).

**Εικόνα 1:** Το μονοπάτι του πόνου



Πηγή: *Muir and Woolf, 2001*

## 1.2 Κατηγοριοποίηση του πόνου

Ο πόνος κατηγοριοποιείται σε τρεις ομάδες:

1) ο αλγαισθητικός πόνος, πρώιμο προειδοποιητικό φυσιολογικό προστατευτικό σύστημα απαραίτητο για την αντίληψη και την αποφυγή ενός επώδυνου ερεθίσματος. Είναι υψηλού ουδού πόνος, ο οποίος ενεργοποιείται μόνο στην παρουσία έντονου ερεθίσματος και ο προστατευτικός του ρόλος απαιτεί άμεση προσοχή και δράση, οι οποίες μεταφράζονται με το αντανακλαστικό της απόσυρσης (withdrawal reflex)

2) ο φλεγμονώδης πόνος επίσης είναι προσαρμοστικός (adaptive) και προστατευτικός. Προκαλείται από ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος μετά από ιστική βλάβη ή φλεγμονή και σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία της περιοχής με σκοπό την αποφυγή περαιτέρω βλάβης και με τελικό σκοπό την εξέλιξη της επούλωσης.

3) ο παθολογικός πόνος είναι μη προστατευτικός, μη προσαρμοστικός (maladaptive) και προκαλείται είτε από βλάβη στο νευρικό σύστημα (νευροπαθητικός) είτε από τη μη φυσιολογική λειτουργία του (δυσλειτουργικός). Περιπτώσεις δυσλειτουργικής προέλευσης του πόνου αποτελεί η ινομυαλγία, το

σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, η κεφαλαλγία τάσεως και άλλα σύνδρομα στα οποία υπάρχει σημαντικός πόνος με απουσία επώδυνου ερεθίσματος και με ελάχιστη ή καθόλου παρουσία φλεγμονής (Woolf 2010).

Ανάλογα με τη διάρκεια, ο πόνος μπορεί να χαρακτηριστεί ως οξύς ή χρόνιος και περιλαμβάνεται στην παραπάνω κατηγοριοποίηση. Ο οξύς πόνος συνοδεύει όλες τις φλεγμονώδεις διεργασίες και συνήθως εξαφανίζεται ταυτόχρονα με την ίαση της οποιασδήποτε ιστικής βλάβης. Ο χρόνιος πόνος χαρακτηρίζεται από επίμονο πόνο που διαρκεί περισσότερο από 3-6 μήνες και οφείλεται σε μια επίμονη φλεγμονώδη κατάσταση (οστεοαρθρίτιδα ή καρκίνος), ή σε κάποια βλάβη ή δυσλειτουργία του νευρικού συστήματος (νευροπαθητικός πόνος) για παράδειγμα μετά από κάποια χειρουργική επέμβαση. Χαρακτηριστική είναι η διαπίστωση πως η παρουσία γενικευμένης υπεραλγησίας 1 μήνα μετά από τραυματισμό του αυχένα μοιάζει να αποτελεί προγνωστικό δείκτη επιμονής των συμπτωμάτων ακόμη και 6 μήνες μετά τον τραυματισμό. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτές τις επίμονες μεταβολές δεν είναι πλήρως εξακριβωμένοι, ωστόσο έχει αποδειχτεί πως οι ασθενείς με χρόνια πόνο παρουσιάζουν χαρακτηριστικά κεντρικής ευαισθητοποίησης. Ο απευθείας τραυματισμός περιφερικών νεύρων είναι μία σοβαρή πιθανότητα. Γενικά έχει παρατηρηθεί πως σε έδαφος χρόνιας τοπικής φλεγμονής (σε πειραματόζωα >18-20 μέρες) παρατηρούνται ουσιώδεις μεταβολές στη βιολογία των κεντρομόλων νευρικών συστημάτων, όπως η παρουσία δεικτών νευρικής βλάβης. Επίσης, φαινοτυπικές μεταβολές συμβαίνουν μετά από μεγάλης διάρκειας επώδυνο ερέθισμα ή νευρική βλάβη, καθώς οι Αβ νευρικές ίνες (χαμηλής ουδού, εμμύελες, μεγάλης διαμέτρου) ξεκινούν να συνθέτουν παράγοντες (ουσία P) οι οποίοι φυσιολογικά συναντώνται κατά κύριο λόγο στις C ίνες. Εξάλλου, μία νευρική βλάβη προκαλεί καταστολή των αποτρεπτικών μηχανισμών στον νωτιαίο μυελό (μείωση του αριθμού των GABA υποδοχέων και των οπιοειδών υποδοχέων) και αύξηση της έντασης του επώδυνου σήματος που μεταδίδεται σε υψηλότερα επίπεδα. Έτσι φαίνεται να εξηγείται και το φαινόμενο της αλλοδυνίας που συνοδεύει την κεντρική ευαισθητοποίηση, καθώς οι Αβ νευρικές ίνες προκαλούν εγκατάσταση του πόνου μετά από ένα φαινομενικά μη επώδυνο ερέθισμα. Κατ' επέκταση, η αλλαγή στη λειτουργία τους έχει άμεσο αντίκτυπο και στη φαρμακολογία τους (Neumann et al. 1996, Woolf and Mannion 1999, Woolf and Salter 2000, Bajaj et al. 2001, Staud et

al. 2001, Sterling et al. 2003, Banic et al. 2004, Curatolo et al. 2006, Yaksh 2010, Meintjes 2012).

### 1.3 Εκτίμηση του πόνου

#### 1.3.1 Εκτίμηση του πόνου στον άνθρωπο

Ο έλεγχος του πόνου στους ανθρώπους πραγματοποιείται κυρίως με βάση την λεκτική επικοινωνία: κατηγοριοποιώντας το επίπεδο της έντασης του πόνου σημειώνοντας σε μία, συνήθως, 100 mm γραμμή (από "ελάχιστος δυνατός πόνος" έως τον "χειρότερο δυνατό πόνο", στο κάθε άκρο της γραμμής). Αυτή η κλίμακα βρίσκει ευρεία χρήση στην κλινική πράξη για την εκτίμηση του οξέος ή του χρόνιου πόνου. Η εγκυρότητα αυτής της οπτικής κλίμακας των 100 mm (Visual Analogue Scale, VAS) έχει τεκμηριωθεί (Herr and Mobily 1993, Todd et al. 1996, Kelly 1998, Bijour et al. 2001, Gallagher et al. 2002, Ferreira-Valente et al. 2011). Ωστόσο, αρκετές μελέτες έχουν υποστηρίξει πως η οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) εμφανίζεται αναξιόπιστη ως ένας αντικειμενικός δείκτης εκτίμησης του πόνου (DeLoach et al. 1998, Kemp et al. 2012). Παρακάτω θα αναλυθούν ειδικές κατηγορίες ανθρώπων με τους οποίους, όπως και στα ζώα, μπορεί να υπάρχουν δυσκολίες ως προς την λεκτική επικοινωνία, άρα και την εκτίμηση του πόνου.

#### Ασθενείς με προχωρημένη άνοια

Παρά τις μεταβολές στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, οι άνθρωποι με άνοια διατηρούν τη δυνατότητα αίσθησης του πόνου σε βαθμό εφάμιλλο των ηλικιωμένων που διατηρούν ανέπαφες τις γνωστικές τους λειτουργίες (Schuler et al. 2004). Η εκτίμηση του πόνου σε αυτούς τους ασθενείς είναι δύσκολη, ειδικά σε προχωρημένα στάδια της άνοιας και βασίζεται κατά κύριο λόγο στην παρατήρηση της συμπεριφοράς όπως εκφράσεις προσώπου, φωνητικές αντιδράσεις, κινήσεις του σώματος και μεταβολές της συνηθισμένης ενεργητικότητας, καθώς επίσης και στην αξιολόγηση κλιμάκων που έχουν αναπτυχθεί για τη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών (Herr et al. 2006).

Νεογνά και βρέφη

Προφανής είναι η ανικανότητα αυτών των ασθενών να περιγράψουν και να εξηγήσουν τον πόνο. Όπως και παραπάνω, η αξιολόγηση του πόνου σε βρέφη γίνεται με βάση την παρατήρηση της συμπεριφοράς. Εκφράσεις του προσώπου και συγκεκριμένα μοτίβα στο κλάμα των βρεφών υποδηλώνουν την ύπαρξη οξέος πόνου (Grunau et al. 1990, Brahnam et al. 2007). Επίσης, πολλές κλίμακες εκτίμησης πόνου έχουν προταθεί, χωρίς κάποια να υπερέχει της άλλης (Herr et al. 2006).

Ασθενείς διασωληνωμένοι σε μονάδες εντατικής θεραπείας

Η παρουσία δακρύρροιας και εφίδρωσης στον αναισθητοποιημένο ή/και μηχανικά υποστηριζόμενο ασθενή αποτελούν αποκρίσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος στη δυσφορία (Hamill-Ruth and Marohn 1999). Κλίμακες εκτίμησης πόνου με βάση τη συμπεριφορά δεν είναι κατάλληλες για αυτή την κατηγορία των ασθενών, ωστόσο έχουν αναφερθεί για παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς (Herr et al. 2006). Τέλος, ο έλεγχος της διαμέτρου της κόρης του οφθαλμού φαίνεται να σχετίζεται με την αντίληψη του πόνου στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Κατά τη διάρκεια αναρρόφησης μέσω του τραχειοσωλήνα σε αναισθητοποιημένους μηχανικά υποστηριζόμενους ασθενείς, μεταβολή της κόρης  $\geq 5\%$  κατά τη διάρκεια πρόκλησης τετανικών συσπάσεων έντασης 20 mA αποτελούσε προγνωστικό δείκτη ανεπαρκούς αναλγησίας (Paulus et al. 2013).

Ασθενείς υπό γενική αναισθησία

Όπως θα αναφερθεί παρακάτω, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) ή και τα παράγωγά του ίσως μπορούν να βελτιώσουν την ικανότητά μας να διαχωρίζουμε τη φάση ύπαρξης συνείδησης από την φάση απώλειας της συνείδησης. Ωστόσο, ο πόνος και η απουσία ανταπόκρισης μετά από ένα επώδυνο ερέθισμα (βασικό συστατικό της γενικής αναισθησίας) μοιάζουν να είναι πολύ πιο δύσκολο να εκτιμηθούν καθώς ελέγχονται από δομές του εγκεφάλου οι οποίες βρίσκονται σε περιοχές κάτω από το επίπεδο του φλοιού κι έτσι φαίνεται να μη σχετίζονται άμεσα με το επίπεδο της συνείδησης· άρα δεν μπορούν να απεικονιστούν από το HEΓ. Επίσης, σε ασθενείς δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν άμεσες μετρήσεις της δραστηριότητας στο νωτιαίο μυελό ή στους νευρώνες του εγκεφάλου κάνοντας αδύνατη την στοιχειοθέτηση της πιθανής υπερδιέγερσης των αντίστοιχων νευρώνων (Rampil et

al. 1993, Antognini et al. 1997, Curatolo et al. 2006). Εξάλλου, χαμηλού βάθους γενική αναισθησία (ποσοστό εισπνεόμενου ισοφλουρανίου 0,7%) κατέστειλε την ανταπόκριση του φλοιού σε επώδυνο ερέθισμα αλλά όχι και του θαλάμου (υποφλοιϊκό επίπεδο) (Antognini et al. 1997). Άρα, είναι απαραίτητος ένας δείκτης, ο οποίος θα επιτρέπει την εκτίμηση της υποφλοιϊκής δραστηριότητας. Ο τρόπος που πρότειναν οι Velly et al (2007), με τα υποφλοιϊκά ηλεκτρόδια μοιάζει να είναι προς τη σωστή κατεύθυνση, πλην όμως είναι αρκετά επεμβατικός, γεγονός που τον καθιστά δύσκολο για χρήση στην καθημερινή κλινική πράξη. Ένας απλός και διαχρονικός τρόπος εκτίμησης της λειτουργικότητας των νευρικών οδών του πόνου είναι η παρουσία κινητικής ανταπόκρισης μετά από επώδυνο ερέθισμα: ωστόσο, υπό γενική αναισθησία, πιθανότατα να έχει κατασταλεί αυτή η δραστηριότητα ενώ, αντίθετα, η ανταπόκριση του αυτόνομου νευρικού συστήματος παραμένει. Η παρουσία δραστηριότητας του αυτόνομου φανερώνει πως υποφλοιϊκές περιοχές του εγκεφάλου δεν έχουν κατασταλεί πλήρως (Constant and Sabourdin 2015). Επιβεβαιώνοντας τα παραπάνω, υπό γενική αναισθησία, η χρήση του BIS είχε πολύ φτωχά αποτελέσματα στον έλεγχο των αποκρίσεων του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Von Dincklage et al. 2010, Von Dincklage et al. 2012).

Έτσι, καθημερινή πρόκληση αποτελεί για τον αναισθησιολόγο ο τρόπος με τον οποίο θα πραγματοποιείται ο διεγχειρητικός έλεγχος και η διαχείριση της αλγαισθησίας (Gruenewald and Ilies 2013).

Αποκρίσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος όπως ταχυκαρδία, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, μεταβολές του χαρακτήρα και της συχνότητας των αναπνοών, εφίδρωση ή δακρύρροια, παρότι μη ειδικά στοιχεία, πάντα λαμβάνονται υπόψη ως πιθανές ενδείξεις ανεπαρκούς αναλγησίας (Stomberg et al. 2001, Guignard 2006). Ως αποτέλεσμα, στην κλινική πράξη, τα οπιοειδή χορηγούνται με βάση αιμοδυναμικές και κινητικές αποκρίσεις μετά από επώδυνο ερέθισμα (Guignard 2006).

Μέσα στην τελευταία δεκαετία έχουν αναπτυχθεί ποικίλα συστήματα που αποσκοπούν στην εκτίμηση της έντασης του πόνου στον άνθρωπο. Όλα, βασίζονται στην εκτίμηση της ανταπόκρισης του ANΣ μετά από επώδυνο ερέθισμα. Επιγραμματικά αναφέρονται τα παρακάτω:

- Skin conductance (αγωγιμότητα του δέρματος), το οποία εκτιμά την επίδραση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στα αγγεία μετά από επώδυνο ερέθισμα
- Surgical Pleth Index (SPI), το οποίο εκτιμά την ανταπόκριση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε σχέση με τις αιμοδυναμικές αποκρίσεις μετά από επώδυνο ερέθισμα
- Analgesia Nociception Index (ANI), το οποίο εκτιμά την ανταπόκριση του παρασυμπαθητικού συστήματος σε σχέση με τις μεταβολές του καρδιακού ρυθμού (heart rate variability) και του αναπνευστικού ρυθμού μετά από επώδυνο ερέθισμα
- Pupillary Dilatation Reflex (PRD), το οποίο εκτιμά τις μεταβολές στη διάμετρο της κόρης του οφθαλμού μετά από επώδυνο ερέθισμα (Constant and Sabourdin 2015)

Άλλες τεχνικές όπως: Nociceptive Flexion Reflex Threshold (NFRT), Composite Variability Index (CVI), Noxious Stimulation Response Index (NSRI), δεν παρουσιάζονται πάντα αξιόπιστες και μάλλον αποτελούν εργαλεία για ερευνητικούς σκοπούς παρά για χρήση στην κλινική πράξη (Von Dincklage et al. 2012).

Έχει διερευνηθεί η χρησιμότητα των παραπάνω συστημάτων εκτίμησης του πόνου σε κατηγορίες ανθρώπων με τους οποίους είναι δύσκολη ή αδύνατη η λεκτική επικοινωνία, όπως τα βρέφη και τα νεογνά. Ο έλεγχος της αγωγιμότητας του δέρματος (skin conductance), φαίνεται να είναι ο πιο ευπροσάρμοστος τρόπος για να ελεγχθεί το στρες σε ζύπνια και υπό ηρέμηση νεογνά, ενώ αντίθετα η μέθοδος παρουσιάζει απογοητευτικά αποτελέσματα υπό γενική αναισθησία. Σε βρέφη, η τεχνική αυτή, φαίνεται να μην επηρεάζεται από τις αιμοδυναμικές μεταβολές, τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, τον τεχνητό αερισμό ή τη θερμοκρασία. Γενικά, θεωρείται μία καλή μέθοδος εκτίμησης του πόνου σε ασθενείς με φτωχές δυνατότητες επικοινωνίας.

Δεν υπάρχει εργασία που να αναφέρει τη χρήση της τεχνικής surgical stress index (SPI) σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 4 ετών. Σε νεογνά ή βρέφη, εξαιτίας των πολύ υψηλών φυσιολογικών επιπέδων του καρδιακού ρυθμού σε ηρεμία, η αξιοπιστία του δείκτη SPI απαιτεί περαιτέρω έρευνα. Ενδεικτικά αναφέρεται πως σε



22 ασθενείς ηλικίας 4-17 ετών υπό αναισθησία με σεβοφλουράνιο, ο δείκτης SPI αυξήθηκε κατά τη διάρκεια επώδυνων ερεθισμάτων.

Ο δείκτης analgesia nociception index (ANI) χρειάζεται ακόμη μελέτη προκειμένου να επικυρωθεί η χρήση του στα νεογνά και στα βρέφη.

Τέλος, όσον αφορά στην αντίδραση της κόρης του οφθαλμού μετά από επώδυνο ερέθισμα (pupillary dilatation reflex - PRD), η μέθοδος αυτή θεωρείται αξιόπιστη για χρήση σε παιδιά (από ηλικία 2-18 ετών δε φαίνεται να επηρεάζεται το εύρος της διαστολής της κόρης του οφθαλμού), ωστόσο υπάρχουν παράγοντες που περιπλέκουν τη χρήση της (χρήση συγκεκριμένων αναισθητικών, και όχι μόνο, φαρμάκων) (Constant and Sabourdin 2015).

### 1.3.2 Εκτίμηση του πόνου στα ζώα

Ο Γάλλος φιλόσοφος, Ρενέ Ντεκάρτ (Rene Descartes), ο οποίος έζησε τον 17ο αιώνα περιέγραψε τα ζώα ως "αυτόματα" όντα χωρίς λογική· δεν μπορούν να αντιληφθούν το αίσθημα του πόνου και κατά συνέπεια οι αντιδράσεις τους σε επώδυνα ερεθίσματα οφείλονται σε αυτόματες αντανακλαστικές κινήσεις. Αρκετά πιο πρόσφατες μελέτες όμως, έχουν επιβεβαιώσει πως όλα τα ζώα διαθέτουν τις ανατομικές και φυσιολογικές λειτουργίες, ώστε να είναι σε θέση να αντιλαμβάνονται τον πόνο (Bateson 1991). Η εκτίμηση του πόνου στον κτηνιατρικό ασθενή αποτελεί δύσκολη διαδικασία, ειδικά όταν πρέπει να πραγματοποιηθεί στο περιβάλλον μιας κλινικής όπου συνυπάρχει το στρες του περιβάλλοντος, το οποίο από μόνο του περιορίζει την ακριβή εκτίμηση των μεταβολών της κατάστασης του ασθενούς. Η εκτίμηση του πόνου γίνεται ακόμη πιο δύσκολη εξαιτίας των προφανών περιορισμών που αφορούν τη λεκτική επικοινωνία (Silverstein and Hopper 2014). Προσεγγίζοντας το θέμα της εκτίμησης του πόνου στα ζώα από άλλη οπτική, στο παραπάνω κεφάλαιο, κρίθηκε σκόπιμο να διερευνηθούν σε πρώτη φάση οι παράμετροι εκτίμησης του πόνου σε ανθρώπινους ασθενείς με αδυναμία επικοινωνίας, όπως ασθενείς με προχωρημένη άνοια, βρέφη ή ασθενείς διασωληνωμένους σε μονάδες εντατικής θεραπείας ή υπό γενική αναισθησία, οι οποίοι παρουσιάζουν τις ίδιες δυσκολίες στην επικοινωνία με τα ζώα.

Η εκτίμηση του πόνου στην κτηνιατρική στηρίζεται στην ιδιοσυγκρασία, στις φωνητικές εκδηλώσεις, στη στάση του σώματος, στο επίπεδο ενεργητικότητας, στην κινητικότητα, στην αντίδραση μετά από άγγιγμα της τομής (μετά τη διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων) και σε άλλες μεταβολές της συμπεριφοράς και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πως ο ουδός και η αντίδραση μετά από επώδυνο ερέθισμα ποικίλει ανάλογα με το είδος, τη φυλή, την κατάσταση της υγείας και την ηλικία (Vedpathak et al. 2009, Maticic et al. 2010, McMillan 2016). Όλα αυτά όμως τα κριτήρια είναι υποκειμενικά και επηρεάζονται από πολλούς εξωτερικούς παράγοντες. Φυσιολογικές παράμετροι όπως ο καρδιακός και ο αναπνευστικός ρυθμός, η θερμοκρασία και διάφοροι βιοχημικοί δείκτες (κορτιζόλη, γλυκόζη, CK) χρησιμοποιούνται συχνά ως έμμεσοι δείκτες αξιολόγησης του πόνου (Sammarco et al. 1996, Hansen et al. 1997, Fox et al. 1998, Maticic et al. 2010). Όταν όμως χρησιμοποιούνται μεμονωμένα για την εκτίμησή του έχουν παρατηρηθεί αντιφατικά αποτελέσματα σε πολλές εργασίες στα ζώα (Sammarco et al. 1996, Holton et al. 1998, Viñuela-Fernández et al. 2007, Maticic et al. 2010).

Η εκτίμηση του πόνου σε ασθενείς που δεν διαθέτουν την ικανότητα επικοινωνίας έχει ερευνηθεί στο επίπεδο 3 θεμελιωδών κατευθύνσεων: (α) μετρήσεις της απόκρισης των φυσικών παραμέτρων μετά από επώδυνο ερέθισμα, (β) εκτίμηση της συμπεριφοράς μετεγχειρητικά, και (γ) ποσοτικές μετρήσεις της μετεγχειρητικής φυσιολογίας και συμπεριφοράς (McKune et al. 2014, Maticic et al. 2010).

Απαιτούνται λοιπόν επικυρωμένα εργαλεία και ισχυροί δείκτες για την αντικειμενική μέτρηση του πόνου με στόχο την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αναλγητικής θεραπείας ακόμη και σε επεμβάσεις ρουτίνας. Για παράδειγμα ο Coetzee (2011, 2013) αναφέρει όλες τις τεχνικές εκτίμησης πόνου που έχουν χρησιμοποιηθεί για επώδυνες διαδικασίες, όπως στείρωση και αποκεράτωση, που αφορούν παραγωγικά ζώα με βάση αλλαγές στη συμπεριφορά, φυσιολογικές και νευροενδοκρινολογικές μεταβολές:

1) Μεταβολές στη συμπεριφορά με χρήση οπτικών συστημάτων σκοραρίσματος του πόνου (visual pen scoring), με εκτίμηση του μήκους των βημάτων πριν και μετά την επώδυνη διαδικασία (videography), με παρουσία φωνητικών εκδηλώσεων, με εκτίμηση της ταχύτητας εξόδου από τον κλωβό (chute exit speed measurement), με

τη μέτρηση των βημάτων πριν και μετά την επώδυνη διαδικασία (pedometers) και τέλος με εκτίμηση της ορθοστασίας και της κατάκλισης μετά από μια επώδυνη διαδικασία (accelerometers).

2) Φυσιολογικές μεταβολές με μέτρηση της κορτιζόλης του ορού του αίματος, μέτρηση του καρδιακού ρυθμού (πριν και μετά) και με βάση το μέσο όρο ημερήσιας πρόσληψης τροφής και το ρυθμό ανάπτυξης.

3) Νευροενδοκρινολογικές μεταβολές με μέτρηση του νευροπεπτιδίου Substance-P, με υπέρυθη θερμογραφία με τη χρήση ειδικής κάμερας (infrared thermography), με βάση τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (heart rate variability), την ηλεκτρική εμπέδηση του δέρματος (skin electrical impedance-electrodermal activity) και τη χρήση ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (Coetzee 2011, Coetzee 2013).

Επίσης, έχουν χρησιμοποιηθεί συσκευές, που στοχεύουν στην αντικειμενική αξιολόγηση του πόνου. Τα αλγόμετρα, όπως ονομάζονται, είναι συσκευές, οι οποίες ποσοτικοποιούν την πίεση που πρέπει να ασκηθεί ώστε να προκαλέσει αντίδραση από ένα υποκείμενο. Αυτή αποτελεί τον ουδό του πόνου. Τα αλγόμετρα παρέχουν (σχεδόν) αντικειμενική μέτρηση της ευαισθησίας μετά από τομή του δέρματος. Το όριο αυτό είναι αντικειμενικό και αποτυπώνεται ως ένας αριθμός, ωστόσο, ο παράγοντας που καθορίζει αυτό το όριο (απόκριση συμπεριφοράς), είναι υποκειμενικός. Έχουν προταθεί πολλές τέτοιες συσκευές (Briley et al. 2014, Mc Kune et al. 2014). Πάντως, αναφέρεται ότι μία τέτοια συσκευή (von Frey) δεν μπόρεσε να διαφοροποιήσει τραύματα τα οποία είχαν διηθηθεί με τοπικά αναισθητικά, από τραύματα τα οποία είχαν διηθηθεί με φυσιολογικό ορό (Hardie et al. 2011). Άρα, ίσως η συγκεκριμένη συσκευή να μην έχει τη δυνατότητα να εκτιμήσει την ευαισθησία κλινικών τραυμάτων (Mc Kune et al. 2014).

Τέλος, πολλές κλίμακες βαθμονόμησης του πόνου έχουν σχεδιαστεί για την κτηνιατρική πράξη, όπως η Οπτική Αναλογική Κλίμακα (VAS), Αριθμητικές Κλίμακες (Numerical Rating Scales), Απλές Περιγραφικές Κλίμακες (Simple Descriptive Scales) και κλίμακες που βασίζονται σε παραμέτρους συμπεριφοράς ή φυσικές παραμέτρους (Khajuria et al. 2017). Στο σκύλο έχουν χρησιμοποιηθεί, κατά

καιρούς, διάφορες κλίμακες εκτίμησης του πόνου, ωστόσο θα αναλυθούν περισσότερο αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη:

Απλή περιγραφική κλίμακα (Simple Descriptive Scale - SDS): είναι η πιο απλή κλίμακα, και αποτελείται συνήθως από 4 ή 5 εκφράσεις για την περιγραφή της έντασης του πόνου (απουσία πόνου, ήπιος, μέτριος ή έντονος πόνος). Κάθε έκφραση αντιστοιχεί σε ένα νούμερο το οποίο αποτελεί το σκορ του πόνου του ζώου. Είναι εύκολη στη συμπλήρωσή της αλλά η ευαισθησία της είναι μικρή, καθώς βασίζεται στην παρατήρηση του ζώου χωρίς να λαμβάνει υπόψη την επέμβαση που έχει πραγματοποιηθεί και επίσης η μεροληψία του παρατηρητή μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα (Holton et al. 2001). Ερευνητές την κρίνουν αναξιόπιστη για χρήση σε ζώα (Holton et al. 2001, Bufalari et al. 2007, Saberi Afshar et al. 2017).

Οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analogue Scale - VAS): το επίπεδο του υφιστάμενου πόνου εκτείνεται σε μια γραμμή, συνήθως 100 mm, από καθόλου μέχρι υπερβολικό επίπεδο πόνου. Τα ζώα παρατηρούνται και το σκορ καθορίζεται από τον παρατηρητή τοποθετώντας ένα σημάδι που ανταποκρίνεται στην ένταση του πόνου πάνω στη γραμμή (Colantonio 2000, Hielm-Bjorkman et al. 2011). Έχει χρησιμοποιηθεί και από ιδιοκτήτες σκύλων για την εκτίμηση του χρόνιου πόνου στα ζώα τους και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με ΜΣΑΦ με όχι καλά αποτελέσματα, καθώς ο συντελεστής επαναληψιμότητας δεν ήταν άριστος (Hielm-Bjorkman et al. 2011). Όπως και στην SDS, η μεροληψία του παρατηρητή μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση του υφιστάμενου πόνου και ο κύριος περιορισμός της είναι η απονομή μιας αριθμητικής τιμής με βάση μια υποκειμενική διαπίστωση (Hansen 2003). Ωστόσο, φαίνεται να υπερέχει της SDS (Holton et al. 2001).

Αριθμητική κλίμακα (Numerical Rating Scale - NRS): μοιάζει με την οπτική αναλογική κλίμακα (VAS), ωστόσο οι παρατηρητές, αντί για σημάδι σε μία γραμμή, καθορίζουν την ένταση του πόνου χρησιμοποιώντας αριθμούς από 0-10 ή από 0-100 με αυξανόμενη ένταση του πόνου (Colantonio 2000). Φαίνεται να υπερεπεί των προηγούμενων 2 κλιμάκων (Holton et al. 1998, Mathews et al. 2014).

Παρότι είναι ευρεία η χρήση των τριών παραπάνω κλιμάκων, έχει αποδειχτεί πως η μεταβλητότητα που παρουσίαζαν κατά την παρατήρηση δεν ήταν αποδεκτή, όταν συμπληρώνονταν ταυτόχρονα από 3 και 4 κτηνιάτρους την ίδια και την επόμενη

μέρα μιας χειρουργικής επέμβασης. Άρα, δεν μπορούν να είναι αξιόπιστες και να παρέχουν επαρκείς πληροφορίες για ένα τόσο περίπλοκο θέμα όπως η αξιολόγηση του πόνου, καθώς διαθέτουν περιορισμένο αριθμό επιλογών της ανταπόκρισης σε επώδυνο ερέθισμα (Reid et al. 2018).

Οι κλίμακες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη είναι οι εξής:

Κλίμακα εκτίμησης του πόνου του Πανεπιστημίου της Γλασκώβης (GCMPS) και η σύντομη έκδοσή της (GCMPS-SF): η δημιουργία της βασίστηκε στον τρόπο που χρησιμοποίησαν οι Melzack and Torgerson (1971) για να φτιάξουν το ερωτηματολόγιο πόνου McGill. Συγκεντρώθηκαν 279 εκφράσεις που θα μπορούσαν να υποδηλώνουν πόνο από 69 χειρουργούς. Μετά την τελειοποίηση της λίστας έμειναν 47 εκφράσεις (39 που αφορούσαν συμπεριφορά και 8 που αφορούσαν φυσιολογικές παραμέτρους). Παλαιότερη ανεξάρτητη μελέτη είχε δείξει πως οι φυσιολογικοί δείκτες δεν αποτελούσαν χρήσιμα στοιχεία στην εκτίμηση του πόνου και αφαιρέθηκαν (Holton et al. 1998). Έτσι η πρωτότυπη μορφή της κλίμακας βασιζόταν σε 7 κατηγορίες συμπεριφοράς: στάση σώματος, άνεση, φωνητικές αντιδράσεις, προσοχή της τομής από το ζώο, συμπεριφορά, κινητικότητα και αντίδραση στο άγγιγμα. Έπειτα, η κλίμακα επικυρώθηκε στατιστικά και κλινικά από έμπειρους αναισθησιολόγους κτηνιάτρους με εμπειρία στην εκτίμηση του πόνου. Σε δεύτερο χρόνο, καθιερώθηκαν παράγοντες που έκαναν την κλίμακα ευαίσθητη σε διαφορετικά επίπεδα πόνου μετά από ορθοπεδικές επεμβάσεις και χειρουργικές επεμβάσεις μαλακών ιστών, επικυρώνοντας περαιτέρω την κλίμακα (Morton et al. 2005). Σε τρίτο χρόνο, αναπτύχθηκε μία πιο σύντομη μορφή της κλίμακας, με σκοπό την απλοποίηση της χρήσης της, αποτελούμενη από 6 κατηγορίες συμπεριφοράς: φωνητικές αντιδράσεις, προσοχή στην τομή, στάση σώματος, κινητικότητα, συμπεριφορά και αντίδραση στο άγγιγμα. Το υψηλότερο σκοράρισμα πόνου για τις 6 κατηγορίες είναι 24, ή 20 αν η κινητικότητα του ασθενούς είναι αδύνατη. Αναλγητική παρέμβαση προκύπτει για βαθμολογίες  $\geq 6/24$  ή  $5/20$  (Reid et al. 2007). Πλέον η κλίμακα αυτή χρησιμοποιείται ευρέως, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλες κλίμακες εκτίμησης πόνου, καθώς οι ψυχομετρικές μέθοδοι για την κατασκευή της και η επικύρωσή της, την έχουν καταστήσει ως μέθοδο επιλογής για τη μέτρηση του μετεγχειρητικού πόνου μετά από διαφορετικής φύσης χειρουργικές επεμβάσεις

στους σκύλους (Holton et al. 2001, Lascelles 2006, Reid et al. 2007, Murrell et al. 2008, Fitzpatrick et al. 2010, Wagner et al. 2010, Adami et al. 2012, Davila et al. 2013, Nour et al. 2013, Teixeira et al. 2013, Cardozo et al. 2014, McKune et al. 2014, Khajuria et al. 2017). Αποτελεί, ίσως, την πιο αξιόπιστη από τις κλίμακες εκτίμησης πόνου που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη (Hansen 2003).

4A-VET: πρόκειται για μια γαλλική πολυπαραγοντική κλίμακα εκτίμησης του πόνου. Συντάχθηκε το 2001 από τον Γαλλικό Κτηνιατρικό Σύλλογο Αναισθησίας και Αναλγησίας, και βασίστηκε σε υποκειμενικές εκτιμήσεις του πόνου, κλινικές παραμέτρους και κριτήρια συμπεριφοράς. Η βαθμονόμηση του πόνου έχει εύρος από 0 έως 18 και όσο μεγαλύτερη η βαθμολογία, τόσο μεγαλύτερη είναι η ένταση του πόνου (1-5: ήπιος πόνος, 6-10: μέτριος πόνος, 11-18: έντονος πόνος) (Mahler and Reece 2007, Sarrau et al. 2007). Τα στοιχεία της δημιουργήθηκαν με βάση κοινά αποδεκτές απόψεις ειδικών του πόνου (Guillot et al. 2011). Παρουσιάστηκε σημαντική συσχέτιση στα αποτελέσματα εκτίμησης μετεγχειρητικού πόνου σε σκύλους μεταξύ της 4A-VET και της κλίμακας του πανεπιστημίου της Γλασκώβης. Επιπροσθέτως, η 4A-VET φάνηκε να επηρεάζεται λιγότερο από το βαθμό ηρέμησης (Guillot et al. 2011). Έχει επιδειξει ικανοποιητική αξιοπιστία και εγκυρότητα και χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για τον έλεγχο του ήδη υπάρχοντος ή του μετεγχειρητικού πόνου (Mahler and Reece 2007, Sarrau et al. 2007, Guillot et al. 2011, Rialland et al. 2012, Grandemange et al. 2013). Τέλος, έχει χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση του μετεγχειρητικού πόνου και σε γάτες (Gauthier et al. 2014).

Έχουν προταθεί και χρησιμοποιηθεί κι άλλες πολυπαραγοντικές κλίμακες εκτίμησης του πόνου, όπως η κλίμακα εκτίμησης του πόνου του Πανεπιστημίου της Μελβούρνης (UMPS) και η κλίμακα εκτίμησης του πόνου της Κτηνιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Κολοράντο (Colorado pain scale), οι οποίες όμως δεν χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη. Η κλίμακα του Πανεπιστημίου της Μελβούρνης (UMPS) αποτελεί μία από τις πολυπαραγοντικές κλίμακες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του μετεγχειρητικού πόνου σε σκύλους, η οποία επίσης περιλαμβάνει αξιολόγηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ του ζώου και του εκτιμητή. Βασίζεται σε συγκεκριμένες αντιδράσεις της συμπεριφοράς (αντίδραση κατά την ψηλάφηση, ενεργητικότητα, στάση του σώματος, φωνητικές εκφράσεις και

ψυχολογική κατάσταση), καθώς επίσης και των φυσιολογικών παραμέτρων (καρδιακός και αναπνευστικός ρυθμός) και περιλαμβάνει πολλαπλές περιγραφές σε 6 κατηγορίες και 12 μεταβλητές παραμέτρων ή συμπεριφοράς που σχετίζονται με τον πόνο. Η υψηλότερη βαθμολογία που μπορεί να επιτευχθεί είναι 27 και υποδηλώνει τον μεγαλύτερης έντασης πόνο, ενώ βαθμολογία  $\geq 8$  υποδηλώνει μη επαρκή αναλγησία (Firth and Haldane 1999, Hansen 2003, Maticic et al. 2010, Khajuria et al. 2017). Κάποιες έρευνες έδειξαν πως αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο για την αξιολόγηση του μετεγχειρητικού πόνου σε σκύλους (Firth and Haldane 1999, Maticic et al. 2010, McKune et al. 2014, Saberi Afshar et al. 2017, Khajuria et al. 2017). Κάποιες άλλες, ωστόσο, τη βρίσκουν αρκετά μη ειδική καθώς δεν φαίνεται να συμβαδίζουν πάντα οι αντιδράσεις της συμπεριφοράς ή οι φυσικές παράμετροι με το επίπεδο του πόνου και επίσης οι παραπάνω παράμετροι δεν επικυρώθηκαν κατά την ενσωμάτωσή τους (Hansen et al. 1997, Holton et al. 1998, Hansen 2003, Lascelles 2006, Minto et al. 2013). Τέλος, η κλίμακα εκτίμησης του πόνου της Κτηνιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Κολοράντο περιλαμβάνει μόνο παρατηρήσεις της συμπεριφοράς σε μια κλίμακα από το 0 έως το 4 με αυξανόμενη ένταση πόνου. Αν η βαθμολόγηση του πόνου ξεπερνά το 2 θεωρείται πως πρέπει να χορηγηθεί περαιτέρω αναλγησία (Cardozo et al. 2014).

### 1.3.2.1 Εκτίμηση πόνου υπό γενική αναισθησία στα ζώα

Η εκτίμηση του πόνου σε ένα αναισθητοποιημένο ζώο είναι δύσκολο να γίνει άμεσα. Συνήθως η παρουσία του συμπεραίνεται από μεταβολές της δραστηριότητας του αυτόνομου, όπως η μεταβολή των φυσιολογικών παραμέτρων μετά από επώδυνο ερέθισμα σε μη επαρκώς αναισθητοποιημένο ασθενή (Jameson and Sloan 2006). Πάντως σε έρευνα σε χοίρους που αναισθητοποιήθηκαν με ισοφλουράνιο, από τις φυσιολογικές παραμέτρους (HR, BP) που ελέγχθηκαν, η πιο ευαίσθητη και αξιόπιστη παράμετρος για την εκτίμηση του πόνου φάνηκε ότι ήταν η μέση αρτηριακή πίεση (Haga et al. 2001), ενώ το ίδιο διαπιστώθηκε επίσης και σε άλογα (Haga and Dolvik 2005). Σε πρόβατα υπό γενική αναισθησία με ισοφλουράνιο η αύξηση της έντασης του επώδυνου ερεθίσματος είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της συστολικής και μέσης αρτηριακής πίεσης, ενώ αντίθετα η μεταβολή του καρδιακού

ρυθμού δεν ήταν αντιπροσωπευτική. Επίσης, παρουσιάστηκαν στο ΗΕΓ μοτίβα που συνάδουν με αφύπνιση του φλοιού (EEG arousal reaction) (Otto and Mally 2003).

Πέρα λοιπόν από την εκτίμηση του βάθους της αναισθησίας (που θα αναφερθεί παρακάτω), πρόκληση αποτελεί και η εκτίμηση του πόνου, ειδικά σε ένα ζώο που βρίσκεται υπό γενική αναισθησία. Ο πόνος λοιπόν, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί και η παρουσία του συνήθως συμπεραίνεται από μεταβολές της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Jameson and Sloan 2006), ενώ το BIS που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του βάθους της αναισθησίας δε φαίνεται να μπορεί να προσφέρει αξιόπιστη λύση σε αυτό το πρόβλημα.

#### 1.4 Substance-p (ουσία p)

Το 1931, οι Euler και Gaddum (1931) ανακάλυψαν μια ουσία στο έντερο και στον εγκέφαλο του αλόγου, η οποία προκαλούσε υπόταση. Το 1935 πήρε την τελική της ονομασία ως Substance-P (Gaddum and Schild 1935). Το 1983 απομονώθηκαν 2 ουσίες παρόμοιες με την ουσία P, η νευροκινίνη A και η νευροκινίνη B (Kimura et al. 1983). Η απομόνωση της ουσίας P φάνηκε να είναι αρκετά δύσκολη και έγινε τελικά πράξη το 1971 (Tregear et al. 1971). Χρειάστηκαν επιπλέον 20 χρόνια μέχρι ο εκλεκτικός υποδοχέας της ουσίας P, NK1, να αναγνωριστεί και να κλωνοποιηθεί και να παρουσιαστεί δημόσια ο πρώτος φαρμακευτικός (μη πεπτιδικός) ανταγωνιστής του υποδοχέα NK1 (Snider et al. 1991). Οι υποδοχείς νευροκινίνης ενεργοποιούνται από τα μέλη μιας οικογένειας νευροπεπτιδίων που ονομάζονται ταχυκινίνες. Τρεις ταχυκινίνες συναντώνται στο νωτιαίο μυελό των θηλαστικών: η ουσία P, η νευροκινίνη A και η νευροκινίνη B (Seybold 2009). Το βιολογικό αποτέλεσμα της απελευθέρωσης της ουσίας P προκύπτει μετά τη σύνδεση με ειδικούς, συζευγμένους με πρωτεΐνη G υποδοχείς νευροκινίνης (Sacerdote and Levrini 2012). Η ουσία P συνδέεται εκλεκτικά με τον υποδοχέα NK1, ο οποίος εκφράζεται στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού, η νευροκινίνη A συνδέεται εκλεκτικά με τον υποδοχέα NK2, ενώ η νευροκινίνη B με τον υποδοχέα NK3 (Brown et al 1995, Snijdelaar et al. 2000). Η νευροκινίνη A είναι 250 φορές λιγότερο ισχυρή από την ουσία P στον ανταγωνισμό της σύνδεσης στον υποδοχέα NK1, ενώ η νευροκινίνη B είναι 2000 φορές λιγότερο ισχυρή (Linden et al. 2000).



Κρίνεται σκόπιμο να αναφερθεί πως οι υποδοχείς νευροκινίνης NK1, με τους οποίους όπως αναφέρθηκε συνδέεται εκλεκτικά η ουσία P, συναντώνται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού, στον ιπόκαμπο, στην αμυγδαλή, στο εγκεφαλικό στέλεχος, αλλά συναντώνται και περιφερικά στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, στους πνεύμονες, στην ουροδόχο κύστη και στο μυελό των οστών (Snijdelaar et al. 2000, Duffy 2004). Επιπρόσθετα, νευρικές ίνες που περιέχουν την ουσία P έχουν ταυτοποιηθεί σε διάφορες αρθρώσεις σε ποντίκια (Garrett et al. 1995) και στο σκύλο (Tamura et al. 1998, Karahan et al. 2002). Έτσι, η ουσία P εμπλέκεται λιγότερο ή περισσότερο στην παθοφυσιολογία καταστάσεων όπως η κατάθλιψη, ο έμετος, το άσθμα, ο βήχας, η ημικρανία, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και η κυστίτιδα. Στόχος λοιπόν εταιρειών, τις τελευταίες δεκαετίες, είναι η δημιουργία ανταγωνιστών του υποδοχέα νευροκινίνης NK1 με στόχο τη θεραπεία των παραπάνω καταστάσεων, ενώ χαρακτηριστικά αναφέρεται πως αυτοί οι ανταγωνιστές πιθανώς θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν συμπληρωματικά στην αντιμετώπιση καταστάσεων όπως η οξεία παγκρεατίτιδα, η ατοπική δερματίτιδα, ο καρκίνος, ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και ο εθισμός σε ουσίες (Duffy 2004).

Νευρώνες στα νωτιαία γάγγλια συνθέτουν διάφορους νευροδιαβιβαστές, με έναν από αυτούς να είναι η ουσία P, οι οποίοι απελευθερώνονται στον νωτιαίο μυελό πυροδοτώντας κάποιου βαθμού σωματοαισθητική διέγερση (Allen et al. 1997). Η ουσία P είναι ένα 11-πεπτίδιο το οποίο είναι παρόν στο 20-30% των νευρώνων των νωτιαίων γαγγλίων (Allen 1997), με τον Neumann να υποστηρίζει πως φυσιολογικά περιέχεται περίπου στο 45% των κυττάρων των υψηλού ουδού Ad και C μικρής διαμέτρου κεντρομόλων νευρικών ινών (Neumann et al. 1996). Η ουσία P έχει πλέον εξακριβωθεί ότι διαδραματίζει ρόλο ρυθμιστή ή μεσάζοντα στη μετάδοση της πληροφορίας μετά από επώδυνο ερέθισμα (Yaksh 1980, Duggan et al. 1988, DeVane 2001) με τα παρακάτω να συνηγορούν σε αυτή τη διαπίστωση:

1. επώδυνα θερμικά, μηχανικά, χημικά και ηλεκτρικά δερματικά ερεθίσματα προκαλούν απελευθέρωση της ουσίας P, η οποία εκλεκτικά διεγείρει τους νευρώνες που είναι υπεύθυνοι για τη μετάδοση του επώδυνου ερεθίσματος (C ίνες), με

ελάχιστη επίδραση στους μη αλγαισθητικούς νευρώνες (Duggan et al. 1988, Duggan et al. 1991)

2. έγχυση υπαραχνοειδώς της ουσίας P προκαλεί θερμική υπεραλγησία και απελευθέρωση προσταγλανδίνης (PGE<sub>2</sub>) σε ποντίκια (Yaksh et al. 2001) και

3. η απελευθέρωσή της στον νωτιαίο μυελό περιορίζεται από τη χρήση οπιοειδών αναλγητικών (Aimone and Yaksh 1989), COX-2 αναστολέων ή ανταγωνιστών του υποδοχέα NK1 (Snider et al. 1991, Yaksh et al. 2001).

Εξάλλου, έχει παρατηρηθεί ότι άνθρωποι με μειωμένη ευαισθησία στον πόνο φαίνεται να υπολείπονται σε νευρικές ίνες που περιέχουν την ουσία P ειδικά στην περιοχή του ραχιαίου κέρατος (Pearson 1982), ενώ σε ποντίκια μεταλλαγμένα και απαλλαγμένα από το γονίδιο Preprotachykinin A (gene PPT-A), που ευθύνεται για την κωδικοποίηση της ουσίας P, η ανταπόκριση σε επώδυνο ερέθισμα ήταν σημαντικά μειωμένη (Cao 1998, Sahbaie et al. 2009).

Τέλος, η απελευθέρωση της ουσίας P φαίνεται να πυροδοτεί την απελευθέρωση νευροπεπτιδίων που σχετίζονται λιγότερο ή περισσότερο με τον πόνο, όπως σεροτονίνης από τα νωτιαία γάγγλια (Reisine et al. 1982), ακετυλοχολίνης από το λεπτό έντερο (Yau and Youther 1982), β-ενδορφινών από την υπόφυση (Matsumura et al. 1982) και μετ-εγκεφαλίνη από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό (Tong et al. 1983).

#### **1.4.1 Πώς απελευθερώνεται;**

Επώδυνο μηχανικό ερέθισμα στο δέρμα (Kuraishi et al. 1985, Duggan et al. 1988, Lang and Hope 1994, Muir and Woolf 2001, Trafton et al. 2001), ηλεκτρικό ερέθισμα (Yaksh 1980, Lang and Hope 1994, Malcangio et al. 1998) και θερμικό ερέθισμα (Kuraishi et al. 1985, Go and Yaksh 1987, Lang and Hope 1994, Allen et al. 1997, Trafton et al. 2001) προκαλούν απελευθέρωση της Ουσίας P. Εξάλλου, η απελευθέρωσή της από το νωτιαίο μυελό σε ποντίκια μπορεί να προκληθεί μετά από διέγερση με τη χρήση καψαϊκίνης (Aimone and Yaksh 1989, Malcangio et al. 1998). Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι για την απελευθέρωση της ουσίας P, είναι απαραίτητη η παρουσία παρατεταμένου και έντονου δερματικού ερεθίσματος, το οποίο θα έχει ως αποτέλεσμα ιστική βλάβη και φλεγμονή (Brown et al. 1995). Η

απελευθέρωσή της είναι ραγδαία, ως ανταπόκριση σε ύπαρξη περιφερικής φλεγμονής (Donaldson et al. 1992).

Όσο πιο επίμονο και έντονο είναι το επώδυνο ερέθισμα, τόσο πιο έντονη είναι και η έκφραση των NK1 υποδοχέων, κάτι που οφείλεται στην πιο ευρεία απελευθέρωση των ταχυκινινών, άρα και της ουσίας P (Allen et al. 1997, Corrigan et al. 2016). Ο Mantyh απέδειξε πως η έκφραση αυτή των NK1 υποδοχέων, η οποία ακολουθεί την ενεργοποίησή τους, είναι ταχεία, φτάνοντας στην κορύφωσή της μέσα σε 5-10 λεπτά μετά από επώδυνο ερέθισμα (έγχυση καψαϊκίνης στο οπίσθιο άκρο), είναι δοσοεξαρτώμενη (μεγαλύτερη δόση καψαϊκίνης εντείνει την έκφρασή τους), ενώ αναφέρει ότι μπλοκάρεται από μη πεπτιδικούς ανταγωνιστές της ουσίας P (Mantyh et al. 1995). Το ίδιο απέδειξαν και ο Zhang et al (2013) σε προσομοίωση οξέος σπλαχνικού πόνου σε ποντίκια, αλλά και η Honore et al (1999). Η έκφραση των NK1 υποδοχέων ήταν φανερή εντός 8 λεπτών από την ενστάλαξη φορμαλδεΰδης (Honore et al. 1999, Zhang et al. 2013) και έφτασε στην κορύφωσή της εντός 30 λεπτών (Zhang et al. 2013), ενώ 30 λεπτά μετά από πρόκληση τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης σε ποντίκια παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της ουσίας P στο πλάσμα του αίματος σε επίπεδα σχεδόν διπλάσια από τις τιμές προ του τραυματισμού (Donkin et al. 2009). Τέλος, σε ανθρώπους, το χρονικό διάστημα των 10 λεπτών που απαιτήθηκε για την προετοιμασία του δοντιού πριν την εξαγωγή του, φάνηκε να είναι αρκετό για την απελευθέρωση της ουσίας P (Caviedes-Bucheli et al. 2005).

#### **1.4.2 Μη πεπτιδικοί παράγοντες που επηρεάζουν την απελευθέρωσή της**

Οι μ υποδοχείς συναντώνται στους ίδιους προσαγωγούς νευρώνες με νευροπεπίδια σαν την ουσία P αλλά και με τους υποδοχείς τους (NK1) (Aicher et al. 2000)· από εκείνο το σημείο φαίνεται πως ξεκινά η εμπλοκή τους σε σχέση με την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών και με αυτόν τον τρόπο εκφράζεται η αναλγησία που προσφέρουν οι μ αγωνιστές (Kondo et al. 2005, Beaudry et al. 2011). Τα οπιοειδή, ενεργοποιώντας τους μ υποδοχείς, προκαλούν αναλγησία κυρίως μειώνοντας τη διέγερση δευτεροταγών νευρώνων, εξαιτίας της ουσίας P σε μετασυναπτικές περιοχές, και λιγότερο περιορίζοντας την απελευθέρωση της ουσίας P (Aicher et al. 2000). Η πρώτη αναφορά για την επίδραση των οπιοειδών στην

τροποποίηση της απελευθέρωσης της ουσίας P έγινε το 1980 από τον Yaksh, ο οποίος απέδειξε ότι η αύξησή της μετά από διέγερση του ισχιακού νεύρου σε γάτα μπορούσε να περιοριστεί από απευθείας έγχυση μορφίνης στη σπονδυλική στήλη υπαραχνοειδώς (intrathecally) (Yaksh 1980). Σε επόμενη μελέτη, πάλι σε γάτα, αποδείχθηκε η απελευθέρωση της ουσίας P στο νωτιαίο μυελό μετά από υψηλών συχνότητων ηλεκτρικό ερέθισμα του ισχιακού νεύρου. Περιορίστηκε δε η απελευθέρωσή της με τη χρήση  $\mu$  και  $\delta$  αγωνιστών, αλλά όχι και  $\kappa$  αγωνιστών (Go and Yaksh 1987). Τα ίδια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ποντίκια μετά από θερμικό και μηχανικό ερέθισμα (Normandin et al. 2013) ή μετά από χρήση καψαϊκίνης (Aimone and Yaksh 1989), αλλά και σε κουνέλια μετά από μηχανικό ερέθισμα (Hirota et al 1985). Και πάλι οι  $\kappa$  αγωνιστές δεν επηρέασαν την απελευθέρωση της ουσίας P (Hirota et al. 1985, Aimone and Yaksh 1989). Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις αυτή η δράση των οπιοειδών ήταν αναστρέψιμη με τη χρήση ναλοξόνης. Τα στοιχεία λοιπόν που υπάρχουν, μαρτυρούν ότι η απελευθέρωση της ουσίας P μετά από διαφορετικών τύπων επώδυνα ερεθίσματα βρίσκεται υπό το ίδιο καθεστώς οπιοειδούς ελέγχου. Από την άλλη, ο Chang (1989) στη μελέτη του φαίνεται να υποστηρίζει πως εκτός από τους  $\mu$  και  $\delta$  αγωνιστές, η απελευθέρωση της ουσίας P περιορίστηκε και από την ενδοραχιαία χορήγηση  $\kappa$  αγωνιστών σε *in vitro* δοκιμές σε κοτόπουλα. Αρκετά νεότερη μελέτη φαίνεται να επιβεβαιώνει τα παραπάνω. Συμπεραίνει ότι η χορήγηση  $\mu$  αγωνιστών επισκληριδίως μειώνει την ανταπόκριση σε επώδυνο ερέθισμα που προκλήθηκε από χορήγηση φορμαλδεΰδης και καψαϊκίνης, καθώς επίσης ότι περιορίζει την απελευθέρωση της ουσίας P, μετά από άμεση δράση στους προσαγωγούς νευρώνες (Beaudry et al. 2011), ενώ οι Trafton και συνεργάτες παρατήρησαν πως η χορήγηση μορφίνης επισκληριδίως μετέβαλλε ελαφρώς την απελευθέρωση της ουσίας P (Trafton et al. 1999).

Όσον αφορά τη συστηματική χορήγηση  $\mu$  αγωνιστών (μορφίνη, φαιντανύλη), αυτή είχε ως αποτέλεσμα το μπλοκάρισμα της απελευθέρωσης της ουσίας P σε κουνέλια και ποντίκια (Kuraishi et al. 1983, Kondo et al. 2005, Takasusuki et al. 2013). Τα εισπνευστικά και ενέσιμα αναισθητικά μπορούν να μειώσουν την ένταση της απόκρισης μετά από ένα επώδυνο ερέθισμα μέσω κατασταλτικών μηχανισμών στο νωτιαίο μυελό (spinal mechanisms). Η μελέτη του Takasusuki (2013) σε

ποντίκια αναφέρει πως, αν και τα εισπνευστικά και ενέσιμα αναισθητικά μειώνουν την ένταση του επώδυνου σήματος στο νωτιαίο μυελό μετά από έγχυση φορμαλδεΰδης στο πελματικό φύμα, δεν επηρεάζουν την απελευθέρωση των πεπτιδίων που εμπλέκονται στους μηχανισμούς πρόκλησης πόνου. Κανένα από τα γενικά αναισθητικά που χορηγήθηκαν (ισοφλουράνιο, υποξειδίο του αζώτου, προποφόλη, πεντοβαρβιτάλη) δεν είχαν αποτέλεσμα ως προς την απελευθέρωση της ουσίας P. Ούτε το υποξειδίο του αζώτου στις υψηλότερες συγκεντρώσεις, ούτε το ισοφλουράνιο σε MAC 2 κατάφεραν να μπλοκάρουν την απελευθέρωση της ουσίας P. Ο συνδυασμός ωστόσο ισοφλουρανίου (MAC 1 και MAC 2) και υποξειδίου του αζώτου (N<sub>2</sub>O 66%) μείωσε την απελευθέρωση της Ουσίας P. Μόνο η φαιντανύλη λοιπόν, και ο συνδυασμός ισοφλουρανίου-υποξειδίου του αζώτου ασκούν προσυναπτική επίδραση μπλοκάροντας την απελευθέρωση της ουσίας P από το ραχιαίο κέρασ (Takasusuki et al. 2013). Τέλος, η χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων NMDA και γκαμπαπεντίνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της ουσίας P, η οποία είχε αρχικά αυξηθεί εξαιτίας ηλεκτρικού και χημικού ερεθίσματος σε ποντίκια (Malcangio et al. 1998, Takasusuki and Yaksh 2011). Μείωση της ουσίας P παρατηρήθηκε επίσης στο αρθρικό υγρό ανθρώπων που πάσχουν από οστεοαρθρίτιδα του γονάτου μετά από χορήγηση νιμεσουλίδης, τραμαδόλης και παρακεταμόλης (Bianchi et al. 2003, Bianchi et al. 2007), ενώ αντίθετα, η περιεγχειρητική χορήγηση πρεγκαμπαλίνης δεν επηρέασε την απελευθέρωσή (Buvanendran et al. 2014).

Έχει προταθεί ότι η έκφραση των νευροπεπτιδίων περιορίζεται από τους αδρενεργικούς αγωνιστές σε ποντίκια και βοοειδή, δηλαδή από παράγοντες που προκαλούν αγγειοσύσπαση, καθώς προκαλούν σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων μειώνοντας έτσι τη ροή του αίματος (Yu et al. 2002, Hargreaves et al. 2003), ενώ αντίθετα τα επίπεδα της ουσίας P σε ανθρώπους αυξήθηκαν μετά από τη χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE inhibitors) επιδεινώνοντας τη νευρολογική βλάβη μετά από εγκεφαλικό τραυματισμό (Harford-Wright et al. 2010). Ένα λεπτό μετά τη διήθηση με λιδοκαΐνη (2%) και αδρεναλίνη (1:100.000), η ροή του αίματος τοπικά μειώθηκε στο 60,6% και 6 λεπτά αργότερα μειώθηκε στο 28,5% σε πειράματα σε σκύλους (Kim et al. 1984). Ωστόσο στο πείραμα των Hargreaves et al (2003), στο οποίο χρησιμοποιήθηκαν οι αδρενεργικοί

αγωνιστές αδρεναλίνη και κλονιδίνη, το συγκεκριμένο αποτέλεσμα δεν μπορεί να οφείλεται στη μείωση της αιματικής ροής ή σε άλλους συστηματικούς παράγοντες καθώς η διαδικασία πραγματοποιήθηκε *in vitro*. Αποδεικνύεται λοιπόν πως η δράση των αδρενεργικών αγωνιστών έχει κλινική σημασία καθώς είναι άμεση όσον αφορά τον πόνο και όχι έμμεση, εξαρτώμενη από τη μείωση της αιματικής ροής τοπικά. Ωστόσο, σε αναισθητοποιημένες γάτες που υποβλήθηκαν σε επώδυνο ηλεκτρικό ερέθισμα, η κλονιδίνη σε αναλγητικές δόσεις δεν προκάλεσε μείωση της απελευθέρωσης της ουσίας P (Zhao et al. 2004). Τέλος, η έγχυση τοπικών αναισθητικών, με ή χωρίς χρήση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, είχε ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της απελευθέρωσης της ουσίας P σε ανθρώπους, ποντίκια και κοτόπουλα (Li et al. 1995, Pertl et al. 1997, Caviedes-Bucheli et al. 2009, Lapin et al. 2016).

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το 1991 παρουσιάστηκε δημόσια ο πρώτος εκλεκτικός και ισχυρός μη πεπτιδικός ανταγωνιστής του υποδοχέα NK1 (Snider et al. 1991). Με βάση το δεδομένο ότι η ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών από αγωνιστές (ουσία P) προκαλεί υπεραλγησία, διατυπώθηκε η υπόθεση πως ο ανταγωνισμός αυτών των υποδοχέων θα αποτελούσε έναν ελπιδοφόρο στόχο για την αναλγησία (Duffy 2004). Σε πρόσφατη μελέτη, έγχυση υπαραχνοειδώς σε ποντίκια ενός τέτοιου ανταγωνιστή (L732138), περιόρισε την έκφραση του υποδοχέα NK1 καθώς επίσης και τις εκδηλώσεις του προκληθέντος σπλαχνικού πόνου (Zhang et al. 2013).

Ωστόσο, παρότι σε διάφορα ζωικά μοντέλα πόνου αυτοί οι ανταγωνιστές παρουσίαζαν άμεσα ή έμμεσα αναλγητικές ιδιότητες (Hong et al. 2002, Sahbaie et al. 2009, Boscan et al. 2011, Alvillar et al. 2012, Zhang et al. 2013, Fukui et al. 2017), πολλές κλινικές δοκιμές έχουν αποτύχει στο να επιδείξουν την αναλγητική αποτελεσματικότητα αυτών των χημικών ενώσεων στους ανθρώπους (Schmidt et al. 1992, Hill 2000, Duffy 2004, Hill and Oliver 2007).

Τέλος, μια αρκετά καινοτόμα προσέγγιση έχει περιγραφεί, σύμφωνα με την οποία γίνονται προσπάθειες να αφαιρεθεί μια πολύ συγκεκριμένη σύνδεση του μονοπατιού του πόνου στο σημείο του νωτιαίου μυελού. Η υπαραχνοειδής έγχυση μιας χημικής ένωσης (substance P saporin-τοξίνη), προκαλεί εκλεκτική καταστροφή

των σχετικών με τους υποδοχείς NK1 νευρώνων στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού αποτρέποντας έτσι την πρόκληση υπεραλγησίας μετά από επώδυνο ερέθισμα. Το ελπιδοφόρο της ιδέας αυτής είναι ότι μετά από έγχυσή της σε σκύλους, δεν παρατηρήθηκε αρνητική επίδραση στο συνολικό πληθυσμό των κυττάρων του ραχιαίου κέρατος, αλλά αντίθετα η επίδρασή του ήταν ανατομικά οριοθετημένη στο συγκεκριμένο πληθυσμό νευρώνων που χαρακτηρίζονται από την παρουσία των υποδοχέων NK1 (Allen et al. 2006).

### 1.4.3 Η ουσία P ως δείκτης του πόνου

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ουσία P δρα ως ένας από τους πρώτους νευροδιαβιβαστές του πόνου και εμπλέκεται στη μετάδοση του επώδυνου ερεθίσματος στο Κ.Ν.Σ (De Vane 2001). Η διερεύνηση της υπόθεσης ότι οι αυξήσεις της συγκέντρωσης της ουσίας P αποτελούν ενδεικτικό σημείο πόνου, έχει αξιολογηθεί μετά από μελέτη της διακύμανσής της σε διαφορετικής δριμύτητας χειρουργικά ερεθίσματα, σε χρόνιες επώδυνες καταστάσεις, αλλά και μετά τη χορήγηση αναλγητικής θεραπείας. Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στον άνθρωπο είναι σαφώς περισσότερες από αυτές που έχουν πραγματοποιηθεί σε ζώα. Στα ζώα η πλειονότητα των μελετών έχει πραγματοποιηθεί σε μύσους, με τις αντίστοιχες μελέτες σε σκύλους να είναι πολύ λίγες και να συσχετίζονται με το χρόνιο και όχι με τον οξύ πόνο.

Η μέση συγκέντρωση της ουσίας P στο πλάσμα ανθρώπων με τραυματισμό μαλακών ιστών ήταν 27 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των υγιών (Onuoha and Alpar 1999), ενώ αντίθετα, σε επεμβάσεις κοιλίας οι συγκεντρώσεις της ουσίας P φάνηκε ότι ήταν αμετάβλητες σε όλη τη διεγχειρητική περίοδο (Sjostrom et al. 1988). Σε προσομοίωση πρόκλησης σπλαχνικού πόνου σε ποντίκια με την ενστάλαξη φορμαλδεΐδης στο κόλον, προκλήθηκε σημαντική αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων NK1, με τους οποίους συνδέεται εκλεκτικά η ουσία P (Zhang et al. 2013), ενώ η μέση συγκέντρωση της ουσίας P στο πλάσμα ευνουχισμένων μοσχαριών ήταν σημαντικά υψηλότερη συγκριτικά με αυτή σε ζώα που ήταν ακέραια, σε αντίθεση με τις τιμές της κορτιζόλης η οποία δεν παρουσίασε μεταβολές μετά την ορχεκτομή· τέτοιες αυξήσεις, σύμφωνα με τους συγγραφείς, υποδηλώνουν πως η μέτρηση της

ουσίας P σχετίζεται με την αίσθηση του πόνου (Coetzee et al 2008, Olson et al. 2016). Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η συγκέντρωση της ουσίας P ήταν αυξημένη σε μοσχάρια μεγαλύτερα των 6 μηνών μετά την ορχεκτομή, σε σχέση με νεαρότερα (<2 μηνών) (Dockweiler et al. 2013).

Σε πιο ήπιας δριμύτητας επώδυνα ερεθίσματα, η προετοιμασία δοντιών που πρόκειται να εξαχθούν στα πλαίσια ορθοδοντικών επεμβάσεων σε ανθρώπους, συνδυάστηκε με αύξηση της συγκέντρωσης της ουσίας P στον ιστό του πλφου, σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων (Caviedes-Bucheli et al. 2005), ενώ αύξηση της απελευθέρωσης της ουσίας P παρατηρήθηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μετατόπιση δοντιών στα πλαίσια ορθοδοντικής θεραπείας (Yamaguchi et al. 2009). Μετά από άσκηση ηλεκτρικού επώδυνου ερεθίσματος σε κεντρικό τομέα ασθενών με άριστη στοματική υγιεινή, παρατηρήθηκε αύξηση της ουσίας P, κάτι που δεν παρατηρήθηκε χωρίς την ύπαρξη επώδυνου ερεθίσματος (Avellan et al. 2008). Σε μια προσπάθεια συσχέτισης της ουσίας P με τον πόνο αλλά και με την παρουσία φλεγμονής, παρατηρήθηκε ότι η έκφραση της ουσίας P είναι σημαντικά υψηλότερη σε υπερβολικά μολυσμένους από τερηδόνα, επώδυνους γομφίους, σε σχέση με μολυσμένους από τερηδόνα, ασυμπτωματικούς γομφίους (Rodd and Boissonade 2000). Επίσης, τα επίπεδα της ουσίας P ήταν >8 φορές μεγαλύτερα στον πλφό δοντιών διαγνωσμένων με μη αναστρέψιμη πολφίτιδα σε σχέση με υγιή δόντια, ενώ αυξημένα επίπεδα ουσίας P παρατηρήθηκαν σε κοκκιωματώδεις ιστούς λόγω περιοδοντίτιδας συγκριτικά με υγιείς (Kabashima et al. 2002, Bowles et al. 2003). Στην ίδια κατεύθυνση, τα σημεία σύνδεσης για την ουσία P φάνηκε να είναι 1000-2000 φορές περισσότερα στα λεμφογάγγλια και στα αγγεία από χειρουργικά δείγματα του παχέος εντέρου ασθενών που πάσχουν από φλεγμονώδη νόσο του εντέρου σε σχέση με τους υγιείς (Mantyh 1991). Τέλος, αύξηση της έκφρασης της ουσίας P στον οδοντικό πλφό ανθρώπων παρατηρήθηκε επίσης μετά από διαδικασίες που έχουν μικρή επίδραση στη φυσιολογία του δοντιού, όπως λεύκανση δοντιών με τη χρήση φωτός ή laser (Caviedes-Bucheli et al. 2008).

Όσον αφορά στη συμπεριφορά της ουσίας P σε χρόνιες επώδυνες καταστάσεις, τα επίπεδά της ήταν αυξημένα στον ορό του αίματος ασθενών με δυσπλασία της άρθρωσης του ισχίου συγκριτικά με αυτά υγιών ασθενών, ενώ παρουσίαζαν



πραιτέρω αύξηση σε ασθενείς με δυσπλασία της άρθρωσης του ισχίου και οστεοαρθρίτιδα (Wang et al. 2014). Σαραντατέσσερις ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα της άρθρωσης του γονάτου υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική γονάτου και χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες με διαφορετικά αναλγητικά πρωτόκολλα. Οι συγκεντρώσεις της ουσίας P αυξήθηκαν σημαντικά, σε σχέση με τις αρχικές τιμές, μέσα στα πρώτα 60 λεπτά από την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης σε όλες τις ομάδες, ενώ επέστρεψαν στις αρχικές τιμές αμέσως μετά τη λήξη της (Buvanendran et al. 2014). Αυξημένα επίπεδα της ουσίας P στο αρθρικό υγρό φαίνεται να σχετίζονται με οστεοαρθρίτιδα και πόνο της άρθρωσης σε άλογα (Kirker-Head et al. 2000, De Grauw et al. 2006), ενώ αυξημένες συγκεντρώσεις της ουσίας P στον νωτιαίο μυελό σκύλων με οστεοαρθρίτιδα, συσχετίστηκε με κεντρική ευαισθητοποίηση και πόνο (Riialand et al. 2014). Επίσης, έχει παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων της ουσίας P και σε άλλες χρόνιες επώδυνες καταστάσεις, όπως σε ασθενείς που πάσχουν από δρεπανοκυτταρική νόσο (sickle cell disease) με την ουσία P να αποτελεί εργαστηριακό δείκτη κατά τη διάρκεια της αποφρακτικής επώδυνης κρίσης (Michaels et al. 1998, Brandow et al. 2016), σε ασθενείς που πάσχουν από ινομυαλγία με τα επίπεδα της ουσίας P στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό να παρουσιάζονται 3 φορές υψηλότερα σε σχέση με υγιείς ασθενείς (Russel et al. 1994), σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο που βίωναν καταστάσεις πόνου, συγκριτικά με ασθενείς με στεφανιαία νόσο που δεν βίωναν πόνο (Κλέτσιου 2011), αλλά και σε ασθενείς που πάσχουν από συριγγομυελία με την ουσία P να παρουσιάζει μεγαλύτερη κατανομή στον νωτιαίο μυελό τους (Milhorat et al. 1996). Κάτι ανάλογο παρουσιάστηκε και σε σκύλους διαγνωσμένους με συριγγομυελία, όπου η συγκέντρωση της ουσίας P στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ήταν σημαντικά υψηλότερη σε αυτούς που εμφάνιζαν κλινικές εκδηλώσεις πόνου σε σχέση με αυτούς που δεν εμφάνιζαν κλινική εικόνα πόνου (Schmidt et al. 2013).

Επιπλέον ένδειξη ότι η ουσία P σχετίζεται άμεσα με τον πόνο αποτελούν μελέτες που παρουσιάζουν τη συγκέντρωσή της να περιορίζεται από τη χορήγηση διάφορων αναλγητικών. Όπως αναφέρθηκε, η χορήγηση νιμεσουλίδης, τραμαδόλης και παρακεταμόλης μείωσε την ένταση του πόνου της άρθρωσης και τα επίπεδα της ουσίας P στο αρθρικό υγρό σε ανθρώπους που πάσχουν από οστεοαρθρίτιδα της άρθρωσης του γονάτου (Bianchi et al. 2003, Bianchi et al. 2007), ενώ αντίθετα, η

χορήγηση πρεγκαμπαλίνης σε ασθενείς κατά την περιεγχειρητική περίοδο δεν κατάφερε να μειώσει τα επίπεδα της ουσίας P (Buvanendran et al. 2014). Μείωση της μέσης συγκέντρωσης της ουσίας P παρατηρήθηκε επίσης μετά την αποκεράτωση στο αίμα μοσχαριών στα οποία χορηγήθηκε μελοξικάμη σε σχέση με αυτά στα οποία χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (placebo) (Coetzee et al. 2012, Melendez et al. 2018), ενώ η χρήση αναλγησίας (μελοξικάμη, γκαμπαπεντίνη και ο συνδυασμός τους) καταστέλλει μετεγχειρητικά την απελευθέρωση της ουσίας P μετά από την ίδια επέμβαση (Allen et al. 2013, Glynn et al. 2013).

Μία ενδιαφέρουσα μελέτη, η οποία αντικατοπτρίζει τη σοβαρότητα με την οποία αντιμετωπίζεται η προοπτική της ποσοτικοποίησης της ουσίας P για την αντικειμενική εκτίμηση του πόνου που βίωσαν θύματα ανθρωποκτονίας πραγματοποιήθηκε από εγκληματολόγους ιατροδικαστές. Τα αποτελέσματα της μέτρησης των συγκεντρώσεων της ουσίας P στον ορό του αίματος θυμάτων που υπέστησαν βίαιο θάνατο με εκτεταμένες ιστικές αλλοιώσεις (θάνατος από πυροβολισμό κ.α) φάνηκε να μεταβάλλονται με προβλέψιμο τρόπο μεταξύ των διαστημάτων βίαιου συμβάντος και ώρας θανάτου, δίνοντας τη δυνατότητα συσχέτισης της ώρας θανάτου με το επίπεδο πόνου που βίωσε ο αποθανών. Αυτά τα στοιχεία αποτελούν εργαλείο στα χέρια της Δικαιοσύνης όταν πρόκειται να καταδικαστεί κάποιος για δολοφονία. Η συγκέντρωση της ουσίας P φαίνεται να αυξάνεται ομοιόμορφα όσο αυξάνεται το χρονικό διάστημα από το βίαιο περιστατικό, φτάνοντας τις υψηλότερες τιμές της στις 5-10 ημέρες μετά το βίαιο περιστατικό, ενώ αρχίζουν να μειώνονται αρχικά μετά τις 13-17 ημέρες από το βίαιο συμβάν, μειώνονται ακόμη περισσότερο στις 32-45 ημέρες, ενώ επιστρέφουν στις αρχικές τιμές μετά τους 3 μήνες (Quarino and Shaler 2006).

## **2. ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ**

### **2.1 Ορισμός γενικής αναισθησίας**

Πρόκειται για μία μη φυσιολογική, προκαλούμενη φαρμακευτικά, αναστρέψιμη διαδικασία, η οποία χαρακτηρίζεται από απώλεια της συνείδησης, αμνησία, αναλγησία και ακινησία με ταυτόχρονη διατήρηση σε σταθερά επίπεδα του αυτόνομου, καρδιαγγειακού, αναπνευστικού και θερμορρυθμιστικού συστήματος

(Evers and Crowder 2006, Brown et al 2010). Σύμφωνα με τον Brown, από όλα αυτά τα χαρακτηριστικά της γενικής αναισθησίας, η απώλεια της συνείδησης αποτελεί το πιο συναρπαστικό. Η απώλεια της συνείδησης μπορεί να επιτευχθεί μεταβάλλοντας τα επίπεδα εγρήγορσης ή/και των γνωστικών λειτουργιών με τη χρήση διαφόρων αναισθητικών παραγόντων που σκοπό έχουν την πρόκληση της κατάστασης της γενικής αναισθησίας. Κάθε μεταβολή των επιπέδων της εγρήγορσης παρουσιάζει διαφορετικά χαρακτηριστικά και σχετίζεται άμεσα με τον συγκεκριμένο αναισθητικό παράγοντα που χρησιμοποιήθηκε και τον τρόπο δράσης του στο ΚΝΣ (γενική αναισθησία, διαχωριστική αναισθησία, νευροληπταναλγησία) (Brown et al. 2012).

Πιο ειδικά, η γενική αναισθησία στα ζώα έχει περιγραφεί ως φαρμακευτικά προκαλούμενη απώλεια της συνείδησης σε τέτοιο βαθμό, ώστε να είναι αδύνατη η ανάκτησή της (animals are not arousable) ακόμη και μετά από ένα επώδυνο ερέθισμα (American Society of Anesthesiologist Task Force on Intraoperative Awareness 2006).

**Εικόνα 2:** Συστατικά της γενικής αναισθησίας και οι αντίστοιχες περιοχές ελέγχου



Πηγή: [www3.gehealthcare.es](http://www3.gehealthcare.es)

## 2.2 Μηχανισμός πρόκλησης απώλειας συνείδησης

Τα αναισθητικά προκαλούν απώλεια της συνείδησης καταστέλλοντας τη μετάδοση των νευρικών ώσεων σε πολλαπλά σημεία στις περιοχές του ΚΝΣ που ευθύνονται για την εγρήγορση, όπως τα εγκεφαλικά στελέχη, ο θάλαμος και ο

εγκεφαλικός φλοιός (Fiset et al. 1999, Antognini and Carstens 2002, Velly et al. 2007, Alkire et al. 2008, Purdon et al. 2009, Ferrarelli et al. 2010). Κατά τη φάση της απώλειας της συνείδησης με τη χρήση προποφόλης και σεβοφλουρανίου φαίνεται να καταστέλλεται έντονα ο εγκεφαλικός φλοιός, τη στιγμή που ελάχιστες είναι οι επιδράσεις σε υποφλοιϊκές δομές με βάση την εκτίμηση του ΗΕΓ (Velly et al. 2007). Σύμφωνα με τον Akeju, η απώλεια λειτουργικής σύνδεσης θαλάμου και φλοιού είναι αρκετή για να προκαλέσει απώλεια της συνείδησης (Akeju et al. 2014). Από τους υποφλοιϊκούς σχηματισμούς αξίζει να αναφερθούν οι εξής:

α) Το μεταιχμιακό σύστημα, το οποίο ευθύνεται για την εναρμόνιση των συναισθημάτων

β) ο θάλαμος, ο οποίος δέχεται αισθητικές πληροφορίες και τις προωθεί στον φλοιό

γ) το εγκεφαλικό στέλεχος με τον προμήκη, όπου βρίσκεται το κέντρο ελέγχου της πίεσης του αίματος, του καρδιακού ρυθμού και της αναπνοής

δ) ο μεσεγκέφαλος, όπου ελέγχονται τα οπτικά αντανακλαστικά

ε) ο νωτιαίος μυελός, ο οποίος είναι από τους βασικούς στόχους των αναισθητικών φαρμάκων και είναι κατά κύριο λόγο υπεύθυνος για την πιθανότητα κινητικής ανταπόκρισης μετά από ένα επώδυνο ερέθισμα (Constant and Sabourdin 2015).

Οι αναισθητικοί παράγοντες προκαλούν με τη σειρά: 1) με δοσοεξαρτώμενο τρόπο απώλεια της συνείδησης (φλοιός), 2) απώλεια της κινητικής ανταπόκρισης μετά από ένα επώδυνο ερέθισμα (νωτιαίος μυελός) και 3) απώλεια της ανταπόκρισης του αυτόνομου νευρικού συστήματος στον πόνο (υποφλοιϊκές δομές) (Aranake et al. 2013, Constant and Sabourdin 2015).

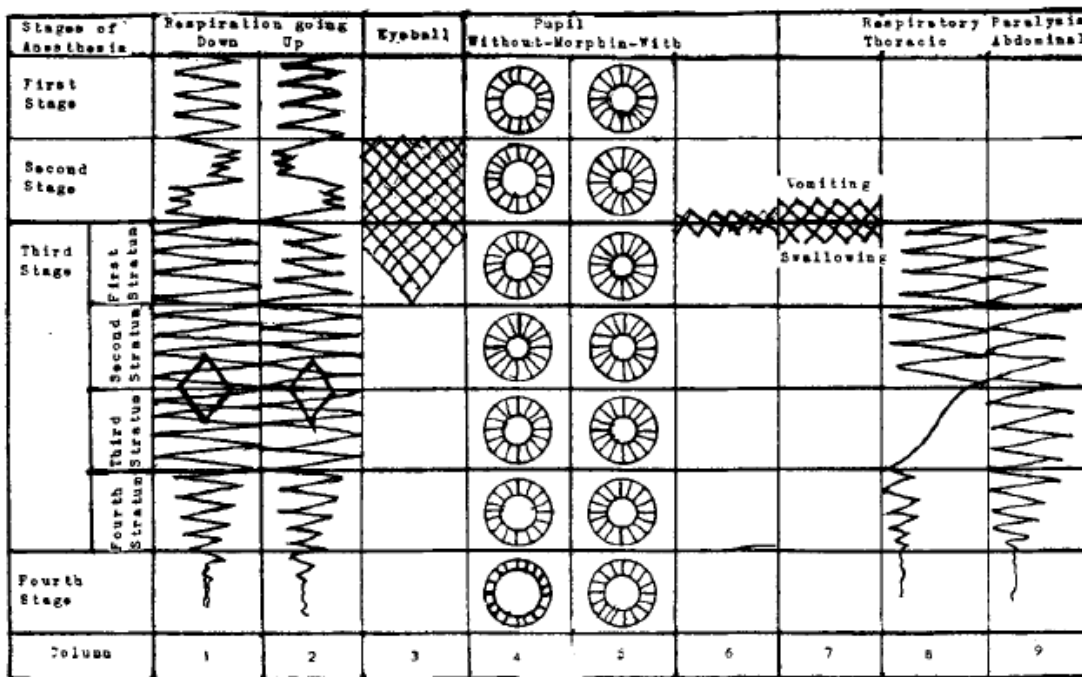
Ένα επώδυνο ερέθισμα υπό γενική αναισθησία, πιθανώς σε έδαφος ανεπαρκούς αναλγησίας, φαίνεται πως είναι ικανό να ενεργοποιήσει τον φλοιό του εγκεφάλου και να προκαλέσει εγρήγορση (Otto and Mally 2003), ενώ αντίθετα, τα οπιοειδή φαίνεται ότι μειώνουν την πιθανότητα αύξησης των τιμών του BIS (Bispectral Index), άρα και την ενεργοποίηση του φλοιού, τα οποία μπορεί να προκύψουν μετά από ένα επώδυνο ερέθισμα (Iselin-Chaves et al. 1998, Guignard et al. 2000).

### 2.3 Έλεγχος βάθους αναισθησίας

*“The search for a reliable index of anesthetic depth should be transformed into a search for separate indices of different components of anesthesia” (Kissin 2000)*

Ικανοποιητικό βάθος αναισθησίας αποτελεί αυτό το οποίο προκαλεί μία κατάσταση απώλειας της συνείδησης, σε τέτοιο βαθμό ώστε να είναι αδύνατη η αφύπνιση, ακόμη και μετά από πρόκληση ενός επώδυνου χειρουργικού ερεθίσματος. Οι προοδευτικές μεταβολές που προκαλούνται από τη χορήγηση αναισθητικών φαρμάκων κατηγοριοποιούνται σε 4 στάδια και χαρακτηρίζονται από το εκάστοτε επιθυμητό επίπεδο καταστολής του ΚΝΣ. Πρώτος ο Guedel (1927) περιέγραψε τα χαρακτηριστικά του βάθους της αναισθησίας και αναφέρθηκε σε αυτά τα στάδια. Η απώλεια της συνείδησης καθορίζει το όριο μεταξύ των σταδίων 1 και 2, ενώ η απουσία αυτόματης κινητικής δραστηριότητας και η παρουσία ρυθμικής αναπνοής αποτελούν το όριο μεταξύ των σταδίων 2 και 3 (αναισθητικό βάθος). Στο πιο ήπιο πλάνο του σταδίου 3, οι αιμοδυναμικές αποκρίσεις και πιθανώς κινητικές μετά από άσκηση επώδυνου ερεθίσματος πιθανώς να είναι αντιληπτές, αλλά το πλάνο 2 αποτελεί το όριο μεταξύ αυτών των αποκρίσεων και της αντίληψης του επώδυνου ερεθίσματος (Muir 2007). Τα κριτήρια για τη διαπίστωση της εισόδου στο πλάνο αυτό βασίζονται στις μεταβολές του αναπνευστικού ρυθμού, στις μεταβολές του βολβού και της κόρης του οφθαλμού και στην παρουσία ή στην απουσία διάφορων αντανακλαστικών. Τα στάδια καθορίστηκαν πρώτη φορά για αναισθησία με αιθέρα, αλλά πλέον χρησιμοποιούνται για όλα τα γενικά αναισθητικά (Guedel 1927).

Εικόνα 3: Στάδια γενικής αναισθησίας



Πηγή: Guedel, 1927

### 2.3.1 Κλινικοί δείκτες

Ακόμη και σήμερα δεν υπάρχει ιδανικός τρόπος εκτίμησης του βάθους της αναισθησίας στον άνθρωπο. Η εκτίμηση των μεταβολών των συνηθισμένων κλινικών παραμέτρων (π.χ. καρδιακός ρυθμός και αρτηριακή πίεση) είναι συμπληρωματικά και αφορούν αποκρίσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος και έτσι δεν αποτελούν αξιόπιστα σημεία (Myles et al. 2004, Sebel et al. 2004). Οι κλινικές ενδείξεις του βάθους της αναισθησίας που μπορεί να χρησιμοποιήσει ένας αναισθησιολόγος, ιδιαίτερα δε οι κινητικές και οι αιμοδυναμικές απαντήσεις του ασθενή στα επώδυνα ερεθίσματα κατά τη διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων, είναι αναξιόπιστοι δείκτες του βάθους της αναισθησίας (Liu et al. 1991). Εξάλλου, στο 80% των ασθενών οι οποίοι ανέφεραν ανάκτηση συνείδησης υπό αναισθησία δεν είχε εμφανιστεί καμία μεταβολή σε φυσιολογικές παραμέτρους, ενώ από την άλλη σε τέτοια περιστατικά εγρήγορσης υπό γενική αναισθησία που αναφέρθηκαν, ταχυκαρδία και αύξηση της αρτηριακής πίεσης είχε προκύψει μόνο στο 7% και στο 15% των ασθενών, αντίστοιχα (Domino et al. 1999, Ghoneim et al. 2009).

Στα ζώα είναι επίσης υποκειμενικός ο τρόπος κλινικής εκτίμησης του βάθους της αναισθησίας. Σε σκύλους αναφέρεται ότι η εκτίμηση του αναισθητικού βάθους συνήθως στηρίζεται στην αξιολόγηση των φυσιολογικών παραμέτρων [καρδιακή συχνότητα (HR), αναπνευστική συχνότητα (RR), αρτηριακή πίεση (BP)], στην υποκειμενική αξιολόγηση αντανακλαστικών όπως το βλεφαρικό ή του κερατοειδούς, αλλά και στην παρουσία μυοχάλασης, κινητικής ανταπόκρισης μετά από άσκηση επώδυνου ερεθίσματος, ή τόνου στη γνάθο. Τα παραπάνω όμως επηρεάζονται άμεσα από τα αναισθητικά φάρμακα, τη χειρουργική διαδικασία, ακόμα και από τη διάρκεια της αναισθησίας (Bleijenberg 2009). Αυτό φάνηκε και σε αναισθησία με ισοφλουράνιο σε χοιρίδια, όπου οι μεταβολές του HR και BP δεν αποτέλεσαν αξιόπιστο δείκτη της εκτίμησης του βάθους της (Jaber et al. 2015). Η εκτίμηση λοιπόν αυτών των κλινικών παραμέτρων δεν είναι ακριβής όσον αφορά στην αξιολόγηση του βαθμού καταστολής του ΚΝΣ και ο διαχωρισμός της ανάγκης χορήγησης επιπλέον αναλγησίας ή επιπλέον "ύπνωσης" είναι συχνά δύσκολος.

Από την άλλη, η ελάχιστη συγκέντρωση εισπνευστικού αναισθητικού στις κυψελίδες (MAC) δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη του αναισθητικού βάθους καθώς η ανταπόκριση στις διαφορετικές συγκεντρώσεις εισπνευστικών διαφέρει από άτομο σε άτομο (Carasco-jimenez et al. 2004), με τη MAC του σεβοφλουρανίου να διαφέρει μέχρι και 24% σε γενετικά παρόμοιους πληθυσμούς (Ezri et al. 2007). Επίσης είναι πολλοί οι παράγοντες που επηρεάζουν τη MAC:

α) φυσιολογικοί παράγοντες: ηλικία, γενετικές μεταλλάξεις, μεταβολές θερμοκρασίας, μεταβολές της συγκέντρωσης του Νατρίου του ορού, αναιμία, υπερκαπνία, υποξία

β) φαρμακολογικοί παράγοντες: η πλειοψηφία των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην περιεγχειρητική περίοδο στα πλαίσια της ισορροπημένης (balanced) αναισθησίας μειώνουν τη MAC των εισπνευστικών αναισθητικών (βενζοδιαζεπίνες, α<sub>2</sub> - αγωνιστές, προποφόλη, κεταμίνη, οπιοειδή)

γ) παθολογικοί παράγοντες: ασθενείς με μειωμένο επίπεδο συνείδησης, ασθενείς που πάσχουν από Alzheimer

Τέλος, η MAC δεν είναι άμεσα εφαρμόσιμη σε χορήγηση ολικής ενέσιμης αναισθησίας (TIVA) (Aranake et al. 2013).

### 2.3.2 Δείκτες ηλεκτροεγκεφαλικής δραστηριότητας

Το σήμα του ΗΕΓ αποτελεί αναπαράσταση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφαλικού φλοιού, άρα πιθανολογείται ότι μπορεί να αποτελεί το κλειδί στην εκτίμηση του επιπέδου της καταστολής (Constant and Sabourdin 2012). Το πρόβλημα είναι ότι παρατηρείται σημαντική ανομοιογένεια στο ΗΕΓ, εξαιτίας της εναλλαγής περιόδων με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά ως προς την ένταση και τη συχνότητα των κυμάτων του. Οι μεταβολές αυτές εμφανίζονται με διαφορετική συχνότητα στην εγρήγορση, στον φυσιολογικό ύπνο, στη φαρμακευτική καταστολή ή σε πληθώρα παθολογικών καταστάσεων προσδίδοντας μια ιδιαίτερα χαοτική εικόνα του ΗΕΓ. Όλοι οι δείκτες λοιπόν της ηλεκτροεγκεφαλικής δραστηριότητας προσπαθούν να ποσοτικοποιήσουν αυτή τη σύνθετη εικόνα, ώστε να προσφέρουν μια κλινικά χρήσιμη, αξιόπιστη και ευαίσθητη μέθοδο εκτίμησης του βάθους καταστολής και αναισθησίας (Πέτρου 2014). Οι συσκευές που έχουν προταθεί και χρησιμοποιηθεί, λιγότερο ή περισσότερο, για τον έλεγχο του βάθους της αναισθησίας είναι οι εξής: το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ο Διφασματικός Δείκτης (Bispectral Index), η Εντροπία (Entropy), το Narcotrend, ο δείκτης Patient State Index (PSI), ο δείκτης SNAP, ο δείκτης Cerebral State Index (CSI), ο δείκτης Index of Consciousness (IoC) και οι δείκτες Προκλητής Ηλεκτροεγκεφαλικής Δραστηριότητας (Auditory Evoked Potentials-AEP).

### 2.4 Ανάλυση του BIS

Το BIS αποτελεί αλγόριθμο της εταιρίας Aspect Medical Systems (Natick, MA, USA) και παρουσιάστηκε για πρώτη φορά το 1992, ενώ χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη από το 1997 (Johansen 2006). Το BIS χρησιμοποιείται για να ελεγχθεί η καταστολή του ΚΝΣ σε ανθρώπους υπό αναισθησία (Johansen 2006). Εκτιμά μία εγκεφαλική κατάσταση, ανεξάρτητη από τον τρόπο με τον οποίο επιτεύχθηκε, και όχι τη συγκέντρωση ενός συγκεκριμένου φαρμάκου (Rosow and Manberg 2001). Καθορίστηκε εμπειρικά, με προοπτική μελέτη, προέκυψε από στατιστική επεξεργασία μίας βάσης δεδομένων τουλάχιστον 1500 ανθρώπων οι οποίοι είχαν αναισθητοποιηθεί με ένα ή περισσότερα από τα πιο κοινά χρησιμοποιούμενα γενικά



αναισθητικά και τα αποτελέσματα συγκεντρώθηκαν από ΗΕΓ ασθενών καθώς περνούσαν από την πλήρη εγρήγορση σε κατάσταση γενικής αναισθησίας. Οι τιμές του κυμαίνονται από το 0 έως το 100 (όσο μικρότερο το νούμερο, τόσο μεγαλύτερο το βάθος αναισθησίας). Τιμές μεταξύ 40-60 αντιστοιχούν σε μικρή πιθανότητα εγρήγορσης κατά τη γενική αναισθησία και άρα θεωρείται ότι υπάρχει ικανοποιητικό αναισθητικό βάθος (Πέτρου 2014). Η τιμή του BIS παρατηρήθηκε ότι μειώνεται ακόμη και κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού ύπνου, όχι όμως στο βαθμό που μπορεί να προκληθεί μετά από αναισθητικές δόσεις προποφόλης, θειοπεντάλης ή εισπνευστικών αναισθητικών (Sleigh et al. 1999). Με την πάροδο των ετών υπήρξαν αναθεωρήσεις του αλγόριθμου, με προσθήκη περιστατικών, αλλά και με την ισχυροποίησή του ώστε να μην επηρεάζεται από παράσιτα, την ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα και άλλες παρεμβολές (Πέτρου 2014). Μελέτες ωστόσο, έχουν εντοπίσει παράγοντες οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν την αξιοπιστία του BIS. Έχει παρουσιαστεί παράδοξη κινητικότητα των τιμών του όταν χρησιμοποιείται κεταμίνη ή υποξείδιο του αζώτου (N<sub>2</sub>O) (Hirota et al. 1999, Hans et al. 2005), ενώ φαίνεται να επηρεάζονται οι τιμές του από την υποθερμία σε ανθρώπους (Morimoto et al. 2005a , Morimoto et al. 2005b), αλλά και πιθανώς από την υπογλυκαιμία (Vivien et al. 2002). Έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση των τιμών του BIS, σε τιμές θερμοκρασίας κάτω από τους 33 °C λόγω καταστολής του μεταβολικού ρυθμού του εγκεφάλου, οι οποίες όμως επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα με την επαναθέρμανση (Doi et al. 1997). Πάντως σε νευροχειρουργικές επεμβάσεις με υποθερμία μέχρι τους 34 °C, οι τιμές του BIS δεν επηρεάστηκαν (Leslie et al. 2002). Τέλος, έχει παρατηρηθεί παρεμβολή ηλεκτρικών συσκευών, όπως ηλεκτρική κουβέρτα ή βηματοδότης, στο σήμα του BIS (Dahaba 2005), ενώ ανεπαρκής επαφή αισθητήρων μπορεί να παρουσιάσει ψευδώς υψηλές τιμές (Johansen and Sebel 2000).

Έρευνες στον άνθρωπο, σε γενική αναισθησία υπό την καθοδήγηση του BIS, έδειξαν χρήση μειωμένων συγκεντρώσεων αναισθητικών παραγόντων (Song et al. 1997, Johansen and Sebel 2000, Guignard et al. 2001, White 2004) και επίσης ισχυρή συσχέτιση του BIS με το επίπεδο ηρέμησης μετά από χρήση προποφόλης και ισοφλουρανίου (Glass et al. 1997). Μια μετα-ανάλυση διαπίστωσε πως στους ασθενείς εκείνους που δεν παρακολουθούνταν διεγχειρητικά με το BIS, χορηγούνταν

συνολικά 19% μεγαλύτερες δόσεις αναισθητικών παραγόντων σε σύνολο 1380 ασθενών (Liu et al. 2004), όπως επίσης ότι ασθενείς που ελέγχονταν διεγχειρητικά με το BIS ανένηψαν γρηγορότερα (Song et al. 1997, Myles et al. 2004, White 2004). Το BIS χρησιμοποιείται ευρέως και έχει σχεδόν παραγκωνίσει όλα τα υπόλοιπα παράγωγα του ΗΕΓ, καθώς με τη χρήση του φαίνεται να είναι εξαιρετικά μικρός ο κίνδυνος εγρήγορσης υπό αναισθησία, της τάξης του 0,04% (Ekman et al. 2004), τη στιγμή που η ASA (American Society of Anesthesiologists) αναφέρει ότι τα ποσοστά εγρήγορσης υπό γενική αναισθησία είναι της τάξης του 0,1-0,2% (American Society of Anesthesiologists task force on intraoperative awareness, 2006).

Παρότι το BIS δημιουργήθηκε για χρήση στον άνθρωπο πολλές μελέτες το κρίνουν αποτελεσματικό σε διάφορα ζωικά είδη (March and Muir 2005). Για να ελεγχθεί μάλιστα η αποτελεσματικότητά του, έχει χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα σε έρευνα σε γάτες υπό γενική αναισθησία. Αυξανόμενες συγκεντρώσεις τελοεκπνευστικού ισοφλουρανίου είχαν ως αποτέλεσμα προοδευτική αύξηση της έντασης και μείωση της συχνότητας της κυματομορφής του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (δείκτες που συνάδουν με προοδευτική απώλεια της συνείδησης), οι οποίες συνοδεύονταν από μείωση της τιμής του BIS. Η καταγραφή λοιπόν του ΗΕΓ συμβαδίζει με την τάση των τιμών του BIS και υποδήλωνε αύξηση του βάθους της αναισθησίας (March and Muir 2003). Έρευνες δείχνουν ότι το BIS (όπως και στον άνθρωπο), κινείται αντιστρόφως ανάλογα με αυξήσεις σε κυψελδικές συγκεντρώσεις εισπνευστικού αναισθητικού και συμβαδίζει με την καταστολή του Κ.Ν.Σ υπό αναισθησία με σεβοφλουράνιο και ισοφλουράνιο τόσο στον σκύλο (Greene et al. 2002, Greene et al. 2003) όσο και στη γάτα (Lamont et al. 2004, Lamont et al. 2005).

#### **2.4.1 Εργασίες σε ζώα στις οποίες το BIS χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης του βάθους της αναισθησίας**

Μελέτες σε άλογα αναφέρουν ότι το BIS αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της ταχύτητας επανόδου των αντανακλαστικών κατά τη φάση της ανάνηψης μετά από γενική αναισθησία με προποφόλη (Yamashita et al. 2009), ισοφλουράνιο (Haga and Dolvik 2002) και σεβοφλουράνιο (Tokushige et al. 2016). Επίσης, οι τιμές του BIS

παρουσιάστηκαν σημαντικά χαμηλότερες μεταξύ αλόγων υπό γενική αναισθησία με σεβοφλουράνιο σε σχέση με άλογα υπό ηρέμηση (Tokushige et al. 2016). Κατά τη γενική αναισθησία με προποφόλη οι τιμές του BIS συμβάδιζαν σημαντικά με τις συγκεντρώσεις της προποφόλης στο πλάσμα των αναισθητοποιημένων αλόγων στη φάση της ανάνηψης, ωστόσο φάνηκε να μην αποτελούν ακριβή δείκτη του βαθμού της καταστολής του ΚΝΣ κατά τη διάρκεια της διατήρησης της αναισθησίας (Yamashita et al. 2009). Το ίδιο φάνηκε και κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας με ισοφλουράνιο, όπου το BIS δεν προέβλεψε την κινητική απόκριση σε 2 από τα 16 ζώα (Haga and Dolvik 2002), ενώ επίσης, παρουσιάστηκε παράδοξη ανοδική κίνηση των τιμών του BIS σε αναισθησία με σεβοφλουράνιο. Αυτό παρατηρήθηκε σε αυξήσεις της τελοεκπνευστικής συγκέντρωσης σεβοφλουρανίου από 2,8% σε 3,5% (Tokushige et al. 2016).

Σε χοιρίδια που αναισθητοποιήθηκαν με ισοφλουράνιο και είχε προηγηθεί προνάρκωση με κεταμίνη, ξυλαζίνη και βουπρενορφίνη, το BIS φάνηκε να αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της εκτίμησης του βάθους της αναισθησίας (Jaber et al. 2015), ενώ συγκριτικά με άλλους δείκτες του ΗΕΓ που χρησιμοποιήθηκαν σε άλλη μελέτη, οι τιμές του BIS ήταν οι πιο ακριβείς στην πρόβλεψη του βάθους της αναισθησίας σε χοίρους υπό αναισθησία με δεσφλουράνιο (Martin-Cancho et al. 2006). Από την άλλη, στη μελέτη του Greene, το BIS παρουσίασε περιορισμένη χρησιμότητα στην εκτίμηση της καταστολής του ΚΝΣ σε αναισθησία με ισοφλουράνιο για MAC από 1-1,6· δηλαδή κρίθηκε ανεπαρκές όσον αφορά στο διαχωρισμό ελαφριάς από βαθιά αναισθησία σε χοίρους (Greene et al. 2004).

Επίσης, το BIS έχει φανεί ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του βαθμού της καταστολής του ΚΝΣ σε μοσχάρια (de Araujo et al. 2015) και σε κοτόπουλα υπό αναισθησία με ισοφλουράνιο (Martin-Jurado et al. 2008), φαίνεται ικανό να εκτιμά τον βαθμό καταστολής στα κουνέλια υπό αναισθησία με ισοφλουράνιο, σεβοφλουράνιο και προποφόλη (Martin-Cancho et al. 2006, Erdem et al. 2013), ενώ σε γάτες παρατηρήθηκε μείωση των τιμών του BIS σε αύξηση του βάθους της αναισθησίας υπό ισοφλουράνιο (March and Muir 2003), αλλά και σε αυξανόμενες MAC ισοφλουρανίου και σεβοφλουρανίου (Lamont et al. 2004, Lamont et al. 2005).

Τέλος, το BIS στους σκύλους φάνηκε να αποτελεί αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης του βάθους της αναισθησίας υπό γενική αναισθησία με αλοθάνιο, ισοφλουράνιο, σεβοφλουράνιο ή προποφόλη (Carasco-Jimenez et al. 2004, Lopes et al. 2008, De Mattos-Junior et al. 2011, Saritas et al. 2014). Επίσης, φαίνεται πως δεν επηρεάζεται η τιμή του από τη χορήγηση μορφίνης σε σκύλους υπό γενική αναισθησία με ισοφλουράνιο στους οποίους δεν ασκείται επώδυνο ερέθισμα (Henao-Guerrero et al. 2009). Το BIS παρουσιάστηκε αποτελεσματικό και αξιόπιστο για την εκτίμηση του βάθους της αναισθησίας σε σκύλους με ελαφρώς αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση υπό γενική αναισθησία με συνεχή στάγδην χορήγηση προποφόλης (Lopes et al. 2011), αλλά και σε υγιείς σκύλους που υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή υπό γενική αναισθησία με προποφόλη ή/και αλφαιτανύλη (Jia et al. 2015). Από την άλλη, ο Bleijenberg υποστηρίζει ότι η χρήση του BIS, ως μοναδικό τρόπο για την εκτίμηση του αναισθητικού βάθους στον σκύλο, δεν είναι αξιόπιστη, χρησιμοποιώντας 3 διαφορετικά αναισθητικά πρωτόκολλα (Bleijenberg et al. 2011), ενώ και η Campagnol και συνεργάτες παρατήρησαν ότι δεν υπήρχε καλή συσχέτιση των μεταβολών του αναισθητικού βάθους που προκλήθηκε από αύξηση των συγκεντρώσεων του τελοεκπνευστικού ισοφλουρανίου και των τιμών του BIS, σε απουσία επώδυνου ερεθίσματος (Campagnol et al. 2007).

## 2.5 Εγρήγορση υπό αναισθησία

Μία συσκευή που θα ελέγχει την πιθανή παρουσία εγρήγορσης υπό γενική αναισθησία θα ήταν ευεργετική, ειδικά σε αναισθητοποιημένους ασθενείς με τους οποίους είναι δύσκολη η επικοινωνία. Πραγματοποιώντας προσέγγιση του θέματος της εκτίμησης του βάθους της αναισθησίας από άλλη σκοπιά, έγιναν προσπάθειες να εντοπιστούν φυσιολογικές ή μη καταστάσεις του εγκεφάλου οι οποίες μπορεί να προσομοιάζουν τη γενική αναισθησία ως προς τα μειωμένα επίπεδα εγρήγορσης, αλλά και ως προς τις μεταβολές της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Μία τέτοια εικόνα μπορεί να σχηματιστεί λαμβάνοντας υπόψη τη σχέση της γενικής αναισθησίας με τον φυσιολογικό ύπνο ή με το κώμα (Brown et al. 2010). Όσον αφορά στη συσχέτιση της γενικής αναισθησίας με τον φυσιολογικό ύπνο, τα μοτίβα του ΗΕΓ που εμφανίζονται δε φαίνεται να ομοιάζουν σε τέτοιο βαθμό ώστε να θεωρηθεί ότι οι

μηχανισμοί πρόκλησης απώλειας της συνείδησης κατά τη γενική αναισθησία και πρόκλησης ύπνου σχετίζονται (Velly et al. 2007). Σε σχέση με το κώμα, παρόλο που τα μοτίβα της δραστηριότητας του ΗΕΓ εξαρτώνται από το εύρος της εγκεφαλικής βλάβης, συχνά θυμίζουν την υψηλής έντασης και χαμηλής συχνότητας δραστηριότητα που παρατηρείται σε ασθενείς υπό γενική αναισθησία (Young 2000, Brown et al. 2010). Επίσης, σε ασθενείς που βρίσκονται σε κωματώδη κατάσταση παρουσιάζεται σημαντική μείωση του μεταβολισμού του φλοιού (50-70% σε σχέση με τους υγιείς), κάτι που παρατηρείται και στη φάση της γενικής αναισθησίας (Demertzi et al. 2009).

Παρότι η αξιολόγηση του ΗΕΓ έχει αποδειχθεί χρήσιμη στην εκτίμηση του βάθους της αναισθησίας, δεν κατάφερε να προβλέψει την κινητική δραστηριότητα του ασθενούς κατά τη διάρκεια λαρυγγοσκόπησης (Velly et al. 2007). Η Mira και συνεργάτες από μελέτες που πραγματοποίησαν σε γάτες οι οποίες εκτέθηκαν σε μουσικά ερεθίσματα υπό γενική αναισθησία συμπέραναν ότι αντιλαμβάνονταν τα ακουστικά ερεθίσματα (Mira et al. 2015a). Στο σημείο αυτό πρέπει να γίνει αναφορά στην έντονη συζήτηση που έχει προκύψει τα τελευταία χρόνια και αφορά στο κατά πόσο μπορεί ένας ασθενής υπό γενική αναισθησία, και μη ανταποκρινόμενος σε εξωτερικά ερεθίσματα, να διατηρεί συνείδηση που αφορά υποκειμενικές εμπειρίες. Αυτή η διχογνωμία έχει πυροδοτηθεί από κλινικές μελέτες που έχουν παρουσιάσει σπάνιες περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι ανέφεραν ότι είχαν συνείδηση κατά τη διεγχειρητική περίοδο υπό αναισθησία (όχι αυξημένου βάθους) (Ghoneim et al. 2009), ή ονειρεύονταν υπό γενική αναισθησία (Liu et al. 1991, Oddby-Muhrbeck and Jakobsson 1993, Brandner et al. 1997, Leslie et al. 2005, Errando et al. 2008, Leslie et al. 2009, Sanders et al. 2012). Το ίδιο φαινόμενο αναφέρθηκε σε αναισθησία με δεξμεδετομιδίνη, προποφόλη, σεβοφλουράνιο και ξένο (xenon) (Noreika et al. 2011). Τέλος, σύμφωνα με τη Leslie τα περιστατικά ονείρων υπό γενική αναισθησία ενδέχεται να συμβαίνουν αμέσως πριν ή και κατά τη διαδικασία της ανάνηψης (emergence) από τη γενική αναισθησία (Leslie et al. 2009).

Η εγρήγορση υπό γενική αναισθησία, όπως αναφέρθηκε, είναι αρκετά σπάνια και υπολογίζεται σε 0,1-0,2% (American Society of Anesthesiologists task force on intraoperative awareness 2006). Ωστόσο αποτελεί μείζον θέμα, καθώς σε ποσοστό

33-69%, όσοι βίωσαν τέτοια εμπειρία εμφανίζουν για μεγάλα διαστήματα έντονο άγχος, εφιάλτες και ακούσια ανάκληση των γεγονότων (Samuelsson et al. 2007).

Σε έρευνες που αφορούν στην εγρήγορση υπό γενική αναισθησία, χρησιμοποιώντας ποικίλες αναισθητικές τεχνικές, έχει παρατηρηθεί ότι η ακουστική ικανότητα είναι η τελευταία αισθητήρια λειτουργία που καταργείται και η πρώτη που επανέρχεται όσο μειώνεται το βάθος της αναισθησίας (Jones and Konieczko 1986, Goldmann 1988, Thornton and Sharpe 1998).

## 2.6 Ακουστική λειτουργία υπό αναισθησία

Ο Sokoloff χρησιμοποιώντας ραδιοϊσότοπα 2-δεοξυ-γλυκόζης απέδειξε ότι το μονοπάτι της ακοής και ειδικά το κάτω διδύμιο (*inferior colliculus*), αποτελεί το περισσότερο ενεργό μεταβολικά κομμάτι ενός εγκεφάλου που έχει τις αισθήσεις του (*conscious brain*) (Sokoloff 1981).

Από τότε έρευνες παρουσίαζαν μία αδιαμφισβήτητη δόσοεξαρτώμενη επίδραση διαφόρων αναισθητικών στην ανταπόκριση του ακουστικού φλοιού μετά από προκλητό ηχητικό ερέθισμα (Thornton et al. 1983, Thornton et al. 1984, Thornton et al. 1985, Sebel et al. 1986, Thornton et al. 1986). Πιο συγκεκριμένα, ενώ τα εισπνευστικά αναισθητικά (αλοθάνιο, ενφλουράνιο, ισοφλουράνιο) και τα ενέσιμα βαρβιτουρικά (θειοπεντάλη, μεθοεξιτόνη) επηρεάζουν και το εγκεφαλικό στέλεχος, αλλά και τον ακουστικό φλοιό (Jones and Konieczko 1986), τα ενέσιμα αναισθητικά αλφαξαλόνη-αλφαδολόνη (*Althesin*), ετομιδάτη, το οπιοειδές φαιντανύλη και το υποξείδιο του αζώτου περιορίζουν την ένταση των κυμάτων του φλοιού, αλλά δεν έχουν καμία επίδραση στα κύματα του στελέχους του εγκεφάλου (Thornton et al. 1985, Thornton et al. 1986, Samra et al. 1984, Velasco et al. 1984, Lader and Norris 1968).

Ανατρέχοντας σε πιο πρόσφατη βιβλιογραφία, παρατηρείται πως κυρίαρχος στόχος των περισσότερων μελετών που αφορούν την ακουστική λειτουργία αποτελεί η διαδικασία της αντίληψης ενός ακουστικού ερεθίσματος, οι δομές που συμμετέχουν σε αυτή τη διαδικασία, η λειτουργική οργάνωση του ακουστικού συστήματος, οι βασικές αρχές επεξεργασίας ενός ηχητικού σήματος και άλλα,

καταλήγοντας μόνο σε δευτερεύοντα συμπεράσματα για την επίδραση διαφορετικών αναισθητικών παραγόντων στην ακουστική λειτουργία.

### 2.6.1 Ενέσιμα αναισθητικά

Η προποφόλη, χορηγούμενη σε ανθρώπους, φαίνεται να καταστέλλει με δοσοεξαρτώμενο τρόπο την ανταπόκριση του ακουστικού φλοιού σε ακουστικά ερεθίσματα, με βάση τη χρήση λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (Dueck et al. 2005, Liu et al. 2012). Σε βαθιά ηρέμηση με προποφόλη (μέση τιμή BIS 72), κάποιοι από τους ασθενείς ανταποκρίθηκαν σε λεκτικές εντολές (Heinke et al. 2004) και σε άλλη μελέτη, πάλι σε βαθιά ηρέμηση με προποφόλη (μέση τιμή BIS 68), η ανταπόκριση σε ηχητικά ερεθίσματα φαίνεται να είναι ακόμη ενεργή, ωστόσο αρκετά μειωμένη σε σχέση με ξύπνιους ασθενείς (Koelsch et al. 2006). Η δοσοεξαρτώμενη καταστολή του ακουστικού φλοιού φαίνεται και από το γεγονός ότι ασθενείς με παρόμοιο βαθμό ηρέμησης (BIS 75 και BIS 80) είχαν διαφορετική ανταπόκριση σε αυξανόμενης έντασης (50, 80, 110, 120 dB) ηχητικό ερέθισμα (Kim et al. 2001). Τέλος, υπό γενική αναισθησία με προποφόλη, ο Plourde και συνεργάτες (2006) υποστηρίζουν ότι ο κύριος ακουστικός φλοιός και οι περιοχές σύνδεσής του παραμένουν ενεργοί και ανταποκρίνονται σε ακουστικό ερέθισμα (Plourde et al. 2006).

Σε ποντίκια, η αναισθησία με κεταμίνη-ξυλαζίνη δε φαίνεται να επηρεάζει έντονα τη μετάδοση των συχνοτήτων από την περιφέρεια στον ακουστικό φλοιό (Huang et al. 2013) ενώ, όπως και στον άνθρωπο, η μεταβλητότητα της ανταπόκρισης σε ακουστικά ερεθίσματα φαίνεται να εξαρτάται από το βάθος της αναισθησίας (Kisley and Gerstein 1999). Σε νυφίτσες, το ίδιο ηχητικό ερέθισμα, φάνηκε να προκαλεί ανταπόκριση των ακουστικών νευρώνων του φλοιού είτε είχε προηγηθεί εγκατάσταση με αλφαξαλόνη και διατήρηση με συνεχή στάγδην χορήγηση μεδετομιδίνης και κεταμίνης είτε δεν είχε χορηγηθεί κανένας αναισθητικός παράγοντας (Walker et al. 2008). Σε ινδικά χοιρίδια, η επίδραση της αναισθησίας με κεταμίνη-ξυλαζίνη στους ακουστικούς νευρώνες κρίθηκε αμελητέα, καθώς το 70% τους παρέμεναν ενεργοί, συγκριτικά με τη χρήση πεντοβαρβιτάλης και ουρεθάνης (Astl et al. 1996), ενώ σε 4 γάτες υπό αναισθησία με πεντοβαρβιτάλη

ή κεταμίνη, οι μεταβολές στην ακουστική λειτουργία ήταν ελάχιστες με βάση τη χρήση συσκευής προκλητής ακουστικής εγκεφαλικής ανταπόκρισης (Cohen and Britt 1982). Από την άλλη, η πεντοβαρβιτάλη σε χαμηλές συγκεντρώσεις φάνηκε να καταστέλλει στην πλειονότητά τους, τους ακουστικούς νευρώνες σε ακουστικό φλοιό και κάτω διδύμιο (inferior colliculus) σε ποντίκια (Wan and Puil 2002), ενώ σημαντικές φαίνεται πως είναι οι επιπτώσεις της αναισθησίας πεντοβαρβιτάλης-χλωράλης (Equithesin) στους ακουστικούς νευρώνες στα ίδια ζώα, καθώς μόνο ένα μέρος των κεντρικών νευρώνων ήταν ενεργό (29%) και γίνονταν αντιληπτές κυρίως υψηλότερες συχνότητες (Gaese and Ostwald 2001). Σε ινδικά χοιρίδια η πεντοβαρβιτάλη σε χαμηλές συγκεντρώσεις φάνηκε να καταστέλλει στην πλειονότητά τους, τους ακουστικούς νευρώνες του ακουστικού φλοιού (Feng et al. 2007), ενώ συγκρίνοντας ξύπνια και αναισθητοποιημένα με συνδυασμό κεταμίνης-ξυλαζίνης ινδικά χοιρίδια, η επίδραση της αναισθησίας στην ακουστική λειτουργία ήταν κυρίως, αλλά όχι τελείως, κατασταλτική (Syka et al. 2005). Τέλος, σημαντικές φαίνεται πως είναι οι επιπτώσεις του αναισθητικού συνδυασμού πεντοβαρβιτάλης-ξυλαζίνης στους ακουστικούς νευρώνες της γάτας (Zurita et al. 1994).

### 2.6.2 Εισπνεόμενα αναισθητικά

Χρησιμοποιώντας μαγνητική τομογραφία σε ένα άτομο, φάνηκε πως ήταν ενεργός ο ακουστικός φλοιός κατά τη διάρκεια διατήρησης αναισθησίας με 3% σεβοφλουράνιο (Thai-Van et al. 2000). Αντίθετα, ο Schwender (1995), με τη χρήση προκλητών ακουστικών δυναμικών (Auditory Evoked Potentials) παρατήρησε πως σε ασθενείς με τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου >1,5% καταστέλλεται η ακουστική αντίληψη (Schwender et al. 1995). Στο ίδιο μοτίβο κινήθηκε και ο Kersens (2005) που υποστηρίζει ότι υπήρχε μειωμένη λειτουργία του ακουστικού φλοιού σε τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου 1% (Kersens et al. 2005). Όσον αφορά στο ισοφλουράνιο, σταδιακή καταστολή της ακουστικής αντίληψης παρατηρήθηκε σε ασθενείς με τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις >0,6% (Madler et al. 1991).

Σε ποντίκια υπό αναισθησία με ισοφλουράνιο (1-2% και 2-2,5% αντίστοιχα), γίνονταν αντιληπτές κυρίως υψηλές συχνότητες, ενώ μειώθηκε η λειτουργία του



ακουστικού φλοιού (Takahashi et al. 2015, Noda and Takahashi 2015). Επίσης, σε εξωτερικό ηχητικό ερέθισμα σε 3 γάτες, η αναισθησία με χρήση ισοφλουρανίου συγκριτικά με τη χρήση πεντοβαρβιτάλης αύξησε κατά 12 db το ελάχιστο όριο ανταπόκρισης. Αυτό το αποτέλεσμα δείχνει ότι το ισοφλουράνιο πιθανώς έχει πιο έντονη επίδραση από την πεντοβαρβιτάλη στην ευαισθησία ανταπόκρισης σε ακουστικό ερέθισμα (Cheung et al. 2001). Τέλος, σε 4 γάτες υπό αναισθησία με αλοθάνιο οι μεταβολές στην ακουστική λειτουργία φάνηκε να είναι ελάχιστες με βάση τη χρήση συσκευής προκλητής ακουστικής εγκεφαλικής ανταπόκρισης (Cohen and Britt 1982).

Κλείνοντας το κεφάλαιο της ακουστικής λειτουργίας υπό αναισθησία, κρίνεται σκόπιμο να αναφερθούν κάποιες σχετικές με αυτό το θέμα παρατηρήσεις κλινικών μελετών. Ασθενείς υπό γενική αναισθησία με προποφόλη ή ισοφλουράνιο, οι οποίοι εκτέθηκαν σε επιλογές ορχηστρικής έθνικ μουσικής, σε χαλαρωτική μουσική, σε ροκ μουσική ή σε 40 κοινά χρησιμοποιούμενες αγγλικές λέξεις, ερωτώμενοι μετά το πέρας της διαδικασίας δεν είχαν μνήμη για αυτά τα γεγονότα (Winograd et al. 1991, Oddby-Muhrbeck and Jakobsson 1993, Liu et al. 2012). Αυτές οι παρατηρήσεις πιθανώς να έχουν να κάνουν με την κατάργηση της ακουστικής αντίληψης υπό γενική αναισθησία ή με την πρόκληση αμνησίας εξαιτίας της. Η αμνησία άλλωστε, αποτελεί ένα από τα 4 βασικά συστατικά της γενικής αναισθησίας. Τέλος, σε συνέχεια όσων αναφέρθηκαν παραπάνω για τη σχέση της γενικής αναισθησίας με το κώμα, η Tzovara (2012) παρουσίασε στοιχεία που δείχνουν ότι υπήρχε ακριβής διάκριση ηχητικών ερεθισμάτων από ασθενείς που βρίσκονται σε αρχικά στάδια του κώματος (αναζωογόνηση μετά από καρδιακή ανακοπή), ακριβώς δηλαδή ό,τι συνέβαινε σε υγιή άτομα που συμμετείχαν στην έρευνα ως μάρτυρες (Tzovara et al. 2012).

### **3. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΟΥΣΙΚΗΣ**

#### **3.1 Επίδραση της μουσικής εκτός περιεγχειρητικής περιόδου**

Στη μονάδα εντατικής παρακολούθησης νεογνών και πρόωρων βρεφών παρατηρήθηκε ότι νανουρίσματα με τη φωνή της μητέρας, μουσικοί ήχοι που προσομοιάζουν τους ήχους του εμβρυϊκού περιβάλλοντος (womb sounds) ή κλασική

μουσική του Μότσαρτ έχουν συμβάλλει στη μείωση του στρες (μείωση της καρδιακής συχνότητας, αύξηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης) μηχανικά και μη υποστηριζόμενων νεογνών. Οι παραπάνω ήχοι βοηθούν στην ταχύτερη απόκτηση βάρους και στην έξοδο των νεογνών από τη μονάδα εντατικής θεραπείας πρόωρων, σε σχέση με νεογνά που δεν εκτίθενται σε αυτούς τους ήχους (Schwartz and Ritchie 1999). Σε άλλη μελέτη, 11 παιδιά με μη ελεγχόμενες επιληπτικές κρίσεις (refractory epilepsy) και σοβαρές μαθησιακές δυσκολίες, παρακολουθούνταν επί 6 μήνες χωρίς μουσική και επί 6 μήνες με καθημερινή έκθεση σε μουσική του Μότσαρτ (Mozart K.448). Όσα παιδιά συμμετείχαν στην έρευνα βρίσκονταν υπό αγωγή με 2 ή 3 αντιεπιληπτικά φάρμακα, ενώ εμφάνιζαν τουλάχιστον 1 κρίση το μήνα για τον τελευταίο χρόνο. Τα αποτελέσματα της έρευνας παρουσίασαν σημαντική μείωση στη συχνότητα εμφάνισης των κρίσεων, με δύο ασθενείς να μην παρουσιάζουν καμία κρίση κατά την περίοδο έκθεσης στη συγκεκριμένη μουσική (Lin et al. 2011). Μείωση του αριθμού και της έντασης των κρίσεων παρατηρήθηκε και σε 8χρονη ασθενή η οποία έπασχε από σύνδρομο Lennon-Gastaut (σπάνιος τύπος επιληψίας που προσβάλλει συνήθως παιδιά και περιλαμβάνει πολλαπλούς τύπους σπασμών, μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου, μαθησιακή ανικανότητα και προβλήματα συμπεριφοράς), μετά από έκθεση για 24 ώρες (σε συγκεκριμένα χρονικά σημεία της ημέρας), στη συγκεκριμένη σονάτα του Μότσαρτ (Hughes et al. 1999). Σημαντική μείωση της επιληπτικής δραστηριότητας σημειώθηκε και σε ενήλικες ασθενείς σε κόμα, με status epilepticus (Hughes et al. 1998), καθώς και σε ασθενείς με μη ελεγχόμενες καταστάσεις επιληπτικής δραστηριότητας (refractory, nonconvulsive status) με έκθεση σε μουσική του Μότσαρτ (Lahiri and Duncan 2007, Kuester et al. 2010) ή του Μότσαρτ και του Μπαχ (Miranda et al. 2010). Επίσης, βελτίωση της ποιότητας της ζωής παρατηρήθηκε σε ασθενείς με Πάρκινσον σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική τους θεραπεία (Pacchetti et al. 2000), σε ασθενείς με άνοια (Foster and Valentine 2001, Grasel et al. 2003), σε ασθενείς με καρκίνο κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας (Chuang et al. 2011), σε ασθενείς με ασθένειες προχωρημένου βαθμού (κακοήθειες, μη κακοήθη σύνδρομα, AIDS κ.α) ως παρηγορητική θεραπεία (Gallagher et al. 2006) και σε παιδιά με κοινωνικές, συναισθηματικές και μαθησιακές δυσκολίες (Rickson and Watkins 2003). Τέλος, η μουσική έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό συμπλήρωμα όσον αφορά στην

αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (McCaffrey and Freeman 2003), ρευματοειδή αρθρίτιδα (Schorr 1993), σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Pothoulaki et al. 2008), σε χρόνιους πονοκεφάλους σε παιδιά (Oelkers-Ax et al. 2008), ενώ έχει φανεί ότι η έκθεση υγιών ανθρώπων σε μουσική σχετίζεται με ελάττωση της κορτιζόλης (McKinney et al. 1997a, Trappe and Voit 2016) και της β-ενδορφίνης (McKinney et al. 1997b), ορμονών οι οποίες θεωρείται ότι σχετίζονται με το στρες.

Έχοντας τόσο ενθαρρυντικά μηνύματα από την επίδραση της μουσικής στον άνθρωπο, ενδιαφέρον έχει η επίδραση που μπορεί να έχει η ανθρώπινη μουσική στα ζώα. Η κλασική μουσική λοιπόν, δείχνει πως ενισχύει την ευζωία σε ασιατικούς ελέφαντες και σε γορίλες που ζουν σε ζωολογικό κήπο (Wells et al. 2006, Wells and Irwin 2008), ενώ σε άλλη μελέτη οι γορίλες φάνηκε να προτιμούν φυσικούς ήχους του δάσους, από κλασική ή ροκ μουσική (Robbins and Margulis 2014). Μπαμπουίνιοι οι οποίοι εκτέθηκαν σε μουσική ραδιοφώνου, παρατηρήθηκε ότι είχαν χαμηλότερο καρδιακό ρυθμό σε σχέση με το χρονικό διάστημα που δεν άκουγαν μουσική (Brent and Weaver 1996), ενώ αντίθετα δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη συμπεριφορά ή στις φυσιολογικές παραμέτρους σε αφρικανικούς πιθήκους που εκτέθηκαν σε μουσική με άρπα σε σχέση με αυτούς που δεν εκτέθηκαν (Hinds et al. 2007). Σε αγελάδες παρατηρήθηκε ότι πλησίαζαν πιο εύκολα στο αυτόματο αρμεκτήριο (Uetake et al. 1997) και παρήγαγαν περισσότερο γάλα υπό κλασική μουσική (Albright and Arave 1997), ενώ αντίθετα η έκθεση σε μουσική δε φαίνεται να προσφέρει κάποια πλεονεκτήματα σε ό,τι αφορά στο χειρισμό και στον απογαλακτισμό των χοιριδίων, αλλά μάλλον ενισχύει το στρες μετά τον απογαλακτισμό (Cloutier et al. 2000). Συνεχίζοντας σε άλλα είδη ζώων, η κλασική μουσική ενισχύει την ευζωία σε κοτόπουλα (Gvanyahu et al. 1989) και κυπρίνους (Papoutsoglou et al. 2007) και παρουσιάζονται στοιχεία ότι ενισχύει την κυτταρογένεση σε ποντίκια. Η έκθεση σε μουσική ενίσχυσε τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τη νευρογένεση στον ιππόκαμπο και στην αμυγδαλή (Kim et al. 2006, Angelucci et al. 2007) και επίσης αύξησε τον αριθμό και τον ρυθμό παραγωγής των T-λεμφοκυττάρων ως ανταπόκριση σε κακοήθεις μεταστάσεις στους πνεύμονες (Nunez et al. 2002).

Όσον αφορά στο σκύλο, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τον παρουσιάζουν να επηρεάζεται θετικά από την έκθεση σε μουσική. Ο Bowman και συνεργάτες παρατήρησαν ότι οι σκύλοι ήταν πιο πολλή ώρα ξαπλωμένοι όταν άκουγαν μουσική, ανεξαρτήτως είδους, εμφάνιζαν αυξημένες πιθανότητες γαβγίσματος όταν σταματούσε η παροχή μουσικής (Bowman et al. 2017), ενώ εκτός από σημαντικές διαφορές σε δείκτες που σχετίζονται με τη συμπεριφορά, παρατήρησαν σημαντικές διαφορές και σε παραμέτρους όπως η μεταβολή του καρδιακού ρυθμού (Bowman et al. 2015). Επίσης, σκύλοι που ζούσαν σε κλουβιά σε καταφύγια και εκτέθηκαν σε διάφορα είδη ηχητικών ερεθισμάτων (ανθρώπινες ομιλίες, κλασική μουσική, μέταλ, ποπ κ.α), περνούσαν περισσότερη ώρα ξαπλωμένοι και γάβγιζαν λιγότερο όταν άκουγαν κλασική μουσική σε σχέση με τα άλλα είδη μουσικής, αλλά και χωρίς μουσική (Wells et al. 2002, Kogan et al. 2012). Τέλος, πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστήμιο Κτηνιατρικής του Davis, εξέτασε την επίδραση διαφορετικών ειδών κλασικής μουσικής στη συμπεριφορά σκύλων που προσκομίζονται για να εξεταστούν. Η μουσική παρεχόταν από ηχοσύστημα που υπήρχε σε 3 εξεταστήρια. Σύμφωνα με ερωτηματολόγια που συμπλήρωναν τόσο οι ιδιοκτήτες όσο και οι κτηνίατροι που εξέταζαν το κάθε ζώο, οι σκύλοι ήταν λιγότερο στρεσαρισμένοι ενώ βρίσκονταν στο εξεταστήριο πριν ξεκινήσει η κλινική εξέταση ακούγοντας μουσική, σε σχέση με την παραμονή τους στην αίθουσα αναμονής όπου δεν υπήρχε μουσική (Engler and Bain 2017).

### 3.2 Επίδραση της μουσικής κατά την περιεγχειρητική περίοδο

Ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση, μπορεί να βιώσουν ποικίλου βαθμού πόνο, στρες και φόβο σε κάποιες από τις φάσεις της περιεγχειρητικής περιόδου (Banchs and Lerman 2014). Ο αναισθησιολόγος προσπαθεί να ελαχιστοποιήσει το εύρος αυτών των καταστάσεων χορηγώντας ηρεμιστικά, οπιοειδή ή γενικά αναισθητικά. Ωστόσο ορισμένα από αυτά, όπως η μιδαζολάμη η οποία χρησιμοποιείται ευρέως, εμφανίζουν παρενέργειες όπως διέγερση, υπερκινητικότητα και παρατεταμένη αμνησία (Weinbroum et al. 2001), επιτείνοντας πολλές φορές το πρόβλημα. Τα οπιοειδή εμφανίζουν επίσης αρκετές παρενέργειες όπως καταστολή του αναπνευστικού, βραδυκαρδία, μύση,

δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος, δυσφορία και αϋπνία (Bowdle 1998, Brown et al. 2012). Μία μέθοδος ασφαλής, χαμηλού κόστους και αποτελεσματική για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και του στρες σε ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν, είναι η χρήση αργής και χαλαρωτικής μουσικής (Yung et al. 2002).

Η πρώτη αναφορά στην ευεργετική επίδραση της μουσικής στους ασθενείς κατά τη διάρκεια επεμβάσεων ήταν το 1914, με τη χρήση φωνογράφου για την αναπαραγωγή μουσικής σε ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν (Kane 1914).

### **3.2.1 Μουσική σε επεμβάσεις και διαγνωστικούς χειρισμούς με τη χρήση μόνο τοπικής αναισθησίας**

Έχει αποδειχθεί μείωση του στρες μετεγχειρητικά σε ασθενείς που άκουσαν προεγχειρητικά και διεγχειρητικά χαλαρωτική μουσική της επιλογής τους υπό τοπική αναισθησία (Leardi et al 2007). Επίσης, ακρόαση μουσικής πριν ή κατά τη διάρκεια κολονοσκόπησης μείωσε τα επίπεδα στρες σύμφωνα με τις αντίστοιχες κλίμακες εκτίμησης του στρες (Hayes et al. 2003, Andrada et al. 2004), χωρίς τη χρήση άλλων αγχολυτικών μεθόδων, ενώ σε βιοψία οστού μόνο υπό τοπική αναισθησία, είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα πόνου και άγχους (Shabanloei et al. 2010). Σε ουρολογικές ή κοιλιακές επεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν υπό επισκληρίδια αναισθησία και χωρίς τη χρήση άλλων ηρεμιστικών, με μουσική διεγχειρητικά, η τιμή της κορτιζόλης παρέμεινε σταθερή, σε αντίθεση με την ομάδα που δεν άκουσε μουσική στην οποία η τιμή της αυξήθηκε σημαντικά (Tabrizi et al. 2012). Τέλος, καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα της μουσικής όσον αφορά στα επίπεδα άγχους, πόνου, ή στις φυσιολογικές παραμέτρους ασθενών που υποβλήθηκαν σε βιοψία προστάτη υπό τοπική αναισθησία σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων (Tsivian et al. 2012).

### **3.2.2 Μουσική σε επεμβάσεις και διαγνωστικούς χειρισμούς με τη χρήση αναισθητικών παραγόντων (εκτός γενικής αναισθησίας)**

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της προνάρκωσης με μιδαζολάμη με αυτά της χρήσης μουσικής προεγχειρητικά, παρατηρήθηκε ότι η μουσική προκαλεί

μεγαλύτερη μείωση στα επίπεδα του προεγχειρητικού στρες από τη μιδαζολάμη (Bringman et al. 2009), ενώ ίδια ήταν τα ηρεμιστικά αποτελέσματα μιδαζολάμης και μουσικής σε λιθοτριψία (Yilmaz et al. 2003). Επίσης, η ακρόαση μουσικής κατά τη διάρκεια ηρέμησης με μιδαζολάμη είχε ως αποτέλεσμα καλύτερα επίπεδα ηρέμησης συγκριτικά με τη χρήση μόνο μιδαζολάμης (Lepage et al. 2001, Ganidagli et al. 2005), ενώ διαπιστώθηκε μειωμένη κατανάλωση μιδαζολάμης κατά τη διάρκεια επεμβάσεων είτε σε συνδυασμό με επισκληρίδια αναισθησία (Lepage et al. 2001), είτε χωρίς (Smolen et al. 2002, Harikumar et al. 2006).

Έχουν προκύψει λοιπόν κλινικά αποτελέσματα που αποδεικνύουν την εξοικονόμηση (sparing effect) που μπορεί να προσφέρει η μουσική σε φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά την περιεγχειρητική περίοδο προς όφελος του ασθενούς. Το ίδιο φαινόμενο έχει παρατηρηθεί και σε επεμβάσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκε διεγχειρητικά προποφόλη. Η έκθεση των ασθενών σε μουσική είχε ως αποτέλεσμα μείωση στην κατανάλωση προποφόλης διεγχειρητικά σε κολονοσκόπηση (Lee et al. 2002), αλλά και σε συνδυασμό με επισκληρίδια αναισθησία σε ουρολογικές (Koch et al. 1998, Ayoub et al. 2005), γυναικολογικές (Zhang et al. 2005) και ορθοπεδικές επεμβάσεις (Koelsch et al. 2011). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η προσέγγιση των Conrad και συνεργατών (2007) προκειμένου να εξηγήσουν τον τρόπο με τον οποίο η μουσική εξασκεί την ηρεμιστική της δράση μέσω νευρο-ορμονικής οδού. Το μοντέλο αυτό περιλαμβάνει αλληλεπίδραση μεταξύ του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης και της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων. Στην κλινική δοκιμή τους μελέτησαν 10 αναισθητοποιημένους με προποφόλη, διασωληνωμένους και μηχανικά υποστηριζόμενους ασθενείς, οι οποίοι βρίσκονταν στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ICU). Τυχαία, κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες: με μουσική και χωρίς μουσική. Την 1η μετεγχειρητική ημέρα, η χορήγηση προποφόλης σταμάτησε και όταν άρχισαν να συνέρχονται εκτέθηκαν σε μουσική του Μότσαρτ (τα αργά μέρη από σονάτες του Μότσαρτ) για 1 ώρα μέσω ακουστικών, ενώ οι ασθενείς της ομάδας χωρίς μουσική απλά φορούσαν ακουστικά, χωρίς να εκτίθενται σε μουσικό ερέθισμα. Αμέσως μετά, η κανονική διαχείριση συνεχίστηκε, χορηγήθηκε ξανά προποφόλη και ηρέμηση καθώς επίσης και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Η εφαρμογή μουσικής μείωσε σημαντικά τις μετέπειτα απαραίτητες για την ηρέμηση ανάγκες σε προποφόλη, τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση στην ομάδα της μουσικής. Επίσης οι

ορμόνες που σχετίζονται με το στρες, ιντερλευκίνη-6 και αδρεναλίνη, μειώθηκαν κατά 20% και 50% αντίστοιχα σε σχέση με τις αρχικές τιμές, ενώ η αυξητική ορμόνη αυξήθηκε κατά 50% (Conrad et al. 2007). Σε αντίθεση με τις θετικές επιπτώσεις της μουσικής στη μείωση της κατανάλωσης προποφόλης που παρουσιάστηκαν παραπάνω, υπάρχουν μελέτες στις οποίες δεν παρατηρήθηκε το ίδιο φαινόμενο. Η δόση της προποφόλης που απαιτήθηκε για να φτάσουν στο ίδιο βάθος αναισθησίας και οι 2 πειραματικές ομάδες (της μουσικής και των μαρτύρων) δεν διέφερε (Ganidagli et al. 2005, Palmer et al. 2015), ενώ σε ολική αρθροπλαστική γονάτου υπό επισκληρίδια αναισθησία και ηρέμηση με προποφόλη, η ακρόαση μουσικής δεν παρουσίασε στοιχεία που συνάδουν με περαιτέρω ενίσχυση της ηρέμησης (Kang et al. 2008).

Όσον αφορά στην επίδραση της μουσικής στον πόνο, η διεγχειρητική και μετεγχειρητική ακρόαση μουσικής σε ασθενείς που αναρρώνουν από χειρουργικές επεμβάσεις στη σπονδυλική στήλη, ολικής αρθροπλαστικής γονάτου και ανάταξης κήλης, μείωσε σημαντικά τα επίπεδα πόνου με βάση την Visual Analog Scale (VAS) σε σχέση με ασθενείς που δεν άκουγαν μουσική στις αντίστοιχες περιόδους (Nilsson et al. 2005, Simcock et al. 2008, Mondanaro et al. 2017). Επιπλέον, η έκθεση σε μουσική διεγχειρητικά είχε ως αποτέλεσμα μειωμένη κατανάλωση πεθιδίνης κατά τη διάρκεια κολονοσκόπησης (Smolen et al. 2002), μείωση της αλφαιτανύλης που απαιτήθηκε διεγχειρητικά για ουρολογικές επεμβάσεις σε συνδυασμό με επισκληρίδια (Koch et al. 1998) και μείωση της κατανάλωσης φαιτανύλης κατά τη διάρκεια λιθοτριψίας (Yilmaz et al. 2003), ενώ η έκθεση σε μουσική μετεγχειρητικά είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερη κατανάλωση τραμαδόλης (Sen et al. 2010) και μορφίνης (Nilsson et al. 2005) κατά την μετεγχειρητική περίοδο σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εκτέθηκαν σε μουσική, με όλες τις παραπάνω διαφορές να είναι στατιστικώς σημαντικές. Από την άλλη, η κατανάλωση αλφαιτανύλης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση λιθοτριψίας ακούγοντας μουσική, ήταν μεν χαμηλότερη σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, ωστόσο η διαφορά αυτή δεν κρίθηκε στατιστικώς σημαντική (Cepeda et al. 1998).

Η επίδραση της μουσικής σε αιμοδυναμικές, βιοχημικές, και σχετικές με το ανοσοποιητικό παραμέτρους έχει επίσης μελετηθεί. Η περιεγχειρητική ακρόαση

μουσικής κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων του οφθαλμού σε γηριατρικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μιδαζολάμη και αλφαιντανύλη, είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά, σε σχέση με ασθενείς που δεν εκτέθηκαν σε αυτήν (Allen et al. 2001), ενώ το ίδιο παρατήρησαν και οι Yilmaz και συνεργάτες (2003) διεγχειρητικά, στην ομάδα της μουσικής (Yilmaz et al. 2003). Χαμηλότερα επίπεδα κορτιζόλης (Miluk-Kolasa et al. 1994, Leardi et al. 2007, Koelsch et al. 2011) και λεμφοκυττάρων (Natural killer cells) (Leardi et al. 2007) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που άκουγαν μουσική προεγχειρητικά ή διεγχειρητικά σε σχέση με τους μάρτυρες.

Πολλές από τις παραπάνω παραμέτρους μελετήθηκαν σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε οδοντιατρικές επεμβάσεις υπό αναισθησία με μιδαζολάμη και προποφόλη και άκουγαν μουσική διεγχειρητικά. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ούτε στο επίπεδο ηρέμησης (με βάση τη χρήση του BIS), ούτε στην συνολική κατανάλωση αναισθητικών και αναλγητικών που χρησιμοποιήθηκαν, αλλά ούτε και στις αιμοδυναμικές παραμέτρους, σε σχέση με παιδιά που δεν άκουγαν μουσική διεγχειρητικά (Ozkalayci et al. 2016).

Τέλος, υπάρχουν πρόσφατες εργασίες οι οποίες αναφέρουν τη θετική επίδραση της ακρόασης μουσικής στη νευροχειρουργική και ειδικότερα κατά τη διάρκεια κρανιοτομής σε ασθενείς που δεν βρίσκονταν υπό βαθιά γενική αναισθησία. Η μουσική είχε επίδραση αφενός στη μείωση του περιεγχειρητικού στρες και αφετέρου στην εκτίμηση της νευρολογικής κατάστασης των ασθενών και των γνωστικών τους λειτουργιών διεγχειρητικά. Ειδικότερα, στην περίπτωση ενός ασθενούς ο οποίος ήταν μουσικός, η διέγερση του φλοιού δεν επηρέαζε την ικανότητά του να αναγνωρίζει διαφορές μεταξύ δύο μελωδιών ή ακόμα και να τραγουδάει κατά τη διάρκεια της κρανιοτομής (Jadavji-Mithani et al. 2015, Hegde et al. 2016).

Σε ζώα, σύμφωνα με τη γνώση του συγγραφέα, η μόνη μελέτη που έχει πραγματοποιηθεί σε σχέση με την επίδραση της μουσικής μετά από χορήγηση κατασταλτικών του ΚΝΣ φαρμάκων, χωρίς την πρόκληση όμως γενικής αναισθησίας, είναι σε σκύλους. Πρόσφατη έρευνα λοιπόν, είχε ως στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης ενός θορυβώδους περιβάλλοντος και της μουσικής (45-50



dB) στο βαθμό της ηρέμησης σε 10 σκύλους στους οποίους έχει πραγματοποιηθεί προαναισθητική αγωγή με δεξμεδετομιδίνη (10 µg/kg, IM). Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι ένα θορυβώδες περιβάλλον (80-85 dB) έχει αρνητική επίδραση στην ποιότητα της ηρέμησης, αλλά και ότι η έκθεση σε μουσική δεν συνεισέφερε σημαντικά στη βελτίωση των επιπέδων της ηρέμησης που προκλήθηκε χημικά (Albright et al. 2017).

### 3.2.3 Μουσική σε επεμβάσεις υπό γενική αναισθησία

Σε ασθενείς υπό γενική αναισθησία με σεβοφλουράνιο όπου στόχος ήταν η διατήρηση σταθερού βάθους αναισθησίας με τιμή BIS 50, η έκθεση σε μουσική διεγχειρητικά δεν είχε ως αποτέλεσμα μειωμένες τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου σε σχέση με ασθενείς που δεν άκουγαν μουσική κατά τη διάρκεια λαπαροτομής (Szmuk et al. 2008). Σε άλλες μελέτες, σε λαπαροσκοπικές επεμβάσεις, παρότι οι συγκεντρώσεις προποφόλης και ισοφλουρανίου που απαιτήθηκαν ήταν χαμηλότερες στην ομάδα της μουσικής, οι διαφορές δεν κρίθηκαν στατιστικώς σημαντικές (Graversen and Sommer 2013, Kalyani et al. 2015), ενώ η κατανάλωση φαιτανύλης και ρεμφαιτανύλης κατά τη διάρκεια χειρουργείων μαστεκτομής και χολοκυστεκτομής με μουσική διεγχειρητικά, ήταν χαμηλότερη στην ομάδα μουσικής, αλλά πάλι η διαφορά δεν κρίθηκε στατιστικώς σημαντική (Binns-Turner et al. 2011, Graversen and Sommer 2013).

Μετά από διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις (βουβωνοκλήλη, υστερεκτομή, χολοκυστεκτομή, μαστεκτομή, καρδιολογικές επεμβάσεις) υπό γενική αναισθησία, παρατηρήθηκε ότι οι ομάδες των ασθενών που εκτέθηκαν σε μουσική κατά τη διεγχειρητική ή μετεγχειρητική περίοδο παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα πόνου μετεγχειρητικά, σύμφωνα με τις κλίμακες εκτίμησης πόνου VAS ή NRS (Nilsson et al. 2001, Nilsson et al. 2003, Nilsson et al. 2005, Jayaraman et al. 2006, Szmuk et al. 2008, Binns-Turner et al. 2011, Cutshall et al. 2011, Kahloul et al. 2016). Κάτι τέτοιο δεν παρατηρήθηκε σε δύο άλλες μελέτες, καθώς σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καισαρική και χολοκυστεκτομή, αντίστοιχα, υπό γενική αναισθησία ακούγοντας μουσική διεγχειρητικά, τα επίπεδα πόνου μετεγχειρητικά δεν διέφεραν σε σχέση με

αυτούς που δεν εκτέθηκαν σε μουσική (Reza et al. 2007, Graversen and Sommer 2013).

Η έκθεση ασθενών σε μουσική κατά τη διεγχειρητική περίοδο φάνηκε επίσης να σχετίζεται με καλύτερη ποιότητα ανάνηψης (σύμφωνα με σχετική κλίμακα) σε σχέση με ασθενείς που δεν εκτέθηκαν σε μουσική (Kahloul et al. 2016), ενώ η ποσότητα των αναλγητικών που χρησιμοποιήθηκε μετεγχειρητικά ήταν μικρότερη στους ασθενείς που εκτέθηκαν σε μουσική (Nilsson et al. 2001, Nilsson et al. 2003, Nilsson et al. 2005, Manish et al. 2014). Από την άλλη, υπάρχουν μελέτες οι οποίες δεν επιβεβαιώνουν αυτή την παρατήρηση. Σε καρδιολογικές χειρουργικές επεμβάσεις υπό γενική αναισθησία, η έκθεση των ασθενών σε μουσική διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά δεν οδήγησε σε διαφορές ως προς την κατανάλωση οπιοειδών (μορφίνης και πεθιδίνης) (Blankfield et al. 1995, Sendelbach et al. 2006), ενώ το ίδιο παρατηρήθηκε και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καισαρική και μαστεκτομή καθώς η κατανάλωση αναλγητικών μετεγχειρητικά δεν διέφερε σε σχέση με τους μάρτυρες (Reza et al. 2007, Binns-Turner et al. 2011).

Όσον αφορά στις επιπτώσεις που μπορεί να επιφέρει η έκθεση σε μουσική στη διακύμανση αιμοδυναμικών και βιοχημικών παραμέτρων ασθενών που χειρουργούνται υπό γενική αναισθησία, έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς που εκτέθηκαν σε μουσική διεγχειρητικά παρουσίασαν μεγαλύτερη αιμοδυναμική σταθερότητα (συστολική αρτηριακή πίεση χωρίς μεταβολές διεγχειρητικά) κατά τη διάρκεια ενδοκοιλιακών επεμβάσεων (Kahloul et al. 2016), ενώ ασθενείς που εκτέθηκαν σε μουσική διεγχειρητικά κατά τη διάρκεια μαστεκτομής παρουσίασαν θετικές επιπτώσεις κατά τη μετεγχειρητική περίοδο: η ομάδα που εκτέθηκε σε μουσικό ερέθισμα εμφάνισε χαμηλότερες τιμές μέσης πίεσης σε σχέση με την ομάδα που δεν εκτέθηκε σε μουσική (Binns-Turner et al. 2011). Σε σχέση με τη διακύμανση της κορτιζόλης, παρατηρήθηκε ότι σε ασθενείς οι οποίοι εκτέθηκαν σε μουσική διεγχειρητικά μειώθηκε η τιμή της ενδογενούς κορτιζόλης σε αντίθεση με τους μάρτυρες στους οποίους η τιμή της αυξήθηκε (Graversen and Sommer 2013), ενώ η ίδια τάση της κορτιζόλης παρατηρήθηκε σε άλλη έρευνα κατά την μετεγχειρητική περίοδο μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (Nilsson 2009). Αντίθετα, σε άλλη

μελέτη, η τιμή της κορτιζόλης διεγχειρητικά αυξήθηκε και στις δύο ομάδες, ανεξάρτητα της ομάδας που εκτέθηκε σε μουσικό ερέθισμα (Migneault et al. 2004).

Πρόκληση αποτελεί, λοιπόν, η διερεύνηση της επίδρασης που μπορεί να έχει η μουσική στην περιεγχειρητική φάση των ζώων, με μία πρώτη προσέγγιση να πραγματοποιείται σε γάτες υπό γενική αναισθησία, πρόσφατα, με τα αποτελέσματα να δείχνουν υπεροχή της κλασικής μουσικής σε σχέση με άλλα είδη. Όλες οι γάτες είχαν χαμηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης, καρδιακής συχνότητας, αναπνευστικής συχνότητας, μικρότερες μεταβολές της διαμέτρου της κόρης του οφθαλμού όταν εκτέθηκαν σε κλασική μουσική σε σχέση με την έκθεση σε ποπ και σε μέταλ μουσική, αλλά και σε σχέση με την απουσία μουσικής, σε συνθήκες χειρουργείου (Mira et al. 2015a, Mira et al 2015b). Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν εργασίες σε άλλα είδη ζώων και συγκεκριμένα στον σκύλο, οι οποίες να μελετούν την επίδραση της μουσικής υπό γενική αναισθησία.

### 3.2.4 Μουσική σε ασθενείς με διαταραχές της συνείδησης

Αν υποθεθεί πως η γενική αναισθησία είναι μία κατάσταση αντιστρέψιμου τεχνητού (φαρμακευτικά προκαλούμενου) κώματος (Brown et al. 2010), μεγάλο ενδιαφέρον θα είχε η διερεύνηση της επίδρασης της μουσικής σε ανθρώπους με διαφορετικών ειδών διαταραχές της συνείδησης. Η μουσική λοιπόν φαίνεται πως προκαλεί ενεργοποίηση του φλοιού και υποφλοιϊκών περιοχών του εγκεφάλου σε διαταραχές της συνείδησης (Altenmuller and Schlang 2013). Παρατηρήθηκε ότι ασθενείς που βρίσκονταν σε κώμα λόγω τραυματικής αιτίας και εκτέθηκαν σε χαλαρωτική μουσική, παρουσίασαν αλλαγές προς το καλύτερο σε βασικές παραμέτρους. Μικρές μεν ως προς την αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα, αλλά πιο έντονες όσον αφορά σε εκφράσεις του προσώπου ή/και την ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα (Jones et al. 1994, Puggina and Silva 2015). Σε άλλη μελέτη, η επίδραση της μουσικής στην αναπνευστική συχνότητα και στον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης ( $SpO_2$ ) ήταν πιο εμφανής ενώ ήταν έντονες και οι εκφράσεις του προσώπου (Ribeiro et al. 2014). Επίσης μία ασθενής που βρισκόταν σε κατάσταση φυτού (vegetative state) εξαιτίας καρδιακής ανακοπής, μετά από ακρόαση οικίας μουσικής παρουσίασε αξιοσημείωτη εκούσια κινητικότητα, όπως

κινήσεις κεφαλής και μορφασμούς του προσώπου και είχε ως αποτέλεσμα να αλλάξει η διάγνωση και από κατάσταση φυτού να ανέλθει στην σταδιοποίηση του κόματος (minimally conscious state) (Magee 2005). Σε άλλη πιο πρόσφατη μελέτη, ασθενείς με εγκεφαλικά τραύματα οι οποίοι εκτέθηκαν σε μουσικό ερέθισμα για 4 εβδομάδες σε συγκεκριμένα χρονικά σημεία κάθε μέρα (15-30 λεπτά κάθε πρωί, απόγευμα και βράδυ), μετά από ένα μήνα παρουσίασαν βελτιωμένες τιμές με βάση την κλίμακα εκτίμησης της κωματώδους κατάστασης της Γλασκώβης (Glasgow Coma Scale), σε σχέση με ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν μόνο στα συνήθη θεραπευτικά πρωτόκολλα (Sun and Chen 2015). Επίσης, ενδιαφέρον παρουσιάζει μελέτη που διενεργήθηκε κατά την αποθεραπεία ασθενών μετά από οξεία ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια. Με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) παρατηρήθηκε, σε βάθος χρόνου 6 μηνών, ότι αυτοί που άκουγαν καθημερινά και με συγκεκριμένο τρόπο την αγαπημένη τους μουσική εμφάνισαν νευροανατομικές διαφορές σε σχέση με αυτούς που δεν άκουγαν μουσική (ευρεία αύξηση του όγκου της φαιάς ουσίας) (Sarkamo et al. 2014). Κλείνοντας λοιπόν, πολλές είναι οι μελέτες σε ασθενείς με ποικίλες διαταραχές της συνείδησης (κόμα, κατάσταση φυτού, minimally conscious state) οι οποίες συμπεραίνουν ότι οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν θετικά μετά από έκθεση σε μουσική (Jones et al. 1994, Magee 2005, Ribeiro et al. 2014, Sarkamo et al. 2014, Castro et al. 2015, Puggina and Silva 2015, Sun and Chen 2015).

Σε ζώα, δεν βρέθηκαν εργασίες οι οποίες να μελετούν την επίδραση της μουσικής σε σχέση με διαταραχές της συνείδησης.

### 3.3 Είδος μουσικής

Οι Gabrielsson και Lindström (2001) προτείνουν ότι οι συναισθηματικές επιδράσεις της μουσικής στον άνθρωπο, προέρχονται από οποιοδήποτε είδος μουσικής και δεν διαφοροποιούνται ανάλογα με το είδος μουσικής. Τα μουσικά χαρακτηριστικά που φαίνεται να επιδρούν κατά κύριο λόγο είναι η ένταση (π.χ. crescendo), το τέμπο (π.χ. accelerando), οι μεταβολές στις κλίμακες (π.χ. μετάβαση από ελάσσονα σε μείζονα), η μελωδία και η αρμονία (Gabrielsson and Lindström 2001). Δεδομένου όμως ότι το ιδανικό μουσικό ερέθισμα πρέπει να προκαλέσει συγκεκριμένα συναισθήματα στον ασθενή, στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται

οι μουσικές παράμετροι (ρυθμός, ένταση κλπ) που διαμορφώνουν κάθε συναίσθημα, όπως αυτές καθορίστηκαν από ένα πείραμα των Gabriellsson και Juslin το 1996 (Bresin and Friberg, 2000). Η απόδοση στα ελληνικά πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της μελέτης του Ταντανόζης (2008).

**Πίνακας 1:** Τα μουσικά χαρακτηριστικά που διαμορφώνουν τα συναισθήματα σε εκτελέσεις πιάνου

Συναίσθημα	Μουσικά χαρακτηριστικά
Φόβος	Τέμπο: Ακανόνιστο
	Ηχητικό επίπεδο: Χαμηλό
	Αρθρωση: Κυρίως staccato ή non-legato
	Χρονικές αποκλίσεις: Μεγάλες Δομικές αναδιοργανώσεις Τελική επιτάκυνση (όχι πάντα)
Θυμός	Τέμπο: Πολύ γρήγορο
	Ηχητικό επίπεδο: Δυνατό
	Αρθρωση: Κυρίως non-legato
	Χρονικές αποκλίσεις: Συνηθισμένες Δομικές αναδιοργανώσεις Αυξημένη αντίθεση ανάμεσα σε μεγάλες και μικρές αξίες
Χαρά	Τέμπο: Γρήγορο
	Ηχητικό επίπεδο: Συνηθισμένο ή δυνατό
	Αρθρωση: Staccato Χρονικές αποκλίσεις: Συνηθισμένες
Θλίψη	Τέμπο: Αργό
	Ηχητικό επίπεδο: Χαμηλό
	Αρθρωση: Legato
	Χρονικές αποκλίσεις: Συνηθισμένες Τελικό ritardando
Σοβαρότητα	Τέμπο: Αργό ή συνηθισμένο
	Ηχητικό επίπεδο: Συνηθισμένο ή δυνατό
	Αρθρωση: Κυρίως legato
	Χρονικές αποκλίσεις: Σχετικά μικρές Τελικό ritardando
Τρυφερότητα	Τέμπο: Αργό
	Ηχητικό επίπεδο: Κυρίως χαμηλό
	Αρθρωση: Legato
	Χρονικές αποκλίσεις: Μειωμένες αντιθέσεις ανάμεσα σε μικρές και μεγάλες αξίες Τελικό ritardando

Πηγή: Ταντανόζης, 2008

Το μουσικό ερέθισμα που θα χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς προκειμένου να εμφανίσει τις θετικές του επιπτώσεις θα πρέπει να πληροί κάποιες βασικές προϋποθέσεις, όπως συγκεκριμένο ρυθμό, συγκεκριμένη ένταση παροχής αλλά και πιθανώς συγκεκριμένο είδος.

Ο ρυθμός του (beat per minute), θα πρέπει να είναι αργός και να μιμείται τον καρδιακό ρυθμό του μέσου ανθρώπου σε ηρεμία (60-80/λεπτό) και να μην παρουσιάζει μεγάλες μεταβολές στις δυναμικές της έντασης (Bonny 1986). Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας φαίνεται πως η πλειονότητα των μελετητών τηρούσαν αυτή την αρχή ως προς την επιλογή των μουσικών κομματιών καθώς ο ρυθμός τους κυμαινόταν από 50-100 BPM (Sendelbach et al. 2006, Nilsson 2009, Shabanloei et al. 2010, Koelsch et al. 2011). Επίσης η μουσική προτείνεται να είναι ορχηστρική. Όσον αφορά στα χαρακτηριστικά του ρυθμού που πρέπει να έχει το μουσικό ερέθισμα στο οποίο θα εκτεθούν τα ζώα, φαίνεται να είναι τα ίδια που αναφέρθηκαν και στον άνθρωπο. Ο ρυθμός του (Beat per minute) θα πρέπει να είναι αργός και χωρίς μεγάλες μεταβολές στις δυναμικές της έντασης. Από μελέτες φαίνεται τα πρωτεύοντα ταμαρίνος και μαρμوسέτα φαίνεται να προτιμούν το αργό τέμπο από το γρήγορο (McDermott and Hauser 2007), ενώ όσον αφορά στο σκύλο η επιλογή των μουσικών κομματιών πρέπει να χαρακτηρίζεται από αργό τέμπο και χαμηλές συχνότητες (Bowman et al. 2015, Engler and Bain 2017). Αυτός φαίνεται να είναι και ο λόγος που στη μελέτη του ο (Bowman et al. 2017) παρατήρησε ότι η μουσική της ρέγκε εμφανίζει καλύτερα αποτελέσματα από την κλασική μουσική (Bowman et al. 2017). Πιθανώς λόγω του χαμηλού ρυθμού που χαρακτηρίζει τη ρέγκε μουσική. Σε αυτό το σημείο σκόπιμο κρίνεται να γίνει μία αναφορά στην ακουστική ικανότητα του σκύλου. Εξαρτάται από τη φυλή και την ηλικία, ωστόσο το εύρος της ακοής του κυμαίνεται από 67 Hz μέχρι 45 kHz. Το ακουστικό εύρος σε κάποιες φυλές, όπως στους γερμανικούς ποιμενικούς και στα πουντλ, περιορίζεται με την πάροδο της ηλικίας. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι οι σκύλοι αντιλαμβάνονται αρκετά υψηλότερες συχνότητες από τους ανθρώπους, οι οποίοι έχουν ακουστικό εύρος από 64 Hz έως 23 kHz ([www.lsu.edu](http://www.lsu.edu)).

Σε σχέση με την ένταση του μουσικού ερεθίσματος, αυτή σχεδόν πάντα ρυθμίζεται από τον ασθενή (Koch et al. 1998, Lepage et al. 2001). Ακόμα και όταν η

μουσική πρόκειται να χορηγηθεί διεγχειρητικά υπό γενική αναισθησία, τα ακουστικά προσαρμόζονται στον ασθενή και η ένταση ρυθμίζεται από τον ίδιο, ακριβώς πριν την εγκατάσταση της γενικής αναισθησίας. Ενδεικτικά αναφέρονται τα decibel που χρησιμοποιήθηκαν σε κάποιες εργασίες κατά την παροχή μουσικής: 60-70dB (Nilsson 2009), 70 dB (Binns-Turner et al. 2011). Εξάλλου, σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Ασφάλειας των Επαγγελματιών (National Institute for Occupational Safety and Health), για τον άνθρωπο, όριο αποτελούν τα 90 dB καθώς μετά από 8 ώρες έκθεσης σε τέτοιας έντασης ακουστικό ερέθισμα μπορεί να προκληθεί μόνιμη βλάβη. Στα ζώα, όσον αφορά στην ένταση του παρεχόμενου μουσικού ερεθίσματος, δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν αποδείξει τα επιτρεπτά όρια ακρόασης μουσικής. Ωστόσο φαίνεται ροκ μουσική με γρήγορο ρυθμό και ένταση 80-85 dB σε χοίρους, να επιφέρει αρνητική επίδραση στο ρυθμό ανάπτυξής τους (Ekachat and Vajrabukka 1994), ενώ στα συγκεκριμένα ζώα, τα 120 dB έχουν οριστεί ως το ανώτατο όριο ανοχής στην ένταση. Σε χήνες, ηχητικό ερέθισμα έντασης 90 dB προκαλούσε στρες και φόβο σε σχέση με αυτές που δεν εκτέθηκαν σε αντίστοιχο ηχητικό ερέθισμα (Campo et al. 2005), ενώ σε ποντίκια έχει μελετηθεί μεγαλύτερο εύρος έντασης. Η έκθεση σε ροκ μουσική έντασης 80dB προτάθηκε ότι αποτελεί ηχητικό στρες σε ποντίκια και έχει σαν αποτέλεσμα μεταβολή κάποιων από τις βιολογικές λειτουργίες των λευκοκυττάρων, χωρίς ωστόσο να επηρεάζεται ο ρυθμός παραγωγής τους (McCarthy et al. 1992). Η έκθεση σε ακόμη μεγαλύτερης έντασης μουσική, της τάξης των 95dB, φαίνεται να ενισχύει τις νευροτοξικές επιδράσεις των μεθαμφεταμινών σε ποντίκια (Morton et al. 2001), ενώ ηχητικό στρες (όχι μουσικό) προκλήθηκε σε ποντίκια με ηχητικό ερέθισμα έντασης 100dB (Nunez et al. 2002). Γάτες υπό γενική αναισθησία για ωθηκυστερεκτομή εκτέθηκαν σε κλασική μουσική έντασης <80 dB παρουσιάζοντας σταθερότητα σε φυσιολογικές παραμέτρους (Mira et al. 2015a, Mira et al. 2015b), ενώ σκύλοι σε μελέτες που διερευνήθηκε η επίδραση της κλασικής μουσικής, εκτέθηκαν σε χαμηλής έντασης μουσικό ερέθισμα, 43-73 dB (Bowman et al. 2015, Engler and Bain 2017). Βέβαια, διαφορετικά είδη μουσικής είναι δυνατό να προκαλέσουν διαφορετικά αποτελέσματα.

Τέλος, αναφορά θα πρέπει να γίνει στο είδος της μουσικής που χρησιμοποιείται κατά την περιεγχειρητική περίοδο με βάση τη βιβλιογραφία. Το είδος, λοιπόν, του

μουσικού ερεθίσματος που χρησιμοποιήθηκε στην πλειονότητα των κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους και ειδικά σε εκείνες που παρουσίασαν κάποια θετικά αποτελέσματα από την περιεγχειρητική ακρόαση μουσικής, το επέλεξαν οι ίδιοι οι ασθενείς (Koch et al. 1998, Allen et al. 2001, Lepage et al. 2001, Lee et al. 2002, Smolen et al. 2002, Yilmaz et al. 2003, Migneault et al. 2004, Ayoub et al. 2005, Zhang et al. 2005, Sendelbach et al. 2006, Kang et al. 2008, Bringman et al. 2009, Sen et al. 2009, Binns-Turner et al. 2011). Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες χρησιμοποίησαν είτε κλασική μουσική, είτε οποιοδήποτε άλλο είδος μουσικής με το οποίο ήταν εξοικωμένος ο ασθενής. Πάντως, οι Trappe και Voit (2016) συγκρίνοντας 60 ασθενείς που εκτέθηκαν σε τρία διαφορετικά μουσικά κομμάτια (Mozart, Strauss, Abba) με άλλους 60 ασθενείς που δεν άκουσαν μουσική, ανέφεραν υπεροχή της κλασικής μουσικής των Mozart και Strauss έναντι της μουσικής των Abba σε σχέση με την παρατήρηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων (Trappe and Voit 2016). Στα ζώα, ως προς το είδος της κατάλληλης μουσικής, έχουν πραγματοποιηθεί πειραματισμοί με διάφορα είδη μουσικής και σε διάφορα ζώα. Γορίλλες έδειξαν συμπεριφορές που σχετίζονται με μικρότερα επίπεδα στρες όταν εκτέθηκαν σε κλασική μουσική (Wells et al. 2006), ωστόσο σε άλλη μελέτη φάνηκε να ανταποκρίνονται καλύτερα σε φυσικούς ήχους του δάσους από ότι σε κλασική και ροκ μουσική, οι οποίες τους οδηγούσαν σε στερεοτυπικές συμπεριφορές (Robbins and Margulis 2014). Από την άλλη, τα πρωτεύοντα ταμαρίνος και μαρμوسέτα φαίνεται να προτιμούν την ησυχία σε σχέση με τη μουσική του Μότσαρτ (McDermott and Hauser 2007). Αγελάδες, παρατηρήθηκε ότι πλησίαζαν πιο εύκολα στο αυτόματο αρμεκτήριο (Uetake et al. 1997) και παρήγαγαν περισσότερο γάλα υπό κλασική μουσική (Albright and Arave 1997), κρεοπαραγωγά κοτόπουλα εμφάνισαν μειωμένα επίπεδα στρες και αυξημένη πρόσκτηση βάρους όταν εκτέθηκαν σε κλασική μουσική του Vivaldi (Gvanyahu et al. 1989), ενώ η έκθεση κυπρίνων σε κλασική μουσική είχε ως αποτέλεσμα θετικές μεταβολές σε μεταβολικές και νευροορμονικές διαδικασίες (Papoutsoglou et al. 2007). Γάτες υπό γενική αναισθησία για ωοθηκυστερεκτομή οι οποίες άκουγαν κλασική μουσική, παρουσίασαν μεγαλύτερη σταθερότητα διεγχειρητικά σε φυσικές παραμέτρους σε σχέση με την έκθεσή τους σε ποπ ή χέβι μέταλ (Mira et al. 2015a, Mira et al. 2015b). Τέλος, οι σκύλοι φαίνεται να προτιμούν την κλασική μουσική. Σκύλοι που ζούσαν



σε κλουβιά σε καταφύγια, παρουσιάστηκαν πιο ήρεμοι με την επίδραση της κλασικής μουσικής, ενώ ακούγοντας μέταλ εμφάνιζαν νευρικότητα (Kogan et al. 2012), ενώ σε άλλη μελέτη η κλασική μουσική σε σκύλους υπερείχε από ήχους ανθρώπινων ομιλιών, από έκθεση σε μουσική ποπ και από την απουσία μουσικής (Wells et al. 2002). Αντίθετα, ο Bowman παρατήρησε ότι η μουσική της ρέγκε εμφανίζει καλύτερα αποτελέσματα από την κλασική μουσική μελετώντας τη μεταβολή του καρδιακού ρυθμού (Bowman et al. 2017).

### 3.4 Φαινόμενο του Μότσαρτ (Mozart effect)

Έρευνες έχουν δείξει ότι η μουσική του Μότσαρτ ενεργοποιεί συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού, βελτιώνοντας εγκεφαλικές λειτουργίες που σχετίζονται με τα επίπεδα της προσήλωσης και των γνωστικών λειτουργιών, με το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) και τη Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI) να επιδεικνύουν συγκεκριμένα πρότυπα (patterns). Αυτά τα μοτίβα όμως συνδέθηκαν μόνο με την έκθεση σε μουσική του Μότσαρτ και όχι άλλων κλασικών συνθετών όπως του Μπετόβεν, του Χάυντν ή του Μπραμς (Bodner et al. 2001, Jausovec and Habe 2003, Verrusio et al. 2015). Κάποιοι συγγραφείς έχουν αναφερθεί σε αυτό το φαινόμενο ως Mozart Effect, δηλαδή ενίσχυση της απόδοσης ή αλλαγή στη νευροφυσιολογική δραστηριότητα σχετιζόμενη με τη μουσική του Μότσαρτ. Το φαινόμενο αυτό περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1993 από τον Rauscher και την ερευνητική του ομάδα μετά από δημοσίευσή τους στο έγκυρο μουσικό περιοδικό της εποχής "Nature". Το 1995 δημοσίευσαν την ίδια εργασία στο "Neuroscience Letters". Στη μελέτη τους παρατήρησαν αύξηση της χωρικής αντίληψης (spatial reasoning) σε φυσιολογικά άτομα που εκτέθηκαν στη σονάτα K.448 του Μότσαρτ (Rauscher et al. 1993, Rauscher et al. 1995). Εξάλλου, αξιοσημείωτα είναι τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μουσικής σε ασθενείς με επιληψία. Πέντε από τα 11 παιδιά που παρουσίαζαν επιληπτικές κρίσεις μη ανταποκρινόμενες σε φαρμακευτική αγωγή και εκτέθηκαν για 15 ημέρες σε επιλογή διαφόρων συνθέσεων του Μότσαρτ, εμφάνισαν μείωση  $\geq 50\%$  στο συνολικό αριθμό των κρίσεων (Coppola et al. 2015). Πιο συγκεκριμένα, η σονάτα K.448 επέφερε σημαντική βελτίωση της συμπτωματολογίας σε παιδιά με μη ελεγχόμενες

επιληπτικές κρίσεις, καθώς πάνω από το 70% αυτών είχαν τουλάχιστον 50% μείωση της συχνότητας των κρίσεων (Lin et al 2011). Επίσης, σημαντική μείωση της επιληπτικής δραστηριότητας σημειώθηκε σε ασθενείς σε κώμα, σε status epilepticus (Hughes et al. 1998), σε ασθενείς με μη ελεγχόμενες καταστάσεις επιληπτικής δραστηριότητας (Lahiri and Duncan 2007, Kuester et al. 2010) και σε παιδιατρική ασθενή με σύνδρομο Lennon-Gastaut, η οποία εμφάνισε μείωση των επιληπτικών κρίσεων για πάνω από 24 ώρες, εκτιθέμενη στη σονάτα K.448 του Μότσαρτ για 10 λεπτά κάθε 1 ώρα όσο ήταν ξύπνια (Hughes et al. 1999). Τέλος, όλα τα παραπάνω ήρθε να επιβεβαιώσει μία πολύ πρόσφατη κλινική μελέτη σε παιδιά ηλικίας 2-18 ετών τα οποία εμφάνιζαν από 0 έως και περισσότερες από 10 επιληπτικές κρίσεις ανά ημέρα και ήταν υπό αγωγή με 0 έως και 4 αντιεπιληπτικά φάρμακα. Η έρευνα επιβεβαίωσε ότι η σονάτα K.448 του Μότσαρτ μείωσε την επιληπτική δραστηριότητα, έχοντας ως δείκτη το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, αλλά και ότι αυτό το αποτέλεσμα δεν εμφανίστηκε κατά την έκθεση των παιδιών σε άλλο είδος μουσικής (age-appropriate control music) (Grylls et al. 2018).

Το φαινόμενο του Μότσαρτ έχει παρουσιαστεί και σε ποντίκια, ειδικά μετά τις θετικές επιπτώσεις που φαίνεται να έχει παρουσιάσει σε κάποιες καταστάσεις στον άνθρωπο. Ποντίκια που εκτέθηκαν για μήνες σε μουσική του Μότσαρτ (Mozart K.448), ως έμβρυα αλλά και μετά τη γέννησή τους, απέδωσαν καλύτερα σε λαβύρινθο (T-maze) σε σχέση με ποντίκια που είτε δεν άκουγαν καθόλου μουσική, είτε άκουγαν άλλο είδος μουσικής (Rauscher et al. 1998). Άλλη έρευνα παρουσίασε μοντέλο του φαινομένου του Μότσαρτ με παρόμοια αποτελέσματα σε λαβύρινθο, σε ποντίκια που άκουσαν τη συγκεκριμένη σονάτα, όχι όμως και σε ποντίκια που άκουσαν Μπετόβεν (Aoun et al. 2005). Πιο πρόσφατα, η έκθεση νεογέννητων ποντικιών στη μουσική του Μότσαρτ (K.448) για 6 ώρες κάθε μέρα για διάστημα 60 ημερών είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης BDNF (brain-derived neurotrophic factor) στον ιππόκαμπο του εγκεφάλου τους (Marzban et al. 2011). Επίσης, η συστολική πίεση σε υπερτασικά ποντίκια μετά από έκθεση σε μουσική του Μότσαρτ μειώθηκε, ενώ επανήλθε στα πρότερα επίπεδα με την παύση της μουσικής (Sutoo and Akiyama 2004). Ομοίως, η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα μειώθηκαν σε υπερτασικά ποντίκια ακούγοντας την 40ή Συμφωνία του Μότσαρτ, ενώ αντίθετα, οι ίδιες παράμετροι αυξήθηκαν ακούγοντας μουσική του

Λιγκέτι (Lemmer 2008). Τέλος, όπως και σε ανθρώπους, σημαντική μείωση της επιληπτικής δραστηριότητας παρατηρήθηκε σε ποντίκια κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά την έκθεσή τους στην ίδια σονάτα του Μότσαρτ (Mozart K.448), ενώ τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν με τη χρήση του ΗΕΓ (Lin et al. 2013).

**ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ****A. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ**

Λαμβάνοντας υπόψη τη θετική επιρροή που φαίνεται να ασκεί η μουσική ως συμπληρωματικό εργαλείο της αναισθησιολογικής πράξης κατά την περιεγχειρητική περίοδο στον άνθρωπο, αλλά και την απουσία δεδομένων σε σχέση με τις επιπτώσεις της κατά την αντίστοιχη περίοδο στο σκύλο, κρίθηκε αρκετά ενδιαφέρον να διερευνηθεί η επίδραση της μουσικής σε παράγοντες που σχετίζονται με την αναισθησία και την αναλγησία του σκύλου κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Είναι η πρώτη φορά που μελετάται στον σκύλο η επίδραση δύο διαφορετικών συνθέσεων κλασικής μουσικής, παρεχόμενες κατά την προεγχειρητική, διεγχειρητική και άμεση μετεγχειρητική περίοδο, στο επίπεδο και στην ποιότητα της ηρέμησης πριν την εγκατάσταση της γενικής αναισθησίας, στο σύνολο των γενικών αναισθητικών (προποφόλη, ισοφλουράνιο) και αναλγητικών (φαιντανύλη) που απαιτούνται κατά την περιεγχειρητική περίοδο, στην ποιότητα της ανάνηψης αλλά και στην ποιότητα του αναισθητικού αποτελέσματος χρησιμοποιώντας διάφορες υποκειμενικές και αντικειμενικές μεθόδους αξιολόγησης αυτού του αποτελέσματος. Στόχος λοιπόν της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο μπορεί να παρασχεθεί ένα μουσικό ερέθισμα στην περιεγχειρητική περίοδο στον σκύλο και τα χαρακτηριστικά που πρέπει αυτό να διαθέτει, προκειμένου να ασκήσει η μουσική τις θετικές της επιδράσεις. Επίσης, στόχο αποτελεί και το να διερευνηθεί αν η έκθεση σε μουσική μπορεί να λειτουργήσει ως συμπληρωματικό εργαλείο σε μια ισορροπημένη αναισθησιολογική προσέγγιση, ενώ θα πραγματοποιηθεί σύγκριση και μεταξύ δύο διαφορετικών μουσικών συνθέσεων κλασικής μουσικής. Ακόμα, σκοπό της παρούσας έρευνας αποτέλεσε και η διερεύνηση, για πρώτη φορά, της διακύμανσης της ουσίας P στον σκύλο μετά την άσκηση ενός χειρουργικού επώδυνου ερεθίσματος, ο πιθανός συσχετισμός της με τον οξύ πόνο, αλλά και η διακύμανσή της μετά από τη χορήγηση κ ή/και μ αγωνιστών. Τέλος, πιθανώς να εξαχθούν συμπεράσματα για το βαθμό της καταστολής της ακουστικής λειτουργίας που προκαλείται στον σκύλο μεταξύ αυξανόμενων τελοεκπνευστικών

συγκεντρώσεων ισοφλουρανίου, με έκθεση σε σταθερής έντασης ηχητικό μουσικό ερέθισμα.

## **B. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

Η παρούσα έρευνα χωρίστηκε σε ένα πειραματικό μέρος, στο οποίο χρησιμοποιήθηκαν 20 σκύλοι-πειραματόζωα φυλής Beagle, ο καθένας από τους οποίους υποβλήθηκε σε πανομοιότυπο χειρουργικό ερέθισμα υπό γενική αναισθησία συνολικά 3 φορές και σε ένα κλινικό μέρος στο οποίο χρησιμοποιήθηκαν 24 σκύλοι (κλινικά περιστατικά) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ωθηκυστερεκτομή.

### **1. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

Η διενέργεια των πειραματισμών της παρούσας έρευνας εγκρίθηκε από τη Διεύθυνση Κτηνιατρικής Περιφέρειας Θεσσαλίας (Αριθμός Πρωτοκόλλου: 1117/45296 21.3.2017) και από την ΕΔΕΧΖΩ: 37/16.2.2017 ως σύμφωνη με την Ελληνική Ευρωπαϊκή νομοθεσία για τους πειραματισμούς και τη μεταχείριση των πειραματοζώων.

#### **1.1 Ζώα**

Στο πειραματικό μέρος χρησιμοποιήθηκαν 20 ενήλικοι (7 θηλυκοί/13 αρσενικοί) σκύλοι φυλής Beagle που διαβιούσαν σε ειδικές εγκαταστάσεις της Χειρουργικής Κλινικής της Κτηνιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Όλοι ασκούσαν καθημερινά με περίπατο σε ειδικά διαμορφωμένους εξωτερικούς χώρους, διατρέφονταν καθημερινά με καλής ποιότητας ξηρά τροφή (Royal canin) και είχαν ελεύθερη πρόσβαση σε νερό. Η ηλικία τους ήταν 1-11 ετών και το σωματικό τους βάρος ήταν 9-16 kg. Η ηλικία και το σωματικό βάρος των πειραματοζώων που αναφέρονται αντιστοιχούν στις τιμές τους όταν αυτά εντάχθηκαν στο πειραματικό πρωτόκολλο. Για να διαπιστωθεί η καλή κατάσταση της υγείας των πειραματοζώων, πριν την έναρξη των πειραματισμών, πραγματοποιήθηκαν οι ακόλουθες εξετάσεις: γενική κλινική εξέταση, γενική εξέταση αίματος (προσδιορισμός αιματοκρίτη, αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων, αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων, αριθμού αιμοπεταλίων, λευκοκυτταρικού τύπου, συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης, μέσου όγκου ερυθρών αιμοσφαιρίων, μέσης τιμής αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό αιμοσφαίριο, μέσης συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης

ερυθρών αιμοσφαιρίων), βιοχημικές εξετάσεις [προσδιορισμός ολικών πρωτεϊνών (TP), λευκωματίνης (ALB), κρεατινίνης (Crea), ουρεϊκού αζώτου (BUN), αλανινοαμινοτρανσφεράσης (ALT), αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) και γλυκόζης (Glu)] και ορολογικές εξετάσεις (ανοσοχρωματογραφική μέθοδος για την ανίχνευση αντισωμάτων εναντίον του *Leishmania infantum*, ανοσοενζυμική μέθοδος για την ανίχνευση αντισωμάτων εναντίον του *Ehrlichia canis* και αντιγόνου του *Dirofilaria immitis*). Σε όλα τα πειραματόζωα εφαρμόστηκε εμβολιακό (με πολυδύναμο εμβόλιο κατά της νόσου του Carré, της λοιμώδους ηπατίτιδας, της παρβοϊώσης, της λεπτοσπείρωσης και της λύσσας) και αντιπαρασιτικό πρόγραμμα (εξωπαράσιτα, ενδοπαράσιτα).

## 1.2 Μεθοδολογία και βασικά υλικά

Έγιναν προσπάθειες να μειωθεί στο ελάχιστο το στρες που υφίστανται τα πειραματόζωα στα πλαίσια της ομαδικής διαβίωσής τους, καθώς το στρες δυνητικά μπορεί να αποτελέσει παράγοντα σύγχυσης όσον αφορά στην εκτίμηση του βαθμού ηρέμησης και του πόνου. Αυτά που επιλέχθηκαν να συμμετάσχουν στο πειραματικό πρωτόκολλο διέμεναν για μήνες στους ίδιους κλωβούς, συναναστρέφονταν μόνο με τους ίδιους σκύλους κάθε φορά, οι διατροφικές τους συνήθειες παρέμεναν ίδιες καθώς επίσης και η καθημερινή τους δραστηριότητα, σε μια προσπάθεια να διατηρηθούν οι συνθήκες διαβίωσής τους αμετάβλητες. Τα πειραματόζωα της κλινικής ήταν επαρκώς εξοικωμένα με τους χώρους της κλινικής, το προσωπικό της κλινικής και δη τον υποψήφιο διδάκτορα, αλλά και με τους χειρισμούς σε διαδικασίες όπως γενική κλινική εξέταση ή αιμοληψίες. Φοβικά ή επιθετικά ζώα αποκλείστηκαν από το πειραματικό πρωτόκολλο για τη διευκόλυνση των χειρισμών, αλλά και για τη σωστή εκτίμηση της επίδρασης της μουσικής στον πόνο, στην ποιότητα της ηρέμησης και στην ποιότητα της ανάληψης. Σκόπιμο κρίνεται να αναφερθεί ότι τα ζώα που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη δεν ήταν εξοικωμένα με το άκουσμα μουσικής στην καθημερινότητά τους. Σε όλα τα πειραματόζωα πραγματοποιήθηκαν ακουογράμματα πριν την ένταξή τους στο πειραματικό πρωτόκολλο, καθώς βασική προϋπόθεση αποτελούσε η ακεραιότητα της ακουστικής τους λειτουργίας. Άλλα κριτήρια που έπρεπε να πληρούν αυτοί οι σκύλοι ώστε να

συμπεριληφθούν στη μελέτη ήταν να μην πάσχουν από σοβαρές συστηματικές ασθένειες (ASA scores 1 ή 2, σύμφωνα με την Αμερικανική Αναισθησιολογική Εταιρία), να έχουν φυσιολογικό σωματικό βάρος (όχι παχύσαρκα ή λιποβαρή), να μην εμφανίζουν χρόνιες φλεγμονώδεις ή επώδυνες καταστάσεις, να μην έχουν εκτεθεί σε χρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, ηρεμιστικών, αντικαταθλιπτικών, οπιοειδών ή άλλων αναλγητικών φαρμάκων και να μην έχουν χειρουργηθεί ή τραυματιστεί για τουλάχιστον 2 μήνες πριν τη συμμετοχή τους στο πειραματικό πρωτόκολλο. Ζώα που εγκυμονούσαν, επίσης αποκλείστηκαν από το πειραματικό πρωτόκολλο.

Ο κάθε σκύλος χρησιμοποιήθηκε τρεις φορές. Οι σκύλοι χωρίστηκαν σε 3 ομάδες, καθεμιά από τις οποίες αποτελούνταν από τους ίδιους 20 σκύλους. Διενεργήθηκαν λοιπόν 60 πειραματισμοί. Οι ομάδες χωρίστηκαν ανάλογα με το είδος του μουσικού ερεθίσματος που προσφέρθηκε προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και στη φάση της ανάνηψης. Η 1η ομάδα εκτέθηκε σε μουσική του Σοπέν (Chopin Music-CM), η 2η σε μουσική του Μότσαρτ (Mozart Music-MM) και η 3η ομάδα ήταν η ομάδα των μαρτύρων (No Music-NM), στην οποία όλη η διαδικασία πραγματοποιήθηκε χωρίς μουσικό ερέθισμα.

Επιλέχθηκαν οι εξής συνθέσεις κλασικής μουσικής: α) Nocturne in D-flat major, Op. 27, No 2 - *lento sostenuto* (από τα Νυχτερινά του Σοπέν για σόλο πιάνο) και β) Sonata for two pianos in D-major, K.448, *andante* (η δεύτερη κίνηση, *andante*, της σονάτας για δύο πιάνο σε Ρε ματζόρε, K.448, του Μότσαρτ). Η αναπαραγωγή της μουσικής γινόταν από συσκευές όπως CD player ή φορητό υπολογιστή και παρέχόταν στα ζώα από ηχεία στην προεγχειρητική φάση και στη φάση της ανάνηψης και από ακουστικά που κάλυπταν όλο το αυτί του ζώου διεγχειρητικά. Η ένταση της παρεχόμενης μουσικής ρυθμιζόταν αυστηρά στα 50-65 dB, με το εύρος αυτό να έγκειται στις δυναμικές διακυμάνσεις της μελωδικής γραμμής. Η μέγιστη έξαρση λοιπόν της δυναμικής του εκάστοτε μουσικού κομματιού, ρυθμιζόταν με τέτοιο τρόπο ώστε μόλις να αγγίζει τα 65 dB. Η ακριβής ρύθμιση της έντασης πραγματοποιούνταν κάθε φορά με τη βοήθεια ειδικής συσκευής (ντεσιμπελόμετρο), η οποία τοποθετούνταν δίπλα στο ζώο, ακριβώς πριν την έναρξη του πειραματισμού. Η ένταση διατηρούνταν σταθερή σε όλη τη διάρκεια του πειραματισμού. Οι συσκευές αναπαραγωγής της μουσικής ήταν ρυθμισμένες με τέτοιον τρόπο, ώστε



κάθε φορά να είναι επαναλαμβανόμενη η αναπαραγωγή του μουσικού κομματιού, χωρίς παύση.

Την εκκίνηση του πειράματος σηματοδοτούσε ο καθετηριασμός της κεφαλικής φλέβας και η λήψη του 1ου δείγματος αίματος (T<sub>0</sub>) για τη μέτρηση της ουσίας P. Η προεγχειρητική φάση του πειράματος είχε διάρκεια 60 λεπτά, χρονικό διάστημα κατά το οποίο το αντίστοιχο μουσικό ερέθισμα αναπαραγόταν αδιάλειπτα από ηχεία, στις ομάδες της μουσικής. Η ομάδα η οποία δεν επρόκειτο να εκτεθεί σε μουσικό ερέθισμα παρέμενε σε ήσυχο περιβάλλον. Τριάντα λεπτά μετά την έναρξη της μουσικής, ή 30 λεπτά μετά από παραμονή σε ησυχία για την ομάδα των μαρτύρων, χορηγούνταν η προαναισθητική αγωγή στους σκύλους και των τριών πειραματικών ομάδων, με την μετέπειτα αναμονή για δράση της να είναι επίσης 30 λεπτά. Σε αυτή την προεγχειρητική φάση του πειράματος, η οποία όπως αναφέρθηκε είχε διάρκεια 60 λεπτά, τα ζώα παρέμεναν στο κλουβί τους απερίσπαστα. Μετά το πέρας αυτής της περιόδου, γινόταν εκτίμηση του επιπέδου ηρέμησης του ζώου με τη χρήση της αντίστοιχης κλίμακας, τοποθέτηση του BIS και καταγραφή της τιμής του τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Στη συνέχεια, γινόταν καθετηριασμός της ετερόπλευρης κεφαλικής φλέβας, χωρίς να μετακινηθούν τα ζώα από τα κλουβιά τους για την αποφυγή διέγερσής τους. Ακολουθούσε η εγκατάσταση της αναισθησίας, η καταγραφή του συνολικού όγκου προποφόλης που απαιτήθηκε, η διασωλήνωση της τραχείας των σκύλων, και η τοποθέτηση ακουστικών για τη συνέχιση της παροχής της μουσικής. Στην πειραματική ομάδα που δεν εκτέθηκε σε μουσικό ερέθισμα, επίσης τοποθετήθηκαν ακουστικά. Η διεγχειρητική διαδικασία ήταν ίδια σε κάθε ζώο και διαρκούσε 45-60 λεπτά. Αυτή περιελάμβανε το χρονικό διάστημα που απαιτούνταν για το κούρεμα της κεφαλής του κάθε σκύλου και την κατάλληλη τοποθέτηση του αισθητήρα του BIS, για την εξισορρόπηση της επιθυμητής τιμής του BIS με την αντίστοιχη τελοεκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου, για το κούρεμα και την αντισηψία του χειρουργικού πεδίου, για την αμιγώς χειρουργική διαδικασία και τέλος, για την αναμονή εξισορρόπησης και σταθεροποίησης των αιμοδυναμικών και άλλων παρακολουθούμενων παραμέτρων των σκύλων μετά από μεταβολή της συγκέντρωσης της παρεχόμενης συγκέντρωσης ισοφλουρανίου ή της χορήγησης αναλγησίας (φαιτανύλη), εφόσον αυτό κρινόταν απαραίτητο. Η εκτίμηση του βάθους της αναισθησίας γινόταν κατά κύριο λόγο με

βάση τις ενδείξεις του BIS και συμπληρωματικά με βάση νευρολογικό έλεγχο (βλεφαρικό αντανακλαστικό, μυϊκός τόνος της κάτω γνάθου). Η αναισθησία ξεκινούσε από χαμηλό βάθος (θα αναλυθεί παρακάτω) και το BIS αποτελούσε τον δείκτη του επιθυμητού. Καθόριζε δηλαδή, ότι τα πειραματόζωα σε όλους τους πειραματισμούς είχαν παρόμοιο βάθος αναισθησίας ακριβώς πριν την έναρξη της χειρουργικής διαδικασίας. Διεγχειρητικά, καταγράφονταν αυστηρά κάθε 5 λεπτά όλες οι φυσιολογικές παράμετροι των ζώων [κορεσμός της αιμοσφαιρίνης ( $S_{PO_2}$ ), καρδιακή συχνότητα (HR), αναπνευστική συχνότητα (RR), συστολική πίεση (SBP), μέση πίεση (MBP), διαστολική πίεση (DBP), BIS, μερική πίεση του τελοεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα ( $PECO_2$ ), η συγκέντρωση εισπνεόμενου ισοφλουρανίου ( $FI_{ISO}$ ), η συγκέντρωση εκπνεόμενου ισοφλουρανίου ( $ET_{ISO}$ ), και θερμοκρασία] μέχρι τη λήξη της αναισθησίας, αλλά και οι μεταβολές τους σε οποιοδήποτε άλλο χρονικό σημείο. Δείκτες ανεπαρκούς βάθους αναισθησίας και ανεπαρκούς αναλγησίας αποτελούσαν το BIS και οι αποκρίσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος (HR, BP, RR), αντίστοιχα. Με τη λήξη της αναισθησίας καταγράφονταν η τελική τελοεκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου και η συνολική δόση φαιτανύλης που χρησιμοποιήθηκε ως σωστική αναλγησία (rescue analgesia). Κατά τη διεγχειρητική περίοδο λαμβάνονταν τρία δείγματα αίματος για τη μέτρηση της ουσίας P και αποτελούσαν τα δείγματα  $T_1$  (περίπου 5-10 λεπτά μετά το επώδυνο ερέθισμα),  $T_2$  (στη μέση της διαδικασίας) και  $T_3$  (μετά τη λήξη της επέμβασης και ακριβώς πριν την αποδιασωλήνωση της τραχείας). Με την ολοκλήρωση της διαδικασίας που περιελάμβανε το επώδυνο ερέθισμα, η μουσική σταματούσε, τα ακουστικά αφαιρούνταν, το BIS αποσυνδεόταν και το ζώο μεταφερόταν στο χώρο της ανάνηψης. Εκεί, το ίδιο ηχητικό ερέθισμα, στην ίδια ένταση παρεχόταν από τα ηχεία για χρονικό διάστημα 60 λεπτών, όπως και στην αρχή. Κατά την ανάνηψη γινόταν εκτίμηση της ποιότητας της ανάνηψης και της διάρκειας της ανάνηψης με τη χρήση κλιμάκων ηρέμησης και μετεγχειρητικού πόνου. Κατά τη διάρκεια της εκτίμησης της ποιότητας της ανάνηψης (60 λεπτά), δεν προβλεπόταν η χορήγηση κάποιου αναλγητικού, εκτός και αν αυτό το υποδείκνυαν οι αντίστοιχες κλίμακες. Μετά το πέρας της περιόδου μελέτης η μουσική απομακρυνόταν, πραγματοποιούνταν η λήψη του τελευταίου δείγματος αίματος για την εκτίμηση της συγκέντρωσης της ουσίας P ( $T_4$ ) και ακολούθως χορηγούνταν

καρπροφαίνη (Rimadyl) ενδοφλέβια (iv) σε δόση 4 mg/kg και μορφίνη 0,1 mg/kg ενδομυϊκά (im), εκτός και αν η μορφίνη είχε χρειαστεί να χορηγηθεί νωρίτερα στα πλαίσια σωστικής αναλγησίας. Το μετέπειτα αναλγητικό πλάνο θα αναλυθεί παρακάτω. Η μετεγχειρητική φροντίδα των πειραματοζώων μετά το πέρας του πειραματισμού, η οποία δεν αποτελούσε αντικείμενο της παρούσας μελέτης, γινόταν σύμφωνα με τις συνήθειες πρακτικές που ακολουθούνται από την κλινική χρησιμοποιώντας και αξιολογώντας τις αντίστοιχες κλίμακες εκτίμησης πόνου.

Λόγω της περιορισμένης βιβλιογραφίας που υπήρχε σε αντικείμενα όπως η χρήση μουσικής στην περιεγχειρητική περίοδο του σκύλου, η ακριβής χρονικά δραστηριότητα και διακύμανση της ουσίας P στον σκύλο, αλλά και λόγω της ανεπαρκούς εξοικίωσης του υποψήφιου διδάκτορα με εξοπλισμό όπως το BIS, πριν την έναρξη των πειραματισμών πραγματοποιήθηκαν πιλοτικοί πειραματισμοί για την τυποποίηση της διαδικασίας σε σκύλους πειραματοζώα οι οποίοι δεν θα συμπεριλαμβάνονταν στο πειραματικό πρωτόκολλο. Σύντομα διαπιστώθηκαν δύο προβλήματα του πειραματικού σχεδιασμού, τα οποία αντιμετωπίστηκαν. Πρώτον, η τοποθέτηση του αισθητήρα του BIS ήταν δύσκολη και πολλές φορές αδύνατη στα πειραματοζώα πριν την εγκατάσταση της αναισθησίας, λόγω της μη επαρκούς ηρέμησης η οποία καθιστούσε αδύνατη την πλήρη ακινητοποίηση του ζώου για ικανό χρονικό διάστημα χωρίς την πρόκληση στρες. Η πρόκληση στρες, αλλά και η πιθανή επιμήκυνση της διάρκειας του πειράματος ήταν μη αποδεκτά στοιχεία για την ομαλή ροή του πειραματισμού κι έτσι εγκαταλείφθηκε αυτή η αρχική ιδέα. Δεύτερον, εγκαταλείφθηκε επίσης η ιδέα της λήψης 5 δειγμάτων αίματος για την ποσοτικοποίηση της ουσίας P. Σε αναλύσεις που έγιναν σε δείγματα αίματος των σκύλων στα πλαίσια του προπειράματος, αποκαλύφθηκε ότι δεν είχε νόημα η λήψη των T<sub>2</sub> και T<sub>4</sub> δειγμάτων. Το μεν δείγμα T<sub>2</sub>, σε όλες τις μετρήσεις εμφάνισε ελάχιστη διακύμανση σε σχέση με το T<sub>1</sub> και το T<sub>3</sub>, ίσως λόγω των πολύ μικρών μεσοδιαστημάτων μεταξύ των συγκεκριμένων δειγματοληψιών αλλά και λόγω της μικρής διάρκειας της χειρουργικής διαδικασίας. Το δε δείγμα T<sub>4</sub> εμφάνισε αρκετά ασταθείς και ανώμαλες τιμές, οι οποίες στην πλειονότητά τους ήταν χαμηλότερες ακόμα και από τις αρχικές τιμές (T<sub>0</sub>).

Έτσι, οι τροποποιήσεις του πειραματικού πρωτοκόλλου ήταν αφενός η απόφαση για προσαρμογή του BIS αμέσως μετά τη διασωλήνωση της τραχείας των πειραματοζώων και αφετέρου η λήψη συνολικά 3 δειγμάτων αίματος για την ποσοτικοποίηση της ουσίας P (θα αναλυθεί παρακάτω).

Σκόπιμο κρίνεται να αναφερθεί ότι όλοι οι χειρισμοί που περιγράφονται ως εδώ, αλλά και στη συνέχεια ήταν ίδιοι για όλους τους πειραματισμούς. Τέλος, η χορήγηση των αναισθητικών φαρμάκων, η εκτίμηση των επιπέδων ηρέμησης και πόνου, η εγκατάσταση της αναισθησίας και η διασωλήνωση, πραγματοποιούνταν πάντα από τον ίδιο αναισθησιολόγο.

### **1.3 Προετοιμασία πειράματος**

Εικοσιτέσσερις ώρες πριν τη διενέργειά του πειράματος πραγματοποιούνταν κούρεμα των δύο προσθίων άκρων των οποίων οι κεφαλικές φλέβες επρόκειτο να καθετηριαστούν την ημέρα του πειράματος. Η παραμονή των ζώων, η προετοιμασία, η διενέργεια των πειραματισμών αλλά και η ανάνηψή τους πραγματοποιήθηκαν εκτός των ωρών λειτουργίας της κλινικής, σε χώρους της κλινικής όπου επικρατούσε ησυχία και υπό φυσιολογικές τιμές θερμοκρασίας (19-21°C). Τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των πειραματισμών ήταν τουλάχιστον τρεις μήνες, διάστημα το οποίο επέτρεπε την πλήρη ίαση των προκληθέντων χειρουργικών τραυμάτων, washout από την προηγούμενη αναισθησία και επιστροφή των τιμών της ουσίας P στα αρχικά επίπεδα, αυτά ενός υγιούς οργανισμού (Morgaz et al. 2013, March and Muir 2003, Donkin et al. 2009, Quarino and Shaler 2006). Σε όλα τα πειραματοζώα τηρούνταν νηστεία 8 ωρών πριν τη χορήγηση της προαναισθητικής αγωγής ενώ το νερό απομακρυνόταν 2 ώρες πριν.

### **1.4 Διαδικασίες πειράματος**

#### **1.4.1 Αναισθητικό πρωτόκολλο**

Κατά την έναρξη του πειράματος το κάθε ζώο ζυγιζόταν, πραγματοποιούνταν σύντομη κλινική εξέταση για τον προσδιορισμό των αρχικών τιμών της καρδιακής συχνότητας (HR), της αναπνευστικής συχνότητας (RR) και της θερμοκρασίας και

αμέσως μετά γινόταν καθετηριασμός της κεφαλικής φλέβας για λήψη του 1ου δείγματος αίματος. Ακολούθως, ξεκινούσε η αναπαραγωγή του μουσικού ερεθίσματος (όπως αναλύθηκε παραπάνω) για 1 ώρα. Στα 30 λεπτά από την έναρξη της μουσικής χορηγούνταν 0,03 mg/kg ακετυλοπρομαζίνης (Acepromazine, Alfasan, Netherlands) και 0,1 mg/kg βουτορφανόλης (Dolorex, MSD, Netherlands) ενδομυϊκά (caudal eraxial muscles) στην ίδια σύριγγα ως προνάρκωση. Τριάντα λεπτά αργότερα, γινόταν εκτίμηση του βαθμού και της ποιότητας της ηρέμησης και καθετηριασμός της κεφαλικής φλέβας του ετερόπλευρου άκρου, η οποία θα χρησιμοποιούνταν για την έγχυση αναισθητικών ουσιών και για την ενυδάτωση των ζώων. Την τοποθέτηση λοιπόν του φλεβοκαθετήρα, ακολουθούσε η έναρξη ενυδάτωσης του ζώου με ισότονο κρυσταλλοειδές διάλυμα (Lactated Ringer's solution) με ρυθμό 10 ml/kg/h και η εγκατάσταση της αναισθησίας με προποφόλη. Οξυγόνο 100% με 4 L/ min παρέχόταν για 3–5 λεπτά πριν και κατά τη διάρκεια της περιόδου εγκατάστασης, μέχρι να επιτευχθεί η διασωλήνωση της τραχείας. Αν η χορήγηση οξυγόνου πριν την εγκατάσταση προκαλούσε στρες στο ζώο, το οξυγόνο χορηγούνταν μόνο κατά τη διάρκεια της εγκατάστασης και όχι νωρίτερα. Η προποφόλη (Propofol, FreseniusKabi, Αθήνα) χορηγούνταν σε δόσεις του 0,5 mg/kg ενδοφλεβίως με αργό ρυθμό και μεσοδιαστήματα μεταξύ των χορηγήσεων 30 δευτερολέπτων. Τα κριτήρια που τηρήθηκαν ως δείκτες για τη διασωλήνωση ήταν: η απώλεια του τόνου της κάτω γνάθου, η απουσία αντίστασης κατά την έλξη της γλώσσας, η απουσία αντανακλαστικών κατάποσης και βήχα (Gurney et al. 2009). Αν δεν πληρούνταν τα παραπάνω κριτήρια, συνεχιζόταν η χορήγηση δόσεων προποφόλης 0,5 mg/kg, έως ότου καταστεί δυνατή η διασωλήνωση της τραχείας. Γινόταν χρήση λαρυγγοσκοπίου για την άμεση παρατήρηση του λάρυγγα, με το σκύλο σε στερνική κατάκλιση, ενώ η διασωλήνωση πραγματοποιούνταν με κατάλληλης διαμέτρου τραχειοσωλήνα με αεροθάλαμο. Ακολουθούσε καταγραφή του συνολικού όγκου προποφόλης που απαιτήθηκε, ανάλογα με το ηχητικό ερέθισμα έκθεσης. Ο τραχειοσωλήνας συνδεόταν με το κατάλληλο αναισθητικό κύκλωμα παροχής οξυγόνου και ισοφλουρανίου. Για <7 κιλά χρησιμοποιήθηκε κύκλωμα μη επανεισπνοής και για >7 κιλά χρησιμοποιήθηκε ημίκλειστο κυκλικό κύκλωμα επανεισπνοής. Η διατήρηση της αναισθησίας γινόταν με ισοφλουράνιο (Isoflo, Abbott, UK) σε 100% οξυγόνο, ενώ η ροή χορήγησης ήταν ανάλογη του

αναισθητικού κυκλώματος που χρησιμοποιήθηκε. Μετά τη σύνδεση του ζώου στο αναισθητικό κύκλωμα χορηγούνταν κεφουροξίμη (Zinacef, GlaxoSmithKline, Ελλάδα) 20 mg/kg ενδοφλεβίως και πραγματοποιούνταν κατάλληλο κούρεμα της κεφαλής για την προσαρμογή του αισθητήρα του BIS. Ακολούθως, τοποθετούνταν ακουστικά στα αυτιά του ζώου, ξεκινούσε να παρέχεται το αντίστοιχο ηχητικό ερέθισμα, γινόταν η προσαρμογή του αισθητήρα του BIS στο κεφάλι του (όπως θα αναφερθεί παρακάτω) και ξεκινούσε ο έλεγχος των φυσικών παραμέτρων (monitoring) του κάθε ζώου με τη χρήση αναισθητικού μόνιτορ (Datex Ohmeda S/5, Datex-Ohmeda Division, Instrumentarium Corp, Helsinki, Finland). Οι παράμετροι που ελέγχονταν ήταν ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης ( $SpO_2$ ), η καρδιακή συχνότητα (HR) και το ηλεκτροκαρδιογράφημα (απαγωγή II), η έμμεση αρτηριακή πίεση (συστολική, μέση, διαστολική), η αναπνευστική συχνότητα (RR), το τελοεκπνευστικό διοξείδιο ( $PECO_2$ ), ο όγκος αναπνοής (TV), η συγκέντρωση του εισπνεόμενου ισοφλουρανίου (FI Iso), η συγκέντρωση του τελοεκπνευστικού ισοφλουρανίου (FE Iso), η MAC και η θερμοκρασία (T). Ο έλεγχος της θερμοκρασίας πραγματοποιούνταν με θερμόμετρο και η θερμοκρασία διατηρούνταν πάνω από τους  $36,5^{\circ}C$  με τη χρήση στρώματος θερμοφόρας, μέσα στην οποία κυκλοφορούσε ζεστό νερό. Ο έλεγχος της διατήρησης της θερμοκρασίας σε φυσιολογικά επίπεδα αποτελούσε βασική προϋπόθεση για τη διεξαγωγή του πειράματος, καθώς φαίνεται να επηρεάζει τη λειτουργία του BIS (Morimoto et al. 2005a, Morimoto et al. 2005b). Επίσης, δεν χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρική κουβέρτα για τον ίδιο λόγο (Dahaba 2005).

Αρχικά ο εξαερωτήρας ρυθμιζόταν στο 1,2%, ωστόσο δείκτη για το επιθυμητό βάθος πριν την εφαρμογή του επώδυνου ερεθίσματος αποτελούσε η τιμή του BIS. Κρίθηκε ότι αφού σκοπός του πειράματος ήταν να ελεγχθεί η επίδραση της μουσικής στην αναισθησία (άρα και στις συγκεντρώσεις αναισθητικών και που χρησιμοποιήθηκαν), δεν ήταν απαραίτητο να προκληθεί από την αρχή χειρουργικό βάθος αναισθησίας (BIS 40-60). Η τελοεκπνευστική, λοιπόν, συγκέντρωση ισοφλουρανίου που θα σηματοδοτούσε την έναρξη του χειρουργικού ερεθίσματος τροποποιούνταν ανάλογα, προς τα πάνω ή προς τα κάτω, με στόχο τιμές BIS 70-75, οι οποίες αντιστοιχούν σε ήπια καταστολή (light level of anesthesia), όπως έχει προταθεί συγκεκριμένα για το σκύλο και τη γάτα (March and Muir 2003, Bleijenberg

et al. 2011). Η επίτευξη της επιθυμητής αντιστοιχίας τελοεκπνευστικής συγκέντρωσης ισοφλουρανίου και της τιμής του BIS (70-75), και η μη μεταβολή τους για τουλάχιστον 15 λεπτά, σήμαινε πως είναι κατάλληλες οι αναισθητικές πειραματικές συνθήκες για την εφαρμογή του επώδυνου ερεθίσματος. Ακριβώς πριν την άσκηση του επώδυνου ερεθίσματος, καταγράφονταν οι τιμές του BIS, του ET Iso, του PECO<sub>2</sub>, του HR, του RR, της αρτηριακής πίεσης και της θερμοκρασίας. Πραγματοποιούνταν με τη σειρά, η λήψη της 1ης βιοψίας και η 1η τομή του δέρματος με νυστέρι καθώς και η συρραφή του και ακολούθως, με τον ίδιο τρόπο, το 2ο ερέθισμα και το 3ο. Σε οποιαδήποτε φάση κατά τη διάρκεια του πειράματος, η μεταβολή της τιμής του BIS, του HR, του RR και της BP (SBP, MAP), αντιμετωπιζόνταν αυστηρά με τον ίδιο τρόπο. Αν η τιμή του BIS αυξανόταν πάνω από 75 αυξανόταν και η συγκέντρωση ισοφλουρανίου κατά 0,2%, ενώ αν η τιμή του BIS έπεφτε κάτω από 40 μειωνόταν η συγκέντρωση ισοφλουρανίου κατά 0,2%. Τιμή BIS 40 υποδηλώνει αρκετά μεγάλο αναισθητικό βάθος, το οποίο ήταν ασύμβατο με τους στόχους αυτού του πειράματος. Αν παρατηρούνταν αύξηση των HR ή BP (SAP, MAP) ή RR > 20% σε σχέση με τις τιμές που υπήρχαν μέχρι εκείνη τη στιγμή, αυτό θεωρούνταν ενδεικτικό πόνου και χορηγούνταν φαιντανύλη (Fentanyl, Janssen-Cilag, Ελλάδα) 1 µg/kg ενδοφλεβίως. Σε οποιαδήποτε από τις παραπάνω περιπτώσεις, το επώδυνο ερέθισμα σταματούσε και μετά από διάστημα αναμονής και εξισορρόπησης 5-10 λεπτών γινόταν επανεκτίμηση των φυσιολογικών παραμέτρων και τις τιμές του BIS, αντίστοιχα. Αν είχαν επανέλθει στις πρότερες τιμές (σε αυτές που υπήρχαν πριν τη μεταβολή τους λόγω του επώδυνου ερεθίσματος), η διαδικασία συνεχιζόταν. Αν δεν είχαν επανέλθει, χορηγούνταν ξανά φαιντανύλη 1 µg/kg ενδοφλεβίως ή αυξανόταν περαιτέρω η συγκέντρωση του ισοφλουρανίου. Σε περίπτωση που οι φυσιολογικές παράμετροι δεν καταστέλλονταν μετά από δύο χορηγήσεις σωστικής αναλγησίας, χορηγούνταν ξανά φαιντανύλη και αυξανόταν η συγκέντρωση του ισοφλουρανίου κατά 0,2%, ανεξάρτητα από τις τιμές του BIS. Αν και πάλι δεν επανέρχονταν οι τιμές στα αρχικά επίπεδα, ο συγκεκριμένος πειραματισμός τερματιζόταν και θεωρούνταν ως μη γενόμενος, καθώς θα αυξανόταν αρκετά ο χρόνος ολοκλήρωσης της φάσης του επώδυνου ερεθίσματος, άρα και της διεγχειρητικής περιόδου. Διεγχειρητικά λαμβάνονταν υπόψη και άλλες παράμετροι που θα μπορούσαν να υποδηλώσουν εγγήγορη όπως εκούσιες κινήσεις άκρων,

κεφαλής ή κινήσεις της ουράς, αύξηση του τόνου της γνάθου, κινήσεις κατάποσης ή βήχας. Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων αποκρίσεων, επίσης τερματιζόταν ο πειραματισμός και θεωρούνταν ως μη γενόμενος, καθώς η εκ νέου καταστολή ενός ζώου που ξυπνάει απαιτούσε τη χορήγηση ενέσιμων αναισθητικών (προποφόλης) που δεν μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε αυτή τη φάση του πειράματος. Μετά τη σταθεροποίηση των παραμέτρων που μεταβλήθηκαν, και εφόσον οι συνθήκες επέτρεπαν τη συνέχιση του πειράματος, σημειώνονταν όλες οι τιμές και η διαδικασία συνεχιζόταν από το σημείο που είχε σταματήσει. Η ίδια διαδικασία επαναλαμβανόταν σε κάθε μεταβολή των παραπάνω παραμέτρων. Σε περίπτωση εμφάνισης υπότασης, η αρχική αντιμετώπιση γινόταν με ενδοφλέβια άπαξ χορήγηση κρυσταλλοειδών 10 ml/kg μέσα σε τουλάχιστον 15 λεπτά, μέχρι τρεις φορές, του ισότονου κρυσταλλοειδούς που ήδη χρησιμοποιούνταν (Lactated Ringer's). Σε περίπτωση που δεν επανέρχονταν σε φυσιολογικά επίπεδα η συστολική και η μέση πίεση μετά τις αρχικές προσπάθειες, ακολουθούσε η συνεχής στάγδην χορήγηση δοβουταμίνης (Inotrex, Pharmaserve-Lilly, Ελλάδα) 7 µg/kg/min (Mazzaferro and Wagner 2001, Davis et al. 2013). Ως υπόταση ορίζεται η παρουσία συστολικής πίεσης < 80 mm Hg και/ή η παρουσία μέσης πίεσης < 60 mm Hg (Waddell 2000). Επίσης, το PECO<sub>2</sub> διατηρούνταν < 45 mm Hg.

Αμέσως μετά τη συρραφή του δέρματος της τελευταίας τομής, σημειώνονταν οι τελικές τιμές όλων των παραμέτρων και ειδικά οι συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου και οι δόση της φαιτανύλης που απαιτήθηκαν ώστε να ολοκληρωθεί η διαδικασία. Τέλος, τερματιζόταν η παροχή ισοφλουρανίου, το ζώο αποσυνδεόταν από το αναισθητικό κύκλωμα, γινόταν λήψη του τελευταίου δείγματος αίματος, τα ακουστικά του αφαιρούνταν και μεταφερόταν στο χώρο της ανάνηψης.

#### 1.4.2 Επώδυνο (χειρουργικό) ερέθισμα

Όταν επιτυγχάνοταν το κατάλληλο βάθος αναισθησίας, εφαρμοζόταν το προεπιλεγμένο επώδυνο χειρουργικό ερέθισμα. Αυτό περιελάμβανε τη διενέργεια τριών αλλεπάλληλων πανομοιότυπων παρεμβάσεων: 1η, 2η και 3η βιοψία καθώς και διατομή και συρραφή του δέρματος και του υποδόριου ιστού. Οι βιοψίες γινόταν με διατρητή βιοψίας διαμέτρου 6 mm και οι διατομές του δέρματος και του υποδόριου



ιστού με νυστέρι Νο 20, στη δεξιά ή στην αριστερή πλάγια θωρακική επιφάνεια, ανάλογα με την ομάδα πειραματισμού στην οποία ανήκε το κάθε πειραματόζωο. Οι τομές ήταν κάθετες προς τη σπονδυλική στήλη και παράλληλες μεταξύ τους, απείχαν 5 cm η μία από την άλλη και είχαν μήκος 3,5 cm η κάθε μία. Η συρραφή του δέρματος και του υποδόριου ιστού, με ενδοδερμική ραφή με ενταφιασμό των κόμπων, γινόταν με απορροφήσιμο ράμμα polyglucaprone (Monocryl 5-0) και αναστρόφως κόπτουσα βελόνα. Η βιοψία, η διατομή και η συρραφή γινόταν πάντοτε από τον ίδιο χειρουργό.

### 1.4.3 Ανάνηψη

Η ανάνηψη γινόταν σε ήσυχο, χαμηλού φωτισμού και συγκεκριμένης θερμοκρασίας χώρο, υπό την επίδραση του μουσικού ερεθίσματος από ηχεία, ενώ οι σκύλοι σκεπάζονταν με ειδική ηλεκτρική κουβέρτα μέχρι η θερμοκρασία τους να ανέλθει των 38°C. Συνεχιζόταν η ενυδάτωση του ζώου, ενώ η εξαγωγή του τραχειοσωλήνα πραγματοποιούνταν με την επάνοδο του ανατακλαστικού της κατάποσης. Το άμεσο πειραματικό ενδιαφέρον έληγε 1 ώρα μετά την εξαγωγή του τραχειοσωλήνα. Σε αυτό το διάστημα αξιολογούνταν η ύπαρξη πόνου κατά την ανάνηψη με βάση κλίμακες εκτίμησης πόνου. Το πρωτόκολλο χορήγησης σωστικής αναλγησίας θα αναλυθεί παρακάτω. Στο τέλος της διαδικασίας χορηγούνταν σε όλα τα πειραματόζωα (α) καρπροφαίνη (Rimadyl, Zoetis, Αθήνα) ενδοφέβια (iv) σε δόση 4 mg/kg SID για την 1η ημέρα και υποδόρια (sc) για 4 ημέρες και (β) μορφίνη (Morfina cloridato, Molteni, Italy) 0,1 mg/kg ενδομυϊκά (im) κάθε 6 ώρες για 3 ημέρες. Η μετεγχειρητική φροντίδα των πειραματοζώων μετά το πέρας του πειραματισμού, η οποία δεν αποτελούσε αντικείμενο της παρούσας μελέτης, γινόταν σύμφωνα με τις συνήθειες πρακτικές που ακολουθούνται από τη Χειρουργική Κλινική. Οι σκύλοι μπορούσαν να έχουν πρόσβαση σε νερό και τροφή 6 ώρες μετά την ανάνηψή τους, ενώ όλοι έβγαιναν σε εξωτερικό χώρο 3 φορές τη μέρα.

### 1.5 Τοποθέτηση BIS

Το κρανίο του κάθε σκύλου κουρευόταν προσεκτικά, με στόχο την καλή επαφή του αισθητήρα με το δέρμα, και καθαριζόταν επιμελώς με διάλυμα αλκοόλης πριν την τοποθέτηση του αισθητήρα BIS των τεσσάρων σημείων. Ο αισθητήρας, ο οποίος ήταν μίας χρήσης και όμοιος με αυτόν που χρησιμοποιείται στον άνθρωπο,

τοποθετούνταν στη μετωπιαία περιοχή κάθε σκύλου σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή και ακολούθως συνδεόταν με το μόνιτορ του BIS (Bispectral monitor A-2000 XP; Aspect Medical Systems Inc, USA).

#### *Τεχνικά χαρακτηριστικά*

Η σύνθετη αντίσταση (impedance) του ηλεκτροδίου ελεγχόταν αυτόματα από το μόνιτορ και η σύνδεση δέρματος - αισθητήρα απορριπτόταν αν ήταν  $> 7,5 \text{ k}\Omega$ . Όποτε χρειαζόταν, η επαφή διατηρούνταν σε αποδεκτά επίπεδα προσαρμόζοντας και βελτιώνοντας την επαφή του αυτοκόλλητου αισθητήρα. Ο εντοπισμός τεχνικών σφαλμάτων (artifacts) πραγματοποιούνταν από υψηλών και χαμηλών συχνοτήτων φίλτρα τα οποία ήταν ρυθμισμένα από πριν στα 70 και 2 Hz, αντίστοιχα. Άλλες ενδείξεις του μόνιτορ που αξιολογούνταν, πέρα από την τελική τιμή του BIS, ήταν η ένδειξη της ποιότητας του σήματος (Signal Quality Index-SQI), ο δείκτης καταστολής (Suppression Ratio-SR) και η ηλεκτρομυϊκή δραστηριότητα (EMG). Η ένδειξη SQI αποτελεί ένα νούμερο το οποίο, υπολογίζοντας την ηλεκτρική εμπέδηση και τα τεχνικά σφάλματα που παρεμβάλλονται στο σήμα του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, αποτελεί ποιοτικό οδηγό για την αξιολόγηση ή μη της τιμής του BIS. Τα σφάλματα αναγνωρίζονται αυτόματα από αυτή την έκδοση (XP) του μόνιτορ. Κατά τη διάρκεια της χρήσης του μόνιτορ, γινόταν εκτίμηση της ένδειξης αυτής και αν η τιμή SQI ήταν  $< 70$  τότε οι τιμές του BIS απορρίπτονταν, καθώς υποδήλωνε χαμηλής ποιότητας σήμα (το 100 αποτελούσε την ιδανική τιμή).

Η πλήρης εγκεφαλική καταστολή (burst suppression) ανιχνευόταν ως μία ισοηλεκτρική απεικόνιση του ΗΕΓ για τουλάχιστον ένα δευτερόλεπτο και η απόδοσή της από το μόνιτορ γινόταν με αύξηση του δείκτη καταστολής  $\text{SR} > 1$ . Όλες οι τιμές του BIS καταγράφονταν μόνο όταν υπήρχε  $\text{SR} = 0$ . Τέλος, το μόνιτορ έχει ειδική οπτική ένδειξη της ηλεκτρομυϊκής δραστηριότητας (EMG). Αυτό είναι χρήσιμο καθώς η ηλεκτρική δραστηριότητα των μυών του μετώπου, όταν δεν χρησιμοποιούνται μυοχαλαρωτικοί παράγοντες, μπορεί να "επιμολύνει" το BIS. Η έκδοση του μόνιτορ που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη (BIS XP), αποτελεί βελτιωμένη φόρμουλα απόρριψης παρασίτων από το ηλεκτρομυογράφημα ή τη διαθερμία, σύμφωνα με τον κατασκευαστή, αλλά και σύμφωνα με ανεξάρτητες

επιστημονικές μελέτες (Vuyk et al. 2004). Όλες οι παραπάνω τιμές μετρούνταν συνεχόμενα από το μόνιτορ για όλη τη διεγχειρητική περίοδο.

### 1.5.1 Τοποθέτηση αισθητήρα

Ο αισθητήρας (Pediatric Four BIS Sensor, Aspect Medical Systems, MA, USA) προσαρμοζόταν στο κεφάλι των σκύλων σε μετωπιαία-κροταφική (frontal-temporal) θέση. Το 1ο ηλεκτρόδιο τοποθετήθηκε στο μέσο οβελιαίο επίπεδο, στο κάτω τρίτο της νοητής γραμμής που ενώνει τη ζυγωματική απόφυση του μετωπιαίου οστού με την πιο οπίσθια περιοχή της μετωπιαίας ακρολοφίας. Τα ηλεκτρόδια 2 και 4 τοποθετήθηκαν με μικρή γωνία (15-30 μοιρών) σε σχέση με το εγκάρσιο επίπεδο. Έτσι, το ηλεκτρόδιο 2 βρισκόταν ραχιαία του βλεφάρου, ενώ το ηλεκτρόδιο 4 τοποθετήθηκε οπισθίως του έξω κανθού του αριστερού οφθαλμού. Το ηλεκτρόδιο 3 τοποθετήθηκε στην κροταφική περιοχή, κεφαλικά της βάσης του αριστερού ωτικού πεφυγίου. Αυτός ο τρόπος τοποθέτησης του αισθητήρα αποτελεί τροποποίηση αυτού που έχει προτείνει ο κατασκευαστής για τον άνθρωπο, με σκοπό την προσαρμογή του στο σκύλο, όπως έχει προταθεί (Campagnol et al. 2007, deMattos et al. 2011).

Όσον αφορά τις τιμές του BIS, καταγραφόταν το συνολικό εύρος τους σε όλη τη διεγχειρητική διαδικασία, αλλά και η χαμηλότερη τιμή που εμφανιζόταν από το μηχάνημα κατά τη διάρκειά της. Καταγράφονταν διεγχειρητικά κάθε 1 λεπτό και ειδικά όταν οι τιμές ξεπερνούσαν το 75, το οποίο αποτελούσε το ανώτατο επιτρεπτό όριο του πειράματος, ή μειώνονταν κάτω από το 40 (κατώτατο όριο).

## 1.6 Εκτίμηση ηρέμησης και πόνου

### 1.6.1 Εκτίμηση ηρέμησης

Η εκτίμηση της ηρέμησης γινόταν με τη χρήση ενός σύνθετου απλού περιγραφικού υποκειμενικού συστήματος σκοραρίσματος. Αυτή η κλίμακα προτάθηκε από τον Gurney, δίνοντας συνολική βαθμολογία από 0 έως 15 (0 = πλήρης εγρήγορση, 15 = βαθιά ηρέμηση) (Gurney et al. 2009). Ως όριο επαρκούς ηρέμησης χρησιμοποιήθηκε βαθμολογία  $\geq 9/15$ , όπως προτάθηκε από τον Rasplewicz

(Rasplewicz et al. 2013). Η πρώτη απόπειρα εκτίμησης του βαθμού ηρέμησης πραγματοποιούνταν ακριβώς πριν την έναρξη του πειράματος, ενώ οι σκύλοι ήταν σε εγρήγορση, και η δεύτερη γινόταν 30 λεπτά μετά τη διενέργεια της προαναισθητικής αγωγής και πριν την εγκατάσταση της αναισθησίας. Σε αυτό το διάστημα οι σκύλοι παρέμεναν στο κλουβί τους, απερίσπαστοι, και η εκτίμηση του επιπέδου της ηρέμησης γινόταν πριν μετακινηθούν. Η διαφορά της βαθμολογίας μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης εκτίμησης καταγραφόταν. Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, τα ζώα ήταν εξοικωμένα με τους χώρους της κλινικής, με την παραμονή τους σε κλουβιά, αλλά και με την παρουσία του παρατηρητή που αξιολογούσε το βαθμό ηρέμησης. Η εκτίμηση του βαθμού ηρέμησης γινόταν πάντα από το ίδιο άτομο, το οποίο ήταν εξοικωμένο με τη χρήση της αντίστοιχης κλίμακας. Αρχικά πραγματοποιούνταν με οπτική παρατήρηση εκτός του κλουβιού, ενώ ακολούθως ανοιγόταν η πόρτα του κλουβιού για την εκτίμηση της αλληλεπίδρασης με τον σκύλο και της συγκράτησής του.

### 1.6.2 Εκτίμηση πόνου

Για την εκτίμηση του πόνου, στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκαν οι εξής πολυπαραγοντικές κλίμακες εκτίμησης του πόνου: (1) η σύντομη έκδοση της κλίμακας εκτίμησης του πόνου του Πανεπιστημίου της Γλασκώβης (GCMPS-SF) και (2) η 4A-VET. Στην αρχή του πειράματος, πριν την ηρέμηση, γινόταν σύντομη κλινική εξέταση για τον προσδιορισμό των αρχικών τιμών της καρδιακής συχνότητας (HR), της αναπνευστικής συχνότητας (RR) και της θερμοκρασίας. Όσον αφορά την κλίμακα της Γλασκώβης (GCMPS-SF), η υψηλότερη βαθμολογία πόνου για τις 6 κατηγορίες είναι 24 ή 20, αν η κινητικότητα του ασθενούς είναι αδύνατη. Αναλγητική παρέμβαση προκύπτει για βαθμολογίες  $\geq 6/24$  ή  $5/20$  αντίστοιχα. Όσον αφορά την κλίμακα 4A-VET, η βαθμονόμηση του πόνου έχει εύρος από 0 έως 18 και όσο μεγαλύτερη η βαθμολογία, τόσο μεγαλύτερη είναι η ένταση του πόνου (1-5: ήπιος πόνος, 6-10: μέτριος πόνος, 11-18: έντονος πόνος). Βαθμολογία  $>6$  υποδήλωνε την ανάγκη αναλγητικής παρέμβασης. Η εκτίμηση του πόνου γινόταν με τη χρήση των παραπάνω κλιμάκων αμέσως μετά την εξαγωγή του τραχειοσωλήνα (κινήσεις κατάποσης) και μία ώρα από την εξαγωγή του τραχειοσωλήνα, χρονικό σημείο το

οποίο συνέπιπτε με την παύση της μουσικής και τη λήξη του πειράματος. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η εκτίμηση του πόνου των ζώων συνεχιζόταν με τη χρήση των κλιμάκων για τουλάχιστον 24 ώρες, χωρίς αυτό όμως να αποτελεί αντικείμενο της παρούσας μελέτης. Ως οριακές τιμές που υποδήλωναν την ανάγκη αναλγητικής παρέμβασης, χρησιμοποιήθηκαν οι παραπάνω τιμές. Αν, δηλαδή, στις προκαθορισμένες περιόδους εκτίμησης πόνου οι τιμές των GCMPS-SF και 4A-VET παρουσιάζονταν μεγαλύτερες ή ίσες με 6, χορηγούνταν επιπλέον (rescue) αναλγησία. Ακόμη και σε μία μόνο από τις κλίμακες να παρουσιαζόταν τιμή πάνω από τα επιτρεπτά όρια, χορηγούνταν επιπλέον αναλγησία. Η χρήση σωστικής αναλγησίας καταγραφόταν, και περιελάμβανε τη χορήγηση 2 µg/kg φαιντανύλης ενδοφλεβίως και 0,1 mg/kg μορφίνης ενδομυϊκά. Κάθε ζώο στο οποίο χορηγούνταν επιπλέον αναλγησία ελεγχόταν ξανά 30 λεπτά μετά, με τις ίδιες κλίμακες, είτε ήταν εντός των χρονικών ορίων του πειράματος, είτε όχι. Σκύλοι οι οποίοι εμφάνιζαν φωνητικές εκδηλώσεις μετά την εξαγωγή του τραχειοσωλήνα προσεγγίζονταν αρχικά με χάιδεμα και καθησυχαστική ομιλία, ενώ τους δινόταν χρόνος να ηρεμήσουν. Αυτή η προσέγγιση έδινε τη δυνατότητα να ελεγχθεί αν η μετεγχειρητική διέγερση οφειλόταν σε δυσφορία από υπολειμματική δράση της βουτορφανόλης ή του εισπνευστικού αναισθητικού ή οφειλόταν πραγματικά στην παρουσία μετεγχειρητικού πόνου. Σε σκύλους οι οποίοι δεν παρουσίαζαν βελτίωση αυτής της συμπεριφοράς χορηγούνταν αναλγησία (rescue), είτε αυτό το υποδήλωνε η χρήση των κλιμάκων, είτε όχι. Η χορήγηση επιπλέον αναλγησίας καταγραφόταν πάντα και σε αυτή την περίπτωση.

Τέλος, σε μια προσπάθεια περισσότερο αντικειμενικής αξιολόγησης του πόνου κατά τη διεγχειρητική περίοδο, πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις της συγκέντρωσης της Ουσίας P (Substance-P) στον ορό του αίματος των σκύλων με σκοπό την παρατήρηση της διακύμανσής της σε σχέση με τις κλινικές εκδηλώσεις του πόνου.

### 1.7 Αιμοληψίες

Οι αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν με βελόνες μιας χρήσης, σε σωλήνες τύπου Monovette με τη λήψη 3 ml ολικού αίματος. Η 1η αιμοληψία πραγματοποιήθηκε από το φλεβοκαθετήρα, ακριβώς τη στιγμή που αυτός τοποθετήθηκε στην κεφαλική

φλέβα. Η 2η και η 3η αιμοληψία πραγματοποιήθηκαν επίσης, από τον ίδιο φλεβοκαθετήρα σε καθορισμένους χρόνους. Εάν στο δείγμα παρατηρούνταν αιμόλυση, παρουσιάζονταν δυσκολίες κατά την αιμοληψία από το φλεβοκαθετήρα ή το μέγεθος του ζώου ήταν τέτοιο που δεν επέτρεπε την εύκολη λήψη αίματος από την κεφαλική φλέβα (σε κάποια μικρού σωματικού βάρους ζώα στο κλινικό μέρος), η λήψη δείγματος αίματος γινόταν από τη σφαγίτιδα φλέβα. Εντός 5 λεπτών από την αιμοληψία, σε κάθε φιαλίδιο προστέθηκε απροτινίνη, η οποία, δρώντας ως αναστολέας πρωτεασών, αποτρέπει την αποδόμηση της ουσίας P του δείγματος μέχρι την επεξεργασία του. Συγκεκριμένα, προστέθηκαν 0,014 TIU/ml αίματος, δηλαδή συνολικά 0,042 TIU/via. Τα δείγματα, προκειμένου να πήξουν, πριν τη φυγοκέντρηση παρέμειναν σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκαν στις 3500 rpm (1000 χ g) για 15 λεπτά για το διαχωρισμό του ορού του αίματος. Μετά τη φυγοκέντρηση, 1 ml ορού αναρροφήθηκε με πιπέτα, μεταγγίστηκε σε ειδικά κρυοφιαλίδια (Eppendorf, Eppendorf AG, Hamburg, Germany) και, ακολούθως, αποθηκεύτηκε στους -20 ή στους -80 °C, μέχρι την ανάλυσή του.

Η 1η αιμοληψία (T<sub>0</sub>) φλεβικού αίματος γινόταν ακριβώς πριν την έναρξη του πειραματισμού, δηλαδή πριν την έκθεση σε μουσική και τη χορήγηση της προαναισθητικής αγωγής, η 2η (T<sub>1</sub>) γινόταν περίπου 5-10 λεπτά μετά το επώδυνο ερέθισμα (1ο punch, 1η τομή και συρραφή της) και, αν ήταν εφικτό, πριν τη χορήγηση φαιντανύλης ως σωστική αναλγησία, ενώ η 3η (T<sub>2</sub>) γινόταν μετά τη λήξη της επέμβασης και τον τερματισμό της χορήγησης εισπνευστικού και πριν την εξαγωγή του τραχειοσωλήνα (περίπου 60 λεπτά από το αρχικό επώδυνο ερέθισμα).

### 1.8 Ποσοτικοποίηση της ουσίας P

Η ουσία P ποσοτικοποιήθηκε από δείγματα ορού αίματος σκύλων οι οποίοι εκτέθηκαν σε συγκεκριμένο επώδυνο ερέθισμα (πειραματικό μέρος) και σε χειρουργική επέμβαση ωοθηκυστερεκτομής (κλινικό μέρος).

Τα επίπεδα SP ποσοτικοποιήθηκαν μέσω ανταγωνιστικής ανοσοενζυμικής δοκιμασίας ELISA σε πλακίδια μικροτιτλοδότησης 96 θέσεων, που διατίθενται στο εμπόριο, ακολουθώντας τις οδηγίες του κατασκευαστή (Parameter™ Substance P

Assay KGE007 R&D Systems, Minneapolis, USA). Η ανοσοενζυμική μέθοδος που εφαρμόστηκε βασίζεται στην ανταγωνιστική δέσμευση αντισώματος, κατά την οποία η ουσία P του δείγματος συναγωνίζεται με συγκεκριμένη ποσότητα ουσίας P συνδεδεμένης με περοξειδάση για σύνδεση πάνω σε ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού. Κατά την επώαση, τα μονοκλωνικά αντισώματα συνδέονται με αντι-μυϊκά αντισώματα αίγας τα οποία είναι ήδη καθηλωμένα στην πλάκα. Η έκπλυση, για την απομάκρυνση των ουσιών που δεν δεσμεύτηκαν από το αντίσωμα, ακολουθείται από προσθήκη διαλύματος υποστρώματος στα κελιά, για τον προσδιορισμό της δραστηριότητας των συνδεδεμένων ενζύμων. Ακολουθεί η ανάπτυξη χρώματος, η οποία όμως τερματίζεται (με την προσθήκη διαλύματος τερματισμού) και η οπτική απορρόφηση μετράται στα 450 nm. Η ένταση του χρώματος μετά την επώαση είναι αντιστρόφως ανάλογη της συγκέντρωσης της ουσίας P στο δείγμα. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σε pg/ml. Τα όρια της δοκιμής, σύμφωνα με τον κατασκευαστή, είναι 39 - 2500 pg/ml, ενώ η ευαισθησία 43,8 pg/ml. Τα δείγματα των συγκρινόμενων ομάδων σκύλων ελέγχθηκαν σε δύο φάσεις. Ωστόσο, για να εξασφαλιστεί η εγκυρότητα της μεθόδου, στην ίδια διαδικασία των δύο φάσεων μετρήθηκαν δείγματα αίματος από όλες τις ομάδες (μάρτυρες και μη), μαζί με τις συγκεντρώσεις ελέγχου. Ο άνθρωπος που εκτέλεσε τη συγκεκριμένη δοκιμή ήταν τυφλός (blinded) όσον αφορά τις πειραματικές ομάδες.

## 2. ΚΛΙΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στο κλινικό μέρος της παρούσας μελέτης συμμετείχαν 24 ενήλικοι, θηλυκοί, υγιείς σκύλοι οι οποίοι προσκομίστηκαν στη Χειρουργική Κλινική του Τμήματος Κτηνιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για ωοθηκυστερεκτομή. Οι 24 σκύλοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες των 12. Η πρώτη ομάδα, ήταν η ομάδα μουσικής Mozart Music (MM), στην οποία οι 12 σκύλοι εκτέθηκαν σε μουσική του Μότσαρτ (Sonata for two pianos in D-major, K.448, andante, η δεύτερη κίνηση της σονάτας για δύο πιάνα σε Ρε ματζόρε, K.448) προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και στη φάση της ανάνηψης. Η δεύτερη ομάδα, ήταν η ομάδα μη μουσικής No Music (NM), στην οποία οι υπόλοιποι 12 σκύλοι δεν εκτέθηκαν σε κάποιο μουσικό ερέθισμα στην περιεγχειρητική περίοδο. Την ημέρα της επέμβασης, εφόσον πληρούνταν οι

απαραίτητες προϋποθέσεις, γινόταν τυχαία τοποθέτηση του ζώου σε μία από τις ομάδες. Τα κριτήρια που καθόριζαν τη συμμετοχή των σκύλων στο πειραματικό πρωτόκολλο ήταν ίδια με αυτά των πειραματοζώων τα οποία συμμετείχαν στο πειραματικό μέρος. Επιπλέον, πρέπει να αναφερθεί ότι κάποιες πληροφορίες που θα υποδείκνυαν τη συμμετοχή ή μη των σκύλων στο πειραματικό πρωτόκολλο, αντλούνταν κατά τη λήψη του ιστορικού από τον ιδιοκτήτη. Δηλαδή, όλοι οι σκύλοι που επιλέχθηκαν, δεν έπρεπε να είναι συνηθισμένοι στην ακρόαση μουσικής στην καθημερινότητά τους και επίσης δεν έπρεπε να εμφανίζουν ενδείξεις απώλειας της ακοής. Σκύλοι οι οποίοι προσκομίζονταν χωρίς βιβλιάριο υγείας, δεν ακολουθούσαν αυστηρά το εμβολιακό πρόγραμμα ή το αντιπαρασιτικό πρόγραμμα, υπήρχε η υποψία ότι εγκυμονούσαν (μέσω του ιστορικού), βρίσκονταν σε φάση πρόοιστρου ή οίστρου, ή τους είχε χορηγηθεί οποιαδήποτε ηρεμιστική αγωγή για να διευκολυνθεί η μεταφορά τους στην κλινική, εξαιρούνταν από το πειραματικό πρωτόκολλο. Επίσης, όλα τα ζώα που συμμετείχαν στο πείραμα ήταν απαλλαγμένα από επώδυνες καταστάσεις και ήταν σε πλήρη εγρήγορση κατά την προσκόμιση. Η προαναισθητική νηστεία ήταν ίδια με αυτή που ακολουθήθηκε στο πειραματικό μέρος. Οι οδηγίες για την τήρησή της δίνονταν στους ιδιοκτήτες τηλεφωνικά. Τέλος, δεν έγινε χρήση του BIS στο κλινικό μέρος, λόγω της απροθυμίας του συνόλου των ιδιοκτητών να κουρευτούν τα κεφάλια των σκύλων τους. Σε όλες τις περιπτώσεις, οι ιδιοκτήτες των σκύλων έδωσαν τη συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή του ζώου τους στον πειραματισμό.

Οι σκύλοι που προσκομίζονταν για ΩΥΕ ζυγίζονταν αμέσως, ενώ ακολούθως, γινόταν λήψη του ιστορικού, πλήρης κλινική εξέταση και κούρεμα των προσθίων άκρων, ώστε να τοποθετηθούν φλεβοκαθετήρες στις κεφαλικές φλέβες αργότερα. Αμέσως μετά, παρέμεναν απερίσπαστοι για 1 ώρα ώστε να εξοικιωθούν με το χώρο της προετοιμασίας και της ανάνηψης με συχνή παρουσία του υποψήφιου διδάκτορα. Μετά την πάροδο της 1 ώρας, ξεκινούσε ο πειραματισμός. Αρχικά γινόταν καθετηριασμός της κεφαλικής φλέβας από όπου πραγματοποιούνταν η λήψη αίματος που αποτελούσε το πρώτο δείγμα για τη μέτρηση της ουσίας P (T<sub>0</sub>) αλλά και για τη διενέργεια των αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων. Ζώα νευρικά, τα οποία αντιδρούσαν υπερβολικά κατά την κλινική εξέταση, κατά το κούρεμα των προσθίων άκρων, κατά τον καθετηριασμό της φλέβας ή κατά την αιμοληψία εξαιρούνταν από



το πειραματικό πρωτόκολλο, καθώς βασική προϋπόθεση αποτελούσε η μη πρόκληση στρες. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η διαδικασία της ΩΥΕ συνεχιζόταν με βάση τις συνηθισμένες πρακτικές που ακολουθεί η Κλινική. Στα πλαίσια του πειραματικού πρωτοκόλλου η ωθηκυστερεκτομή διενεργούνταν πάντα από τον ίδιο χειρουργό και πάντα με την ίδια τεχνική (μετά από λαπαροτομή μέσω της λευκής γραμμής) και η διάρκειά της δεν ξεπερνούσε τα 90 λεπτά. Όλοι οι χειρισμοί που περιγράφονται παρακάτω και αφορούν την πειραματική διαδικασία ήταν τυποποιημένοι, κατά το δυνατόν, και όμοιοι για όλους τους πειραματισμούς. Την έναρξη του πειράματος σηματοδοτούσε η έναρξη του μουσικού ερεθίσματος από ηχεία, στην ομάδα της μουσικής (MM), με την ένταση να ρυθμίζεται με τη χρήση ντεσιμπελόμετρου, όπως στο πειραματικό μέρος. Η διενέργεια της προαναισθητικής αγωγής με ακετυλοπρομαζίνη 0,05 mg/kg και βουτορφανόλη 0,1 mg/kg ενδομυϊκά (caudal eraxial muscles) πραγματοποιούνταν 30 λεπτά μετά την έναρξη της μουσικής, ενώ 30 λεπτά αργότερα γινόταν εκτίμηση του επιπέδου ηρέμησης του ζώου με τη χρήση της αντίστοιχης κλίμακας και καθετηριασμός της ετερόπλευρης κεφαλικής φλέβας. Η συνολική προεγχειρητική περίοδος, δηλαδή, είχε διάρκεια 1 ώρα, όπως και στο πειραματικό μέρος. Ακολουθούσε η έναρξη ενυδάτωσης του ζώου, η οξυγόνωσή του, η εγκατάσταση της αναισθησίας με προποφόλη και η διασωλήνωση της τραχείας με τον ίδιο τρόπο και περιορισμούς που εφαρμόστηκαν στο πειραματικό μέρος. Γινόταν καταγραφή του συνολικού όγκου προποφόλης που απαιτήθηκε για τη διασωλήνωση, ανάλογα με ηχητικό ερέθισμα έκθεσης, ενώ ο τραχειοσωλήνας συνδεόταν με το κατάλληλο αναισθητικό κύκλωμα παροχής οξυγόνου και ισοφλουρανίου και η διατήρηση της αναισθησίας γινόταν με ισοφλουράνιο σε 100% οξυγόνο. Τη σύνδεση του ζώου στο αναισθητικό κύκλωμα ακολουθούσε η χορήγηση κεφουροξίμης 20 mg/kg ενδοφλεβίως, ενώ ο σκύλος τοποθετούνταν σε ύπτια κατάκλιση και πραγματοποιούνταν κούρεμα και αντισηψία του χειρουργικού πεδίου. Μετά την τοποθέτηση του ζώου σε ύπτια κατάκλιση τοποθετούνταν τα ακουστικά στα αυτιά του ώστε να συνεχιστεί η παροχή, ή μη, του μουσικού ερεθίσματος. Στόχος ήταν η διεγχειρητική περίοδος, από τη διασωλήνωση μέχρι και την ολοκλήρωση της επέμβασης με τον τερματισμό της χορήγησης του εισπνευστικού, να μην ξεπερνάει τα 90 λεπτά. Αυτή περιελάμβανε το χρονικό διάστημα που απαιτούνταν για το κούρεμα και την αντισηψία του χειρουργικού πεδίου, τη σταθεροποίηση της

τελοεκπνευστικής συγκέντρωσης του ισοφλουρανίου, την αμιγώς χειρουργική διαδικασία και την αναμονή εξισορρόπησης μετά από μεταβολή της συγκέντρωσης της παρεχόμενης συγκέντρωσης ισοφλουρανίου ή μετά από τη χορήγηση αναλγησίας (φαιντανύλη), εφόσον αυτό κρινόταν απαραίτητο. Εντός του χειρουργείου και πριν την έναρξη της επέμβασης, ξεκινούσε ο έλεγχος των φυσιολογικών παραμέτρων (monitoring) του κάθε ζώου με τη χρήση αναισθητικού μόνιτορ (Datex Ohmeda S/5, Datex-Ohmeda Division, Instrumentarium Corp, Helsinki, Finland) και ελέγχονταν όλες οι παράμετροι όπως και στο πειραματικό μέρος. Ο έλεγχος της θερμοκρασίας πραγματοποιούνταν με θερμόμετρο και η θερμοκρασία των ζώων διατηρούνταν πάνω από τους 36,5°C με τη χρήση ηλεκτρικής κουβέρτας. Ακριβώς πριν την άσκηση του επώδυνου ερεθίσματος, καταγράφονταν οι τιμές FI Iso, FE Iso, MAC, PECO<sub>2</sub>, HR, RR, αρτηριακής πίεσης και θερμοκρασίας. Σε οποιαδήποτε φάση κατά τη διάρκεια του πειράματος, η μεταβολή των τιμών του HR, του RR και της BP (SBP, MAP), αντιμετωπιζόνταν αυστηρά με τον ίδιο τρόπο. Η εκτίμηση του βάθους της αναισθησίας διεγχειρητικά γινόταν με βάση νευρολογικό έλεγχο (βλεφαρικό αντανακλαστικό, θέση οφθαλμού, διάμετρος κόρης, μυϊκός τόνος της κάτω γνάθου). Γίνονταν προσπάθειες ώστε όλα τα ζώα σε όλους τους πειραματισμούς να έχουν παρόμοιο βάθος αναισθησίας ακριβώς πριν την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης. Ο εξαερωτήρας αρχικά ρυθμιζόταν στο 1,6% και τροποποιούνταν ανάλογα ώστε να επιτευχθεί το Stage 3-plane 2 με βάση την κατηγοριοποίηση του Guedel. Όταν πληρούνταν, αναισθησιολογικά, οι προϋποθέσεις, γινόταν η έναρξη της επέμβασης. Μετά τη διατομή του δέρματος και του υποδορίου ιστού και την είσοδο στην κοιλιακή κοιλότητα, γινόταν η λήψη του επόμενου δείγματος αίματος για τη μέτρηση της ουσίας P (T<sub>1</sub>). Διεγχειρητικά, καταγράφονταν, αυστηρά κάθε 5 λεπτά, όλες οι φυσιολογικές παράμετροι των ζώων (S<sub>p</sub>O<sub>2</sub>, HR, RR, SBP, MBP, PECO<sub>2</sub>, ET Iso, MAC και θερμοκρασία) μέχρι τη λήξη της αναισθησίας, αλλά και οι μεταβολές τους σε οποιοδήποτε άλλο χρονικό σημείο. Σε μεταβολές της καρδιακής συχνότητας, των πιέσεων ή της αναπνευστικής συχνότητας χορηγούνταν φαιντανύλη 1μg/kg ενδοφλεβίως και η αναμονή ήταν η κατάλληλη. Σε περίπτωση που δεν διορθώνονταν οι προηγούμενες παράμετροι ή υπήρχαν ενδείξεις μείωσης του αναισθητικού βάθους (επαναφορά βλεφαρικού αντανακλαστικού, το οποίο φυσιολογικά απουσίαζε, ή μεταβολή της θέσης του οφθαλμού), χορηγούνταν ξανά φαιντανύλη 1μg/kg

ενδοφλεβίως ή αυξανόταν η παρεχόμενη συγκέντρωση του ισοφλουρανίου κατά 0,2% αντίστοιχα. Αν εμφανίζονταν ταυτόχρονα οι παραπάνω αποκρίσεις, πραγματοποιούνταν και οι δύο χειρισμοί. Διεγχειρητικά, λαμβάνονταν υπόψη και άλλες παράμετροι που θα μπορούσαν να υποδηλώσουν εγρήγορση, όπως εκούσιες κινήσεις άκρων, κεφαλής ή κινήσεις της ουράς, κινήσεις κατάποσης ή βήχας. Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων αποκρίσεων, τερματιζόταν ο πειραματισμός και θεωρούνταν ως μη γενόμενος, καθώς η εκ νέου καταστολή ενός ζώου που ξυπνάει, απαιτεί την ενδοφλέβια χορήγηση ενέσιμων αναισθητικών με σκοπό την ταχεία επαναφορά του επιθυμητού χειρουργικού βάθους αναισθησίας. Τέτοια αναισθητικά (προποφόλη), δεν μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε αυτή τη φάση του πειραματισμού. Αν συνέβαινε κάτι τέτοιο, η διαδικασία της ΩΥΕ συνεχιζόταν χωρίς το ζώο να συμπεριληφθεί στο πείραμα. Μετά τη σταθεροποίηση των παραμέτρων που μεταβλήθηκαν, σημειώνονταν όλες οι νέες τιμές και η χειρουργική επέμβαση συνεχιζόταν. Σε περίπτωση εμφάνισης υπότασης, αυτή αντιμετωπιζόταν με τον τρόπο που αναφέρθηκε ότι γινόταν στο πειραματικό μέρος, ενώ το PECO<sub>2</sub> διατηρούνταν < 45 mm Hg. Με την ολοκλήρωση της επέμβασης και τον τερματισμό της αναισθησίας, σημειώνονταν οι τιμές όλων των παραμέτρων και ειδικά η τελική τελοεκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου και η συνολική δόση φαιτανύλης που χρησιμοποιήθηκε ως σωστική αναλγησία. Το ζώο αποσυνδεόταν από το αναισθητικό κύκλωμα, γινόταν λήψη του τελευταίου δείγματος αίματος (T<sub>2</sub>), τα ακουστικά αφαιρούνταν και μεταφερόταν στο χώρο της ανάνηψης με τη μουσική να παίζει από ηχεία για μία ώρα. Στη φάση της ανάνηψης τηρούνταν οι συνθήκες που αναφέρθηκαν και στο πειραματικό μέρος, ενώ η παρουσία πόνου ελεγχόταν με τη χρήση των ίδιων κλιμάκων εκτίμησης. Αν χρειαζόταν, χορηγούνταν ως σωστική αναλγησία φαιτανύλη 2 µg/kg iv και μορφίνη 0,1mg/kg IM. Μετά το πέρας της περιόδου μελέτης (1 ώρα), η μουσική έπαυε και αμέσως χορηγούνταν καρπροφαίνη ενδοφλέβια (iv), σε δόση 4 mg/kg και μορφίνη ενδομυϊκά (im), σε δόση 0,1 mg/kg, κάθε 6 ώρες για τις πρώτες 24 ώρες, εκτός και αν η μορφίνη είχε χρειαστεί να χορηγηθεί νωρίτερα στα πλαίσια σωστικής αναλγησίας. Οι σκύλοι παρέμεναν για παρακολούθηση στην Κλινική επί 24 ώρες. Το μετέπειτα αναλγητικό πλάνο περιελάμβανε τη χορήγηση Rimadyl από το στόμα (po) σε δόση 4 mg/kg SID για 4 ημέρες και τραμαδόλη (Tramal, Vianex, Ελλάδα) από το στόμα σε δόση 3mg/kg BID

για 4 ημέρες. Η μετεγχειρητική φροντίδα των πειραματοζώων μετά το πέρας του πειραματισμού, για τις 24 ώρες που παρέμεναν στην Κλινική, γινόταν σύμφωνα με τις συνήθειες πρακτικές που ακολουθούνται από την Κλινική χρησιμοποιώντας και αξιολογώντας τις αντίστοιχες κλίμακες εκτίμησης πόνου.

### 3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Για την αποτύπωση των αποτελεσμάτων της περιγραφικής ανάλυσης χρησιμοποιήθηκαν πίνακες συχνοτήτων και σχετικών συχνοτήτων για τις ονομαστικές και διακριτές μεταβλητές, ενώ για τις συνεχείς, υπολογίστηκαν τα αντίστοιχα μέτρα θέσης και διασποράς. Κατασκευάστηκαν αντίστοιχα κυκλικά διαγράμματα, ραβδογράμματα και ιστογράμματα για την αποτύπωση των δεδομένων.

Για την διερεύνηση των ερωτημάτων της μελέτης, για τις ονομαστικές και διατάξιμες μεταβλητές αξιοποιήθηκε η δοκιμασία chi-square ενώ για τις περιπτώσεις των 2x2 πινάκων η αντίστοιχη διόρθωση Fisher. Για όλες τις συνεχείς μεταβλητές εξετάστηκε η προσαρμογή τους στη κανονική κατανομή με τη χρήση του ελέγχου Kolmogorov-Smirnov, και σε καμία περίπτωση δεν απορρίφθηκε. Για τον έλεγχο όλων των μέσων τιμών χρησιμοποιήθηκαν οι έλεγχοι t-test και ANOVA κατά περίπτωση πλήθους των επιπέδων της ανεξάρτητης μεταβλητής. Για την σύγκριση των μέσων τιμών στις διάφορες χρονικές στιγμές χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος επαναλαμβανόμενων μετρήσεων της ANOVA και τα αποτελέσματα αποτυπώθηκαν με τη χρήση των αντίστοιχων γραφημάτων μέσων τιμών (means plot).

**Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ****1. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ****1.1 Ζώα**

Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 20 σκύλοι φυλής Beagle, οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν και στις 3 ομάδες του πειραματικού πρωτοκόλλου (CM, MM, NM). Οι σκύλοι ήταν ηλικίας 1-11 ετών, με μέση τιμή τα 3,6 έτη και τυπική απόκλιση 3,5, και σωματικού βάρους 9-16 κιλά με μέση τιμή τα 11,9 κιλά και τυπική απόκλιση 2,2. Από αυτούς, οι 13 ήταν αρσενικοί (65%) και οι 7 ήταν θηλυκοί (35%).

**Πίνακας 2**

	N	Mean	SD	Min	Max
ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	20	3.6	3.5	1.0	11.0

**Πίνακας 3**

	N	Mean	SD	Min	Max
ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ (kg)	20	11.9	2.2	9.00	16.00

**Πίνακας 4**

		N	%
ΦΥΛΟ	Θηλυκό	7	35.0%
	Αρσενικό	13	65.0%
	Σύνολο	20	100.0%

**1.2 Εκτίμηση ηρέμησης**

Η εκτίμηση της ηρέμησης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μιας κλίμακας που πρότεινε ο Gurney, όπως αναφέρθηκε σε παραπάνω κεφάλαιο. Η πρώτη εκτίμηση πραγματοποιήθηκε πριν την έναρξη του πειράματος, ενώ οι σκύλοι ήταν σε

εργήγορση, και ως εκ τούτου, όλοι οι σκύλοι, σε όλες τις ομάδες, είχαν μηδενικό σκορ. Η δεύτερη απόπειρα εκτίμησης της ηρέμησης πραγματοποιήθηκε 1 ώρα μετά και ενώ είχε χορηγηθεί η προαναισθητική αγωγή και τα ζώα είχαν εκτεθεί στο αντίστοιχο μουσικό ερέθισμα. Ως όριο επαρκούς ηρέμησης είχε οριστεί ένα σκορ  $\geq 9/15$ , όπως προτάθηκε από τον Rasplewicz (Rasplewicz et al. 2013).

### Πίνακας 5

	N	Mean	SD	Min	Max	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
CM (κλίμακα Gurney)	20	4,9	1,9	1	8	3,25	5	6
MM (κλίμακα Gurney)	20	6,0	2,4	1	10	4	6	8
NM (κλίμακα Gurney)	20	2,8	1,4	1	6	2	2	3,75

Στην ομάδα που εκτέθηκε σε μουσική του Σοπέν (CM), 2 σκύλοι εμφάνισαν το μεγαλύτερο σκορ ηρέμησης, 8/15 σε ποσοστό 10% και αποτελούσε τη μεγαλύτερη βαθμολογία αυτής της ομάδας, ενώ 1 σκύλος εμφάνισε το μικρότερο σκορ, 1/15 σε ποσοστό 5% και αποτελούσε τη χαμηλότερη βαθμολογία αυτής της ομάδας. Οι περισσότεροι σκύλοι στην ομάδα CM σκόραραν 6/15 (6 σκύλοι), σε ποσοστό 30%. Κανένας σκύλος δεν πέτυχε σκορ  $\geq 9/15$ , το οποίο θα συμβάδιζε με επιθυμητό βαθμό ηρέμησης. Η μέγιστη τιμή που παρατηρήθηκε ήταν 8 και η ελάχιστη 1, με μέση τιμή 4,9 και τυπική απόκλιση 1,9.

Στην ομάδα MM, 2 σκύλοι από τους 20 παρουσίασαν το επιθυμητό σκορ ηρέμησης ( $\geq 9/15$ ) σε ποσοστό 10%, ενώ 1 σκύλος εμφάνισε το μικρότερο σκορ, 1/15 σε ποσοστό 5% και αποτελούσε τη χαμηλότερη βαθμολογία αυτής της ομάδας. Οι περισσότεροι σκύλοι στην ομάδα MM σκόραραν 4/15 (5 σκύλοι) σε ποσοστό 25% και 8/15 (5 σκύλοι) σε ποσοστό επίσης 25%. Η μέγιστη τιμή που παρατηρήθηκε είναι 10 και η ελάχιστη 1, με μέση τιμή 6,0 και τυπική απόκλιση 2,4.

Στην ομάδα NM, ένας σκύλος από τους 20 είχε σκορ 6/15 σε ποσοστό 5% και αποτελούσε τη μεγαλύτερη βαθμολογία αυτής της ομάδας, ενώ οι περισσότεροι σκύλοι αυτής της ομάδας (9 σκύλοι) είχαν σκορ 2/15 σε ποσοστό 45%. Η μέγιστη τιμή που παρατηρήθηκε είναι 6 και η ελάχιστη 1 με μέση τιμή 2,8 και τυπική απόκλιση 1,4.

Πίνακας 6

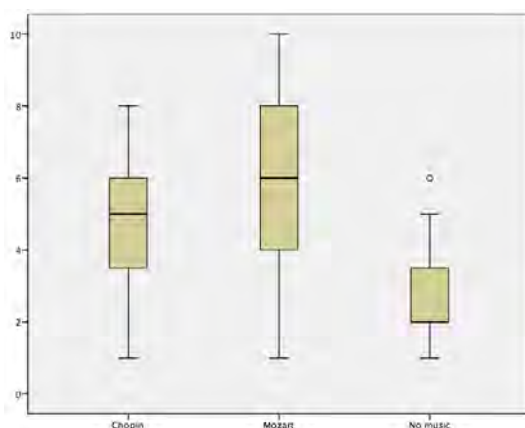
N	20
Chi-Square	22.528
df	2
Asymp. Sig.	0.000

Σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα διαπιστώνεται πως, σύμφωνα με τον έλεγχο chi-square που πραγματοποιήθηκε, υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά την κλίμακα ηρέμησης (Gurney), ανάλογα με το αν ακούν μουσική ή όχι και τη μουσική που ακούν με  $p$ -τιμή  $< 0.05$ .

Πίνακας 7

(I) time3	(J) time3	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.b
CM	MM	-1.100*	0,39	0,011
	NM	2.050*	0,432	0,000
MM	CM	1.100*	0,39	0,011
	NM	3.150*	0,534	0,000
NM	CM	-2.050*	0,432	0,000
	MM	-3.150*	0,534	0,000

Κατά την εκ των υστέρων ανάλυση που διενεργήθηκε, εντοπίστηκε πως υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα σε όσους σκύλους άκουγαν Σοπέν ( $4,9 \pm 1,9$ ) και σε εκείνους που άκουγαν Μότσαρτ ( $6 \pm 2,4$ ) με  $p$ -τιμή  $= 0.011$ . Επιπλέον, διαφορά εντοπίστηκε και ανάμεσα σε όσους σκύλους άκουγαν Σοπέν ( $4,9 \pm 1,9$ ) και σε εκείνους που δεν άκουγαν μουσική ( $2,8 \pm 1,4$ ) ενώ τέλος, διαφορά εντοπίστηκε και μεταξύ εκείνων που άκουγαν Μότσαρτ ( $6 \pm 2,4$ ) και εκείνων που δεν άκουγαν μουσική ( $2,8 \pm 1,4$ ) με  $p$ -τιμή  $< 0.05$ .

**Γράφημα 1:** Κλίμακα εκτίμησης ηρέμησης (Gurney)

### 1.3 Προποφύλη που απαιτήθηκε για εγκατάσταση

Στη φάση της εγκατάστασης της αναισθησίας καταγραφόταν η δόση της προποφύλης που απαιτήθηκε ώστε να πραγματοποιηθεί επιτυχώς η διασωλήνωση της τραχείαςκάθε σκύλου, ανάλογα με το μουσικό ερέθισμα στο οποίο είχε εκτεθεί στη φάση της προνάρκωσης.

**Πίνακας 8**

	N	Mean	SD	Min	Max	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
ΠΡΟΠΟΦΟΛΗ (mg/kg) για διασωλήνωση - CM	20	4,7	0,9	3	6	4	4,5	5,5
ΠΡΟΠΟΦΟΛΗ (mg/kg) για διασωλήνωση - MM	20	4,2	0,8	3	5,5	3,5	4	5
ΠΡΟΠΟΦΟΛΗ (mg/kg) για διασωλήνωση - NM	20	5,7	0,9	4	7	5	6	6

Στην ομάδα CM, η μέγιστη δόση προποφύλης που χορηγήθηκε ήταν 6 mg/kg και η ελάχιστη τιμή ήταν 3 mg/kg, με μέση τιμή 4,7 και τυπική απόκλιση 0,9. Στην ομάδα MM, η μέγιστη δόση ήταν 5,5 mg/kg και η ελάχιστη 3 mg/kg, με μέση τιμή 4,2 και τυπική απόκλιση 0,8. Στην ομάδα NM, η μέγιστη δόση προποφύλης που χορηγήθηκε ήταν 7 mg/kg και η ελάχιστη 4 mg/kg, με μέση τιμή 5,7 και τυπική απόκλιση 0,9.

**Πίνακας 9**

N	20
Chi-Square	28.229
df	2
Asymp. Sig.	0.000



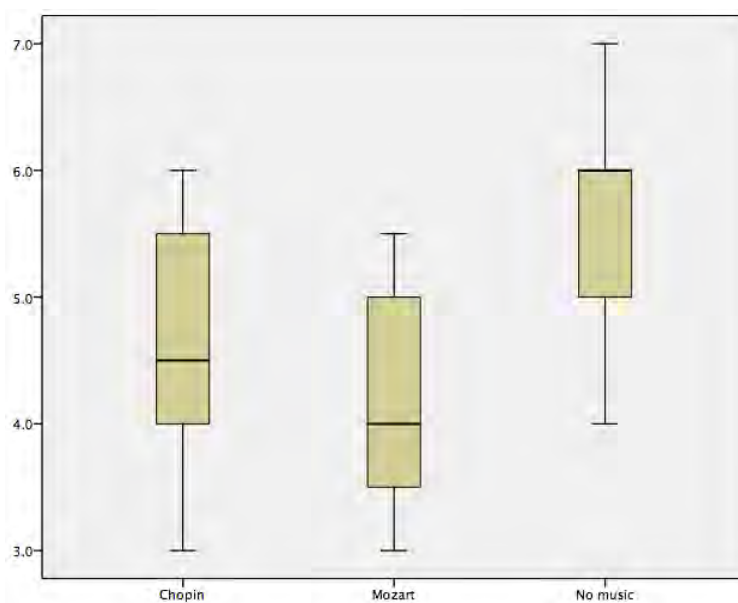
Αναφορικά με τα αποτελέσματα του ελέγχου chi-square στον παραπάνω πίνακα, διαπιστώνεται πως υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στη δόση της προποφύλης που χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να επιτευχθεί η διασωλήνωση, ανάλογα με το αν ακούν μουσική ή όχι, αλλά και ανάλογα με το είδος της μουσικής που ακούν με  $p$ -τιμή  $< 0.05$ .

**Πίνακας 10**

(I) time3	(J) time3	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.b
CM	MM	.500*	0,181	0,013
	NM	-1.025*	0,21	0,000
MM	CM	-.500*	0,181	0,013
	NM	-1.525*	0,213	0,000
NM	CM	1.025*	0,21	0,000
	MM	1.525*	0,213	0,000

Εντοπίστηκε πως υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα σε όσους σκύλους άκουγαν Σοπέν ( $4,7 \pm 0,9$ ) και σε εκείνους που άκουγαν Μότσαρτ ( $4,2 \pm 0,8$ ) με  $p$ -τιμή  $= 0.013$ . Διαφορά εντοπίστηκε και ανάμεσα στους σκύλους που άκουγαν Σοπέν ( $4,7 \pm 0,9$ ) και σε εκείνους που δεν άκουγαν μουσική ( $5,7 \pm 0,9$ ) ενώ τέλος, διαφορά εντοπίστηκε και μεταξύ εκείνων που άκουγαν Μότσαρτ ( $4,2 \pm 0,8$ ) και εκείνων που δεν άκουγαν μουσική ( $5,7 \pm 0,9$ ) με  $p$ -τιμή  $< 0.05$ .

**Γράφημα 2:** Δόση προποφύλης



#### 1.4 Εισπνευστικό αναισθητικό (ET isoflurane)

Στη λήξη του χειρουργείου, καταγραφόταν η τελοεκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου (E.T ISOFLURANE) που απαιτήθηκε για τη διεξαγωγή του, ανάλογα με το μουσικό ερέθισμα στο οποίο εκτέθηκαν οι σκύλοι.

**Πίνακας 11**

	N	Mean	SD	Min	Max	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
E.T ISOFLURANE (%) στη λήξη του χειρουργείου - CM	20	1,0	0,1	0,8	1,2	0,913	1	1,1
E.T ISOFLURANE (%) στη λήξη του χειρουργείου - MM	20	1,1	0,1	0,9	1,5	1	1,1	1,2
E.T ISOFLURANE (%) στη λήξη του χειρουργείου - NM	20	1,3	0,2	1	1,7	1,225	1,35	1,475

Στην ομάδα CM, η μέγιστη τελοεκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου (E.T ISOFLURANE) ήταν 1,2 και η ελάχιστη 0,8, με μέση τιμή 1 και τυπική απόκλιση 0,1. Στην ομάδα MM, η μέγιστη αντίστοιχη συγκέντρωση ήταν 1,5 και η ελάχιστη ήταν 0,9, με μέση τιμή 1,1 και τυπική απόκλιση 0,1. Στην ομάδα NM, η μέγιστη τελοεκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου που απαιτήθηκε ώστε να ολοκληρωθεί το χειρουργείο ήταν 1,7 και η ελάχιστη ήταν 1, με μέση τιμή 1,3 και τυπική απόκλιση 0,2.

**Πίνακας 12**

N	20
Chi-Square	32.351
df	2
Asymp. Sig.	0.000

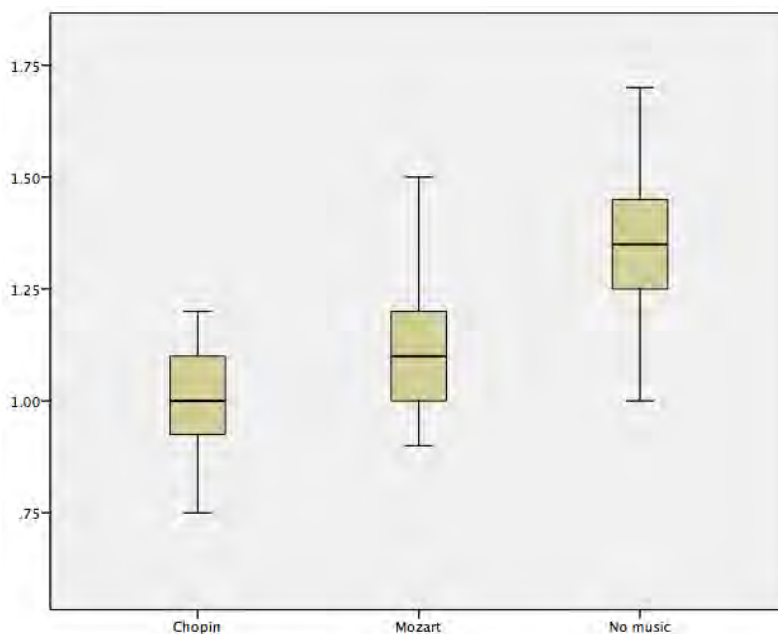
Σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα διαπιστώνεται πως σύμφωνα με τον έλεγχο chi-square που πραγματοποιήθηκε υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στη συγκέντρωση του E.T ISOFLURANE κατά τη λήξη του χειρουργείου ανάλογα με το αν ακούν μουσική ή όχι, αλλά και ανάλογα με το είδος της μουσικής που ακούν με  $p$ -τιμή  $< 0.05$ .

Πίνακας 13

(I) time3	(J) time3	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.b
CM	MM	-.088*	0,038	0,033
	NM	-.335*	0,043	0,000
MM	CM	.088*	0,038	0,033
	NM	-.247*	0,035	0,000
NM	CM	.335*	0,043	0,000
	MM	.247*	0,035	0,000

Κατά την εκ των υστέρων ανάλυση που διενεργήθηκε, εντοπίστηκε πως υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα σε όσους σκυλους άκουγαν Σοπέν ( $1 \pm 0,1$ ) και σε εκείνους που άκουγαν Μότσαρτ ( $1,1 \pm 0,1$ ) με  $p$ -τιμή=0.033. Διαφορά εντοπίστηκε και ανάμεσα στους σκύλους που άκουγαν Σοπέν ( $1 \pm 0,1$ ) και σε εκείνους που δεν άκουγαν μουσική ( $1,3 \pm 0,2$ ), ενώ τέλος διαφορά εντοπίστηκε και μεταξύ εκείνων που άκουγαν Μότσαρτ ( $1,1 \pm 0,1$ ) και εκείνων που δεν άκουγαν μουσική ( $1,3 \pm 0,2$ ) με  $p$ -τιμή<0.05.

Γράφημα 3: Τελοεκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου (E.T ISOFLURANE)



### 1.5 Φαιντανύλη που απαιτήθηκε διεγχειρητικά

Μετά τη λήξη του χειρουργείου, καταγραφόταν η φαιντανύλη που χορηγήθηκε διεγχειρητικά, ως σωστική αναλγησία, σε περίπτωση που μεταβάλλονταν οι

φυσιολογικές παράμετροι των σκύλων. Η κάθε χορήγηση γινόταν σε άπαξ χορήγηση του 1 µg/kg και κατά τη λήξη του χειρουργείου καταγραφόταν η συνολική δόση της φαιντανύλης που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια του χειρουργείου (αθροίζοντας τις άπαξ χορηγήσεις), σε σχέση με το αντίστοιχο μουσικό ερέθισμα.

**Πίνακας 14**

		N	Mean	SD	Min	Max	25th	50th	75th
ΦΕΝΤΑΝΥΛΗ (µg/kg)	CM	20	1,5	1,4	0,0	4,0	0,0	1,0	2,0
	MM	20	1,3	1,2	0,0	4,0	0,0	1,0	2,0
	NM	20	3,1	1,5	1,0	6,0	2,0	3,0	4,0

Στην ομάδα CM, η μέγιστη δόση φαιντανύλης που χορηγήθηκε ήταν 4 µg/kg και η ελάχιστη ήταν 0 µg/kg, με μέση τιμή 1,5 και τυπική απόκλιση 1,4. Στην ομάδα MM, η μέγιστη δόση ήταν 4 µg/kg και η ελάχιστη 0 µg/kg, με μέση τιμή 1,3 και τυπική απόκλιση 1,2. Στην ομάδα NM, η μέγιστη δόση φαιντανύλης που χορηγήθηκε ήταν 6 µg/kg και η ελάχιστη 1 µg/kg, με μέση τιμή 3,1 και τυπική απόκλιση 1,5.

**Πίνακας 15**

N	20
Chi-Square	18,870
df	2
Asymp. Sig.	,000

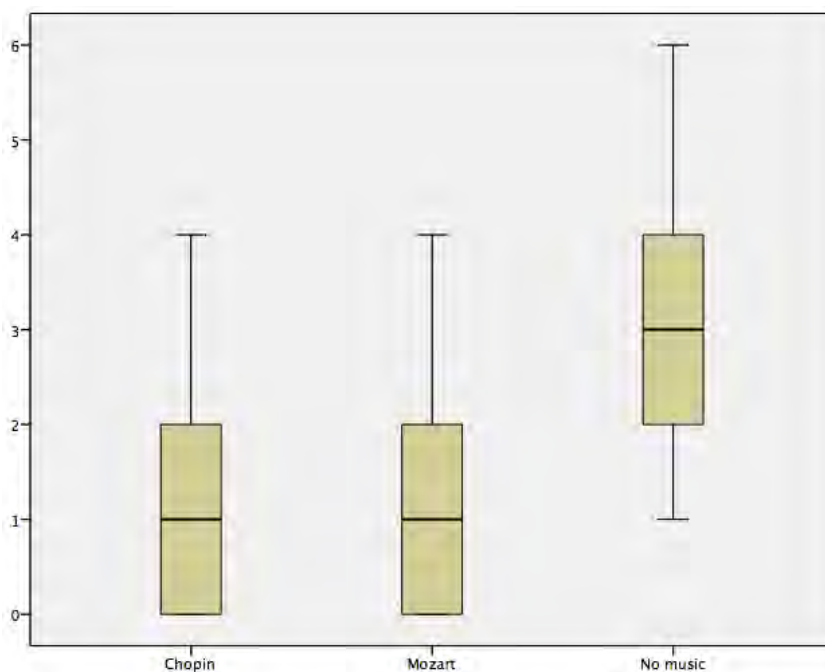
Από τον παραπάνω πίνακα διαπιστώνεται πως σύμφωνα με τον έλεγχο chi-square που πραγματοποιήθηκε υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στη συνολική δόση της φαιντανύλης που χορηγήθηκε ανάλογα με το αν ακούν μουσική ή όχι και τη μουσική που ακούν με p-τιμή<0.05.

**Πίνακας 16**

(I) time		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. <sup>b</sup>
CM	MM	0,2	0,39	0,61
	NM	-1,650 <sup>*</sup>	0,42	0,00
MM	CM	-0,2	0,39	0,61
	NM	-1,850 <sup>*</sup>	0,37	0,00
NM	CM	1,650 <sup>*</sup>	0,42	0,00
	MM	1,850 <sup>*</sup>	0,37	0,00

Κατά την εκ των υστέρων ανάλυση που διενεργήθηκε, εντοπίστηκε πως υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα σε όσους σκύλους άκουγαν Σοπέν ( $1,5 \pm 1,4$ ) και σε εκείνους που δεν άκουγαν μουσική ( $3,1 \pm 1,5$ ), ενώ στατιστικώς σημαντική είναι και η διαφορά που εντοπίστηκε μεταξύ εκείνων που άκουγαν Μότσαρτ ( $1,3 \pm 1,2$ ) και εκείνων που δεν άκουγαν μουσική ( $3,1 \pm 1,5$ ). Τέλος, δε φαίνεται να υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στη συνολική δόση της φαιτανύλης μεταξύ αυτών που άκουγαν Σοπέν και αυτών που άκουγαν Μότσαρτ.

**Γράφημα 4:** Δόση Φαιτανύλης



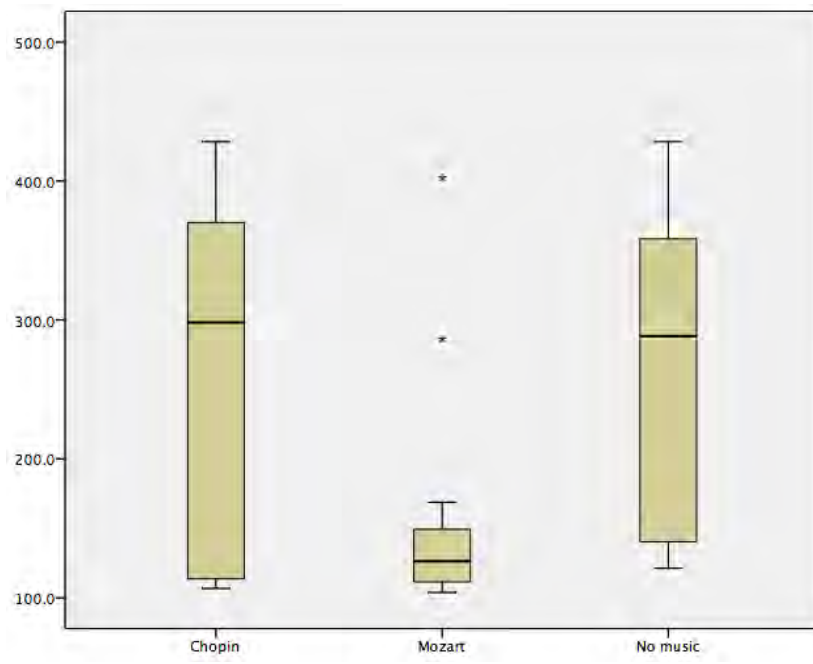
## 1.6 Συγκεντρώσεις ουσίας P στον ορό του αίματος

Πίνακας 17

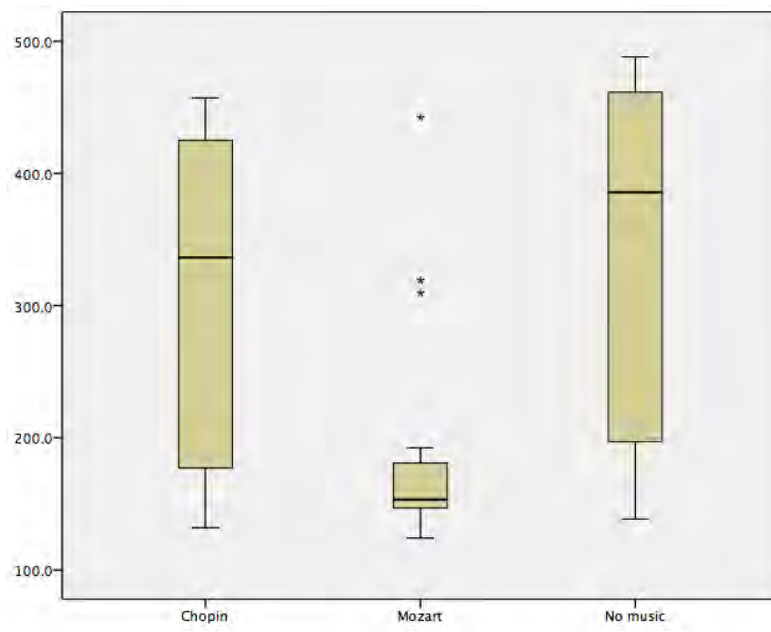
	Είδος Μουσικής											
	Chopin				Mozart				No music			
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max
SUBST ANCE-P (pg/ml) T <sub>0</sub>	260.8	125.6	106.8	428.2	149.2	71.6	103.9	402.3	265.1	111.9	121.2	428.2
SUBST ANCE-P (pg/ml) T <sub>1</sub>	302.1	120.6	132.0	457.1	185.8	79.3	124.1	442.3	336.7	137.1	138.5	488.2
SUBST ANCE-P (pg/ml) T <sub>2</sub>	279.5	127.0	119.8	430.6	167.9	73.5	123.4	431.2	310.0	135.5	101.7	466.8

Στον παραπάνω πίνακα αποτυπώνονται οι μέσες τιμές, οι τυπικές αποκλίσεις και οι ελάχιστες και μέγιστες τιμές της ουσίας P μεταξύ των διαφόρων χρονικών σημείων (T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>) και μεταξύ των διαφορετικών πειραματικών ομάδων (CM, MM, NM). Σε όλες τις ομάδες, ανεξαρτήτως του μουσικού ερεθίσματος έκθεσης, παρατηρείται αύξηση της μέσης τιμής της ουσίας P στο χρονικό σημείο T<sub>1</sub> σε σχέση με το χρονικό σημείο T<sub>0</sub>. Επίσης, σε όλες τις ομάδες, η μέση τιμή της ουσίας P στο χρονικό σημείο T<sub>2</sub> φαίνεται είναι μειωμένη σε σχέση με το σημείο T<sub>1</sub>.

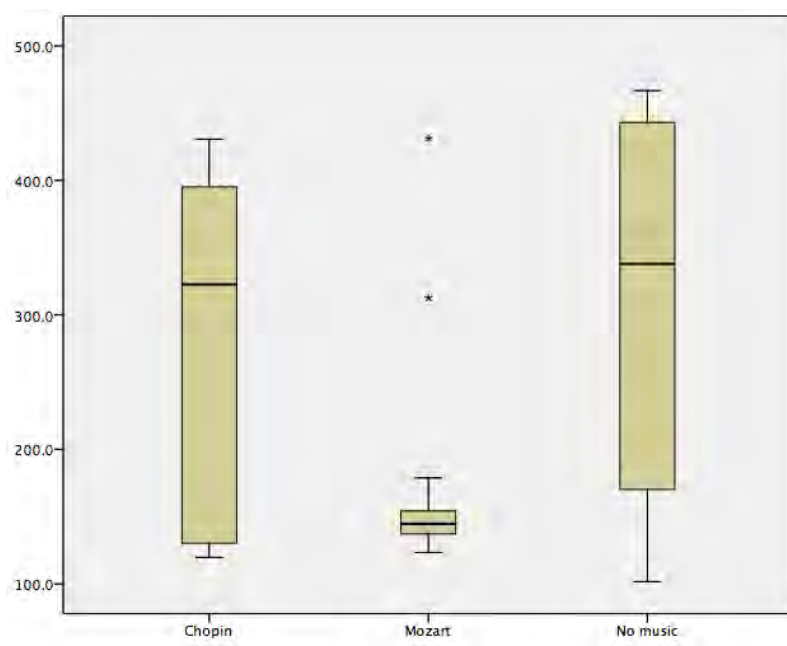
**Γράφημα 5: SUBSTANCE-P T<sub>0</sub>**



**Γράφημα 6: SUBSTANCE-P T<sub>1</sub>**



**Γράφημα 7: SUBSTANCE-P T<sub>2</sub>**



**Πίνακας 18**

	music	Mean	SD	N
SUBSTANCE-P (pg/ml) T <sub>0</sub>	Chopin	260.790	125.6278	20
	Mozart	149.176	71.6399	20
	No music	265.144	111.8772	20
	Total	225.037	117.0272	60
SUBSTANCE-P (pg/ml) T <sub>1</sub>	Chopin	302.117	120.6385	20
	Mozart	185.838	79.3077	20
	No music	336.683	137.0992	20
	Total	274.879	130.3810	60
SUBSTANCE-P (pg/ml) T <sub>2</sub>	Chopin	279.464	126.9785	20
	Mozart	167.871	73.5306	20
	No music	310.029	135.5340	20
	Total	252.455	129.0163	60



Σε αυτή την περίπτωση οι μεταβλητές είναι δύο: ο χρόνος και το είδος της μουσικής. Επειδή ο χρόνος είναι συνεχόμενος πραγματοποιήθηκαν επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (repeated measures). Με βάση λοιπόν την ανάλυση που διενεργήθηκε, ο χρόνος επιδρά στην τιμή της ουσίας P με  $F=55.528$  και  $p<0,05$ . Επίσης παρατηρήθηκε ότι η αλληλεπίδραση χρόνου και μουσικής επιδρά και αυτή με  $F=3.366$  και τιμή  $p=0,012$ .

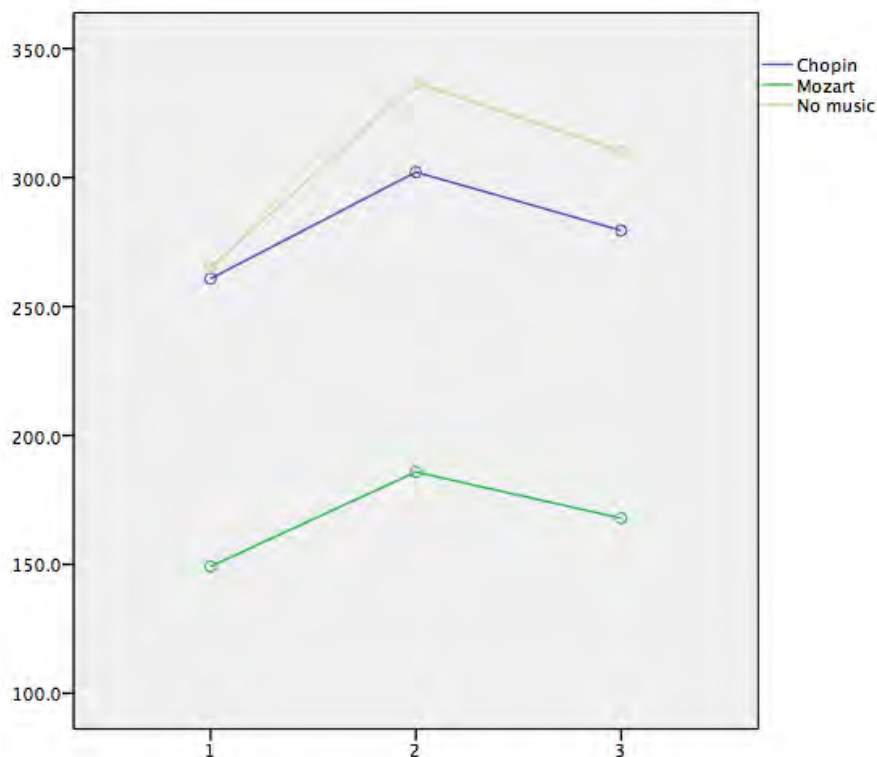
Για να διευκρινιστεί σε ποιο ζεύγος υπάρχει διαφορά συγκρίθηκαν τα ζεύγη μεταξύ τους. Κατά τον έλεγχο των πολλαπλών συγκρίσεων για την παράμετρο Substance-P, παρατηρήθηκε ότι εμφανίζεται διαφορά στην τιμή της μεταξύ των ζευγών: (α) Μότσαρτ-Σοπέν και (β) Μότσαρτ-No music.

**Πίνακας 19**

(I) music	(J) music	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Chopin	Mozart	113.162*	34.7265	.006	27.502	198.821
	No music	-23.162	34.7265	1.000	-108.822	62.497
Mozart	Chopin	-113.162*	34.7265	.006	-198.821	-27.502
	No music	-136.324*	34.7265	.001	-221.983	-50.665
No music	Chopin	23.162	34.7265	1.000	-62.497	108.822
	Mozart	136.324*	34.7265	.001	50.665	221.983

Παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά στη συνολική μεταβολή της ουσίας P μεταξύ των σκύλων που άκουσαν Μότσαρτ και αυτών που άκουσαν Σοπέν με  $p$  τιμή=0,006. Επίσης παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ αυτών που άκουσαν Μότσαρτ και αυτών που δεν άκουσαν μουσική με  $p$  τιμή= 0,001.

**Γράφημα 8:** Μεταβολή Ουσίας P μεταξύ 3 διαδοχικών μετρήσεων (T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>), ανάλογα με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης



### 1.7 Εκτίμηση πόνου

Για την εκτίμηση του πόνου στην άμεσα μετεγχειρητική περίοδο, χρησιμοποιήθηκαν οι εξής πολυπαραγοντικές κλίμακες εκτίμησης του πόνου: η σύντομη έκδοση της κλίμακας εκτίμησης του πόνου του Πανεπιστημίου της Γλασκώβης (GCMPS-SF) και η 4A-VET.

#### 1.7.1 Σύντομη έκδοση της κλίμακας εκτίμησης του πόνου του Πανεπιστημίου της Γλασκώβης (GCMPS-SF)

Όσον αφορά την εκτίμηση του πόνου με βάση την κλίμακα της Γλασκώβης, η μέγιστη βαθμολογία για το T<sub>0</sub> χρονικό σημείο ήταν 20, καθώς ήταν αδύνατη η κινητικότητα των σκύλων, οι οποίοι μόλις είχαν αναήψει. Ως εκ τούτου, μόνο για

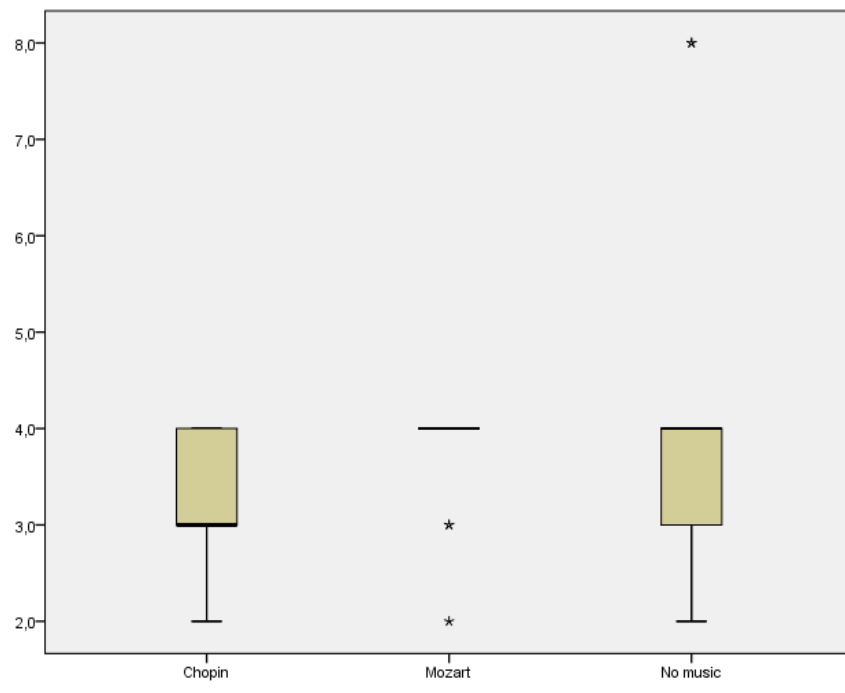
αυτή την περίπτωση, την ανάγκη αναλγητικής παρέμβασης υποδήλωναν τιμές  $\geq 5$ . Για το χρονικό σημείο  $T_1$  η μέγιστη βαθμολογία πόνου είναι 24, με αναλγητική παρέμβαση να απαιτείται για βαθμολογίες  $\geq 6/24$ .

Πίνακας 20

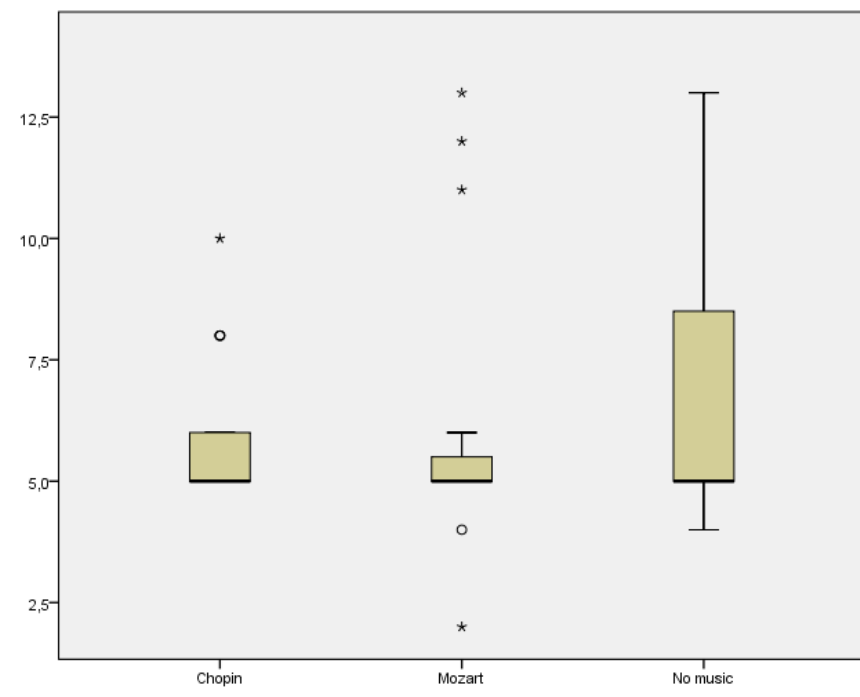
		N	Mean	SD	Min	Max
$T_0$	Chopin	20	3,3	0,7	2,0	4,0
	Mozart	20	3,8	0,5	2,0	4,0
	No music	20	3,9	1,6	2,0	8,0
$T_1$	Chopin	20	5,8	1,5	5,0	10,0
	Mozart	20	6,0	2,7	2,0	13,0
	No music	20	6,4	2,4	4,0	13,0

Στον παραπάνω πίνακα αποτυπώνονται οι μέσες τιμές, οι τυπικές αποκλίσεις και οι ελάχιστες και μέγιστες τιμές του σκορ με βάση την κλίμακα της Γλασκώβης μεταξύ των διαφορετικών χρονικών σημείων ( $T_0$ ,  $T_1$ ) και μεταξύ των διαφορετικών πειραματικών ομάδων (CM, MM, NM). Παρατηρείται ότι σε όλες τις ομάδες η μέση τιμή του σκορ αυξήθηκε από το χρονικό σημείο  $T_0$  στο χρονικό σημείο  $T_1$ .

**Γράφημα 9:** Κλίμακα Γλασκώβης T<sub>0</sub>



**Γράφημα 10:** Κλίμακα Γλασκώβης T<sub>1</sub>



Πίνακας 21

	music	Mean	Std. Deviation	N
GLASGOW T <sub>0</sub>	Chopin	3,250	0,7164	20
	Mozart	3,800	0,5231	20
	No music	3,850	1,5652	20
	Total	3,633	1,0571	60
GLASGOW T <sub>1</sub>	Chopin	5,800	1,4726	20
	Mozart	5,950	2,7429	20
	No music	6,350	2,4121	20
	Total	6,033	2,2472	60

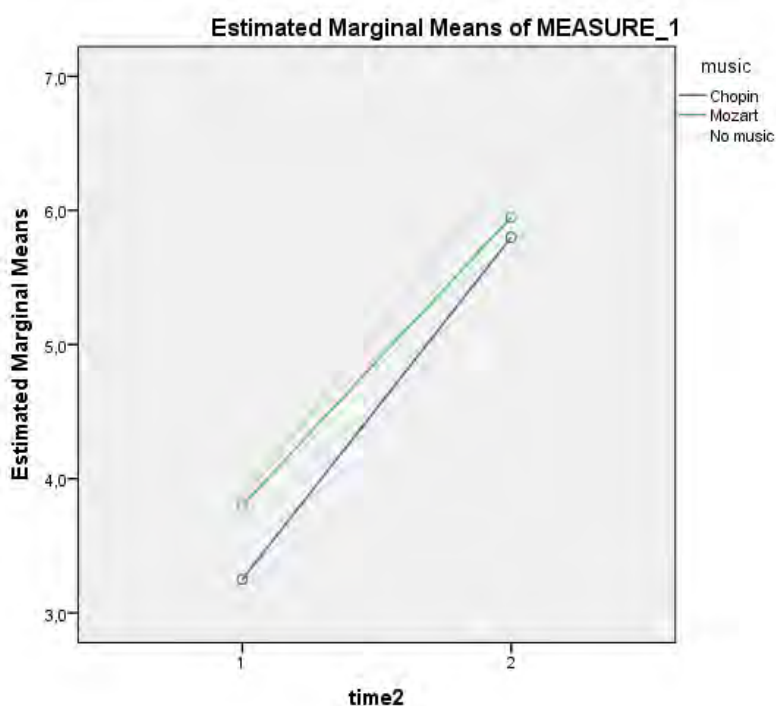
Κατά τον έλεγχο των μέσων τιμών σκοραρίσματος της κλίμακας της Γλασκώβης παρατηρείται ότι ο χρόνος ( $F=63,443$  και τιμή  $p<0,05$ ) επηρεάζει την τιμή της βαθμολογίας με τις διαφορές να είναι στατιστικώς σημαντικές. Αντίθετα, δεν φαίνεται η τιμή της βαθμολογίας να επηρεάζεται από την αλληλεπίδραση χρόνου και μουσικής.

Κατά την εκ των υστέρων ανάλυση που διενεργήθηκε, δεν εντοπίστηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στη βαθμολογία της κλίμακας της Γλασκώβης ανάμεσα στις διαφορετικές μουσικές.

Πίνακας 22

(I) music	(J) music	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Chopin	Mozart	-,350	,4198	1,000	-1,386	,686
	No music	-,575	,4198	,529	-1,611	,461
Mozart	Chopin	,350	,4198	1,000	-,686	1,386
	No music	-,225	,4198	1,000	-1,261	,811
No music	Chopin	,575	,4198	,529	-,461	1,611
	Mozart	,225	,4198	1,000	-,811	1,261

**Γράφημα 11:** Μεταβολή της βαθμολογίας της κλίμακας της Γλασκώβης σε 2 διαδοχικές μετρήσεις (T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>), σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης



1.7.2 4A-VET

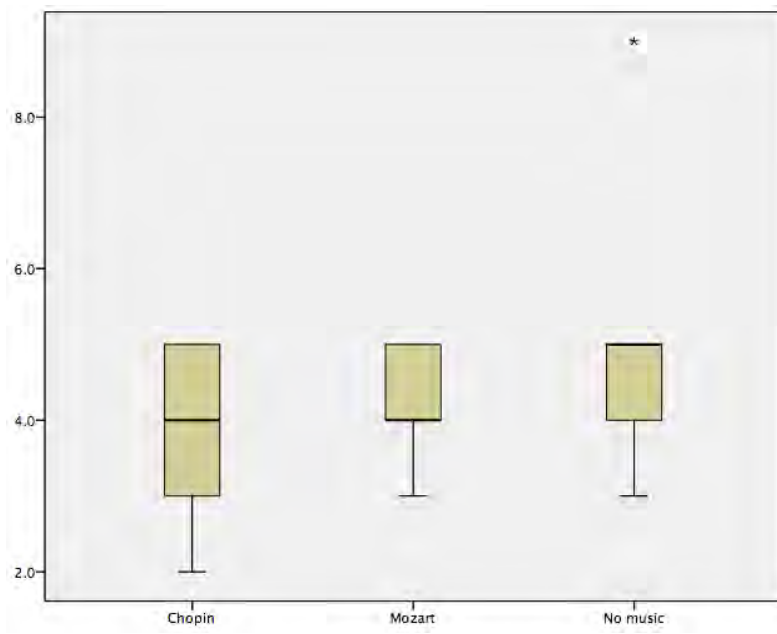
Πίνακας 23

	music														
	Chopin					Mozart					No music				
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max
4A-VET T <sub>0</sub>	20	3.9	0.9	2.0	5.0	20	4.1	0.7	3.0	5.0	20	4.9	1.6	3.0	9.0
4A-VET T <sub>1</sub>	20	5.2	1.6	4.0	9.0	20	5.2	2.5	3.0	12.0	20	5.7	2.2	3.0	10.0

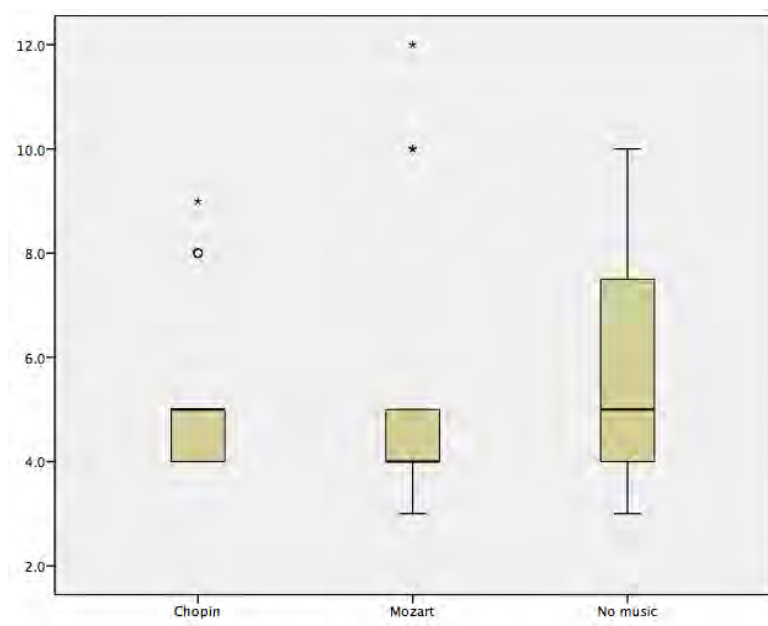
Στον παραπάνω πίνακα αποτυπώνονται οι μέσες τιμές, οι τυπικές αποκλίσεις και οι ελάχιστες και μέγιστες τιμές της βαθμολογίας με βάση την κλίμακα 4A-VET μεταξύ των διαφορετικών χρονικών σημείων (T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>) και μεταξύ των διαφορετικών

πειραματικών ομάδων (CM, MM, NM). Σε όλες τις ομάδες, ανεξαρτήτως του μουσικού ερεθίσματος έκθεσης, παρατηρείται αύξηση της βαθμολογίας της κλίμακας 4A-VET από το χρονικό σημείο T<sub>0</sub> στο χρονικό σημείο T<sub>1</sub>.

**Γράφημα 12:** Κλίμακα 4A-VET T<sub>0</sub>



**Γράφημα 13:** Κλίμακα 4A-VET T<sub>1</sub>



Πίνακας 24

	music	Mean	Std. Deviation	N
4A-VET T <sub>0</sub>	Chopin	3.950	.9445	20
	Mozart	4.150	.6708	20
	No music	4.850	1.5985	20
	Total	4.317	1.1860	60
4A-VET T <sub>1</sub>	Chopin	5.250	1.6182	20
	Mozart	5.150	2.4554	20
	No music	5.700	2.1546	20
	Total	5.367	2.0828	60

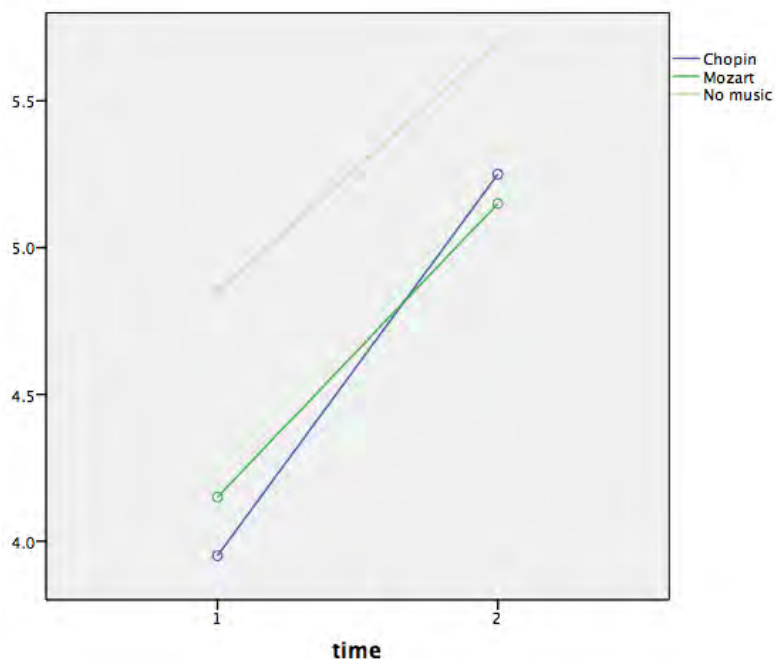
Κατά την ανάλυση που διενεργήθηκε παρατηρήθηκε ότι μόνο ο χρόνος επηρεάζει την τιμή της κλίμακας 4A-VET με  $F=16.927$  και  $p$  τιμή  $<0,05$ . Από την άλλη, η αλληλεπίδραση χρόνου και μουσικής δε φαίνεται να επηρεάζει την τιμή της κλίμακας 4A-VET με  $F=0.269$  και  $p$  τιμή  $>0,05$ . Κατά την εκ των υστέρων ανάλυση που διενεργήθηκε δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στις τιμές της κλίμακας 4A-VET σε σχέση με το είδος του μουσικού ερεθίσματος.

Πίνακας 25

(I) music	(J) music	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Chopin	Mozart	-.050	.4345	1.000	-1.122	1.022
	No music	-.675	.4345	.377	-1.747	.397
Mozart	Chopin	.050	.4345	1.000	-1.022	1.122
	No music	-.625	.4345	.467	-1.697	.447
No music	Chopin	.675	.4345	.377	-.397	1.747
	Mozart	.625	.4345	.467	-.447	1.697



**Γράφημα 14:** Μεταβολή της βαθμολογίας της κλίμακας 4A-VET σε 2 διαδοχικές μετρήσεις ( $T_0$ ,  $T_1$ ), σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης



### 1.8 Σωστική αναλγησία που απαιτήθηκε στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο

Σε κάθε πειραματόζωο, σε οποιαδήποτε πειραματική ομάδα και αν ανήκε, χορηγούνταν επιπλέον αναλγησία εφόσον η βαθμολογία του στις κλίμακες πόνου ξεπερνούσε τα όρια που είχαν οριστεί από πριν. Ο συνολικός αριθμός των πειραματόζωων στα οποία χορηγούνταν επιπλέον αναλγησία, σε οποιοδήποτε από τα χρονικά σημεία της μετεγχειρητικής περιόδου ( $T_0$ ,  $T_1$ ), καταγραφόταν. Τα ζώα κατηγοριοποιήθηκαν σε πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκε (+) ή δεν χορηγήθηκε (-) επιπλέον αναλγησία, ανάλογα με το μουσικό ερέθισμα στο οποίο εκτέθηκαν, ενώ παρατίθενται και τα αποτελέσματα για τα συνολικά mg μορφίνης που καταναλώθηκαν, στα πλαίσια της επιπλέον μετεγχειρητικής αναλγησίας, σε κάθε ομάδα ανάλογα με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης.

**Πίνακας 26:** Αριθμός σκύλων στους οποίους δεν χορηγήθηκε (-) ή χορηγήθηκε (+) επιπλέον αναλγησία (rescue) στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο

	Filter type			Total
	Chopin	Mozart	No music	
Επιπλέον αναλγησία (-/+)				
-	14	15	12	41
+	6	5	8	19
Total	20	20	20	60

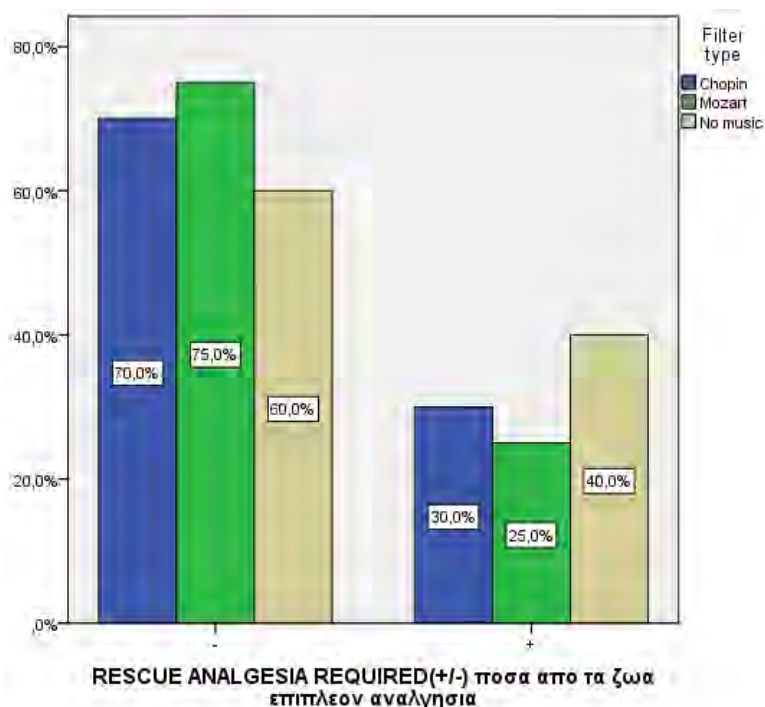
Συνολικά, στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, μετά από αξιολόγηση του πόνου στα χρονικά σημεία T<sub>0</sub> και T<sub>1</sub>, χορηγήθηκε επιπλέον αναλγησία σε 6 σκύλους στην ομάδα CM, σε 5 σκύλους στην ομάδα MM και σε 8 σκύλους στην ομάδα NM.

**Πίνακας 27**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.078 <sup>a</sup>	2	.583
Likelihood Ratio	1.071	2	.585
Linear-by-Linear Association	.454	1	.500
N of Valid Cases	60		

Σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα και την ανάλυση chi-square, παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των σκύλων στους οποίους χορηγήθηκε επιπλέον αναλγησία μετεγχειρητικά ανάλογα με το μουσικό ερέθισμα στο οποίο εκτέθηκαν, με p-τιμή>0,05.

Γράφημα 15



Σε σχέση με την κατανάλωση μορφίνης, η οποία χρησιμοποιήθηκε ως επιπλέον αναλγησία στην μετεγχειρητική περίοδο, καταγράφονταν τα συνολικά mg που καταναλώθηκαν από την κάθε ομάδα ανάλογα με το μουσικό ερέθισμα στο οποίο εκτέθηκε στην περίοδο μελέτης (1 ώρα μετεγχειρητικά).

Πίνακας 28

	Mean	Std. Deviation	N
Μορφίνη (mg) CM	0,36	0,57	20
Μορφίνη (mg) MM	0,30	0,53	20
Μορφίνη (mg) NM	0,53	0,68	20

Με βάση τη σχετική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, δεν εντοπίστηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην κατανάλωση μορφίνης ως επιπλέον αναλγησία στην άμεσα μετεγχειρητική περίοδο, σε σχέση με το αν οι σκύλοι εκτέθηκαν σε μουσική του Μότσαρτ, σε μουσική του Σοπέν ή δεν εκτέθηκαν σε κάποιο μουσικό ερέθισμα.

## 1.9 Διακύμανση φυσιολογικών παραμέτρων διεγχειρητικά

### 1.9.1 Καρδιακή συχνότητα

Η μέση τιμή της καρδιακής συχνότητας στην κάθε πειραματική ομάδα, αλλά και η τυπική απόκλισή της, παραθέτονται στον παρακάτω πίνακα.

**Πίνακας 29**

	N	Mean	SD
Chopin	20	111,4	12,7
Mozart	20	119,2	14,6
No music	20	112,7	14,6
<u>Total</u>	60	114,4	14,2

Μετά τη στατιστική ανάλυση δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μέση τιμή της καρδιακής συχνότητας διεγχειρητικά μεταξύ των ομάδων.

**Πίνακας 30**

		Sig.
Chopin	Mozart	0,191
	No music	0,952
Mozart	Chopin	0,191
	No music	0,316
No music	Chopin	0,952
	Mozart	0,316

Επίσης, στον παρακάτω πίνακα απεικονίζονται η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση και η μικρότερη και μεγαλύτερη διαφορά της καρδιακής συχνότητας διεγχειρητικά στην κάθε ομάδα.

Πίνακας 31

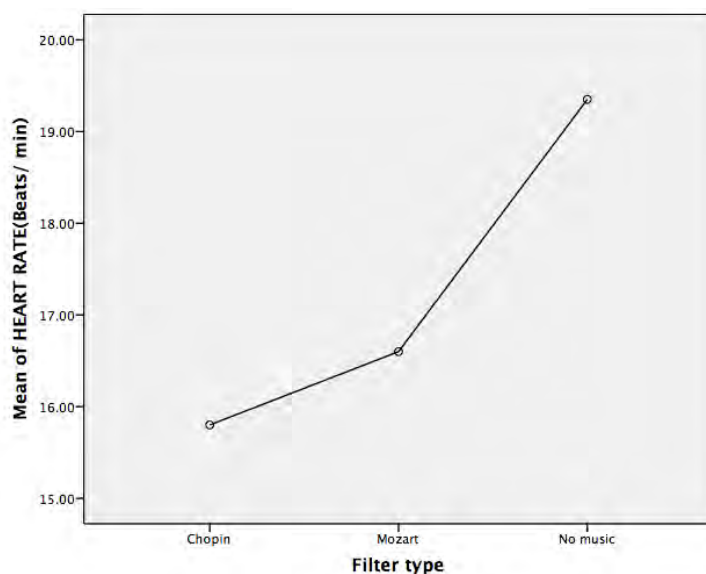
	N	Mean	SD	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	M a x
					Lower Bound	Upper Bound		
Chopin	20	15.8000	8.15379	1.82324	11.9839	19.6161	6.00	34.00
Mozart	20	16.6000	9.35499	2.09184	12.2217	20.9783	6.00	42.00
No music	20	19.3500	9.75098	2.18039	14.7864	23.9136	8.00	41.00
Total	60	17.2500	9.08645	1.17306	14.9027	19.5973	6.00	42.00

Από την ανάλυση ANOVA δεν φαίνεται να υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μεταβολή της καρδιακής συχνότητας μεταξύ των ομάδων, σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα στο οποίο εκτέθηκαν με  $p$ -τιμή  $>0,05$ .

Πίνακας 32

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	138.700	2	69.350	.835	.439
Within Groups	4732.550	57	83.027		
Total	4871.250	59			

**Γράφημα 16:** Μεταβολή της μέσης τιμής της καρδιακής συχνότητας διεγχειρητικά σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης



### 1.9.2 Αναπνευστική συχνότητα

Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζονται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση της αναπνευστικής συχνότητας κατά τη διεγχειρητική περίοδο ανάλογα με το μουσικό ερέθισμα στο οποίο εκτέθηκε η κάθε πειραματική ομάδα.

**Πίνακας 33**

	N	Mean	SD
Chopin	20	19,1	6,2
Mozart	20	17,4	5,5
No music	20	20,7	6,1
Total	60	20,1	6,2

Από την ανάλυση που διενεργήθηκε δεν προέκυψε στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μέση τιμή της αναπνευστικής συχνότητας ανάλογα με το μουσικό ερέθισμα στο οποίο εκτέθηκαν τα ζώα.

Πίνακας 34

		Sig.
Chopin	Mozart	0,333
	No music	0,367
Mozart	Chopin	0,333
	No music	0,019
No music	Chopin	0,367
	Mozart	0,019

Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζονται η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση και η μικρότερη και μεγαλύτερη μεταβολή της αναπνευστικής συχνότητας διεγχειρητικά στην κάθε ομάδα.

Πίνακας 35

	N	Mean	SD	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	M a x
					Lower Bound	Upper Bound		
Chopin	20	8.5000	5.69857	1.27424	5.8330	11.1670	2.00	20.00
Mozart	20	8.9500	6.61318	1.47875	5.8549	12.0451	2.00	24.00
No music	20	13.6000	6.66017	1.48926	10.4829	16.7171	6.00	28.00
Total	60	10.3500	6.65067	.85860	8.6320	12.0680	2.00	28.00

Πίνακας 36

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	318.900	2	159.450	3.968	.024
Within Groups	2290.750	57	40.189		
Total	2609.650	59			

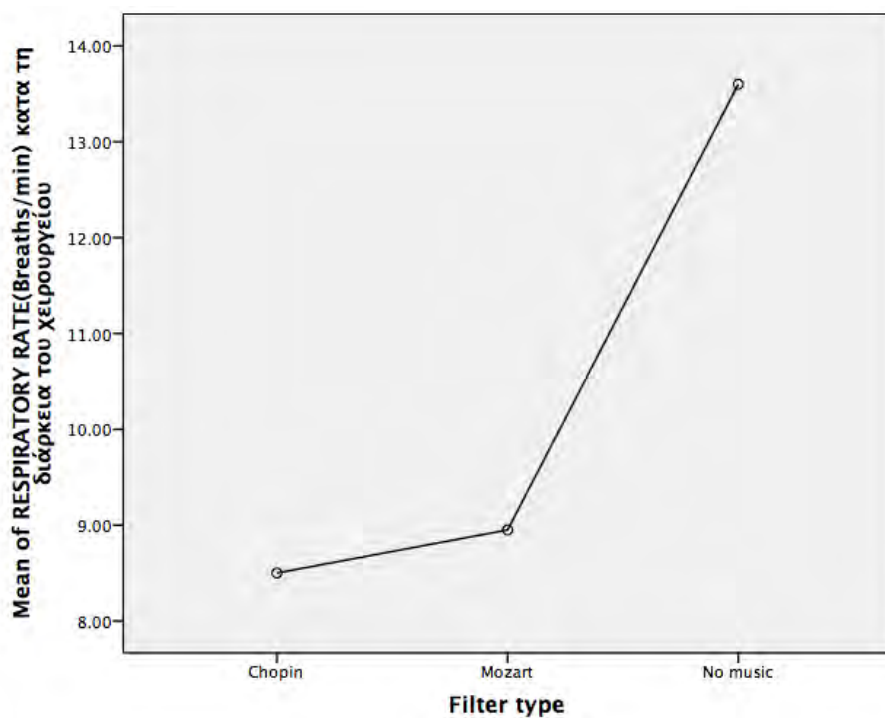
Από την παραπάνω ανάλυση ANOVA φαίνεται να υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μεταβολή της αναπνευστικής συχνότητας μεταξύ των ομάδων διεγχειρητικά, σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα στο οποίο εκτέθηκαν τα ζώα, με  $p=0,024$ . Μετά από διενέργεια πολλαπλών συγκρίσεων, παρατηρούμε στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μέση τιμή της μεταβολής της αναπνευστικής συχνότητας μεταξύ των σκύλων που άκουγαν Σοπέν και αυτών που δεν άκουγαν μουσική με  $p$ -τιμή=0,036. Τα αποτελέσματα παραθέτονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 37

(I) Filter type	(J) Filter type	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Chopin	Mozart	-.45000	2.00471	.973	-5.2742	4.3742
	No music	-5.10000*	2.00471	.036	-9.9242	-.2758
Mozart	Chopin	.45000	2.00471	.973	-4.3742	5.2742
	No music	-4.65000	2.00471	.061	-9.4742	.1742
No music	Chopin	5.10000*	2.00471	.036	.2758	9.9242
	Mozart	4.65000	2.00471	.061	-.1742	9.4742



**Γράφημα 17:** Μεταβολή της μέσης τιμής της αναπνευστικής συχνότητας διεγχειρητικά σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης



### 1.9.3 Συστολική και μέση αρτηριακή πίεση

Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζονται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση της συστολικής πίεσης κατά τη διεγχειρητική περίοδο, ανάλογα με το μουσικό ερέθισμα στο οποίο εκτέθηκαν οι σκύλοι.

**Πίνακας 38**

	N	Mean	SD
Chopin	20	101,2	9,3
Mozart	20	100,1	15,1
No music	20	102,0	13,1
Total	60	101,1	12,5

Από τη στατιστική ανάλυση που διενεργήθηκε δεν προέκυψε στατιστικώς σημαντική διαφορά.

Πίνακας 39

		Sig.
Chopin	Mozart	0,960
	No music	0,974
Mozart	Chopin	0,960
	No music	0,876
No music	Chopin	0,974
	Mozart	0,876

Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζονται η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση και η μικρότερη και μεγαλύτερη μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης διεγχειρητικά στην κάθε ομάδα.

Πίνακας 40

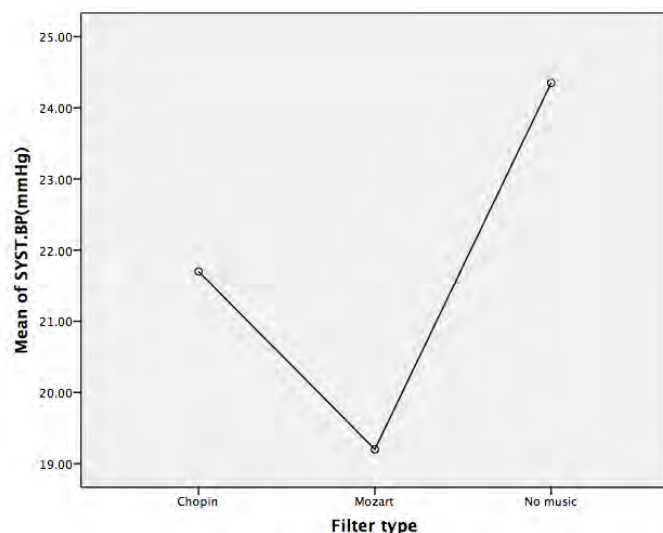
	N	Mean	SD	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
					Lower Bound	Upper Bound		
Chopin	20	21.7000	9.35892	2.09272	17.3199	26.0801	10.00	40.00
Mozart	20	19.2000	13.34403	2.98382	12.9548	25.4452	6.00	54.00
No music	20	24.3500	17.80678	3.98172	16.0162	32.6838	7.00	62.00
Total	60	21.7500	13.86206	1.78958	18.1690	25.3310	6.00	62.00

Πίνακας 41

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	265.300	2	132.650	.683	.509
Within Groups	11071.950	57	194.245		
Total	11337.250	59			

Από την παραπάνω ανάλυση ANOVA φαίνεται να μην υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μεταβολή της μέσης τιμής της συστολικής αρτηριακής πίεσης μεταξύ των ομάδων διεγχειρητικά, σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα στο οποίο εκτέθηκαν τα ζώα, με  $p > 0,05$ .

**Γράφημα 18:** Μεταβολή της μέσης τιμής της συστολικής αρτηριακής πίεσης διεγχειρητικά σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης



Παρακάτω απεικονίζεται η μέση πίεση (μέση τιμή, τυπική απόκλιση) σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης.

Πίνακας 42

	N	Mean	SD
Chopin	20	65,6	4,6
Mozart	20	65,6	11,0
No music	20	66,4	8,9
<u>Total</u>	60	65,9	8,5

Από τη στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε δεν προέκυψε στατιστικώς σημαντική διαφορά στις τιμές της μέσης πίεσης διεγχειρητικά μεταξύ των ομάδων.

Πίνακας 43

		Sig.
Chopin	Mozart	1,000
	No music	0,951
Mozart	Chopin	1,000
	No music	0,959
No music	Chopin	0,951
	Mozart	0,959

Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζονται η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση και η μικρότερη και μεγαλύτερη διαφορά της μέσης αρτηριακής πίεσης διεγχειρητικά στην κάθε ομάδα.

Πίνακας 44

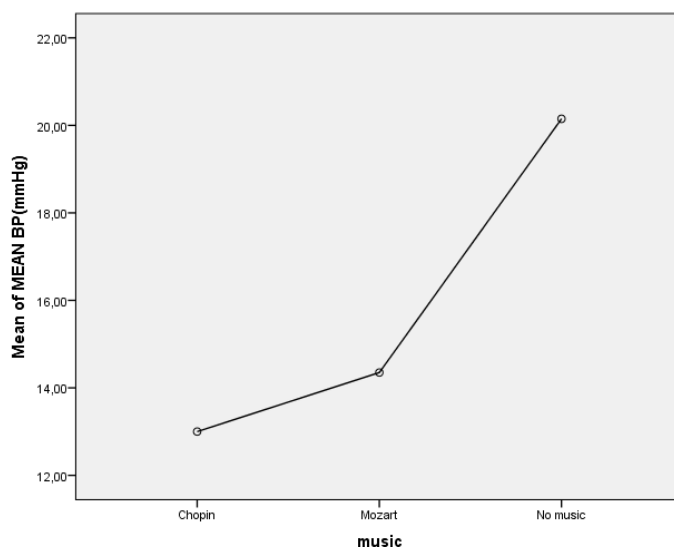
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
					Lower Bound	Upper Bound		
Chopin	20	13,0000	4,05229	,90612	11,1035	14,8965	7,00	24,00
Mozart	20	14,3500	10,42404	2,33089	9,4714	19,2286	4,00	49,00
No music	20	20,1500	15,16323	3,39060	13,0534	27,2466	4,00	47,00
<u>Total</u>	60	15,8333	11,14035	1,43821	12,9555	18,7112	4,00	49,00

Πίνακας 45

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	577,233	2	288,617	2,439	,096
Within Groups	6745,100	57	118,335		
Total	7322,333	59			

Από την παραπάνω ανάλυση ANOVA φαίνεται να μην υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μεταβολή της μέσης τιμής της μέσης αρτηριακής πίεσης μεταξύ των ομάδων διεγχειρητικά, σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα στο οποίο εκτέθηκαν, με  $p>0,05$ .

**Γράφημα 19:** Μεταβολή της μέσης τιμής της μέσης αρτηριακής πίεσης διεγχειρητικά σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης



### 1.10 Τιμές BIS

Κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας καταγράφονταν οι τιμές του BIS. Καταγράφηκαν και παραθέτονται η μέση τιμή των τιμών του BIS διεγχειρητικά, η συνολική διακύμανση των τιμών του σε όλη τη διάρκεια του χειρουργείου και η ελάχιστη τιμή που εμφάνισε το μηχάνημα στην κάθε πειραματική ομάδα.

Η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση των τιμών του BIS κατά τη διεγχειρητική περίοδο παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

**Πίνακας 46**

	N	Mean	SD
Chopin	20	73,7	2,4
Mozart	20	72,9	3,0
No music	20	73,7	2,6
Total	60	73,4	2,6

Από τη στατιστική ανάλυση δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μέση τιμή του BIS κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης.

**Πίνακας 47**

		Sig.
Chopin	Mozart	0,573
	No music	1,000
Mozart	Chopin	0,573
	No music	0,592
No music	Chopin	1,000
	Mozart	0,592

Η διακύμανση των τιμών του BIS κατά τη διεγχειρητική περίοδο, η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση καθώς και η μικρότερη και μεγαλύτερη μεταβολή των τιμών του BIS παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 48

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
					Lower Bound	Upper Bound		
Chopin	20	15,100	4,4117	0,9865	13,035	17,165	9,0	24,0
Mozart	20	16,300	6,5301	1,4602	13,244	19,356	6,0	28,0
No music	20	24,700	6,3254	1,4144	21,740	27,660	16,0	38,0
Total	60	18,700	7,1717	0,9259	16,847	20,553	6,0	38,0

Πίνακας 49

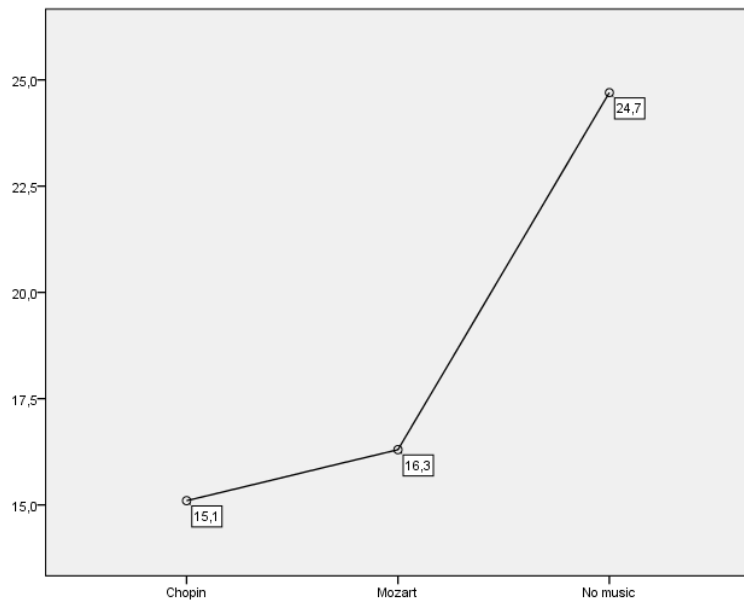
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1094,400	2	547,200	16,076	0,000
Within Groups	1940,200	57	34,039		
Total	3034,600	59			

Από την παραπάνω ανάλυση ANOVA παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μεταβολή της μέσης τιμής του BIS μεταξύ των ομάδων διεγχειρητικά, σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα στο οποίο εκτέθηκαν, με  $p$ -τιμή  $< 0,05$ . Μετά από διενέργεια πολλαπλών συγκρίσεων, παρατηρούμε στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μεταβολή της μέσης τιμής του BIS διεγχειρητικά στα εξής ζεύγη: (α) Chopin-No music και (β) Mozart-No music με  $p < 0,05$ . Τα αποτελέσματα παραθέτονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 50

(I) music	(J) music	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Chopin	Mozart	-1,2000	1,8450	1,000	-5,751	3,351
	No music	-9,6000*	1,8450	0,000	-14,151	-5,049
Mozart	Chopin	1,2000	1,8450	1,000	-3,351	5,751
	No music	-8,4000*	1,8450	0,000	-12,951	-3,849
No music	Chopin	9,6000*	1,8450	0,000	5,049	14,151
	Mozart	8,4000*	1,8450	0,000	3,849	12,951

**Γράφημα 20:** Μεταβολή της μέσης τιμής των τιμών του BIS διεγχειρητικά σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης



Οι ελάχιστες τιμές του BIS αποτυπώνονται στον παρακάτω πίνακα.



Πίνακας 51

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
					Lower Bound	Upper Bound		
Chopin	20	66,150	2,6413	0,5906	64,914	67,386	60,0	70,0
Mozart	20	64,700	3,1136	0,6962	63,243	66,157	58,0	69,0
No music	20	61,500	5,5678	1,2450	58,894	64,106	48,0	68,0
Total	60	64,117	4,3806	0,5655	62,985	65,248	48,0	70,0

Πίνακας 52

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	226,433	2	113,217	7,125	0,002
Within Groups	905,750	57	15,890		
Total	1132,183	59			

Από την παραπάνω ανάλυση ANOVA παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μέση ελάχιστη τιμή που εμφάνισε το BIS διεγχειρητικά μεταξύ των ομάδων, σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα στο οποίο εκτέθηκαν τα ζώα, με  $p < 0,05$ .

Μετά από διενέργεια πολλαπλών συγκρίσεων, παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μέση ελάχιστη τιμή που εμφάνισε το BIS διεγχειρητικά, μεταξύ των σκύλων που άκουσαν Μότσαρτ και αυτών που δεν άκουσαν μουσική, αλλά και μεταξύ αυτών που άκουσαν Σοπέν και αυτών που δεν άκουσαν μουσική, με  $p < 0,05$ . Τα αποτελέσματα παραθέτονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 53

(I) music	(J) music	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Chopin	Mozart	1,4500	1,2606	0,765	-1,659	4,559
	No music	4,6500*	1,2606	0,002	1,541	7,759
Mozart	Chopin	-1,4500	1,2606	0,765	-4,559	1,659
	No music	3,2000*	1,2606	0,042	,091	6,309
No music	Chopin	-4,6500*	1,2606	0,002	-7,759	-1,541
	Mozart	-3,2000*	1,2606	0,042	-6,309	-,091

## 2. ΚΑΙΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 2.1 Ζώα

Τα χαρακτηριστικά των σκύλων που συμμετείχαν στο κλινικό μέρος της έρευνας παραθέτονται στους παρακάτω πίνακες. Η ηλικία των σκύλων στην ομάδα του Μότσαρτ (MM) ήταν  $3,8 \pm 2,1$  έτη, ενώ στην ομάδα των σκύλων που δεν άκουγαν μουσική στην περιεγχειρητική περίοδο ήταν  $2,4 \pm 1,1$  έτη. Η διαφορά στην ηλικία μεταξύ των σκύλων των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ( $p > 0,05$ ). Τέλος το σωματικό βάρος των σκύλων της ομάδας MM ήταν  $11,44 \pm 2,72$  kg, ενώ της ομάδας NM ήταν  $10,72 \pm 3,96$  kg.

Πίνακας 54

		N	Mean	SD	t-test	df	sig.
ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	MM	12	3,8	2,1	2,03	22	0,06
	NM	12	2,4	1,1			

Πίνακας 55

		N	Mean	SD	Min	Max
ΒΑΡΟΣ (kg)	MM	12	11,44	2,72	6,50	15,00
	NM	12	10,72	3,96	6,50	22,00

## 2.2 Εκτίμηση ηρέμησης, δόση προποφόλης που απαιτήθηκε για εγκατάσταση, κατανάλωση εισπνευστικού αναισθητικού (ET isoflurane)

Η εκτίμηση της ηρέμησης έγινε με χρήση της ίδιας κλίμακας που χρησιμοποιήθηκε στο πειραματικό μέρος (Gurney). Η πρώτη εκτίμηση πραγματοποιήθηκε πριν την έναρξη του πειράματος, ενώ οι σκύλοι ήταν σε εγρήγορση, και, ως εκ τούτου, όλοι οι σκύλοι, σε όλες τις ομάδες, είχαν μηδενική βαθμολογία. Η δεύτερη απόπειρα εκτίμησης της ηρέμησης πραγματοποιήθηκε 1 ώρα μετά τη λήξη της επέμβασης, όπως και στο πειραματικό μέρος. Για τη δόση της προποφόλης, αλλά και για την τελοεκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου ισχύει ό,τι και για το πειραματικό μέρος.

Πίνακας 56

	MM				NM			
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max
Κλίμακα ηρέμησης (GURNEY)	4,2	1,6	2,0	8,0	3,3	1,2	1,0	5,0
Προποφόλη για διασωλήνωση (mg/kg)	4,3	0,8	3,5	6,0	4,2	0,8	3,0	5,5
E.T ISOFLURANE (%) - Λήξη χειρουργείου	1,5	0,1	1,4	1,7	1,6	0,1	1,4	1,7

Πίνακας 57

		N	Mean	SD	t-test	df	sig
Κλίμακα ηρέμησης (GURNEY)	MM	12	4,17	1,59	1,472	22	0,155
	NM	12	3,33	1,15			
Προποφόλη για διασωλήνωση (mg/kg)	MM	12	4,29	0,81	0,248	22	0,807
	NM	12	4,21	0,84			
E.T ISOFLURANE (%) - Λήξη χειρουργείου	MM	12	1,50	0,11	-1,609	22	0,122
	NM	12	1,57	0,09			

Με βάση τα αποτελέσματα του παραπάνω πίνακα, δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά σε καμία από τις παραμέτρους.

### 2.3 Φαιντανύλη που απαιτήθηκε διεγχειρητικά

Πίνακας 58

	MM				NM			
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max
Φεντανύλη (µg/kg)	2,0	1,1	1,0	4,0	2,6	0,9	1,0	4,0

Πίνακας 59

		N	Mean	SD	t-test	df	sig
Φεντανύλη (µg/kg)	MM	12	2,0	1,1	-1,400	22	0,175
	NM	12	2,6	0,9			

Μετά από ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, δεν προέκυψε στατιστικώς σημαντική διαφορά ( $p > 0,05$ ) της φαιντανύλης που χορηγήθηκε διεγχειρητικά μεταξύ της ομάδας MM και της ομάδας NM.

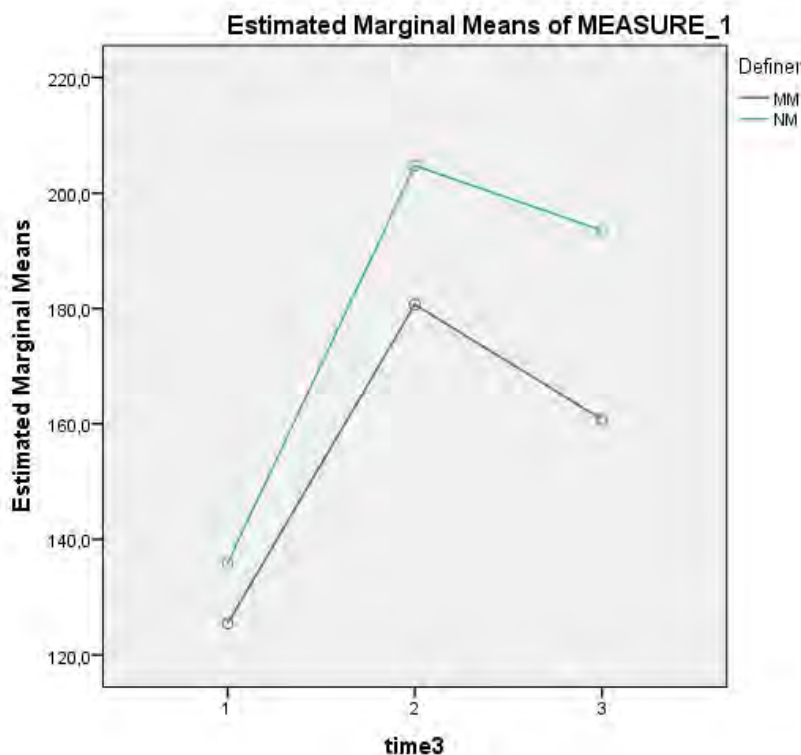
## 2.4 Συγκεντρώσεις ουσίας P στον ορό του αίματος

Πίνακας 60

	MM				NM			
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max
SUBSTANCE-P (pg/ml) T <sub>0</sub>	125,4	16,9	106,8	163,0	135,9	26,5	116,6	206,4
SUBSTANCE-P (pg/ml) T <sub>1</sub>	180,7	34,9	125,5	255,2	204,7	46,1	144,3	325,8
SUBSTANCE-P (pg/ml) T <sub>2</sub>	160,8	24,7	125,5	196,2	193,5	38,2	150,3	297,9

Από την ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, παρατηρείται στατιστικώς σημαντική επίδραση του χρόνου στη μεταβολή της ουσίας P, με  $F=850,4$  και  $p<0,05$ . Επίσης, παρατηρείται μία οριακή τάση και όσον αφορά την επίδραση της μουσικής, αλλά στατιστικώς μη σημαντική ( $p=0,1$ ). Αυτό αναπαρίσταται στο παρακάτω γράφημα.

Γράφημα 21



## 2.5 Εκτίμηση πόνου

Για την εκτίμηση του πόνου στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες πολυπαραγοντικές κλίμακες εκτίμησης του πόνου, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στο πειραματικό μέρος: η σύντομη έκδοση της κλίμακας εκτίμησης του πόνου του Πανεπιστημίου της Γλασκώβης (GCMPS-SF) και η 4A-VET. Όπως και στο πειραματικό μέρος, δεν διαπιστώθηκε πόνος σε κανέναν από τους σκύλους πριν την έναρξη του πειράματος, κάτι το οποίο αποτελούσε βασική προϋπόθεση για τη συμμετοχή του στο πειραματισμό, και το οποίο επιβεβαιώθηκε και από τη χρήση των κλιμάκων προεγχειρητικά.

Η εκτίμηση του πόνου μετεγχειρητικά γινόταν, όπως και στο πειραματικό μέρος, αμέσως μετά την εξαγωγή του τραχειοσωλήνα (T<sub>0</sub>) και η δεύτερη απόπειρα εκτίμησης του πόνου γινόταν 1 ώρα μετά (T<sub>1</sub>) και συνέπιπτε με τη λήξη του πειράματος.

### 2.5.1 Σύντομη έκδοση της κλίμακας εκτίμησης του πόνου της Σχολής της Γλασκώβης (GCMPS-SF)

Πίνακας 61

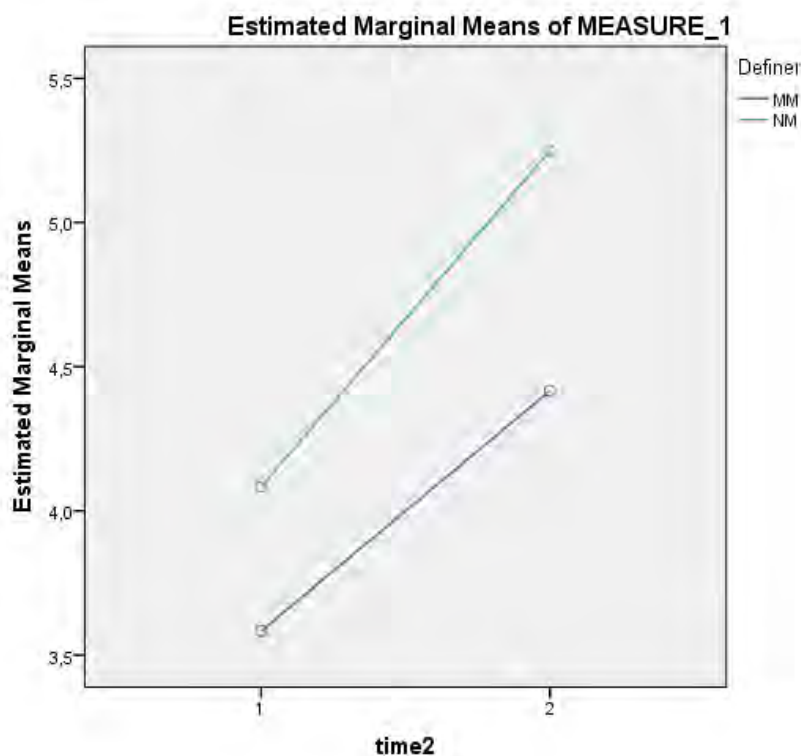
	Ομάδα	Mean	Std. Deviation	N
GLASGOW T <sub>0</sub>	MM	3,583	1,6214	12
	NM	4,083	1,7299	12
	Total	3,833	1,6594	24
GLASGOW T <sub>1</sub>	MM	4,417	2,1515	12
	NM	5,250	1,4848	12
	Total	4,833	1,8572	24

Στον παραπάνω πίνακα αποτυπώνονται οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις της βαθμολογίας από την εκτίμηση του πόνου στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο

με βάση την κλίμακα της Γλασκώβης μεταξύ των διαφορετικών χρονικών σημείων ( $T_0$ ,  $T_1$ ) και μεταξύ των διαφορετικών πειραματικών ομάδων (MM, NM). Σε όλες τις ομάδες, ανεξαρτήτως του μουσικού ερεθίσματος έκθεσης, παρατηρείται αύξηση της βαθμολογίας της κλίμακας της Γλασκώβης από το χρονικό σημείο  $T_0$  στο χρονικό σημείο  $T_1$ .

Κατά τον έλεγχο των μέσων τιμών βαθμολογίας της κλίμακας της Γλασκώβης παρατηρείται ότι ο χρόνος ( $F=4,500$  και  $p=0,045$ ) επηρεάζει την τιμή της βαθμολογίας με τις διαφορές να είναι οριακά στατιστικά σημαντικές. Αντίθετα, δεν φαίνεται η τιμή της να επηρεάζεται από την αλληλεπίδραση χρόνου και μουσικής.

**Γράφημα 22:** Μεταβολή βαθμολογίας της κλίμακας της Γλασκώβης σε 2 διαδοχικές μετρήσεις ( $T_0$ ,  $T_1$ ), σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης



## 2.5.2 4A-VET

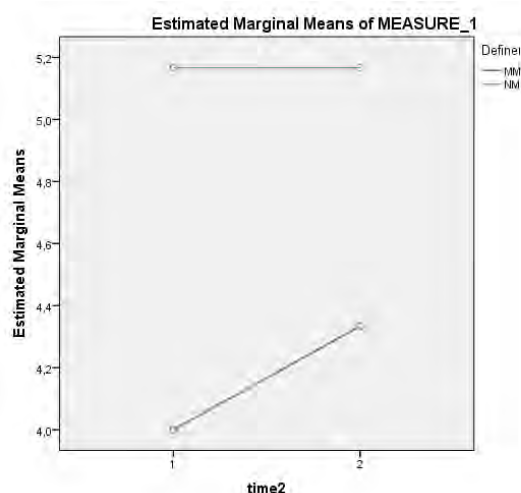
Πίνακας 62

	Ομάδα	Mean	Std. Deviation	N
4A-VET T <sub>0</sub>	MM	4,000	2,2563	12
	NM	5,167	1,6422	12
	Total	4,583	2,0198	24
4A-VET T <sub>1</sub>	MM	4,333	2,1881	12
	NM	5,167	1,2673	12
	Total	4,750	1,7998	24

Στον παραπάνω πίνακα αποτυπώνονται οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις της βαθμολογίας από την εκτίμηση του πόνου στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο με βάση την κλίμακα 4A-VET μεταξύ των διαφορετικών χρονικών σημείων (T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>) και μεταξύ των διαφορετικών πειραματικών ομάδων (MM, NM). Στην ομάδα MM παρατηρείται αύξηση της βαθμολογίας της κλίμακας 4A-VET από το χρονικό σημείο T<sub>0</sub> στο χρονικό σημείο T<sub>1</sub>, ενώ στην ομάδα NM η αντίστοιχη βαθμολογία είναι ίδια στους χρόνους T<sub>0</sub> και T<sub>1</sub>.

Κατά τον έλεγχο των μέσων τιμών της βαθμολογίας της κλίμακας 4A-VET παρατηρείται ότι ούτε ο χρόνος αλλά ούτε η αλληλεπίδραση χρόνου και μουσικής επηρεάζουν την τιμή της, με τα αποτελέσματα να μην είναι στατιστικά σημαντικά.

**Γράφημα 23:** Μεταβολή βαθμολογίας της κλίμακας 4A-VET σε 2 διαδοχικές μετρήσεις (T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>), σε σχέση με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης





## 2.6 Σωστική αναλγησία που απαιτήθηκε στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο

Πίνακας 63

		MM		NM	
		N	%	N	%
Επιπλέον αναλγησία (+/-)	+	4	33,30%	5	41,70%
	-	8	66,70%	7	58,30%

Από τους 12 σκύλους της κάθε ομάδας, 4 σκύλοι χρειάστηκαν επιπλέον αναλγησία στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο στην ομάδα MM (σε ποσοστό 33,30%), ενώ 5 σκύλοι χρειάστηκαν επιπλέον αναλγησία στην ομάδα NM (σε ποσοστό 41,70%).

Με βάση τα αποτελέσματα της σχετικής ανάλυσης, δεν κρίθηκε στατιστικώς σημαντική η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ( $p>0,05$ ).

Τα συνολικά mg που καταναλώθηκαν από την κάθε ομάδα ανάλογα με το μουσικό ερέθισμα στο οποίο εκτέθηκε στην περίοδο μελέτης (1η μετεγχειρητική ώρα), αποτυπώνονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 64

	Mean	Std. Deviation	N
	Μορφίνη (mg) MM	0,42	0,62
Μορφίνη (mg) NM	0,52	0,72	12

Με βάση τα αποτελέσματα των σχετικών ελέγχων δεν διαπιστώνεται στατιστικώς σημαντική διαφορά στην μετεγχειρητική κατανάλωση της μορφίνης μεταξύ των ομάδων σε σχέση με το αν εκτέθηκαν σε μουσική του Μότσαρτ ή όχι.

## 2.7 Φυσιολογικές παράμετροι διεγχειρητικά

Οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις της καρδιακής συχνότητας, της αναπνευστικής συχνότητας και της συστολικής και μέσης πίεσης παραθέτονται στον παρακάτω πίνακα.

**Πίνακας 65**

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Καρδιακός ρυθμός	MM	12	105.000	9.7794	2.8231
	NM	12	103.500	11.6424	3.3609
Αναπνευστικός ρυθμός	MM	12	14.083	2.8431	0.8207
	NM	12	12.833	3.3800	0.9757
Συστολική πίεση	MM	12	102.333	9.5568	2.7588
	NM	12	104.000	6.1938	1.7880
Μέση πίεση	MM	12	71.917	7.6093	2.1966
	NM	12	74.417	3.6794	1.0621

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης παραθέτονται στον παρακάτω πίνακα.

**Πίνακας 66**

	t	df	sig.
Καρδιακός ρυθμός	0.342	22	0.736
Αναπνευστικός ρυθμός	0.980	22	0.338
Συστολική πίεση	-0.507	22	0.617
Μέση πίεση	-1.025	22	0.317

Με βάση τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά, μεταξύ των ομάδων, στις μέσες τιμές της καρδιακής συχνότητας, της αναπνευστικής συχνότητας και της συστολικής και μέσης πίεσης.

Επίσης παραθέτονται οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια του χειρουργείου στην καρδιακή συχνότητα, στην αναπνευστική συχνότητα αλλά και στη συστολική και μέση αρτηριακή πίεση.

Πίνακας 67

	MM				NM			
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max
Καρδιακός ρυθμός	25,5	12,5	8	46	31	10,4	12	45
Αναπνευστικός ρυθμός	10,8	5,6	3	20	10,8	4,8	5	20
Συστολική αρτηριακή πίεση	30,1	8,6	17	42	40,9	9,8	24	56
Μέση αρτηριακή πίεση	27,3	11,9	11	44	37,1	6,4	24	46

Η ανάλυση και τα αποτελέσματά της παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 68

		N	Mean	SD	t-test	df	sig.
Καρδιακός ρυθμός	MM	12	25,5	12,5	-1,171	22	0,254
	NM	12	31,0	10,4			
Αναπνευστικός ρυθμός	MM	12	10,8	5,6	-0,039	22	0,969
	NM	12	10,8	4,8			
Συστολική αρτηριακή πίεση	MM	12	30,1	8,6	-2,881	22	0,009
	NM	12	40,9	9,8			
Μέση αρτηριακή πίεση	MM	12	27,3	11,9	-2,505	22	0,020
	NM	12	37,1	6,4			

Με βάση τα αποτελέσματα των παραπάνω ελέγχων παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά ( $t=-2.881$ ,  $p<0.05$ ) στη διακύμανση της μέσης τιμής της συστολικής αρτηριακής πίεσης διεγχειρητικά μεταξύ των ομάδων MM ( $30,1\pm 8,6$ ) και NM ( $40,9\pm 9,8$ ). Επίσης, παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά ( $t=-2.505$ ,  $p<0.05$ ) στη διακύμανση της μέσης τιμής της μέσης πίεσης διεγχειρητικά, μεταξύ των ομάδων MM ( $27,3\pm 11,9$ ) και NM ( $37,1\pm 6,4$ ).

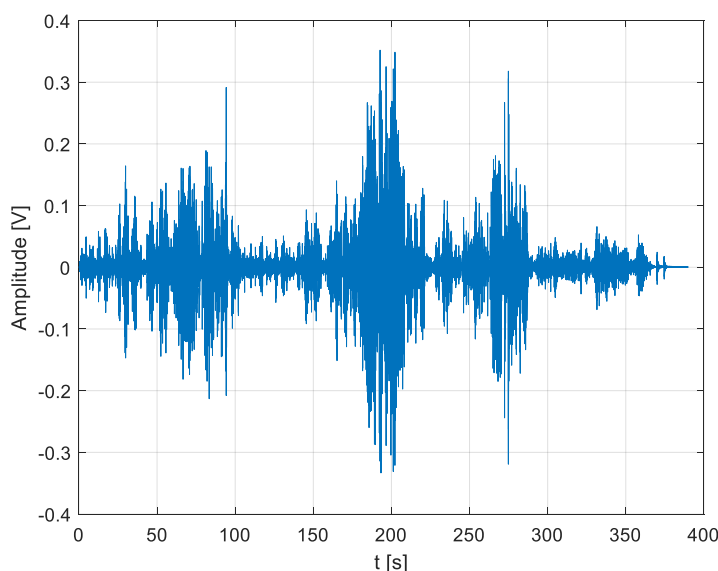
## 2.8 Ανάλυση σήματος

Παρατίθενται τα αποτελέσματα της ανάλυσης του σήματος, αλλά και της συχνοτικής ανάλυσης των μουσικών κομματιών που χρησιμοποιήθηκαν.

### 2.8.1 Nocturne in D-flat major, Op. 27, No 2 - *lento sostenuto* (από τα Νυχτερινά του Σοπέν για σόλο πιάνο)

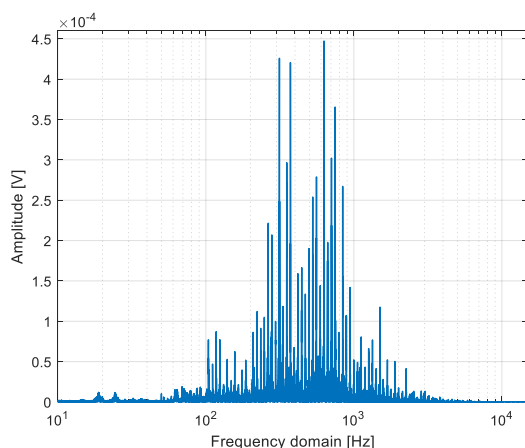
Το αρχικό σήμα είναι στέρεο (stereo), οπότε διαθέτει δύο στήλες δεδομένων που αποτελούν το αριστερό (left) και δεξί (right) κανάλι (channel).

**Γράφημα 24:** 1<sup>ο</sup> κανάλι



Το παραπάνω γράφημα δείχνει τη σταθμική εξέλιξη του κομματιού στο πεδίο του χρόνου. Στον άξονα y είναι το πλάτος του σήματος σε Volt όπου με την κατάλληλη συνάρτηση μεταφοράς λαμβάνονται τα αντίστοιχα επίπεδα έντασης του μουσικού κομματιού. Στον άξονα x είναι το πεδίο του χρόνου σε second. Το μουσικό κομμάτι είχε διάρκεια 6,29 λεπτά (389 δευτερόλεπτα).

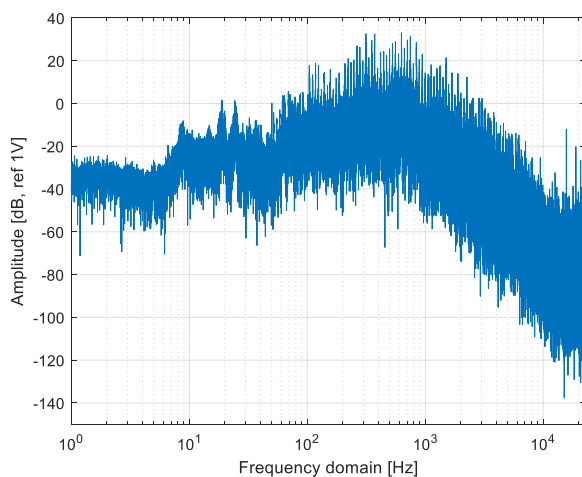
**Γράφημα 25**



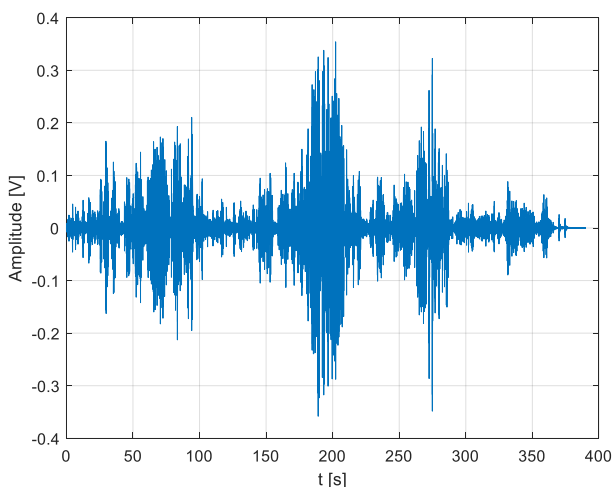
Το παραπάνω γράφημα αναπαριστά τη συχνοτική απόκριση του σήματος του προηγούμενου γραφήματος. Εκτελώντας τη συχνοτική ανάλυση του σήματος (ανάλυση Fourier) προκύπτει το παραπάνω διάγραμμα. Είναι η απόκριση του σήματος στο πεδίο της συχνότητας. Αρμονικές συναντώνται έως και την υψηλότερη δυνατή καταγραφόμενη συχνότητα, τα 22050 Hz, όμως είναι πολύ χαμηλότερου πλάτους απ' ό τι οι κύριες (πραγματικές νότες του κομματιού) συχνότητες.

Η παραπάνω διαπίστωση αποτυπώνεται και στον επόμενο πίνακα μετά από μετατροπή του πλάτους του σήματος από Volt σε decibel. Φαίνεται ότι οι ακραίες συχνότητες του μουσικού κομματιού (πολύ χαμηλές ή πολύ υψηλές-αρμονικές) είναι χαμηλότερης έντασης από τις βασικές συχνότητες.

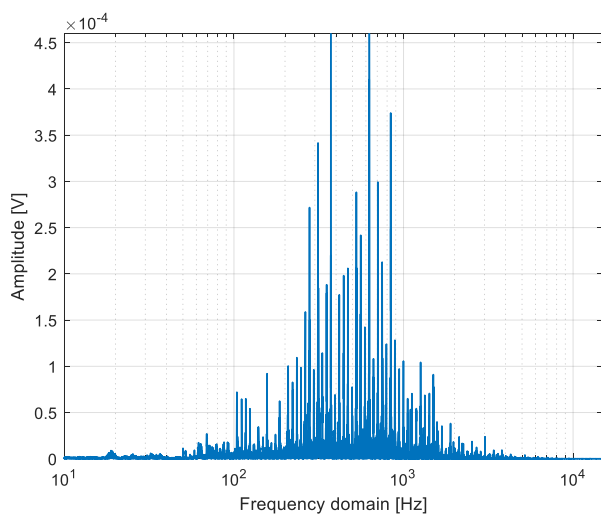
**Γράφημα 26**



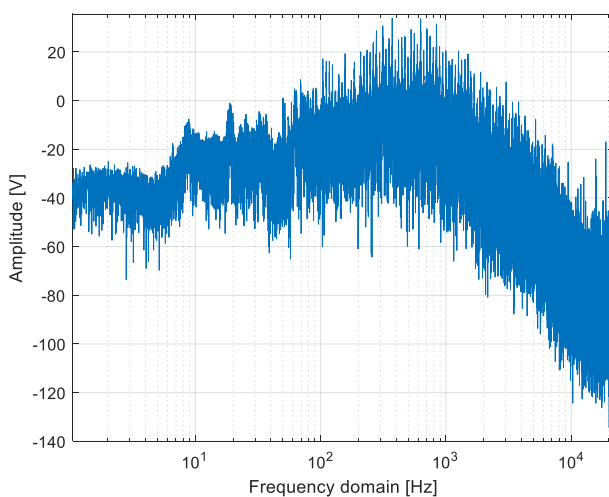
**Γράφημα 27: 2<sup>ο</sup> κανάλι**



**Γράφημα 28**



**Γράφημα 29**



Τα ίδια γραφήματα παρατέθηκαν παραπάνω για το 2ο κανάλι του αρχικού στερεοφωνικού ηχητικού σήματος.

**Πίνακας 69:** Πληροφορίες σήματος για Nocturne in D-flat major, Op. 27, No 2 - lento sostenuto του Σοπέν

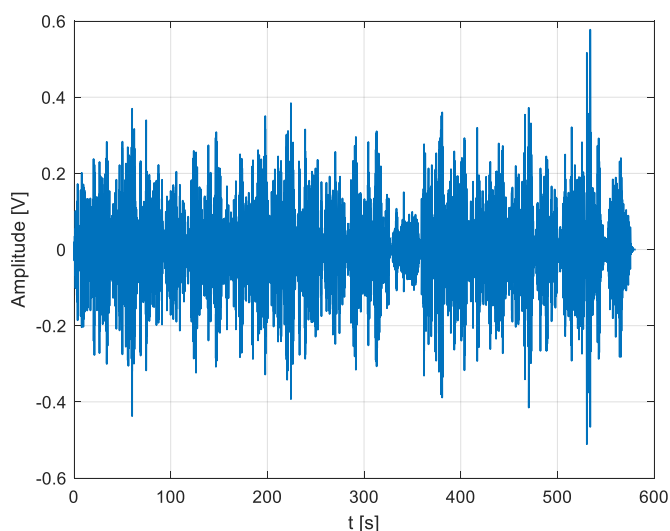
Fs (Συχνότητα δειγματοληψίας)	44100
Συνολικός αριθμός σήματος	17193120x2 double
Χαμηλότερη σημαντική συχνότητα	18 Hz
Υψηλότερη σημαντική συχνότητα	3804 Hz
Υψηλότερη συχνότητα αρμονικών	22050 Hz

Συγκεντρωτικά λοιπόν, αναφέρεται ότι το πραγματικό συχνοτικό εύρος του μουσικού κομματιού του Σοπέν είναι 18-3804 Hz. Η υψηλότερη συχνότητα αρμονικών αγγίζει τα 22050 Hz, με την αντίληψή της ωστόσο να είναι απίθανη λόγω της μικρότερης έντασης που χαρακτηρίζει αυτές τις αρμονικές. Αυτό παρουσιάζεται και από τα γραφήματα που παρατέθηκαν παραπάνω.

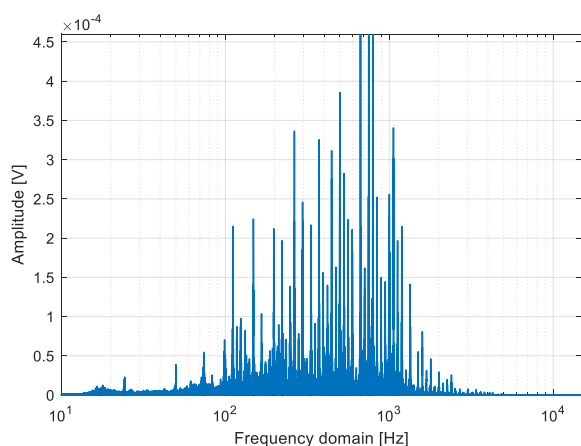
### 2.8.2 Sonata for two pianos in D-major, K.448, andante (η δεύτερη κίνηση, andante, της σονάτας για δύο πιάνο σε Ρε ματζόρε, K.448, του Μότσαρτ)

Πάλι το αρχικό σήμα είναι στέρεο, οπότε διαθέτει δύο στήλες δεδομένων που αποτελούν το αριστερό και δεξιό κανάλι.

**Γράφημα 30:** 1<sup>ο</sup> κανάλι

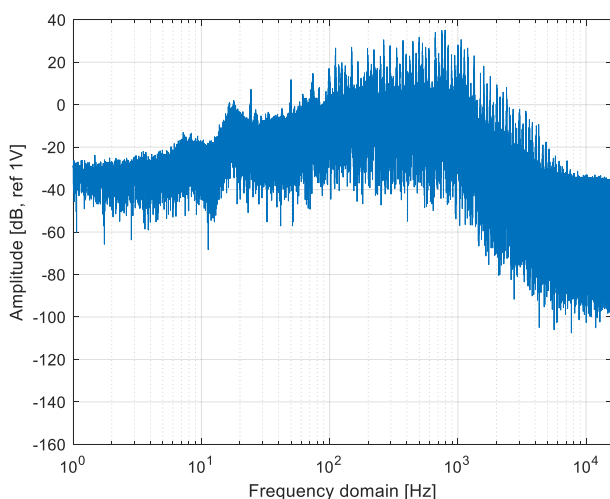


Αντίστοιχα, όπως και στο προηγούμενο μουσικό κομμάτι, στον άξονα y είναι το πλάτος του σήματος σε Volt ενώ στον άξονα x είναι το πεδίο του χρόνου σε second. Η διάρκεια του συγκεκριμένου μουσικού κομματιού ήταν 9,41 λεπτά (581 δευτερόλεπτα).

**Γράφημα 31**

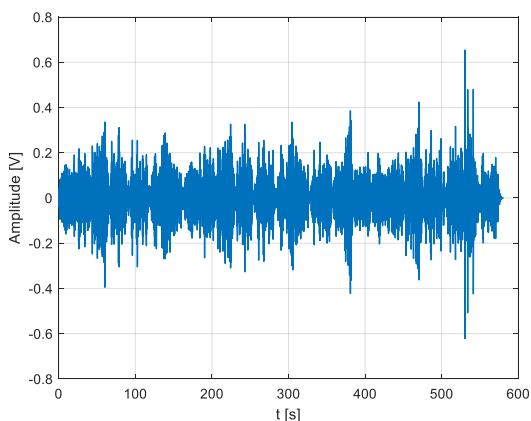
Όπως και νωρίτερα, εκτελώντας τη συχνοτική ανάλυση του σήματος (ανάλυση Fourier) προκύπτει το παραπάνω γράφημα, το οποίο αναπαριστά τη συχνοτική απόκριση του σήματος του αμέσως προηγούμενου γραφήματος συναρτήσει της συχνότητας. Αρμονικές συναντώνται έως τα 22050 Hz, όμως πάλι, είναι πολύ χαμηλότερου πλάτους απ' ό,τι οι κύριες συχνότητες.

Στο παρακάτω γράφημα, μετά από μετατροπή του πλάτους του σήματος από Volt σε decibel φαίνεται ξανά ότι οι ακραίες συχνότητες του μουσικού κομματιού είναι χαμηλότερης έντασης από τις βασικές συχνότητες.

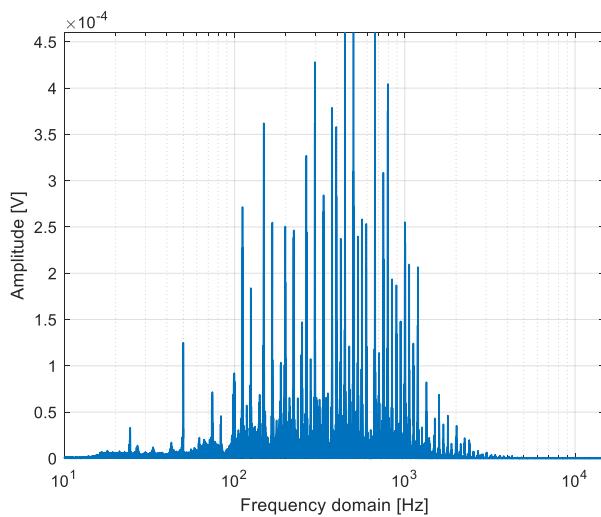
**Γράφημα 32**



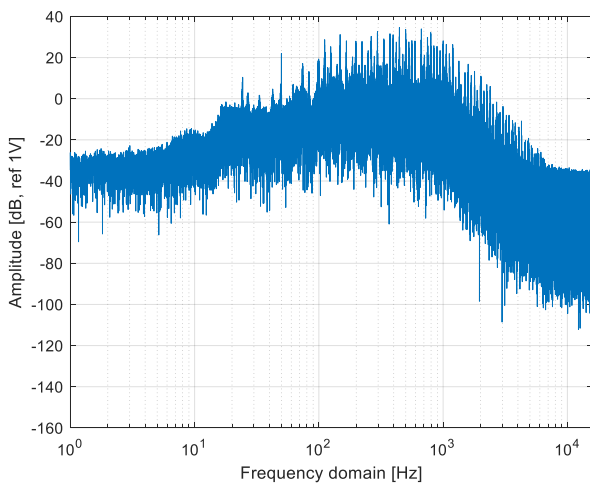
**Γράφημα 33:** 2<sup>ο</sup> κανάλι



**Γράφημα 34**



**Γράφημα 35**



Τα ίδια γραφήματα παρατέθηκαν παραπάνω για το 2ο κανάλι του αρχικού στερεοφωνικού ηχητικού σήματος του μουσικού κομματιού του Μότσαρτ.

**Πίνακας 70:** Πληροφορίες σήματος για Sonata for two pianos in D-major, K.448, andante του Μότσαρτ

Fs (Συχνότητα δειγματοληψίας)	44100
Συνολικός αριθμός σήματος	25622528x2 double
Χαμηλότερη σημαντική συχνότητα	24 Hz
Υψηλότερη σημαντική συχνότητα	4200 Hz
Υψηλότερη συχνότητα αρμονικών	22050 Hz

Σε αυτό το μουσικό κομμάτι του Μότσαρτ, το πραγματικό συχνοτικό εύρος είναι από 24-4200 Hz. Η υψηλότερη συχνότητα αρμονικών αγγίζει τα 22050 Hz, με την αντίληψή της ωστόσο να είναι απίθανη, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω.

## Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως αναφέρθηκε στο γενικό μέρος, η μουσικοθεραπεία έχει εδραιωθεί στην περιεγχειρητική ρουτίνα του ανθρώπου λόγω των πολλών ευεργετικών χαρακτηριστικών της. Πλεονεκτήματα όπως η μείωση του στρες σε ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν, η απουσία αρνητικών επιδράσεων στην υγεία τους, το χαμηλό κόστος και η ευκολία παροχής, την καθιστούν ελκυστικό συμπληρωματικό εργαλείο στην αναισθησιολογική πράξη. Η εργασία αυτή είχε ως στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης της μουσικής στην αναισθησία και στην αναλγησία του σκύλου. Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκε αν η χειρουργική διαδικασία συνοδευόμενη από ακρόαση μουσικής στην περιεγχειρητική περίοδο, δύναται να προσφέρει κάποιο πλεονέκτημα, προς όφελος του ασθενούς, σε σχέση με την τυπική αναισθησιολογική προσέγγιση της χειρουργικής διαδικασίας. Είναι γνωστό και επιστημονικά τεκμηριωμένο ότι όλα τα αναισθητικά και αναλγητικά φάρμακα εμφανίζουν παρενέργειες, οι οποίες μπορούν να περιπλέξουν την αναισθησιολογική διαδικασία (Bowdle 1998, Weinbroum et al. 2001, Brown et al. 2012). Στον άνθρωπο η χρήση μουσικής στην περιεγχειρητική περίοδο φαίνεται να μειώνει τα επίπεδα στρες (Yung et al. 2002), την αρτηριακή πίεση (Allen et al. 2001, Yung et al. 2002, Yilmaz et al. 2003, Leardi et al. 2007), τα επίπεδα πόνου (Shabanloei et al. 2010), τα επίπεδα κορτιζόλης (Miluk-Kolasa et al. 1994, Leardi et al. 2007, Conrad et al. 2007, Nilsson 2009, Koelsch et al. 2011, Graversen and Sommer 2013) και να συνεισφέρει στη μείωση της κατανάλωσης αναισθητικών και αναλγητικών φαρμάκων (Blankfield et al. 1995, Cepeda et al. 1998, Koch et al. 1998, Lepage et al. 2001, Nilsson et al. 2001, Lee et al. 2002, Schiemann et al. 2002, Smolen et al. 2002, Nilsson et al. 2003a, Nilsson et al. 2003b, Yilmaz et al. 2003, Ayoub et al. 2005, Nilsson et al. 2005, Zhang et al. 2005, Harikumar et al. 2006, Conrad et al. 2007, Ebnesahidi et al. 2008, Sen et al. 2009, Sen et al. 2010, Koelsch et al. 2011, Manish et al. 2014). Επίσης, σημαντική φαίνεται ότι είναι η χρήση της μουσικής σε ασθενείς με διάφορους τύπους διαταραχής της συνείδησης, όπως εγκεφαλικά τραύματα, κωματώδεις καταστάσεις ή κατάσταση φυτού (Jones et al. 1994, Magee 2005, Altenmuller and Schlang 2013, Ribeiro et al. 2014, Castro et al. 2015, Puggina and Silva 2015, Sun and Chen 2015). Υπό το πρίσμα της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου, αυτές οι καταστάσεις ομοιάζουν με την κατάσταση της γενικής αναισθησίας (Brown et al. 2010). Στα ζώα,

οι μέχρι στιγμής δημοσιευμένες εργασίες αφορούν κατά κύριο λόγο τη θετική επίδραση της μουσικής σε καταστάσεις που αφορούν την ευζωία των ζώων (Gvaryahu et al. 1989, Brent and Weaver 1996, Albright and Arave 1997, Uetake et al. 1997, Nunez et al. 2002, Wells et al. 2002, Kim et al. 2006, Wells et al. 2006, Angelucci et al. 2007, Papoutsoglou et al. 2007, Wells and Irwin 2008, Kogan et al. 2012, Bowman et al. 2017, Engler and Bain 2017) και όχι στην επίδρασή της στην περιεγχειρητική περίοδο ή σε σχέση με τη χορήγηση ηρεμιστικών, αναισθητικών και αναλγητικών παραγόντων. Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν δύο εργασίες σε γάτες (Mira et al. 2015a, b) και μία εργασία σε σκύλους (Albright et al. 2017), οι οποίες ελέγχουν την αλληλεπίδραση της μουσικής με τέτοιους παράγοντες. Και πάλι όμως, δεν σχηματίζεται μία συνολική εικόνα όσον αφορά παράγοντες που σχετίζονται με την αναισθησία και την αναλγησία. Έτσι, στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να ελεγχθεί η επίδραση της μουσικής, στις εξής παραμέτρους: (1) στο βαθμό της προκαλούμενης χημικά ηρέμησης μετά τη χορήγηση προαναισθητικής αγωγής, (2) στη δόση της απαιτούμενης προποφόλης για την επιτυχή πραγματοποίηση της διασωλήνωσης της τραχείας των σκύλων, (3) στις συγκεντρώσεις εισπνευστικού αναισθητικού (ισοφλουρανίου) που απαιτήθηκαν για την ομαλή διεξαγωγή συγκεκριμένης χειρουργικής επέμβασης, (4) στη δόση της φαιτανύλης που καταναλώθηκε διεγχειρητικά, (5) στην ουσία P ως παράγοντα που σχετίζεται με τον πόνο, (6) στην επιπλέον αναλγησία (rescue) που απαιτήθηκε μετεγχειρητικά με βάση την εκτίμηση κλιμάκων του πόνου, (7) στη διακύμανση της καρδιακής συχνότητας διεγχειρητικά, (8) στη διακύμανση της αναπνευστικής συχνότητας διεγχειρητικά, (9) στη διακύμανση της συστολικής και μέσης αρτηριακής πίεσης διεγχειρητικά και (10) στη διακύμανση των τιμών του BIS, το οποίο χρησιμοποιήθηκε (μόνο στο πειραματικό μέρος) ως δείκτης που καθόριζε ότι όλοι οι σκύλοι είχαν το ίδιο βάθος αναισθησίας ακριβώς πριν την έναρξη του πειράματος.

## 1. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

### 1.1 Περιοριστικοί παράγοντες

Καταρχήν έγιναν προσπάθειες να μειωθεί στο ελάχιστο το στρες που θα προκληθεί στους σκύλους πριν την έναρξη αλλά και κατά τη διάρκεια της

πειραματικής διαδικασίας. Έχει αποδειχτεί πως οξείς (Sufka et al. 1994, Herskin et al. 2004) και χρόνιοι (Gamago et al. 1998, Pinto-Ribeiro et al. 2004) στρεσογόνοι παράγοντες μεταβάλλουν την ανταπόκριση των ζώων στον πόνο (Muir 2014).

Στο πειραματικό μέρος, οι σκύλοι που συμμετείχαν στο πειραματικό πρωτόκολλο διέμεναν για μήνες στους ίδιους κλωβούς, συναναστρέφονταν μόνο με τους ίδιους σκύλους κάθε φορά, οι διατροφικές συνήθειές τους παρέμεναν ίδιες καθώς επίσης και η καθημερινή δραστηριότητά τους, σε μια προσπάθεια να διατηρηθούν οι συνθήκες διαβίωσής τους αμετάβλητες. Επίσης ήταν εξοικωμένοι με τους χώρους, και το προσωπικό της Κλινικής και δη τον υποψήφιο διδάκτορα, αλλά και με τους χειρισμούς σε διαδικασίες όπως γενική κλινική εξέταση ή αιμοληψίες. Τέλος, φοβικά ή επιθετικά ζώα αποκλείστηκαν από το πειραματικό πρωτόκολλο, για τη διευκόλυνση των χειρισμών, αλλά και για τη σωστή εκτίμηση της επίδρασης της μουσικής στον πόνο, στην ποιότητα της ηρέμησης και στην ποιότητα της ανάνηψης.

Στο κλινικό μέρος, αμέσως μετά τη λήψη του ιστορικού και τη διενέργεια της προαναισθητικής κλινικής εξέτασης, οι σκύλοι παρέμεναν απερίσπαστοι για 1 ώρα ώστε να εξοικωθούν με το χώρο στον οποίο θα πραγματοποιούνταν οι διαδικασίες της προαναισθητικής αγωγής και της ανάνηψης με παρουσία του υποψήφιου διδάκτορα. Έχει αποδειχτεί σε διάφορα είδη ζώων πως η "κοινωνική" απομόνωση σε καινούριο περιβάλλον μπορεί να προκαλέσει στρες και, ακολούθως, υποαλγησία (Sufka et al. 1994, Herskin et al. 2004). Μετά την πάροδο 1 ώρας, ξεκινούσε το πείραμα. Όπως και στο πειραματικό μέρος, ζώα νευρικά, τα οποία αντιδρούσαν υπερβολικά κατά την κλινική εξέταση, κατά το κούρεμα των προσθίων άκρων, κατά τον καθετηριασμό της φλέβας ή κατά την αιμοληψία εξαιρούνταν από το πειραματικό πρωτόκολλο, καθώς βασική προϋπόθεση αποτελούσε η μη πρόκληση στρες.

Σε προηγούμενη μελέτη, προκειμένου να μελετηθεί η επίδραση του οξέος στρες στην ανταπόκριση στον πόνο σε αγελάδες, ως παράγοντες πρόκλησης στρες χρησιμοποιήθηκαν διάφορες τεχνικές, όπως μεταφορά σε καινούριο στάβλο με ζώα που δεν έχουν συνυπάρξει ξανά, δέσιμο της κεφαλής με σκοινί στο στάβλο που διέμεναν ήδη ή, τέλος, απομόνωση σε κάποιο καινούριο περιβάλλον. Αυτοί οι

παράγοντες, με κύριο την απομόνωση σε καινούριο περιβάλλον, προκάλεσαν την εμφάνιση υποαλγησίας μετά από συγκεκριμένο επώδυνο ερέθισμα (Herskin et al. 2004). Το ίδιο φαινόμενο, υπό τις ίδιες συνθήκες παρατηρήθηκε και σε οικόσιτα πτηνά (Sufka et al. 1994). Η μεταβολή της φυσιολογικής ανταπόκρισης μετά από επώδυνο ερέθισμα παρατηρήθηκε και μετά από παρατεταμένη έκθεση σε στρεσογόνους παράγοντες (χρόνιο στρες) σε ποντίκια, με εμφάνιση τόσο υποαλγησίας (Pinto-Ribeiro 2004) όσο και υπεραλγησίας (Gamaro et al. 1998). Επίσης, η πρόκληση οξέος στρες ή η ύπαρξη χρόνιου στρες πιθανώς να επηρέαζε τις τιμές της ουσίας P. Ποικίλες στρεσογόνες καταστάσεις προκάλεσαν αύξηση της έκφρασης του υποδοχέα NK1 (Smith et al. 1999), και αύξηση της απελευθέρωσης της ουσίας P σε διακριτές περιοχές του εγκεφάλου, μετά από πειράματα σε ζώα εργαστηρίου (Ebner et al. 2004, Ebner and Singewald 2007). Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε ότι η απελευθέρωση της ουσίας P εξαρτάται από τη φύση και τη δριμύτητα του στρεσογόνου παράγοντα (Ebner et al. 2004).

Στην παρούσα μελέτη κρίθηκε σκόπιμο, τα ζώα που θα συμμετάσχουν τόσο στο πειραματικό όσο και στο κλινικό μέρος, να μην έχουν εκτεθεί σε χρόνια χορήγηση ηρεμιστικών, αντικαταθλιπτικών, οπιοειδών ή άλλων αναλγητικών φαρμάκων, καθώς έχει αναφερθεί "αντοχή" (tolerance) μετά από χρόνια χορήγηση α<sub>2</sub> αγωνιστών (Reid et al. 1994, Hayashi et al. 1995), βενζοδιαζεπινών (Fernandes et al. 1999, Divljakovic et al. 2012), φαινοθειαζινών (Kolakowska et al. 1976) και οπιοειδών (Kissin et al. 1991, Vinik and Kissin 1998, Guignard et al. 2000, Hayashida et al. 2003, Gaynor and Muir 2014, Sutou et al. 2015).

Τα ζώα που συμμετείχαν στο πειραματικό πρωτόκολλο δεν έπρεπε να εμφανίζουν χρόνιες φλεγμονώδεις ή επώδυνες καταστάσεις και να μην έχουν χειρουργηθεί ή τραυματιστεί για τουλάχιστον 2 μήνες πριν τη συμμετοχή τους στο πειραματικό πρωτόκολλο. Κάτι τέτοιο θα μπορούσε να πυροδοτήσει φλεγμονώδεις διεργασίες, οι οποίες θα επηρέαζαν τα επίπεδα της ουσίας P (Rialland et al. 2014). Έχει αναφερθεί αύξηση της ουσίας P μετά από πειραματικά προκαλούμενη φλεγμονή και αρθρίτιδα. Η αύξησή της ήταν ταχεία και διατηρήθηκε από την έναρξη της οξείας φλεγμονής μέχρι και την εγκατάσταση της αρθρίτιδας (Donaldson et al. 1992).

Ένας άλλος παράγοντας που καθόριζε τη συμμετοχή ή μη των ζώων στο πειραματικό πρωτόκολλο ήταν η εγκυμοσύνη. Σκύλοι οι οποίοι εγκυμονούσαν δεν χρησιμοποιήθηκαν, τόσο στο πειραματικό όσο και στο κλινικό μέρος, λόγω των πιθανών μεταβολών στον ουδό του πόνου που εμφανίζουν ζώα που κυοφορούν. Στα ζώα, αναφέρεται πως η ευαισθησία στον πόνο μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ στους ανθρώπους τα αποτελέσματα είναι διφορούμενα (Gintzler 1980, Carvalho et al. 2006, Staikou et al. 2006, Draisci et al. 2012, Frolich et al. 2016). Για να αποφευχθούν εσφαλμένα συμπερασμάτων σε αυτά τα ζώα, όσον αφορά την εκτίμηση του πόνου ή τη διακύμανση της ουσίας P, προτιμήθηκε να αποκλειστούν από το πειραματικό πρωτόκολλο τα έγκυα ζώα.

Τέλος, στο κλινικό μέρος, στο οποίο πραγματοποιούνταν ωθηκυστερεκτομή, σκύλοι οι οποίοι βρίσκονταν στον πρόοιστρο ή στον οίστρο δεν χρησιμοποιήθηκαν, λόγω του κινδύνου αυξημένων αιμορραγιών κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης (Lipowitz et al. 1996).

## 1.2 Επιλογή αναισθητικού πρωτοκόλλου

Το αναισθητικό πρωτόκολλο που εφαρμόστηκε περιλάμβανε τη χορήγηση ακετυλοπρομαζίνης και βουτορφανόλης ως προαναισθητική αγωγή. Η εγκατάσταση της αναισθησίας πραγματοποιήθηκε με προποφόλη και η διατήρηση με ισοφλουράνιο. Επίσης, όπου χρειάστηκε, τόσο στη διεγχειρητική όσο και στη μετεγχειρητική περίοδο χρησιμοποιήθηκε η φαιντανύλη και μόνο στη μετεγχειρητική περίοδο η μορφίνη, όταν απαιτούνταν η ενίσχυση της παρεχόμενης αναλγησίας. Το αναισθητικό πρωτόκολλο ήταν το ίδιο, τόσο στο πειραματικό όσο και στο κλινικό μέρος, με τη μόνη διαφορά να είναι η ελαφρώς χαμηλότερη δόση της ακετυλοπρομαζίνης στο πειραματικό μέρος. Ο συγκεκριμένος συνδυασμός της προαναισθητικής αγωγής εφαρμόζεται συχνά σε σκύλους ASA 1 ή 2 και θεωρείται ασφαλής. Ωστόσο, δεν ήταν μόνο αυτός ο λόγος που επιλέχθηκε το συγκεκριμένο προαναισθητικό σχήμα. Παρακάτω θα αναφερθούν τα χαρακτηριστικά των αναισθητικών φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν και θα αιτιολογηθεί η χρησιμοποίησή τους.

Η ακετυλοπρομαζίνη (ACP) είναι ένα παράγωγο της φαινοθειαζίνης που χρησιμοποιείται στα ζώα ως ηρεμιστικό. Η ανταπόκριση στην ακετυλοπρομαζίνη δεν είναι πάντα ίδι και εξαρτάται από την ιδιοσυγκρασία του ζώου, τη φυσική κατάσταση και τη φυλή. Γενικά, μεγαλόσωμες φυλές (π.χ Αγίου Βερνάρδου) είναι ευαίσθητες στο συγκεκριμένο αναισθητικό φάρμακο και παρουσιάζουν κατάκλιση και απροθυμία μετακίνησης μετά από δόση περίπου 0,03 mg/kg. Μικρόσωμες φυλές, ιδιαίτερα τα τεριέ, είναι πιο ανθεκτικά και ενδεχομένως να μην εμφανίσουν ενδεικτικά σημάδια ηρέμησης, ακόμη και μετά από μεγάλες δόσεις (Hall et al. 2001). Οι φαινοθειαζίνες, ως ανταγωνιστές της δοπαμίνης, εμφανίζουν ηρεμιστικά και αντιψυχωτικά αποτελέσματα, ενώ επίσης έχουν ισχυρή αντιεμετική δράση, ειδικά μετά από χρήση οπιοειδών (Hall et al. 2001, Valverde et al. 2004). Εμφανίζουν δε, αντι-αρρυθμικές ιδιότητες (Dyson and Pettifer 1997), ενώ οι σημαντικές επιπτώσεις που έχουν στο καρδιαγγειακό σύστημα σχετίζονται με την ικανότητά τους να μπλοκάρουν τους αι αδρενεργικούς υποδοχείς, έχοντας έτσι αντι-αδρενεργική δράση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση χαρακτηριστικής αρτηριακής υπότασης εξαιτίας περιφερικής αγγειοδιαστολής (Hall et al. 2001). Αυτό παρατηρήθηκε και μετά από χορήγηση ακετυλοπρομαζίνης (0,05 mg/kg) και βουτορφανόλης (0,2 mg/kg), οπότε παρατηρήθηκε μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης κατά 30% σε σχέση με τις αρχικές τιμές (Kojima et al. 1999b). Ωστόσο, υγιή ζώα, ανταποκρίνονται καλά σε αυτή τη μείωση της αρτηριακής πίεσης με τη χορήγηση ισότονων ηλεκτρολυτικών διαλυμάτων ή, αν κριθεί απαραίτητο, με την έγχυση δοβουταμίνης. Οι φαινοθειαζίνες δεν εμφανίζουν αναλγητικές ιδιότητες, καθώς η χορήγησή τους δεν επηρεάζει το αντανακλαστικό της επαναφοράς του άκρου μετά από επώδυνο ηλεκτρικό ερέθισμα (Bergadano et al. 2009), ενώ τα μέγιστα ηρεμιστικά αποτελέσματα παρατηρούνται 30-45 λεπτά μετά από ενδομυϊκή έγχυση (Hall 2001) και 20-30 λεπτά μετά από ενδοφλέβια (Bergadano et al. 2009). Η ενδοφλέβια χορήγηση ACP σε δόση 0,05 mg/kg προκάλεσε ήπια ηρέμηση στα περισσότερα ζώα (Monteiro et al. 2009). Οι δόσεις της ACP που χρησιμοποιήθηκαν στο πειραματικό (0,03 mg/kg) και στο κλινικό μέρος (0,05 mg/kg) της παρούσας μελέτης είναι συνήθεις χρησιμοποιούμενες δόσεις κατά την κλινική πράξη.

Η βουτορφανόλη είναι ένα συνθετικό οπιοειδές με ιδιότητες αγωνιστή-ανταγωνιστή, με το αναλγητικό αποτέλεσμά της να προκύπτει κυρίως από την



ενεργοποίηση των κ οπιοειδών υποδοχέων. Από την άλλη, η βουτορφανόλη έχει αποδειχτεί ότι σχετίζεται με τους μ οπιοειδείς υποδοχείς, όπου δρα ως ανταγωνιστής (Monteiro et al. 2009). Δόσεις μεγαλύτερες του 0.8-1 mg/kg σχετίζονται με μη περαιτέρω αύξηση της αναλγησίας (ceiling effect) (Gaynor and Muir 2014). Προηγούμενες μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι η σχέση της βουτορφανόλης με τους οπιοειδείς υποδοχείς (κ:δ:μ) είναι 25:4:1 in vitro (Chang et al. 1981, Chen et al. 2015). Τα αποτελέσματά της ενεργοποίησης των κ υποδοχέων στον πόνο είναι σχετικά ήπια και μικρής διάρκειας σε σχέση με την αντίστοιχη των μ υποδοχέων, έτσι η βουτορφανόλη εμφανίζεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικό αναλγητικό από τη μορφίνη και άλλους εξ' ολοκλήρου μ αγωνιστές, ασκώντας ελάχιστες όμως επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα (Gaynor and Muir 2014, Epstein 2015). Στη μελέτη του Grimm et al. (2000) παρουσίασε φτωχή αναλγητική δράση σε σκύλους μετά από άσκηση σωματικού πόνου, κι έτσι θεωρείται κατάλληλη για ήπιου έως μέτριου βαθμού επώδυνες καταστάσεις. Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που κυρίως έχει αναφερθεί είναι η προκαλούμενη δυσφορία (Fox et al. 1998, Firth and Haldane 1999), με τα Labrador Retrievers να παρουσιάζονται ως πιο επιρρεπή (Gaynor and Muir 2014, Epstein 2015). Ωστόσο, σε μία εργασία, μετά από ενδοφλέβια έγχυση βουτορφανόλης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του καρδιακού ρυθμού για υψηλές δόσεις (0,4 και 0,8 mg/kg) καθώς επίσης και μείωση της συστολικής πίεσης μετά από δόση 0,8 mg/kg (Quandt et al. 1994). Η διάρκεια της αναλγησίας που προκαλεί η βουτορφανόλη είναι αμφιλεγόμενη και πιθανώς ποικίλει, εξαρτώμενη από το είδος, το βαθμό του πόνου και την οδό χορήγησης. Σύμφωνα με τον Pfeffer et al., η βουτορφανόλη απορροφάται ταχέως μετά από ενδομυϊκή έγχυση στο σκύλο, με τη μέγιστη συγκέντρωση στον ορό να παρατηρείται περίπου 40 λεπτά ( $0.7 \pm 0.3$  ώρες) μετά τη χορήγησή της. Η απομάκρυνσή της επίσης είναι ταχεία, με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1,5 ώρα ( $t_{1/2} = 1.53 \pm 0.24$  ώρες) (Pfeffer et al. 1980). Ο Houghton et al. από την άλλη, χρησιμοποιώντας ενδοφλέβια βουτορφανόλη σε δόση 0,4 mg/kg, παρατήρησαν ότι η μέση διάρκεια της αναλγησίας ήταν  $38 \pm 9$  λεπτά και μόνο σε έναν σκύλο η διάρκεια της αναλγησίας έφτασε τα 75 λεπτά (Houghton et al. 1991). Σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκε ότι οι υψηλότερες 3 δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν υποδόρια (0,2, 0,4, και 0,8 mg/kg) ήταν πιο αποτελεσματικές σε σχέση με τις χαμηλότερες (0,025, 0,05 και 0,1 mg/kg) και ότι η διάρκεια της

αναλγησίας κυμαινόταν από 23 έως 53 λεπτά ανεξαρτήτως δόσης (Sawyer et al. 1991). Επίσης, στις παραπάνω εργασίες παρατηρήθηκε η ύπαρξη ήπιας ηρέμησης (Houghton et al. 1991, Sawyer et al. 1991), ενώ μετά από ενδομυϊκή χορήγηση μόνο βουτορφανόλης 0,2-0,4 mg/kg η ηρέμηση που προκύπτει είναι πολύ ήπια (Hall et al. 2001). Τέλος, μετά από ενδοφλέβια έγχυση τριών διαφορετικών δόσεων βουτορφανόλης (0,2, 0,4, 0,8 mg/kg), οι παράμετροι του καρδιαγγειακού επέστρεψαν στις αρχικές τιμές (πριν τη χορήγησή της), εντός 50 λεπτών (Quandt et al. 1994). Πάντως, ο Hall et al. αναφέρουν πως η διάρκεια δράσης της βουτορφανόλης είναι 1-2 ώρες (Hall et al. 2001). Η δόση της βουτορφανόλης που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία ήταν 0,1 mg/kg και ήταν σκόπιμα χαμηλή, για να μειωθεί κατά το δυνατόν η επιρροή της τόσο στην προκαλούμενη χημικά ηρέμηση, όσο και στη βαθμολόγηση του πόνου.

Επίσης, αναφορά θα πρέπει να γίνει και στο συνολικό ηρεμιστικό αποτέλεσμα που αναμενόταν από το συνδυασμό της ακετυλοπρομαζίνης (0,03 και 0,05 mg/kg για πειραματικό και κλινικό μέρος αντίστοιχα) με τη βουτορφανόλη (0,1 mg/kg) στους σκύλους του συγκεκριμένου πειράματος. Όταν η ACP χορηγήθηκε ενδοφλέβια σε δόση 0,05 mg/kg προκάλεσε ήπια ηρέμηση στα περισσότερα ζώα του πειράματος του Monteiro. Επίσης, όταν συνδυάστηκε με βουτορφανόλη 0,15 mg/kg χορηγούμενη ενδοφλέβια, η ηρέμηση εντάθηκε, ωστόσο σύμφωνα με την κλίμακα εκτίμησης που χρησιμοποιήθηκε, στους μισούς σκύλους ήταν πάλι ήπια (NDS = 1), ενώ στους άλλους μισούς μέτρια (NDS = 2) (Monteiro et al. 2009). Επίσης, οι συνδυασμοί ακετυλοπρομαζίνης 0,05 mg/kg και βουτορφανόλης 0,2-0,4 mg/kg χορηγούμενοι ενδομυϊκά προκαλούν ήπια έως μέτριου βαθμού ηρέμηση (Hall 2001). Άρα, η ηρέμηση που αναμενόταν στο παρόν πείραμα ήταν ήπια έως μέτρια. Αυτός ο συνδυασμός των αναισθητικών φαρμάκων επιλέχθηκε επειδή χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη, αλλά και επειδή δεν ήταν επιθυμητή η πρόκληση ισχυρής ηρέμησης στους σκύλους που συμμετείχαν. Θα μπορούσε να έχει επιλεγεί ένα πιο ισχυρό ηρεμιστικό αντί της ACP, όπως η δεξμεδετομιδίνη, η οποία φαίνεται ότι σε συνδυασμό με τη βουτορφανόλη έχει ισχυρότερο ηρεμιστικό αποτέλεσμα από το συνδυασμό που χρησιμοποιήθηκε στο παρόν πείραμα. Ο Herbert στο πείραμά του παρατήρησε ότι οι σκύλοι που ανήκαν στην ομάδα της δεξμεδετομιδίνης, στους οποίους χορηγήθηκε δεξμεδετομιδίνη και βουπρενορφίνη ως προνάρκωση, είχαν

καλύτερο βαθμό ηρέμησης από αυτούς που ανήκαν στην ομάδα της ACP (Herbert et al. 2012). Αυτό έχει παρατηρηθεί και σε γάτες (Hunt et al. 2013). Ωστόσο, η ύπαρξη ισχυρής ηρέμησης δεν ήταν επιθυμητή, καθώς θα ήταν δύσκολο να διακριθεί η τυχόν ηρεμιστική επίδραση της μουσικής, δεδομένου ότι όλα τα ζώα θα είχαν, έτσι κι αλλιώς, αρκετά καλό βαθμό ηρέμησης. Αυτό φαίνεται και στο πείραμα του Albright et al., όπου οι δείκτες για την εκτίμηση της ηρέμησης σε σκύλους στους οποίους χορηγήθηκε δεξμεδετομιδίνη ως προνάρκωση, δεν είχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές, είτε ήταν σε ήσυχο είτε σε θορυβώδες περιβάλλον (Albright et al. 2017). Ένας άλλος λόγος ήταν ότι η δεξμεδετομιδίνη εμφανίζει αναλγητικές ιδιότητες (Hall et al. 2001) και αυτό πιθανώς θα προκαλούσε παράγοντα σύγχυσης όσον αφορά την επίδραση της μουσικής σε παράγοντες που σχετίζονται με την εκτίμηση της ποιότητας της αναλγησίας, όσο και σε σχέση με την εκτίμηση της ουσίας P (Hargreaves et al. 2003).

Ένας ακόμη λόγος για τον οποίο επιλέχθηκε ως αναλγητικό η βουτορφανόλη, ένα ήπιας έντασης οπιοειδές (με τα χαρακτηριστικά του να αναφέρονται παραπάνω), είναι η όχι καλά εξακριβωμένη επίδραση που έχει στην ουσία P. Είναι ξεκάθαρο ότι οι αμιγείς μ αγωνιστές περιορίζουν την απελευθέρωση της ουσίας P, χορηγούμενοι με διάφορους τρόπους (Yaksh et al. 1980, Hirota et al. 1985, Go and Yaksh 1987, Aimone and Yaksh 1989, Kondo et al. 2005, Beaudry et al. 2011, Normandin et al. 2013, Takasusuki et al. 2013). Ωστόσο, δεν είναι ακόμη ξεκάθαρος ο ρόλος των κ αγωνιστών στη συμπεριφορά της ουσίας P με τα αποτελέσματα να είναι λίγα και διφορούμενα (Hirota et al. 1985, Go and Yaksh 1987, Aimone and Yaksh 1989, Chang et al. 1989).

Οι συνδυασμοί ACP και βουτορφανόλης χορηγήθηκαν ενδομυϊκά (caudal eraxial muscles). Το σημείο της έγχυσης επιλέχθηκε και προτιμήθηκε από τις συνήθεις περιοχές ενδομυϊκών εγχύσεων (τετρακέφαλος ή τρικέφαλος) λόγω του ότι παρουσιάζονται λιγότερες αντιδράσεις που σχετίζονται με τον πόνο, συγκριτικά με έγχυση σε μυϊκές μάζες που συμβάλουν στη στάση του σώματος (postural muscles). Τα αποτελέσματα αυτά έχουν επικυρωθεί τόσο σε χοίρους, όσο και σε σκύλους (Clutton et al. 1998, Self et al. 2009).

Η εγκατάσταση της αναισθησίας πραγματοποιήθηκε με προποφόλη, ένα γενικό αναισθητικό που χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη, ενώ η διατήρησή της έγινε με ισοφλουρανίο. Στόχος ήταν να μην επιτευχθεί από την αρχή μεγάλο αναισθητικό βάθος και αυτό έγινε δυνατό με μεγαλύτερη ακρίβεια με τη χρήση του BIS. Η τελοεκπνευστική, λοιπόν, συγκέντρωση ισοφλουρανίου που θα σηματοδοτούσε την έναρξη του χειρουργικού ερεθίσματος τροποποιούνταν ανάλογα, προς τα πάνω ή προς τα κάτω, με στόχο, αρχικά, τιμή BIS 70-75. Κάτι που έπρεπε να ληφθεί υπόψη ήταν η εγκατάσταση της αναισθησίας με την προποφόλη ακριβώς νωρίτερα. Η εγκατάσταση, κατά την οποία προκαλείται απώλεια των αντανακλαστικών προκειμένου να επιτευχθεί η διασωλήνωση της τραχείας, αντιστοιχεί σε εύρος τιμών του BIS 40-60, τιμές που υποδηλώνουν ικανοποιητικό αναισθητικό βάθος, το οποίο ήταν μεγαλύτερο από το επιθυμητό. Έτσι, έπρεπε να υπάρχει μια περίοδος αναμονής τέτοια που θα επέτρεπε να φθίνει η δράση της προποφόλης και να εξισορροπηθεί το επιθυμητό αναισθητικό βάθος με την αντίστοιχη τελοεκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου. Αυτό προβλέφθηκε και ο χρόνος αναμονής από τη διασωλήνωση μέχρι την έναρξη του χειρουργικού ερεθίσματος ήταν τουλάχιστον 15 λεπτά. Η επάρκεια του χρόνου αναμονής φαίνεται και από τα παρακάτω. Σκύλοι στους οποίους χορηγήθηκε μία δόση προποφόλης ανάνηψαν πλήρως σε περίπου 18 λεπτά από την έγχυση (Hall et al. 2001). Επίσης, 20 λεπτά μετά από ενδοφλέβια χορήγηση προποφόλης σε δόση 6 mg/kg, η ανάνηψη των σκύλων ήταν πλήρης (χωρίς σημάδια αταξίας), ενώ ούτε η προνάρκωση με ACP ή μεδετομιδίνη φάνηκε να αυξάνει το χρόνο ανάνηψης (Hall et al. 2001).

Κατά τη διεγχειρητική και τη μετεγχειρητική περίοδο χρησιμοποιήθηκε η φαιντανύλη και μόνο κατά τη μετεγχειρητική περίοδο η μορφίνη, όταν απαιτούνταν η ενίσχυση της παρεχόμενης αναλγησίας. Η φαιντανύλη είναι ένα ισχυρό οπιοειδές με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής. Τα κλινικά αποτελέσματά της διαρκούν περίπου 30 λεπτά μετά από χορήγηση μίας δόσης και εμφανίζεται περίπου 80 με 100 φορές ισχυρότερη από τη μορφίνη (Gaynor and Muir 2014). Παρενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν από τη χρήση της είναι καταστολή του αναπνευστικού, ναυτία, ζαλάδα και έμετος (Wolff et al. 2012). Οι μ αγωνιστές περιορίζουν την απελευθέρωση της ουσίας P, αλλά και ειδικά η φαιντανύλη ασκεί προσυναπτική επίδραση, μπλοκάροντας την απελευθέρωση της ουσίας P από το ραχιαίο κέρασ (Takasusuki et

al. 2013). Παρόλο που, όπως αναφέρθηκε, ένας από τους στόχους του πειράματος ήταν να διερευνηθεί η επίδραση ενός κ αγωνιστή στη συμπεριφορά της ουσίας P μετά από επώδυνο ερέθισμα και γνωρίζαμε ότι η χρήση της φαιντανύλης πιθανώς να επηρέαζε τα αποτελέσματα της ουσίας P, για λόγους ηθικής η παρουσία πόνου αντιμετωπιζόταν αυστηρά με ισχυρούς μ αγωνιστές. Σε περίπτωση που διεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά παρατηρούνταν στοιχεία τα οποία υποδήλωναν πόνο, γινόταν χρήση φαιντανύλης ή μορφίνης.

Ωστόσο, ένα άλλο θέμα το οποίο χρήζει αναφοράς και ανάλυσης είναι ο τρόπος με τον οποίο αλληλεπιδρά ένας κ αγωνιστής με ιδιότητες ανταγωνιστή στους μ υποδοχείς, όπως η βουτορφανόλη, με έναν αμιγή μ αγωνιστή, όπως η φαιντανύλη και η μορφίνη. Ακόμα και αν θεωρηθεί ότι η δράση της βουτορφανόλης είναι απίθανο να αλληλεπιδρά με αυτή της μορφίνης χρονικά, η οποία χορηγήθηκε μόνο στη μετεγχειρητική περίοδο (περίπου 1,5 ώρα μετά τη χορήγηση της βουτορφανόλης), σίγουρα αλληλεπιδρά με αυτή της φαιντανύλης κατά τη διεγχειρητική περίοδο. Καταρχήν, το αναλγητικό αποτέλεσμα της φαιντανύλης είναι ανώτερο της βουτορφανόλης και η αναλγητική ένταση της φαιντανύλης ήταν περίπου 72 φορές εντονότερη, συγκρινόμενη με αυτή της βουτορφανόλης (Chen et al. 2015). Παραδοσιακά, θεωρείται ότι η ταυτόχρονη ή διαδοχική χορήγηση ενός αγωνιστή-ανταγωνιστή και ενός "καθαρού" αγωνιστή θα περιόριζε ή ακόμα και θα ανέστρεφε τα αναλγητικά αποτελέσματα του αγωνιστή. Διάφορες εργασίες όμως αποκαλύπτουν ποικίλα αποτελέσματα: (α) καμία μεταβολή στο αναλγητικό αποτέλεσμα αλλά μείωση των παρενεργειών του μ αγωνιστή, (β) μείωση του αναλγητικού αποτελέσματος και μείωση των παρενεργειών του και (γ) ενίσχυση του αναλγητικού αποτελέσματος και μείωση των παρενεργειών του (Gaynor and Muir 2014). Στον άνθρωπο παρουσιάστηκε καλή συνεργασία στο συνδυασμό βουτορφανόλης και μορφίνης κατά τη μετεγχειρητική περίοδο σε χειρουργημένους ασθενείς. Η συνεχής στάγδην χορήγηση βουτορφανόλης σε συνδυασμό με χορήγηση μορφίνης είχε καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα από τη χορήγηση μόνο μορφίνης και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (Wang et al. 2015). Σε ανθρώπους, η χορήγηση μόνο βουτορφανόλης παρουσίασε μικρότερη αναλγησία σε σχέση με την πεθιδίνη. Ο συνδυασμός τους όμως είχε εφάμιλλη δράση με αυτήν της πεθιδίνης, ενώ, συμπερασματικά, δεν ενισχύθηκε η αναλγησία από το συνδυασμό τους, αλλά

σίγουρα δεν είχε χαμηλότερη ένταση (Nelson and Elsenach 2005). Επίσης, σε παιδιά, η χορήγηση επισκληριδίου του συνδυασμού μορφίνης και βουτορφανόλης μετεγχειρητικά, είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα πόνου σε σχέση με τη χορήγηση μόνο μορφίνης (Gunter et al. 2000). Τέλος, σε φυσιολογικά άτομα που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις στη στοματική κοιλότητα, ο συνδυασμός χαμηλών δόσεων μορφίνης και ενός κ αγωνιστή (πενταζοκίνη), είχε ως αποτέλεσμα συνεργική αναλγητική δράση (Levine and Gordon 1988).

Στα ζώα οι βιβλιογραφικές αναφορές είναι περιορισμένες. Σε γάτες, χαμηλές δόσεις οξυμορφόνης και βουτορφανόλης σε συνδυασμό, προκάλεσαν μεγαλύτερα επίπεδα αναλγησίας συγκριτικά με τη μεμονωμένη χρήση της καθεμιάς. Τα αποτελέσματα λοιπόν φανέρωσαν συνεργική αναλγησία, ελάχιστες καρδιοπνευμονικές επιπτώσεις και μειωμένη διέγερση (excitement) ή δυσφορία σε σχέση με τη χορήγηση μόνο οξυμορφόνης (Briggs et al. 1998). Σε πιο πρόσφατη εργασία σε γάτες, η βουτορφανόλη συνδυάστηκε με υδρομορφόνη. Παρότι η διάρκεια της αναλγησίας αυξήθηκε, η έντασή της μειώθηκε (Lascelles and Robertson 2004). Ωστόσο, στις παραπάνω περιπτώσεις τα δύο οπιοειδή χορηγήθηκαν ταυτόχρονα, ενώ στο παρόν πείραμα χορηγήθηκε πρώτα η βουτορφανόλη και τουλάχιστον 45 λεπτά αργότερα κατά την διεγχειρητική περίοδο, εφόσον απαιτήθηκε, χορηγήθηκε η φαιτανύλη. Τέλος, σε ποντίκια παρατηρήθηκαν τα εξής: όταν ο πόνος που προκλήθηκε μετά από τομή του δέρματος υπό αναισθησία με ισοφλουράνιο αντιμετωπίστηκε κυρίως με φαιτανύλη, η προσθήκη μικρής ποσότητας βουτορφανόλης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του αναλγητικού αποτελέσματος που προκαλεί η φαιτανύλη. Όταν όμως ο πόνος που προκλήθηκε από τομή του δέρματος αντιμετωπίστηκε κυρίως με βουτορφανόλη, η προσθήκη μικρής ποσότητας φαιτανύλης ενίσχυσε το αναλγητικό αποτέλεσμα της βουτορφανόλης (Chen et al. 2015).

Κλείνοντας, αποφασίστηκε σκόπιμα, να μην εφαρμοστεί προληπτική αναλγησία στα ζώα του πειραματικού και του κλινικού μέρους εξ αρχής, αλλά να χορηγηθούν αναλγητικά φάρμακα μόνο κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, όταν πλέον θα είχαν ολοκληρωθεί όλες οι απαιτούμενες μετρήσεις. Από την άλλη όμως, είχε προβλεφθεί η αντιμετώπιση πιθανών οξέων επώδυνων καταστάσεων πριν την ολοκλήρωση των

πειραματισμών, με ισχυρά οπιοειδή. Το μετεγχειρητικό αναλγητικό πλάνο περιελάμβανε χορήγηση καρπροφαίνης για 5 ημέρες, τόσο για το πειραματικό όσο και για το κλινικό μέρος, ενώ, συμπληρωματικά, χορηγούνταν μορφίνη για 3 ημέρες στους σκύλους του πειραματικού μέρους και μορφίνη (την 1η μετεγχειρητική ημέρα) και τραμαδόλη (εφόσον απαιτούνταν για τις επόμενες 4 ημέρες) στους σκύλους του κλινικού μέρους. Για τον καθορισμό του μετεγχειρητικού αναλγητικού πλάνου λήφθηκαν υπόψη οι παρατηρήσεις του Pavletic (2018), σύμφωνα με τις οποίες, σε πειραματικά προκαλούμενα τραύματα, η φλεγμονώδης περίοδος της διαδικασίας της επούλωσης του τραύματος διαρκεί περίπου 5 ημέρες.

### 1.3 Επιλογή μουσικού ερεθίσματος

Για την επιλογή του κατάλληλου μουσικού ερεθίσματος, ελέγχθηκε αρχικά η επίδραση της μουσικής στην περιεγχειρητική περίοδο στον άνθρωπο. Ελέγχθηκε δηλαδή, σε πρώτη φάση, αν η μουσική εμφανίζει κάποιες θετικές επιπτώσεις και σε δεύτερη φάση, ο τρόπος με τον οποίο αυτή παρέχεται σε ανθρώπους που πρόκειται να χειρουργηθούν και με ποια κριτήρια επιλέγεται το αντίστοιχο μουσικό ερέθισμα. Η επίδραση της μουσικής στην περιεγχειρητική περίοδο του ανθρώπου φαίνεται να έχει θετικές επιπτώσεις είτε χορηγείται σε διαγνωστικούς χειρισμούς χωρίς αναισθητικούς παράγοντες, είτε με τη χρήση μόνο τοπικής αναισθησίας, είτε με τη συνδυαστική χρήση τοπικής αναισθησίας και ηρεμιστικών, είτε ακόμα και υπό γενική αναισθησία σε οποιαδήποτε φάση της περιεγχειρητικής περιόδου (προεγχειρητική, διεγχειρητική, μετεγχειρητική). Η μουσική παρέχεται με ηχεία ή ακουστικά στους ασθενείς κατά την προεγχειρητική και μετεγχειρητική περίοδο και με ακουστικά κατά τη διεγχειρητική. Στους ανθρώπους, η επιλογή του αντίστοιχου μουσικού ερεθίσματος δεν γίνεται τυχαία, αλλά μετά από συνεννόηση με τον ασθενή με βάση τις μουσικές προτιμήσεις του. Αυτή φαίνεται να είναι και η βασική αρχή της χρήσης της μουσικής περιεγχειρητικά στον άνθρωπο. Αυτό αποδεικνύεται και από την πλειονότητα των κλινικών δοκιμών, και ειδικά αυτών που παρουσίασαν κάποια θετικά αποτελέσματα από την περιεγχειρητική ακρόαση μουσικής, καθώς οι ίδιοι οι ασθενείς επέλεξαν τη μουσική που επρόκειτο να ακούσουν (Koch et al. 1998, Allen et al. 2001, Lepage et al. 2001, Lee et al. 2002, Smolen et al. 2002, Yilmaz et al.

2003, Migneault et al. 2004, Ayoub et al. 2005, Zang et al. 2005, Sendelbach et al. 2006, Kang et al. 2008, Bringman et al. 2009, Sen et al. 2009, Binns-Turner et al. 2011). Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες χρησιμοποίησαν είτε κλασική μουσική, είτε οποιοδήποτε άλλο είδος μουσικής με το οποίο ήταν εξοικωμένος ο ασθενής. Εξάλλου, οι Trappe και Voit (2016) ανέφεραν υπεροχή της κλασικής μουσικής των Mozart και Strauss έναντι της μουσικής των Abba. Ωστόσο, από τις κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, έχει φανεί πως οι παράμετροι που θα πρέπει να τηρούνται είναι οι εξής:

(α) ο ρυθμός του μουσικού κομματιού (beat per minute), θα πρέπει να είναι αργός, μιμούμενος τον καρδιακό ρυθμό του μέσου ανθρώπου σε ηρεμία (60-80/λεπτό) χωρίς μεγάλες μεταβολές στις δυναμικές της έντασης (Bonny 1986). Αυτές οι αρχές φάνηκε να τηρούνται από την πλειοψηφία των μελετητών (Sendelbach et al. 2006, Nilsson 2009, Shabanloei et al. 2010, Koelsch et al. 2011).

(β) η μουσική θα πρέπει να είναι αυστηρά ορχηστρική

(γ) η ένταση του μουσικού ερεθίσματος πάντα ρυθμίζεται από τον ασθενή (Koch et al. 1998, Lepage et al. 2001). Ακόμα και όταν η μουσική πρόκειται να χορηγηθεί διεγχειρητικά υπό γενική αναισθησία, τα ακουστικά προσαρμόζονται στον ασθενή και η ένταση ρυθμίζεται από τον ίδιο, ακριβώς πριν την εγκατάσταση της γενικής αναισθησίας. Όλα τα παραπάνω έχουν αναλυθεί εκτενώς στο γενικό μέρος της διατριβής.

Σε συνδυασμό με την ευκολία στην παροχή, το μηδενικό κόστος και την έλλειψη παρενεργειών, η χρήση της μουσικής αποτελεί υπολογίσιμο συμπληρωματικό κομμάτι στην αναισθησιολογική πράξη του ανθρώπου. Πρόκληση λοιπόν αποτέλεσε η διαδικασία επιλογής του κατάλληλου μουσικού ερεθίσματος προκειμένου να εξαχθούν βέβαια συμπεράσματα για την χρήση της μουσικής στην αναισθησιολογική πράξη στον σκύλο. Τα συμπεράσματα που έχουν προκύψει για τον άνθρωπο πιθανά δεν μπορούν να εφαρμοστούν στα ζώα και ειδικότερα στον σκύλο, λόγω πολλών περιορισμών. Καταρχήν, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για το αν η μουσική είναι αρεστή στους σκύλους. Επιπλέον, τα ζώα δεν έχουν τη δυνατότητα λεκτικής επικοινωνίας και επιλογής της μουσικής της αρεσκείας τους. Αρχικά, έγινε προσπάθεια να διαπιστωθούν τα αποτελέσματα της μουσικής σε



ανθρώπους που, όπως συμβαίνει και με τα ζώα, η δυνατότητα επικοινωνίας είναι δύσκολη ή αδύνατη, όπως σε νεογνά, σε ασθενείς με διαταραχές της συνείδησης ή σε ασθενείς υπό γενική αναισθησία. Ακολούθως, διερευνήθηκαν τα είδη μουσικής τα οποία αποδεδειγμένα παρουσιάζουν κάποιες θετικές επιδράσεις στην ευζωία των ζώων ή ακόμη καλύτερα σε συνδυασμό με κάποια αναισθητικά φάρμακα. Ροκ μουσική σε χοίρους προκαλεί μείωση στο ρυθμό ανάπτυξής τους (Ekachai and Vajrabukka 1994), η ίδια μουσική έντασης 80dB αποτελεί ηχητικό στρες σε ποντίκια (McCarthy et al. 1992), ενώ μουσική μέταλ προκαλεί νευρική δραστηριότητα σε σκύλους (Kogan et al. 2012). Αντίθετα, αγελάδες ακούγοντας κλασική μουσική πλησίαζαν πιο εύκολα στο αμεικτήριο και παρήγαγαν περισσότερο γάλα (Albright and Arave 1997, Uetake et al. 1997), κοτόπουλα παρουσίασαν αύξηση του βάρους τους όταν εκτέθηκαν σε κλασική μουσική (Gvaryaahu et al. 1989), ενώ γάτες υπό γενική αναισθησία για ωθηκυστερεκτομή παρουσίασαν μεγαλύτερη σταθερότητα σε φυσιολογικές παραμέτρους και μικρότερης διαμέτρου κόρη του οφθαλμού, σε σχέση με γάτες που εκτέθηκαν σε άλλα είδη μουσικής (Mira et al. 2015a, Mira et al. 2015b). Επίσης, οι σκύλοι φαίνεται να προτιμούν την κλασική μουσική (Wells et al. 2002, Kogan et al. 2012, Bowman et al. 2015, Engler and Bain 2017). Έτσι, καταλήξαμε στη χρήση κλασικής μουσικής για την παρούσα μελέτη. Δεν αποτελούσε στόχο της η σύγκριση διαφορετικών ειδών μουσικής, αλλά οι διαφορές που μπορεί να παρατηρηθούν από την ύπαρξη μουσικής σε σχέση με την απουσία της, στην περιεγχειρητική περίοδο στον σκύλο. Άλλα χαρακτηριστικά που θα έπρεπε να διαθέτουν τα κομμάτια της κλασικής μουσικής που θα επιλέγονταν, ήταν ο κατάλληλος ρυθμός και το κατάλληλο εύρος συχνοτήτων. Επίσης, έπρεπε να ρυθμιστεί με προσοχή η ένταση με την οποία θα παρεχόταν το μουσικό ερέθισμα. Σε σκύλους, αναφέρεται ότι τα κομμάτια της κλασικής μουσικής πρέπει να χαρακτηρίζονται από αργό τέμπο και χαμηλές συχνότητες (Bowman et al. 2015, Engler and Bain 2017). Επίσης, σκύλοι που ζούσαν σε καταφύγια, παρουσιάστηκαν πιο ήρεμοι με την επίδραση της κλασικής μουσικής ρυθμού 121 BPM (Kogan et al. 2012). Όσον αφορά την ένταση με την οποία παρέχεται η μουσική, έχει αναφερθεί ότι σε ποντίκια και χήνες, χωρίς τη χρήση αναισθητικών, ένταση >90 dB παρουσίασε αρνητικές επιπτώσεις, καθώς λειτούργησε ως ηχητικό στρες (Morton et al. 2001, Nunez et al. 2002, Campo et al. 2005). Γάτες υπό γενική αναισθησία παρουσίασαν

στοιχεία που συνάδουν με θετική επίδραση της μουσικής με ηχητικό ερέθισμα έντασης <80 dB (Mira et al. 2015a, b), ενώ σε σκύλους τα μουσικά ερεθίσματα που έχουν χρησιμοποιηθεί είχαν ένταση 43-73 dB (Bowman et al. 2015, Albright et al. 2017, Engler and Bain 2017). Έτσι, επιλέχθηκαν δύο κομμάτια της κλασικής μουσικής με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά ως προς τον ρυθμό (andante, lento sostenuto), το ένα εκ των οποίων μάλιστα (Μότσαρτ Κ.448), έχει εμφανίσει θετικά μοτίβα ποικίλων χαρακτηριστικών (Mozart effect-επίδραση της μουσικής του Μότσαρτ) τόσο σε ανθρώπους (Hughes et al. 1999, Conrad et al. 2007, Lin et al. 2011, Trappe and Voit 2016), όσο και σε ποντίκια (Rauscher et al. 1998, Sutoo and Akiyama 2004, Aoun et al. 2005, Lemmer 2008, Marzban et al. 2011, Lin et al. 2013). Ένας άλλος λόγος που οδήγησε στην επιλογή του συγκεκριμένου μουσικού κομματιού είναι ότι δεν έχει χρησιμοποιηθεί ποτέ στον σκύλο, με όλες τις θετικές επιδράσεις του να παρουσιάζονται, προς το παρόν, σε ποντίκια. Η διερεύνηση της πιθανής υπεροχής του έναντι της απουσίας μουσικής, αλλά και έναντι της μουσικής του Σοπέν, θα μπορούσε ενδεχομένως να συνδεθεί με το φαινόμενο του Μότσαρτ. Επίσης, συμβαδίζει με τα κριτήρια που έχουν τεθεί για τα χαρακτηριστικά της μουσικής που είναι αποδεκτή από τα ζώα και πιο ειδικά από τους σκύλους. Η κίνηση andante χαρακτηρίζεται από ρυθμό 76-108 bpm που αντιστοιχεί σε ρυθμό περπατήματος ([www.classicalmusiccity.com](http://www.classicalmusiccity.com)). Επίσης επιλέχθηκε ένα ακόμα κλασικό κομμάτι, διαφορετικού συνθέτη (Σοπέν, Op. 27, No 2 - lento sostenuto) με ελαφρώς διαφορετικά χαρακτηριστικά, όσον αφορά τον ρυθμό. Πρόκειται για ένα σαφώς πιο αργό κομμάτι, με την κίνηση lento sostenuto να χαρακτηρίζεται από ρυθμό 40-45 bpm που αντιστοιχεί σε πολύ αργό χαλαρωτικό τέμπο ([www.classicalmusiccity.com](http://www.classicalmusiccity.com)). Αυτοί όμως είναι γενικοί κανόνες και δεν ισχύουν σε όλες τις περιπτώσεις. Όταν μετρήθηκε ο ρυθμός του κάθε μουσικού κομματιού με τη χρήση μετρονόμου, παρατηρήθηκε ότι η σονάτα του Μότσαρτ είχε ρυθμό κατά μέσο όρο 97 bpm (90-104), ενώ το κομμάτι του Σοπέν είχε ρυθμό κατά μέσο όρο 81 bpm (72-90). Όσον αφορά τις συχνότητες οι οποίες χαρακτηρίζουν το κάθε μουσικό ερέθισμα, αυτές αποτυπώνονται στην ανάλυση του σήματος που πραγματοποιήθηκε. Η χαμηλότερη σημαντική συχνότητα για το κομμάτι του Σοπέν είναι 18 Hz, ενώ η υψηλότερη 3804 Hz. Αντίστοιχα για το κομμάτι του Μότσαρτ η χαμηλότερη είναι 24 Hz και η υψηλότερη 4200 Hz. Οι αρμονικές που αποτυπώνονται στα αντίστοιχα

γραφήματα και των δύο κομματιών είναι προφανώς υψηλότερες συχνοτικά (έως και 22050 Hz), ωστόσο, όπως φαίνεται στα δύο τελευταία γραφήματα μετά την ανάλυση Fourier, είναι σαφώς μικρότερης έντασης και είναι απίθανο να γίνονται αντιληπτές. Επίσης, και στα δύο μουσικά κομμάτια, μεγαλύτερη ένταση φαίνεται να παρατηρείται στη μέση της συχνοτικής διασποράς, δηλαδή περίπου από 500 έως 1000 Hz για το κομμάτι του Σοπέν και από 100 έως 1000 Hz για τη σονάτα του Μότσαρτ. Η υψηλότερη πραγματική συχνότητα στον Σοπέν είναι 3804 Hz και η υψηλότερη πραγματική συχνότητα στον Μότσαρτ είναι 4200 Hz, με τη διαφορά τους να είναι της τάξης των 396 Hz. Η διαφορά αυτή, παρότι φαίνεται μεγάλη, εντούτοις είναι μόλις δύο νότες στο πιάνο (<https://newt.phys.unsw.edu.au/jw/notes.html>). Άρα, οι σκύλοι ακούγοντας Μότσαρτ εκτέθηκαν στις ίδιες συχνότητες σε σχέση με αυτούς που άκουσαν Σοπέν, με τη διαφορά των συχνοτήτων μεταξύ τους να μην είναι στατιστικώς σημαντική ( $p=0,561$ ). Τελικά, η ανάλυση του σήματος έδειξε αυτό που λίγο πολύ αναμενόταν, δηλαδή ότι πρόκειται για μουσική που εμφανίζει χαρακτηριστικά κατάλληλα για ανθρώπους. Τόσο οι βασικές συχνότητες όσο και οι αρμονικές τους είναι εντός του εύρους της ανθρώπινης ακοής και επίσης οι αρμονικές τους αγγίζουν τα ανώτατα όρια της ανθρώπινης ακοής (ακουστικό εύρος άνθρωπου: 64 Hz-23 kHz). Ο σκύλος έχει μεγαλύτερο (προς τα πάνω) εύρος συχνοτικής αντίληψης από τον άνθρωπο, άρα είναι προφανές ότι οι σκύλοι του πειράματος αντιλαμβάνονταν κανονικά το πλάτος των συχνοτήτων του κάθε μουσικού κομματιού (ακουστικό εύρος σκύλου: 67 Hz-45 kHz). Οι αρμονικές που αναφέρονται στους πίνακες και στα γραφήματα δεν μπορεί να είναι αντιληπτές καθώς έχουν πολύ μικρότερο πλάτος από τις βασικές συχνότητες των μουσικών κομματιών. Η αντίληψη κάποιων από αυτές πιθανώς να ήταν δυνατή μόνο σε μεγαλύτερης έντασης έκθεση.

Όσον αφορά την ένταση έκθεσης των σκύλων στο αντίστοιχο μουσικό ερέθισμα, αυτή ρυθμιζόταν εξαρχής με ειδικό μηχάνημα (ντεσιμπελόμετρο) και διατηρούνταν ίδια σε όλη τη διάρκεια του πειραματισμού, είτε παρεχόταν από ηχεία είτε από ακουστικά. Η ένταση που χρησιμοποιήθηκε ήταν τα 50 dB και σε καμία περίπτωση κατά την αναπαραγωγή των μουσικών κομματιών δεν ξεπερνούσε τα 65 dB. Ένας επίσης σημαντικός παράγοντας είναι ο χρόνος έκθεσης του ασθενή σε έναν ήχο, και όχι μόνο η στάθμη έντασης: ωστόσο, ο χρόνος έκθεσης ήταν ίδιος και για τα δύο

μουσικά κομμάτια. Με βάση τις υπάρχουσες αναφορές στη βιβλιογραφία φαίνεται πως είναι εντός των ορίων που προτείνονται για τον σκύλο (Bowman et al. 2015, Albright et al. 2017, Engler and Bain 2017). Τέλος, η ανάλυση του σήματος έγινε σε αρχεία ήχου μορφής FLAC (free lossless audio codec) και WAV (waveform audio file) και όχι MP3, για να αποφευχθεί απώλεια της ποιότητας του σήματος εξαιτίας της "συμπίεσης" των αρχείων.

Σκόπιμο κρίνεται να αναφερθεί ότι οι σκύλοι που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη δεν ήταν εξοικωμένοι με το άκουσμα μουσικής στην καθημερινότητά τους. Αν ήταν συνηθισμένοι στη μουσική, πιθανώς να προέκυπταν διαφορετικά αποτελέσματα. Σε όλα τα πειραματόζωα πραγματοποιήθηκαν ακουογράμματα πριν την ένταξή τους στο πειραματικό πρωτόκολλο, καθώς βασική προϋπόθεση αποτελούσε η ακεραιότητα της ακουστικής λειτουργίας τους. Επίσης, πιθανώς να χρειαζόταν διεγχειρητικά, να γίνει αύξηση της έντασης με την οποία παρεχόταν η μουσική στους σκύλους. Κι αυτό, λόγω της δοσοεξαρτώμενης καταστολής που προκαλούν τα αναισθητικά στην ακουστική λειτουργία και ικανότητα (βλέπε γενικό μέρος, αλλά και παρακάτω). Ωστόσο, όπως ήδη αναφέρθηκε η ένταση του παρεχόμενου μουσικού ερεθίσματος στο παρόν πείραμα ήταν σταθερή σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο.

#### 1.4 Επιλογή είδους επώδυνου ερεθίσματος

Όπως ήδη αναφέρθηκε, στο μεν πειραματικό μέρος το επώδυνο ερέθισμα ήταν τομές του δέρματος και του υποδορίου ιστού, στο δε κλινικό μέρος το επώδυνο ερέθισμα ήταν η εκτέλεση ωθηκυστερεκτομής. Έχουν προταθεί και επικυρωθεί διάφορα πειραματικά μοντέλα πρόκλησης ενός επώδυνου ερεθίσματος στο σκύλο, όπως ηλεκτρικό ερέθισμα (Valverde et al. 2003, Bergadano et al. 2009), άσκηση πίεσης στην ουρά ή στα μεσοδακτύλια διαστήματα (Greene et al. 2002 & 2003, Valverde et al. 2003, Morgaz et al. 2013) και τομή του δέρματος (Valverde et al. 2003), η οποία χρησιμοποιήθηκε και στο πειραματικό μέρος αυτού του πειράματος. Οι λόγοι για τους οποίους προτιμήθηκε ως επώδυνο ερέθισμα η τομή του δέρματος ήταν δύο: (α) αφενός λόγω ενός άλλου ερευνητικού πρωτοκόλλου το οποίο επρόκειτο να πραγματοποιηθεί στη Χειρουργική Κλινική, το οποίο περιελάμβανε τη

διενέργεια τομών του δέρματος με σκοπό την παρακολούθηση της επούλωσης, και (β) αφετέρου λόγω της μεγαλύτερης καταλληλότητας που κρίθηκε ότι εμφάνιζε αυτό το ερέθισμα όσον αφορά τη μελέτη της συμπεριφοράς της ουσίας P. Η τομή του δέρματος αποτελεί ένα οξύ, σχετικά έντονο και επίμονο επώδυνο ερέθισμα (Sahbaie et al. 2009). Οι Brown και συνεργάτες (1995) υποστήριξαν πως για την απελευθέρωση της Ουσίας P είναι απαραίτητη η παρουσία παρατεταμένου και έντονου δερματικού ερεθίσματος, το οποίο θα έχει ως αποτέλεσμα ιστική βλάβη και φλεγμονή, ενώ στην ίδια κατεύθυνση, άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι όσο πιο επίμονο και έντονο είναι το επώδυνο ερέθισμα, τόσο πιο έντονη είναι και η έκφραση της ουσίας P (Allen et al. 1997, Corrigan et al. 2016). Επίσης παρατηρήθηκε ότι στο πλάσμα ανθρώπων με τραύματα μαλακών ιστών, η μέση συγκέντρωση της ουσίας P ήταν 27 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των υγιών (Onuoha and Alpar 1999), ενώ έχει επιβεβαιωθεί ότι η ουσία P απελευθερώνεται μετά από τομή του δέρματος και σε ποντίκια (Sahbaie et al. 2009).

Τέλος, αποφασίστηκε να συγκριθούν τα αποτελέσματα της επίδρασης της μουσικής και σε πραγματικές χειρουργικές συνθήκες, χρησιμοποιώντας σκύλους οι οποίοι θα υποβάλλονταν σε λαπαροτομή για τη διενέργεια ωθηκυστερεκτομής.

### **1.5 Επιλογή του BIS ως δείκτη για την εκτίμηση του βάθους της αναισθησίας**

Κύριος στόχος του πειράματος ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της μουσικής στην αναισθησία και στην αναλγησία του σκύλου σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο. Και αν η εκτίμηση των αντίστοιχων παραμέτρων θεωρηθεί εφικτή κατά την προεγχειρητική και μετεγχειρητική περίοδο, μέσω της αλληλεπίδρασης μεταξύ του παρατηρητή και του ζώου, η εκτίμηση των αντίστοιχων παραμέτρων δυσκολεύει κατά πολύ κατά τη διεγχειρητική περίοδο όπου τα ζώα βρίσκονται σε κατάσταση απώλειας της συνείδησης. Όπως έχει αναφερθεί και στο γενικό μέρος, έχει αποδειχτεί ότι τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα, οι φυσιολογικές παράμετροι (HR, RR, BP), τα αντανακλαστικά (βλεφαρικό, κερατοειδούς) ο μυϊκός τόνος της γνάθου, η θέση του οφθαλμού, καθώς και οι κινητικές και οι αιμοδυναμικές αποκρίσεις του ασθενή στα επώδυνα ερεθίσματα κατά τη διάρκεια του χειρουργείου επηρεάζονται άμεσα από τα αναισθητικά φάρμακα, οπότε και αποτελούν αναξιόπιστους δείκτες του

βάθους της αναισθησίας και η εκτίμηση της ανάγκης χορήγησης επιπλέον αναλγησίας ή επιπλέον ύπνωσης είναι συχνά δύσκολος (Liu et al.1991, Myles et al. 2004, Sebel et al. 2004, Bleijenberg 2009). Χαρακτηριστική είναι η επισήμανση ότι σε ανθρώπους που ανέφεραν συνείδηση υπό γενική αναισθησία, παρατηρήθηκαν ελάχιστες έως καθόλου μεταβολές σε φυσιολογικές παραμέτρους (Domino et al. 1999, Ghoneim et al. 2009). Επίσης, η χρήση της MAC ως δείκτη για την επάρκεια του βάθους αναισθησίας έχει πολλούς περιορισμούς (Carasco-jimenez et al. 2004, Aranake et al.2013), ενώ η αναξιοπιστία της φαίνεται και από το γεγονός ότι διαφορετικοί μελετητές προτείνουν διαφορετικές τιμές MAC για τον σκύλο: 1.01 (Valverde et al.2003), 1,28 (Ko 2007), 1,3 (Sawyer 2008). Στην παρούσα μελέτη λοιπόν απαιτούνταν ακριβής αντιστοίχιση της συγκέντρωσης του εισπνευστικού αναισθητικού με το κατάλληλο αναισθητικό βάθος, έτσι ώστε να μπορέσουν να εξαχθούν κατάλληλα συμπεράσματα για την πιθανή επίδραση της μουσικής. Η χρήση ενός παράγωγου του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, του Bispectral Index, το οποίο αποφασίστηκε να χρησιμοποιηθεί, προσφέρει εκ των έσω παρατήρηση της συμπεριφοράς του φλοιού του εγκεφάλου υπό γενική αναισθησία με σκοπό μια πιο αντικειμενική προσέγγιση του βάθους της αναισθησίας. Πέρα από τον άνθρωπο, στον οποίο χρησιμοποιείται σχεδόν σε ρουτίνα, έχει αποδειχτεί αξιόπιστο σε διάφορα είδη ζώων, όπως η αγελάδα (de Araujo et al. 2015), ο χοίρος (Greene et al. 2004, Martin-Cancho et al. 2006, Jaber et al. 2015), το άλογο (Haga and Dolvik 2002, Yamashita et al. 2009, Tokushige et al. 2016), η κότα (Martin-Jurado et al. 2008), το κουνέλι (Martin-Cancho et al. 2006, Erdem et al. 2013), η γάτα (March and Muir 2003, Lamont et al. 2004, Lamont et al. 2005) και ο σκύλος (Greene et al. 2002, Greene et al. 2003, Carasco-Jimenez et al. 2004, Lopes et al. 2008, Henao-Guerrero et al. 2009, De Mattos-Junior et al. 2011, Lopes et al. 2011, Saritas et al. 2014, Jia et al. 2015). Επίσης δείχνει να έχει προβλέψιμη συμπεριφορά στον σκύλο όταν χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του βάθους της αναισθησίας τόσο μετά από χορήγηση προποφόλης (Lopes et al. 2008, Lopes et al. 2011, Saritas et al. 2014, Jia et al. 2015), όσο και μετά από χορήγηση εισπνευστικών αναισθητικών (Greene et al. 2002, Greene et al. 2003, Carasco-Jimenez et al. 2004, Henao-Guerrero et al. 2009, De Mattos-Junior et al. 2011, Saritas et al. 2014).

Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο των υλικών και μεθόδων, σε αρχικούς πειραματισμούς γινόταν προσπάθεια να τοποθετηθεί το BIS στα ζώα ακριβώς πριν την εγκατάσταση της αναισθησίας, προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ένα ακόμη μέσο για την εκτίμηση του επιπέδου της ηρέμησης, πέρα από την αντίστοιχη κλίμακα. Ωστόσο αποδείχτηκε δύσκολη διαδικασία και χρονοβόρα λόγω μη επαρκούς ηρέμησης και, πολλές φορές, κινητικότητας των σκύλων.

Η κατασκευάστρια εταιρεία προτείνει τη χρήση των ανθρώπινων αισθητήρων, οι οποίοι έχουν χρησιμοποιηθεί και έχει επικυρωθεί η λειτουργία τους στον σκύλο (Greene et al. 2002, Campagnol et al. 2007, Lopes et al. 2008, deMattos Junior et al. 2011, Lopes et al. 2011, Saritas et al. 2014, Jia et al. 2015). Μία αξιόπιστη εναλλακτική επιλογή που θα έδινε τη δυνατότητα χρήσης του BIS πιθανώς από την προεγχειρητική περίοδο (όπως αρχικά ήταν ο στόχος), θα ήταν η χρήση μεταλλικών υποδερμικών βελονών, αντί για τους αυτοκόλλητους αισθητήρες που χρησιμοποιήθηκαν στο παρόν πείραμα. Αυτή η τεχνική έχει χρησιμοποιηθεί σε διάφορες εργασίες στο σκύλο (Greene et al. 2002, Greene et al. 2003, Bleijenberg et al. 2011) και έχει επικυρωθεί, καθώς τα αποτελέσματα δε φαίνεται να διαφέρουν σε σχέση με τη χρήση του αισθητήρα που προτείνει η εταιρεία (Greene et al. 2002). Αυτή η τεχνική θα ήταν πιο πρακτική καθώς δεν θα απαιτούνταν κούρεμα της μετωπιαίας χώρας των σκύλων, όπως έγινε στο πειραματικό μέρος, δεν θα απαιτούνταν οι μίας χρήσης αισθητήρες, ενώ θα ήταν δυνατό να χρησιμοποιηθεί τελικά το BIS και στο κλινικό μέρος. Επίσης, πρέπει να αναφερθεί, ότι η τοποθέτηση του αυτοκόλλητου αισθητήρα στη μετωπιαία χώρα των σκύλων δεν ήταν εύκολη και πολλές φορές χρειαζόταν πάνω από ένα άτομο, τουλάχιστον, για την αρχική προσαρμογή του. Αυτό δεν είχε επισημανθεί από κανέναν από τους μελετητές που είχαν χρησιμοποιήσει αυτούς τους αισθητήρες στα πειράματά τους, ενώ κάτι τέτοιο θα είχε αποφευχθεί με τη χρήση μεταλλικών βελονών. Από την άλλη, η προσαρμογή των μεταλλικών βελονών στο BIS είναι αρκετά εξειδικευμένη διαδικασία και απαιτεί την τροποποίηση του μηχανήματος. Κάτι τέτοιο δεν ήταν εφικτό στην περίπτωση μας καθώς, εκτός του ότι δεν υπήρχε η απαραίτητη τεχνογνωσία, το BIS παραχωρήθηκε από το Νοσοκομείο των Τρικάλων για τους σκοπούς της μελέτης και έπρεπε να επιστραφεί όπως παραλήφθηκε. Τέλος, στο παρόν πείραμα χρησιμοποιήθηκε η μετωπιαία-κροταφική (frontal-temporal) τοποθέτηση του

αισθητήρα, όπως χρησιμοποιείται στον άνθρωπο και έχει προταθεί από τους περισσότερους μελετητές στον σκύλο (Greene et al. 2002, Campagnol et al. 2007, deMattos et al. 2011). Ωστόσο, σε ανθρώπους οι οποίοι έπρεπε να χειρουργηθούν στο μετωπιαίο λοβό, οι τιμές του BIS δεν επηρεάστηκαν από το σημείο τοποθέτησης (μετωπιαίος ή ινιακός λοβός) και ήταν παρόμοιες (Shiraishi et al. 2004).

Κάτι άλλο που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι στο παρόν πείραμα δεν χρησιμοποιήθηκαν μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, των οποίων η χρήση συνιστάται με το BIS, τουλάχιστον στον άνθρωπο (Πέτρου 2014). Έχουν χρησιμοποιηθεί και σε ορισμένες μελέτες σε σκύλους (Greene et al. 2002 & 2003), χωρίς όμως να βγαίνουν συγκεκριμένα κλινικά συμπεράσματα για την αναγκαιότητα της χρησιμοποίησής τους. Οι Thornton και Sharpe (1998) χαρακτηριστικά αναφέρουν ότι η χρήση σε ρουτίνα των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών στην αναισθησιολογική πράξη του ανθρώπου, κατέστησε πολλούς από τους παραδοσιακούς δείκτες εκτίμησης του βάθους της αναισθησίας άχρηστους, με το πρόβλημα της εγρήγορσης υπό γενική αναισθησία να γίνεται έντονο εξαιτίας τους. Στο παρόν πείραμα η εκτίμηση του αναισθητικού βάθους δεν βασιζόταν αποκλειστικά στο BIS, αλλά και σε νευρολογικό έλεγχο (βλεφαρικό αντανακλαστικό, μυϊκός τόνος της κάτω γνάθου). Επίσης, αναφέρεται ότι το BIS δεν είναι ικανό να προβλέψει το επίπεδο συνείδησης, όταν οι ασθενείς βρίσκονται σε πλήρη μυοχάλαση (Messner et al. 2003). Εξάλλου, υπάρχουν αρκετές εργασίες στο σκύλο, στις οποίες δεν χρησιμοποιήθηκαν μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, με το BIS να παρουσιάζεται και πάλι αξιόπιστο (Lopes et al. 2008 & 2011, deMattos-Junior et al. 2011, Saritas et al. 2014).

Τέλος, υπάρχουν κάποιοι παράγοντες οι οποίοι φαίνεται να επηρεάζουν τη λειτουργία του BIS. Στο παρόν πείραμα έγιναν οι κατάλληλες ενέργειες ώστε να προβλεφθεί αυτό και τα αποτελέσματά του να μην επηρεαστούν από αυτούς τους περιορισμούς. Για παράδειγμα δεν χρησιμοποιήθηκε κεταμίνη στο αναισθητικό πρωτόκολλο, η οποία όπως και το υποξείδιο του αζώτου (N<sub>2</sub>O), φαίνεται να επηρεάζουν την τιμή του BIS με παράδοξο τρόπο (Hirota et al. 1999, Hans et al. 2005). Επίσης δεν χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρική κουβέρτα διεγχειρητικά για τη διατήρηση της φυσιολογικής θερμοκρασίας των σκύλων (βασική αρχή για τη



λειτουργία του BIS), καθώς φαίνεται να προκαλούνται παρεμβολές στο σήμα του (Dahaba 2005). Τέλος, λόγω της αναισθητικών που χρησιμοποιήθηκαν, παρατηρήθηκε διεγχειρητικά σχετική υπόταση σε κάποιους από τους σκύλους του πειράματος, η οποία και αντιμετωπίστηκε κατάλληλα. Δεν υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία για τη συμπεριφορά του BIS σε υποτασικούς ασθενείς. Πάντως, το BIS παρέμενε αμετάβλητο σε οξεία υπερτασικά επεισόδια (Nakayama et al. 2002).

### 1.6 Επιλογή της ουσίας P ως δείκτη πόνου

Έχει εξακριβωθεί ότι η ουσία P διαδραματίζει ρόλο ρυθμιστή ή μεσάζοντα στη μετάδοση της πληροφορίας μετά από επώδυνο ερέθισμα (Yaksh et al. 1980, Duggan et al. 1988, De Vane 2001). Ουσία P απελευθερώνεται μετά από επώδυνο μηχανικό ερέθισμα στο δέρμα (Kuraishi et al. 1985, Duggan et al. 1988, Lang and Hope 1994, Muir and Woolf 2001, Trafton et al. 2001), ηλεκτρικό ερέθισμα (Yaksh et al. 1980, Lang and Hope 1994, Malcangio et al. 1998) και θερμικό ερέθισμα (Kuraishi et al. 1985, Go and Yaksh 1987, Lang and Hope 1994, Allen et al. 1997, Trafton et al. 2001). Όσο πιο επίμονο και έντονο είναι το επώδυνο ερέθισμα, τόσο πιο έντονη είναι η απελευθέρωση της ουσίας P (Allen et al. 1997, Corrigan et al. 2016). Επίσης, η απελευθέρωσή της στο νωτιαίο μυελό περιορίζεται από τη χρήση οπιοειδών αναλγητικών (Aimone and Yaksh 1989), COX-2 αναστολέων ή ανταγωνιστών του υποδοχέα NK1 (Snider et al. 1991, Yaksh et al. 2001) τοπικά, αλλά και μετά από συστηματική χορήγηση μ αγωνιστών όπως μορφίνη και φαιντανύλη (Kondo et al. 2005, Takasusuki et al. 2013), ανταγωνιστών των υποδοχέων NMDA και γκαμπαπεντίνης (Malcangio et al. 1998, Takasusuki and Yaksh 2011), νιμεσουλίδης, τραμαδόλης και παρακεταμόλης (Bianchi et al. 2003, Bianchi et al. 2007) και τοπικών αναισθητικών, με τη χρήση ή χωρίς, αγγειοσυσπαστικών παραγόντων (Li et al. 1995, Pertl et al. 1997, Caviedes-Bucheli et al. 2009, Lapin et al. 2016).

Στον άνθρωπο αύξηση της απελευθέρωσης της ουσίας P παρατηρήθηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μετατόπιση δοντιών στα πλαίσια ορθοδοντικής θεραπείας (Yamaguchi et al. 2009), ενώ χαρακτηριστικό είναι ότι μετά από άσκηση ηλεκτρικού επώδυνου ερεθίσματος σε κεντρικό τομέα ασθενών με άριστη στοματική υγιεινή, παρατηρήθηκε αύξηση της ουσίας P, κάτι που δεν παρατηρήθηκε χωρίς την

ύπαρξη επώδυνου ερεθίσματος (Avellan et al. 2008). Επίσης, οι συγκεντρώσεις της ουσίας P αυξήθηκαν σημαντικά, σε σχέση με τις αρχικές τιμές, κατά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (Buvanendran et al. 2014). Τέλος, έχει παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων της ουσίας P σε ασθενείς που πάσχουν από δρεπανοκυτταρική νόσο (sickle cell disease) κατά τη διάρκεια επώδυνων αποφρακτικών κρίσεων σε σχέση με ασθενείς που πάσχουν από την ίδια νόσο αλλά δεν εμφανίζουν κλινικές ενδείξεις πόνου. Η ουσία P χρησιμοποιείται ως εργαστηριακός δείκτης κατά τη διάρκεια της αποφρακτικής επώδυνης κρίσης (Michaels et al. 1998, Brandow et al. 2016).

Παρόμοιες παρατηρήσεις έχουν γίνει και σε ζώα. Η ουσία P μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της αποτελεσματικότητας της αναλγητικής θεραπείας σε μοσχάρια που υποβάλλονται σε επώδυνες διαδικασίες (Coetzee et al. 2012). Η μέση συγκέντρωση SP στο πλάσμα των ευνουχισμένων μοσχαριών ήταν σημαντικά υψηλότερη συγκριτικά με αυτή σε ζώα που ήταν ακέραια, ενώ σημαντικές αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της ουσίας P μετά την ορχεκτομή υποδηλώνουν πως η μέτρησή της σχετίζεται με την αίσθηση του πόνου (Coetzee et al. 2008, Olson et al. 2016). Το ίδιο αποτέλεσμα διαπιστώθηκε και σε μοσχάρια μετά την αποκεράτωση: η μέση συγκέντρωση της ουσίας P μειώθηκε σε αυτά στα οποία χορηγήθηκε μελοξικάμη σε σχέση με αυτά που χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (placebo) (Coetzee et al. 2012, Melendez et al. 2018). Επίσης, η χρήση μελοξικάμης, γκαμπαπεντίνης και ο συνδυασμός τους κατέστειλε μετεγχειρητικά την απελευθέρωση της ουσίας P μετά την αποκεράτωση μοσχαριών (Allen et al. 2013, Glynn et al. 2013). Σε άλλα, αυξημένα επίπεδα της ουσίας P στο αρθρικό υγρό φαίνεται να σχετίζονται με οστεοαρθρίτιδα και πόνο της άρθρωσης (Kirker-Head et al. 2000, De Grauw et al. 2006). Τέλος, στο σκύλο, οι συγκεντρώσεις της ουσίας P στο νωτιαίο μυελό ζώων με οστεοαρθρίτιδα, συσχετίστηκε με κεντρική ευαισθητοποίηση και πόνο (Rialland et al. 2014), ενώ η συγκέντρωση της ουσίας P στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σκύλων διαγνωσμένων με συριγγομυελία ήταν σημαντικά υψηλότερη σε αυτούς που εμφάνιζαν κλινικές εκδηλώσεις πόνου σε σχέση με αυτούς που δεν εμφάνιζαν κλινική εικόνα πόνου (Schmidt et al. 2013).

Κάτι ακόμη το οποίο είναι σκόπιμο να σχολιαστεί είναι ο αριθμός των δειγμάτων που λαμβάνονταν κατά τη διάρκεια των πειραμάτων. Στο πειραματικό μέρος η 1η

αιμοληψία (T<sub>0</sub>) γινόταν ακριβώς πριν από την έναρξη του πειραματισμού (όχι πριν την έναρξη του χειρουργικού ερέθισματος), η 2η (T<sub>1</sub>) γινόταν περίπου 5-10 λεπτά μετά το επώδυνο ερέθισμα, ενώ η 3η (T<sub>2</sub>) γινόταν ακριβώς μετά τη λήξη της επέμβασης και τον τερματισμό της χορήγησης εισπνευστικού αναισθητικού (περίπου 60 λεπτά από το αρχικό επώδυνο ερέθισμα). Στο κλινικό μέρος (ωοθηκυστερεκτομή), η 1η αιμοληψία (T<sub>0</sub>) γινόταν, πάλι, ακριβώς πριν την έναρξη του πειραματισμού, η 2η (T<sub>1</sub>) γινόταν μετά τη διατομή δέρματος και του υποδορίου ιστού και την είσοδο στην κοιλιακή κοιλότητα (περίπου 5-10 λεπτά μετά το επώδυνο ερέθισμα), ενώ η 3η (T<sub>2</sub>) γινόταν με τη λήξη του χειρουργείου.

Η επιλογή του αριθμού των δειγμάτων, αλλά και των μεσοδιαστημάτων έγινε με βάση τη διερεύνηση της βιβλιογραφίας. Οι μελέτες οι οποίες εμφάνιζαν ομοιότητες με την παρούσα ως προς τους στόχους της, δηλαδή ως προς την εκτίμηση της άμεσης ανταπόκρισης της ουσίας P μετά από οξύ χειρουργικό ερέθισμα, είχαν πραγματοποιηθεί κατά κύριο λόγο σε μύσχους. Σε αυτές, ο αριθμός των αιμοληψιών ήταν μεγαλύτερος και ενδεικτικά αναφέρεται ότι αιμοληψίες πραγματοποιούνταν από 24 ώρες πριν το χειρουργικό ερέθισμα (Coetzee et al. 2008, Olson et al. 2016, Melendez et al. 2018) έως και 3 ημέρες μετά (Olson et al. 2016), ενώ τα μεσοδιαστήματα σε ορισμένες από αυτές ήταν αρκετά μικρά (Coetzee et al. 2008, Allen et al. 2013). Οι Coetzee et al., για παράδειγμα, πραγματοποιούσαν αιμοληψίες 24 και 12 ώρες πριν το επώδυνο ερέθισμα, αμέσως μετά, αλλά και 10, 20, 30, και 45 λεπτά και 1, 1.5, 2, 2.5, 3, και 4 ώρες μετά από αυτό, ενώ ο Allen 2 ώρες πριν, ακριβώς πριν (-1 λεπτό), και 5, 30, 60, 120, 240, 360, 480, και 720 λεπτά μετά το επώδυνο ερέθισμα. Στο παρόν πείραμα, η χειρουργική διαδικασία επρόκειτο να είναι μικρή σε διάρκεια, ενώ από την άλλη δεν υπήρχαν ξεκάθαρες ενδείξεις για το τι μεταβολές θα παρατηρούνταν και πόσο σύντομα χρονικά. Οι μεταβολές ήταν σημαντικές μόνο στους μύσχους του πειράματος των Coetzee et al., στους οποίους δεν χορηγούσαν καθόλου αναλγητικά διεγχειρητικά (Coetzee et al. 2008). Όσον αφορά την παρούσα μελέτη, στον πρώτο γύρο πειραματισμών τα δείγματα αίματος ήταν περισσότερα (ένα επιπλέον διεγχειρητικά και ένα επιπλέον, μία ώρα μετά τη λήξη της επέμβασης που συμπίπτει με την παύση της μουσικής) από το συνολικό αριθμό δειγμάτων που λαμβάνονταν τελικά. Ωστόσο, η διάρκεια της επέμβασης ήταν μικρή, οπότε ήταν αμφίβολη η παρατήρηση σημαντικών μεταβολών της ουσίας P σε

τόσο σύντομο διάστημα. Οι Mantyh et al. απέδειξαν πως η έκφραση των NK1 υποδοχέων, είναι ταχεία, φτάνοντας στην κορύφωσή της μέσα σε 5-10 λεπτά μετά από επώδυνο ερέθισμα (Mantyh et al. 1995). Σε άλλες μελέτες, η έκφραση των NK1 υποδοχέων ήταν φανερή εντός 8 λεπτών από την ενστάλαξη φορμαλδεύδης (Honore et al. 1999, Zhang et al. 2013), έφτασε στην κορύφωσή της εντός 30 λεπτών (Zhang et al. 2013), ενώ το χρονικό διάστημα των 10 λεπτών που απαιτήθηκε για την προετοιμασία του δοντιού πριν την εξαγωγή του φάνηκε να είναι αρκετό για την ενεργοποίηση και απελευθέρωση της ουσίας P (Caviedes-Bucheli et al. 2005). Τέλος, οι συγκεντρώσεις της ουσίας P αυξήθηκαν σημαντικά, σε σχέση με τις αρχικές τιμές, μέσα στα πρώτα 60 λεπτά από την έναρξη της επέμβασης, ενώ επέστρεψαν στις αρχικές τιμές μετά τη λήξη της (Buvanendran et al. 2014). Τα αποτελέσματα των προπειραμάτων για τα επιπλέον δείγματα αίματος αφενός δεν έδειξαν αξιοσημείωτες μεταβολές και γι' αυτό δεν συνεχίστηκαν οι επιπλέον αιμοληψίες, ενώ αφετέρου, το πρωτόκολλο της μετεγχειρητικής αναλγησίας ήταν αυστηρό και ισχυρό· έτσι, δεν θα επέτρεπε μετεγχειρητικά την υπέρμετρη αύξηση της ουσίας P. Εξάλλου, οι μεγαλύτερες τιμές της ουσίας P στα μοσχάρια του πειράματος του Coetzee ( $731.91 \pm 172.08$  pg/mL) εμφανίστηκαν στα 45 λεπτά από τη διενέργεια της ορχεκτομής (Coetzee et al. 2008).

Κάτι τελευταίο, στο οποίο πρέπει να γίνει αναφορά, είναι τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των πειραματισμών του πειραματικού μέρους: τα ζώα που χρησιμοποιούνταν ήταν τα ίδια και έπρεπε να επιβεβαιωθεί ότι η προηγούμενη χειρουργική διαδικασία δεν θα αλληλεπιδρούσε με τις συγκεντρώσεις της ουσίας P της επόμενης πειραματικής ομάδας. Η αναμονή που τηρήθηκε ήταν 3 μήνες. Σύμφωνα με τους Quarino και Shaler, η συγκέντρωση της ουσίας P φαίνεται να αυξάνεται ομοίμορφα όσο αυξάνεται το χρονικό διάστημα από το βίαιο περιστατικό, με την ουσία P να φτάνει τις υψηλότερες τιμές της 5-10 ημέρες μετά από αυτό. Οι συγκεντρώσεις της ουσίας P αρχίζουν να μειώνονται μετά τις 13-17 ημέρες από το βίαιο συμβάν, μειώνονται ακόμη περισσότερο στις 32-45 ημέρες, ενώ επιστρέφουν στις αρχικές τιμές (όμοιες με τις τιμές των ανθρώπων που πέθαναν ακαριαία) μετά τους 3 μήνες (Quarino and Shaler 2006). Δεν υπήρχε κάποια άλλη μελέτη, προσιτή στον συγγραφέα, η οποία να μελετά το χρονικό διάστημα μετά από το οποίο η ουσία P επιστρέφει στις πρότερες τιμές.

## 2. ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ

### 2.1 Βαθμός ηρέμησης

Στο πειραματικό μέρος, ως επιθυμητή βαθμολογία είχε καθοριστεί εκ των προτέρων μία βαθμολογία  $\geq 9/15$ , με βάση την κλίμακα εκτίμησης της ηρέμησης που χρησιμοποιήθηκε. Η συγκεκριμένη βαθμολογία εμφανίστηκε μόνο σε 2 από τους 20 σκύλους της ομάδας MM, ενώ κανένας σκύλος σε οποιαδήποτε άλλη ομάδα (CM, NM) δεν εμφάνισε τέτοια βαθμολογία. Επειδή λοιπόν μόνο 2 σκύλοι στην ομάδα του Μότσαρτ εμφάνισαν τη βαθμολογία που είχε οριστεί ως επιθυμητή ( $\geq 9$ ), αξίζει ενδεικτικά να αναφερθεί ότι βαθμολογία  $\geq 6$  εμφάνισαν 9 σκύλοι της ομάδας CM, 11 σκύλοι της ομάδας MM και 1 σκύλος της ομάδας NM με ποσοστά 45%, 55% και 5% αντίστοιχα. Αυτό δείχνει ότι οι ομάδες CM και MM παρουσίασαν σαφώς καλύτερα επίπεδα ηρέμησης από την ομάδα NM. Μετά από περαιτέρω ανάλυση που διενεργήθηκε, το παραπάνω συμπέρασμα επιβεβαιώθηκε και στατιστικά. Καλύτερα επίπεδα ηρέμησης εντοπίστηκαν στους σκύλους των ομάδων CM ( $4,9 \pm 1,9$ ) και MM ( $6 \pm 2,4$ ) σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων-NM ( $2,8 \pm 1,4$ ), με τα αποτελέσματα να είναι στατιστικώς σημαντικά ( $p < 0,05$ ). Τέλος, συγκρίνοντας τις δύο ομάδες της μουσικής, η ομάδα MM εμφάνισε μεγαλύτερη βαθμολογία από την ομάδα CM, με τα αποτελέσματα να είναι, επίσης, στατιστικώς σημαντικά ( $p = 0,011$ ).

Στο κλινικό μέρος, η επιθυμητή βαθμολογία ηρέμησης ήταν ίδια με αυτή που είχε οριστεί και στο πειραματικό. Ωστόσο, κανένας σκύλος σε οποιαδήποτε από τις δύο ομάδες (MM, NM) δεν εμφάνισε το επιθυμητό σκορ ηρέμησης. Μετά από τη στατιστική ανάλυση που διενεργήθηκε, παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ της ομάδας MM ( $4,2 \pm 1,6$ ) και της ομάδας NM ( $3,3 \pm 1,2$ ) όσον αφορά το σκορ ηρέμησης της αντίστοιχης κλίμακας, χωρίς ωστόσο αυτή η διαφορά να είναι στατιστικώς σημαντική ( $p > 0,05$ ).

Παρότι στο κλινικό μέρος χρησιμοποιήθηκε ελαφρώς υψηλότερη δόση της ACP ( $0,05 \text{ mg/kg}$  σε σχέση με τα  $0,03 \text{ mg/kg}$  του πειραματικού μέρους), αυτό δεν αποτυπώθηκε με μεγαλύτερα σκορ ηρέμησης. Αντίθετα, τα σκορ ήταν χαμηλότερα και μάλιστα δεν εντοπίστηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι τα πειραματόζωα του πειραματικού

μέρους ήταν περισσότερο εξοικωμένα τόσο με τους χώρους της Κλινικής όσο και με το προσωπικό ή τους χειρισμούς, σε σχέση με τα κλινικά περιστατικά τα οποία προσκομίζονταν την ίδια μέρα του πειράματος. Επίσης, αυτό μπορεί να οφείλεται στο μικρό αριθμό των ζώων του κλινικού μέρους, στα οποία παρατηρούνται υψηλότερα σκορ ηρέμησης στην ομάδα MM ( $4,2 \pm 1,6$ ) σε σχέση με την ομάδα NM ( $3,3 \pm 1,2$ ), ωστόσο αυτή η τάση δεν οδήγησε σε στατιστικώς σημαντικές διαφορές ( $p=0,155$ ). Πιθανώς αν οι σκύλοι του δείγματος ήταν περισσότεροι, τα αποτελέσματα να ήταν στατιστικώς σημαντικά.

Όπως αναμενόταν, το ηρεμιστικό πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε προκάλεσε ήπια ηρέμηση στους περισσότερους σκύλους όλων των ομάδων, με τα αποτελέσματα αυτά να είναι πιο έντονα στις ομάδες των μαρτύρων όπου δεν υπήρχε μουσικό ερέθισμα. Στην έρευνα του Monteiro, όταν η ACP σε δόση  $0,05 \text{ mg/kg}$  συνδυάστηκε με βουτορφανόλη  $0,15 \text{ mg/kg}$  και ο συνδυασμός τους χορηγήθηκε ενδοφλέβια, η ηρέμηση, σύμφωνα με την κλίμακα που χρησιμοποιήθηκε, στους μισούς σκύλους ήταν ήπια (NDS = 1), ενώ στους άλλους μισούς μέτρια (NDS = 2) (Monteiro et al. 2009), ενώ οι συνδυασμοί ακετυλοπρομαζίνης  $0,05 \text{ mg/kg}$  και βουτορφανόλης  $0,2-0,4 \text{ mg/kg}$ , χορηγούμενοι ενδομυϊκά, προκαλούν ήπια έως μέτριου βαθμού ηρέμηση (Hall 2001). Επίσης, στην έρευνα του Kojima μετά από ενδομυϊκή χορήγηση ACP  $0,05 \text{ mg/kg}$  και βουτορφανόλης  $0,2 \text{ mg/kg}$ , όλοι οι σκύλοι βρέθηκαν σε πλάγια κατάκλιση σε περίπου 30 λεπτά από τη χορήγηση της προνάρκωσης, κάτι που συνάδει με καλό-επιθυμητό επίπεδο ηρέμησης (Kojima et al. 1999). Στο δικό μας πείραμα δεν παρατηρήθηκε κάτι τέτοιο, καθώς μόνο 2 σκύλοι του πειραματικού μέρους (της ομάδας MM) εμφάνισαν το επιθυμητό σκορ ηρέμησης. Τα χαμηλότερα επίπεδα ηρέμησης που παρατηρήθηκαν πιθανώς να οφείλονται στη χαμηλότερη δόση βουτορφανόλης που χρησιμοποιήθηκε ( $0,1 \text{ mg/kg}$ ) σε σχέση με τη δόση των  $0,2 \text{ mg/kg}$  που χρησιμοποίησε ο Kojima ή τη δόση των  $0,2-0,4 \text{ mg/kg}$  που αναφέρει ο Hall, καθώς η βουτορφανόλη ως αγωνιστής εμφανίζει ηρεμιστικές ιδιότητες (Muir 2014). Πάντως, τόσο στο πειραματικό όσο και στο κλινικό μέρος, η έκθεση σε οποιοδήποτε μουσικό ερέθισμα (Σοπέν ή Μότσαρτ) φάνηκε να ενισχύει το βαθμό της ηρέμησης που προκλήθηκε χημικά, με αυτό να αποτυπώνεται από τα μεγαλύτερα σκορ των αντίστοιχων ομάδων. Ανάλογες είναι και οι παρατηρήσεις σε ανθρώπους, όπου η ακρόαση μουσικής κατά τη διάρκεια ηρέμησης με μιδαζολάμη παρουσίασε

καλύτερα επίπεδα ηρέμησης, συγκριτικά με τη χρήση μόνο μιδαζολάμης (Lepage et al. 2001, Ganidagli et al. 2005), ενώ σε 10 ασθενείς που απαιτήθηκε παραμονή τους στη μονάδα εντατικής θεραπείας, διασωλήνωση και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής με τη χρήση προποφόλης, η ομάδα της μουσικής (αργές κινήσεις από σονάτες του Μότσαρτ, όπως και στο παρόν πείραμα) είχε καλύτερο σκορ ηρέμησης (Ramsey scale score 2) σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων (Ramsey scale score 1) στην οποία η ηρέμηση ήταν ανεπαρκής (Conrad et al. 2007). Αντίθετα, ο Albright υποστηρίζει πως η έκθεση σκύλων σε μουσική μετά από προνάρκωση με δεξμεδετομιδίνη δεν ενίσχυσε την προκαλούμενη ηρέμηση, καθώς το σκορ ακινητοποίησης δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ της ομάδας στην οποία χορηγήθηκε δεξμεδετομιδίνη και παρέμεινε σε περιβάλλον με ήχους έντασης 40-45 dB (C+) και της ομάδας στην οποία χορηγήθηκε δεξμεδετομιδίνη και εκτέθηκε σε μουσική (M) (Albright et al. 2017). Βέβαια, δεν χρησιμοποίησε ομάδα για να αντιπαρατεθούν τα αποτελέσματα της μουσικής. Δηλαδή δεν υπήρχε ομάδα στην οποία χορηγήθηκε δεξμεδετομιδίνη η οποία παρέμεινε σε ήσυχο περιβάλλον, παρά μόνο σε χώρους όπου υπήρχαν εξωτερικά ερεθίσματα (ήχοι περιβάλλοντος 40-45 dB, ανθρώπινες ομιλίες 55-60 dB) σχεδόν στην ίδια ένταση που ήταν και η μουσική. Ο Wells εξάλλου είχε αποδείξει νωρίτερα, σε ξύπνιους σκύλους, ότι η κλασική μουσική υπερείχε των ανθρώπινων ομιλιών (Wells et al. 2002). Συνεχίζοντας με την εργασία του Albright, η δεξμεδετομιδίνη είναι ισχυρό ηρεμιστικό (όπως τεκμηριώθηκε παραπάνω) και ως εκ τούτου δεν ήταν εύκολο να διακριθεί πιθανή επίδραση της μουσικής στην προκαλούμενη ηρέμηση. Αυτό φαίνεται από το γεγονός πως όλες οι ομάδες των σκύλων όπου χορηγήθηκε δεξμεδετομιδίνη εμφάνισαν μη στατιστικώς σημαντικές διαφορές όσον αφορά τις τιμές ακινητοποίησης και αυθόρμητης συμπεριφοράς (παράγοντες εκτίμησης της ηρέμησης που χρησιμοποιήθηκαν)· ακόμη και οι σκύλοι που πήραν δεξμεδετομιδίνη και εκτέθηκαν σε φασαρία (80-85 dB). Πιθανώς η χρησιμοποίηση ενός τόσο ισχυρού ηρεμιστικού να επηρέασε τα αποτελέσματά του, κάτι που προβλέφθηκε στο παρόν πείραμα με τη χρήση ενός πιο ήπιου ηρεμιστικού συνδυασμού. Η διαφορά παρατηρείται και στο πείραμα του Kojima (1999)· ενώ οι σκύλοι παρέμειναν σε πλάγια κατάκλιση για 20-60 λεπτά και η ηρέμισή τους φαινόταν καλή (μετά από χορήγηση ACP-βουτορφανόλης), ήταν ιδιαίτερα ευάλωτοι σε εξωτερικά ερεθίσματα. Τέλος, το ηρεμιστικό αποτέλεσμα άρχισε να εξασθενεί

στα 60 λεπτά ενώ ο συνολικός χρόνος πλήρους ανάνηψής τους ήταν περίπου οι 3-3,5 ώρες ( $210 \pm 68$  λεπτά). Αυτό συνάδει με την παρατήρηση στο παρόν πείραμα, ότι όλοι οι σκύλοι περίπου στις 3 ώρες από τη χορήγηση της προνάρκωσης και περίπου 1 ώρα από την απομάκρυνση του εισπνευστικού αναισθητικού βγήκαν βόλτα σε εξωτερικό χώρο.

## 2.2 Δόση προποφόλης

Στο πειραματικό μέρος, η δόση της προποφόλης (mg/kg) που απαιτήθηκε ώστε να επιτευχθεί η διασωλήνωση των σκύλων ήταν  $4,7 \pm 0,9$  για την ομάδα CM,  $4,2 \pm 0,8$  για την ομάδα MM και  $5,7 \pm 0,9$  για την ομάδα NM. Τα κριτήρια που θα επέτρεπαν τη διασωλήνωση της τραχείας των σκύλων ήταν συγκεκριμένα και έπρεπε να πληρούνται όλα ώστε να πραγματοποιηθεί με επιτυχία, αλλά κυρίως για να καταγραφεί η συνολική δόση της προποφόλης που απαιτήθηκε. Η πρώτη ανάγνωση αυτών των αποτελεσμάτων φανερώνει ότι στις ομάδες της μουσικής (CM, MM) απαιτήθηκαν χαμηλότερες δόσεις προποφόλης σε σχέση με την ομάδα που δεν εκτέθηκε σε μουσικό ερέθισμα, με τη στατιστική ανάλυση να επιβεβαιώνει αυτές τις διαφορές και να τις κρίνει στατιστικώς σημαντικές ( $p < 0,05$ ). Επίσης, στατιστικώς σημαντική κρίθηκε και η διαφορά μεταξύ της ομάδας που εκτέθηκε σε μουσική του Μότσαρτ ( $4,2 \pm 0,8$ ) και της ομάδας σκύλων που άκουγαν Σοπέν ( $4,7 \pm 0,9$ ) στη φάση της προνάρκωσης ( $p = 0,013$ ).

Στο κλινικό μέρος, οι διαφορές στη δόση της προποφόλης (mg/kg) που εντοπίστηκαν δεν ήταν τόσο διακριτές όσο στο πειραματικό μέρος. Η στατιστική ανάλυση που διενεργήθηκε δεν έδειξε στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας MM ( $4,3 \pm 0,8$ ) και της ομάδας NM ( $4,2 \pm 0,8$ ) όσον αφορά την απαιτούμενη για τη διασωλήνωση δόση προποφόλης, ( $p > 0,05$ ).

Τα αποτελέσματα τόσο του πειραματικού όσο και του κλινικού μέρους φαίνεται να σχετίζονται άμεσα με τα επίπεδα ηρέμησης που είχαν επιτευχθεί ακριβώς πριν την έναρξη της διαδικασίας της εγκατάστασης. Στο μεν πειραματικό μέρος, ο καλύτερος βαθμός ηρέμησης που παρατηρήθηκε στην ομάδα MM μεταφράστηκε στη μικρότερη δόση προποφόλης για την εγκατάσταση της αναισθησίας σε σχέση τόσο με την ομάδα CM όσο και με την ομάδα NM. Στο δε κλινικό μέρος, δεν παρατηρήθηκαν



διαφορές στα επίπεδα ηρέμησης μεταξύ των ομάδων και, ως εκ τούτου, αυτό δεν φανέρωσε διαφορά στην απαιτούμενη για τη διασωλήνωση δόση της προποφόλης μεταξύ της ομάδας MM και της ομάδας NM.

Όταν χορηγείται για προνάρκωση ACP σε δόση 0,03-0,05 mg/kg ενδομυϊκά, η δόση της προποφόλης που απαιτείται για εγκατάσταση είναι 4-5 mg/kg, ενώ όταν ο συνδυασμός ACP σε δόση 0,03-0,05 mg/kg και βουτορφανόλης 0,2-0,3 mg/kg χορηγηθεί ενδομυϊκά, η προποφόλη που θα απαιτηθεί για εγκατάσταση μειώνεται στα 3-4 mg/kg (Hall 2001). Μετά από χορήγηση ACP 0,05 mg/kg και βουτορφανόλης 0,1 mg/kg IM, η προποφόλη που απαιτήθηκε για την επιτυχή διασωλήνωση της τραχείας ήταν  $3,8 \pm 0,6$  mg/kg (Kojima et al. 2002). Τέλος, μετά από χορήγηση ACP 0,05 mg/kg και βουτορφανόλης 0,2 mg/kg IM, η προποφόλη που απαιτήθηκε ήταν  $3,8 \pm 1$  mg/kg (Sano et al. 2003), ενώ σε άλλη εργασία με την ίδια προνάρκωση, η δόση της προποφόλης ήταν  $3,6 \pm 0,7$  mg/kg (Vaisanen et al. 2002). Ωστόσο, αυτό φαίνεται να είναι σχετικό, καθώς ένα ζώο στη μελέτη του Gurney, μετά από χορήγηση ACP και βουπρενορφίνης για την προνάρκωση, χρειάστηκε περισσότερα από 7 mg/kg προποφόλης για να επιτευχθεί η διασωλήνωση της τραχείας (Gurney et al. 2009). Στο παρόν πείραμα, οι δόσεις της προποφόλης που καταναλώθηκαν ήταν μεγαλύτερες, συγκριτικά με τις δόσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω, τόσο στο πειραματικό (CM:  $4,7 \pm 0,9$ , MM:  $4,2 \pm 0,8$  και NM:  $5,7 \pm 0,9$ ) όσο και στο κλινικό μέρος (MM:  $4,3 \pm 0,8$  και NM:  $4,2 \pm 0,8$ ). Επίσης, η έκθεση των σκύλων σε μουσικό ερέθισμα (Σοπέν, Μότσαρτ) φαίνεται να επιδρά μειώνοντας τη δόση της προποφόλης που απαιτήθηκε, με τα αποτελέσματα να είναι στατιστικά σημαντικά στο πειραματικό μέρος. Κάτι ανάλογο παρατηρήθηκε στη μελέτη στην οποία μελετήθηκε η επίδραση της μουσικής σε γυναίκες ασθενείς με υποψία καρκίνου του μαστού, οι οποίες θα υποβάλλονταν σε χειρουργείο, σε σχέση με τις απαιτήσεις σε προποφόλη ώστε να επιτευχθεί συγκεκριμένο αναισθητικό βάθος με τη χρήση του BIS. Στόχος ήταν τιμή BIS 70. Η μέση συγκέντρωση προποφόλης που απαιτήθηκε ήταν 61,9 mg για την ομάδα της μουσικής και 70,5 mg για την ομάδα που δεν εκτέθηκε σε μουσική, με τα αποτελέσματα αυτά, ωστόσο, να μην κρίνονται στατιστικά σημαντικά (Palmer et al. 2015). Σε άλλη μελέτη, 44 ασθενείς που επρόκειτο να χειρουργηθούν, στους οποίους χορηγήθηκε μόνο μιδαζολάμη προεγχειρητικά χωρίστηκαν στην ομάδα της μουσικής, με τη μουσική να παρέχεται

για 50 λεπτά πριν την εγκατάσταση της αναισθησίας, και στην ομάδα της μη μουσικής. Η δόση της προποφόλης που απαιτήθηκε για εγκατάσταση ώστε οι ασθενείς και των 2 ομάδων να φτάσουν τιμή BIS 60 (απώλεια βλεφαριδικού αντανακλαστικού), δεν διέφερε σημαντικά (Ganidagli et al. 2005). Η θετική επίδραση της έκθεσης σε μουσική εμφανίστηκε επίσης κατά τη διάρκεια διάφορων επεμβάσεων, στις οποίες οι ομάδες της μουσικής κατανάλωσαν λιγότερη προποφόλη ώστε να ολοκληρωθεί η χειρουργική διαδικασία (Koch et al. 1998, Zhang et al. 2005, Koelsch et al. 2011), αλλά εμφανίστηκε και σε διασωληνωμένους ασθενείς στη μονάδα εντατικής θεραπείας όπου η ομάδα που εκτέθηκε σε μουσική κατανάλωσε λιγότερη προποφόλη για τη συνέχιση του μηχανικού αερισμού (Conrad et al. 2007). Τέλος, δεν υπάρχουν εργασίες που να μελετούν την επίδραση της μουσικής στην απαιτούμενη για εγκατάσταση δόση προποφόλης, σε ζώα.

### 2.3 Συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου

Πριν παρατεθούν και αναλυθούν τα αποτελέσματα των συγκεκριμένων παραμέτρων, κρίνεται σκόπιμο να γίνει αναφορά στο κατά πόσο ήταν εφικτή η αντίληψη της μουσικής που παρεχόταν διεγχειρητικά, υπό γενική αναισθησία, στους σκύλους του παρόντος πειράματος. Δηλαδή να αναλυθεί και να παρουσιαστεί η επίδραση των αναισθητικών παραγόντων στην ακουστική λειτουργία, αλλά και ο τρόπος με τον οποίο την επηρεάζουν. Έχει αναφερθεί ότι η χρήση αναισθητικών πρέπει να εκτιμάται σχολαστικά όταν πρόκειται να μελετηθούν τα χαρακτηριστικά της ακουστικής ανταπόκρισης των νευρώνων στην ακουστική διαδικασία, καθώς μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την επεξεργασία τους στα κέντρα του εγκεφάλου. Ωστόσο για χρόνια, όλες οι *in vivo* μελέτες σε ζώα που αφορούσαν τη διαδικασία της αντίληψης ενός ακουστικού ερεθίσματος, τις δομές που συμμετέχουν σε αυτή τη διαδικασία, τη λειτουργική οργάνωση του ακουστικού συστήματος ή τις βασικές αρχές επεξεργασίας ενός ηχητικού σήματος πραγματοποιούνταν σε αναισθητοποιημένα ζώα με διάφορα αναισθητικά πρωτόκολλα. Τα γενικά αναισθητικά φαίνεται να καταστέλλουν με ποικίλους τρόπους την ανταπόκριση του ακουστικού φλοιού σε ακουστικά ερεθίσματα τόσο σε ανθρώπους (Madler et al. 1991, Schwender et al. 1995, Kim et al. 2001, Dueck et al. 2005, Kerssens et al. 2005,

Liu et al. 2012) όσο και σε ζώα (Cohen and Britt 1982, Zurita et al. 1994, Astl et al. 1996, Kisley and Gerstein 1999, Cheung et al. 2001, Gaese and Ostwald 2001, Wan and Puil 2002, Syka et al. 2005, Feng et al. 2007, Noda and Takahashi 2015, Takahashi et al. 2015), με την καταστολή αυτή να φαίνεται ότι είναι δοσοεξαρτώμενη. Γενική αναισθησία σε ανθρώπους με τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου  $>1,5\%$  προκαλεί καταστολή της ακουστικής αντίληψης (Schwender et al. 1995), με τους Kersens et al. (2005) να υποστηρίζουν το ίδιο για τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου  $1\%$ . Πάντως, σε αντίθεση με τα παραπάνω, σε κλινικό περιστατικό φάνηκε να είναι ενεργός ο ακουστικός φλοιός υπό γενική αναισθησία με  $3\%$  σεβοφλουρανίου (Thai Van et al. 2000). Όσον αφορά το ισοφλουράνιο, παρατηρήθηκε επίσης σταδιακή καταστολή της ακουστικής αντίληψης σε ασθενείς με τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις  $>0,6\%$  (Madler et al. 1991). Στη συγκεκριμένη περίπτωση όμως, η αμέσως επόμενη τελοεκπνευστική συγκέντρωση που ελέγχθηκε ήταν το  $1,2\%$ , όπου παρατηρήθηκε πλήρης καταστολή της ακουστικής δραστηριότητας. Ωστόσο, δεν ελέγχθηκαν οι μεταξύ των  $0,6$  και  $1,2\%$  συγκεντρώσεις. Άρα είναι πιθανό κάπου ενδιάμεσα να υπάρχει λειτουργία του ακουστικού φλοιού, έστω και μειωμένη. Εξάλλου σε μικρότερου βάθους αναισθησία με προποφόλη ( $BIS \approx 70$ ), η ανταπόκριση σε ηχητικά ερεθίσματα είναι ακόμη ενεργή, ωστόσο αρκετά μειωμένη σε σχέση με ξύπνιους ασθενείς (Heinke et al. 2004, Koelsch et al. 2006). Χαρακτηριστικό της φύσης της καταστολής της ακουστικής λειτουργίας είναι το συμπέρασμα ότι ασθενείς με παρόμοιο βαθμό ηρέμησης ( $BIS 75$  και  $BIS 80$ ) είχαν διαφορετική ανταπόκριση σε αυξανόμενης έντασης ( $50, 80, 110, 120$  dB) ηχητικό ερέθισμα, με χαμηλής έντασης ερεθίσματα ( $50$  dB) να μην είναι αντιληπτά σε σχέση με ακουστικά ερεθίσματα μεγαλύτερης έντασης των  $80, 110$  ή  $120$  dB (Kim et al. 2001). Όσον αφορά τα ζώα, τα αποτελέσματα μελετών για την επίδραση της αναισθησίας στην ακουστική ικανότητα φαίνεται να συμβαδίζουν με αυτά στους ανθρώπους, παρέχοντας ωστόσο κάποιες επιπλέον πληροφορίες. Μερικά μελετητών υποστηρίζει ότι η χρήση διάφρων αναισθητικών παραγόντων, μεμονωμένα ή συνδυαστικά, φαίνεται να επιφέρει σημαντικές επιπτώσεις στους ακουστικούς νευρώνες διάφορων ζώων, με τις επιπτώσεις αυτές να είναι κατασταλτικές (Zurita et al. 1994, Kisley and Gerstein 1999, Cheung et al. 2001, Gaese and Ostwald 2001, Noda and Takahashi 2015,

Takahashi et al. 2015). Άλλοι μελετητές υποστηρίζουν ότι η καταστολή που προκαλείται δεν είναι σημαντική (Cohen and Britt 1982, Astl et al. 1996, Syka et al. 2005, Walker et al. 2008), με τις μελέτες να συμπεριλαμβάνουν διάφορους αναισθητικούς παράγοντες και συνδυασμούς τους σε διαφορετικά ζώα. Οι επιπλέον πληροφορίες που προκύπτουν από τις μελέτες σε ζώα σχετίζονται με λεπτομέρειες που αφορούν τη φύση και την ένταση της καταστολής της ακουστικής λειτουργίας. Σε ποντίκια υπό αναισθησία με ισοφλουράνιο (1-2%), γίνονταν αντιληπτές κυρίως υψηλές συχνότητες, αναλογικά με το ακουστικό εύρος τους. Φαίνεται να γίνονταν πλήρως αντιληπτές συχνότητες ύψους 50.000 Hz, αν ληφθεί υπόψη ότι το εύρος ακοής του αρουραίου είναι 200-76.000 Hz. Άρα εμφανώς καταστέλλεται η ακουστική ικανότητα, και ειδικότερα η αντίληψη των χαμηλών και μεσαίων συχνοτήτων (Takahashi et al. 2015). Το ίδιο φαινόμενο της αντίληψης μόνο υψηλότερων συχνοτήτων παρατηρήθηκε και σε υψηλότερες συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου 2-2,5% (Noda and Takahashi 2015), αλλά και υπό αναισθησία με πεντοβαρβιτάλη-γλωράλη (Equithesin) (Gaese and Ostwald 2001). Επίσης, η αναισθησία με χρήση ισοφλουρανίου συγκριτικά με τη χρήση πεντοβαρβιτάλης φάνηκε να αυξάνει κατά 12 db το ελάχιστο όριο ανταπόκρισης σε εξωτερικό ηχητικό ερέθισμα σε 3 γάτες, δείχνοντας πως το ισοφλουράνιο έχει πιο έντονη επίδραση στην ευαισθησία ανταπόκρισης σε ακουστικό ερέθισμα (Cheung et al. 2001). Ωστόσο οι συγγραφείς δε φαίνεται να είχαν τρόπο να συγκρίνουν το βάθος της αναισθησίας που επιτεύχθηκε, μεταξύ ισοφλουρανίου και πεντοβαρβιτάλης· δηλαδή ενδεχομένως το αναισθητικό βάθος στις γάτες που αναισθητοποιήθηκαν με ισοφλουράνιο να ήταν μεγαλύτερο και γι' αυτό να παρουσιάστηκε μεγαλύτερη καταστολή των ακουστικών νευρώνων, ενώ η περίοδος για washout που τηρήθηκε μεταξύ της χρήσης των δύο διαφορετικών αναισθητικών ήταν μόλις της τάξης των 2-4 ωρών. Τέλος, σε 4 γάτες υπό αναισθησία με πεντοβαρβιτάλη, κεταμίνη, αλοθάνιο και γλωράλη, οι μεταβολές στην ακουστική λειτουργία ήταν ελάχιστες με βάση τη χρήση συσκευής προκλητής ακουστικής εγκεφαλικής ανταπόκρισης (Cohen and Britt 1982). Οι μελετητές σε αυτή την περίπτωση ήταν προσεκτικοί ώστε να έχουν όλα τα ζώα περίπου ίδιο βάθος αναισθησίας, με στόχο το Stage 3-plane 2 (σταθερός αναπνευστικός ρυθμός και μη ανταπόκριση σε επώδυνο ερέθισμα), ενώ η ένταση του ηχητικού ερεθίσματος που χρησιμοποιήθηκε ήταν τα 90 dB. Στη συγκεκριμένη εργασία φαίνεται πως η

ακουστική ικανότητα βελτιωνόταν όσο ανέβαινε η ένταση του ηχητικού ερεθίσματος, τουλάχιστον όσον αφορά την αναισθησία με κεταμίνη.

Άρα, τα τελικά συμπεράσματα, μετά από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, είναι τα εξής: (1) τα αναισθητικά φαίνεται να έχουν κατασταλτική επίδραση στην ακουστική ικανότητα, με αυτή την επίδραση να είναι δοσοεξαρτώμενη (όσο μεγαλύτερες δόσεις χρησιμοποιούνται, τόσο περισσότερο καταστέλλεται η ακουστική λειτουργία), (2) φαίνεται να απαιτείται ηχητικό ερέθισμα υψηλότερων συχνοτήτων, προκειμένου αυτό να γίνει αντιληπτό, όσο το αναισθητικό βάθος αυξάνεται, δηλαδή περιορίζεται το εύρος της συχνοτικής αντίληψης σε υψηλότερες συχνότητες και (3) το ίδιο ακουστικό ερέθισμα που σε έναν ασθενή σε εγρήγορση είναι αντιληπτό, υπό την επίδραση αναισθητικών παραγόντων, πιθανώς, απαιτεί αύξηση της έντασής του ώστε να γίνει αντιληπτό. Στην παρούσα εργασία, ειδικά στο πειραματικό μέρος που υπήρχε η δυνατότητα χρήσης του BIS, έγιναν προσπάθειες να διατηρηθεί όσο το δυνατόν χαμηλότερο βάθος αναισθησίας, ώστε να μην επηρεαστεί πολύ η πιθανότητα μετάδοσης και αντίληψης της μουσικής, προκειμένου να μελετηθεί η επίδρασή της. Ως όριο έναρξης της διαδικασίας είχε οριστεί τιμή BIS 70-75. Κατά τα άλλα, ούτε επιχειρήθηκε η αύξηση της έντασης του μουσικού ερεθίσματος μετά την εγκατάσταση της αναισθησίας, ούτε επιχειρήθηκε να τροποποιηθεί το συχνοτικό εύρος των μουσικών κομματιών που χρησιμοποιήθηκαν.

#### *Τελοεκπνευστική Συγκέντρωση Ισοφλουρανίου (E.T ISOFLURANE)*

Στο πειραματικό μέρος, η τελοεκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου που απαιτήθηκε προκειμένου να ολοκληρωθεί η χειρουργική διαδικασία ήταν  $1\pm 0,1\%$  για την ομάδα CM,  $1,1\pm 0,1\%$  για την ομάδα MM και  $1,3\pm 0,2\%$  για την ομάδα NM. Στις ομάδες των σκύλων, οι οποίες εκτέθηκαν σε μουσικό ερέθισμα του Σοπέν ή του Μότσαρτ, οι συγκεντρώσεις του ισοφλουρανίου στη λήξη της χειρουργικής επέμβασης ήταν μικρότερες από τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις στην ομάδα των σκύλων που δεν εκτέθηκαν διεγχειρητικά σε μουσική, με τα αποτελέσματα να είναι στατιστικώς σημαντικά ( $p < 0,05$ ). Επίσης, στατιστικώς σημαντική κρίθηκε η διαφορά της συγκέντρωσης του ισοφλουρανίου μεταξύ της ομάδας των σκύλων που εκτέθηκαν σε μουσική του Σοπέν ( $1\pm 0,1\%$ ) σε σχέση με την ομάδα σκύλων που εκτέθηκαν σε μουσική του Μότσαρτ ( $1,1\pm 0,1\%$ ), με  $p$ -τιμή=0,033.

Στο κλινικό μέρος, η τελοεκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου που απαιτήθηκε προκειμένου να ολοκληρωθεί η χειρουργική διαδικασία μεταξύ της ομάδας MM ( $1,5 \pm 0,1\%$ ) και της ομάδας NM ( $1,6 \pm 0,1\%$ ) είχε διαφορά, η οποία ωστόσο δεν κρίθηκε στατιστικώς σημαντική ( $p=0,122$ ).

Παρατηρείται διαφορά στις τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις του ισοφλουρανίου μεταξύ του κλινικού και του πειραματικού μέρους, με τις αντίστοιχες τιμές να είναι μεγαλύτερες στο κλινικό μέρος. Αυτό πιθανώς οφείλεται αφενός στη χρήση του BIS στο πειραματικό μέρος, το οποίο συνεισέφερε σε ακριβέστερη αντιστοιχία συγκέντρωσης εισπνευστικού και επιθυμητού αναισθητικού βάθους, αλλά και στο διαφορετικής φύσης και δριμύτητας επώδυνο ερέθισμα που ασκήθηκε στους σκύλους του πειραματικού (τομές δέρματος και υποδορίου) και του κλινικού μέρους (λαπαροτομή και ωθηκυστερεκτομή). Η χρήση του BIS σε ανθρώπους έχει αποδειχτεί ότι μπορεί να οδηγήσει σε κατανάλωση μειωμένων συγκεντρώσεων αναισθητικών παραγόντων (Song et al. 1997, Johansen and Sebel 2000, Guignard et al. 2001, White et al. 2004), με μία μετα-ανάλυση να συμπεραίνει ότι σε ασθενείς που δεν παρακολουθούνταν διεγχειρητικά με το BIS, χορηγούνταν συνολικά 19% μεγαλύτερες δόσεις αναισθητικών παραγόντων (Liu et al. 2004). Δεν βρέθηκαν μελέτες σε σκύλους, οι οποίες να αποδεικνύουν την εξοικονόμηση που μπορεί να προσφέρει το BIS στα εισπνευστικά αναισθητικά προς όφελος του ασθενούς, ωστόσο έχει κριθεί από πολλούς μελετητές αξιόπιστο ως προς την εκτίμηση του βάθους της αναισθησίας με ισοφλουράνιο (De Mattos-Junior et al. 2011, Saritas et al. 2014), το οποίο χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη. Πάντως, όσον αφορά το είδος του επώδυνου ερεθίσματος που χρησιμοποιήθηκε στο κλινικό μέρος, η μέση τελοεκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου κατά τη διάρκεια ΩΥΕ σε σκύλους στους οποίους είχε χορηγηθεί ως προνάρκωση ACP  $0,05 \text{ mg/kg}$  και βουτορφανόλη  $0,2 \text{ mg/kg IM}$  ήταν  $1,6 \pm 0,2\%$  (Vaisanen et al. 2002)· συγκέντρωση η οποία συμβαδίζει με αυτές που απαιτήθηκαν για τη διενέργεια της ωθηκυστερεκτομής στο κλινικό μέρος.

Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης στο πειραματικό μέρος παρουσιάζουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τη συγκέντρωση του ισοφλουρανίου που απαιτήθηκε ώστε να ολοκληρωθεί η

χειρουργική διαδικασία. Οι ομάδες οι οποίες εκτέθηκαν σε μουσικό ερέθισμα διεγχειρητικά (είτε σε μουσική του Σοπέν, είτε σε μουσική του Μότσαρτ) είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις εισπνευστικού αναισθητικού σε σχέση με την αντίστοιχη ομάδα που δεν εκτέθηκε σε κάποιο μουσικό ερέθισμα ( $p < 0,05$ ). Αυτό αποδεικνύει ότι η μουσική παρεχόμενη διεγχειρητικά έχει ως αποτέλεσμα τη χρήση μικρότερων συγκεντρώσεων ισοφλουρανίου, ενώ αποδεικνύεται έμμεσα ότι η αντίληψη ενός ηχητικού ερεθίσματος είναι εφικτή, τουλάχιστον για τις συγκεκριμένες τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις ( $1 \pm 0,1\%$  και  $1,1 \pm 0,1\%$ ). Το παραπάνω συμπέρασμα φαίνεται να υποστηρίζουν τα αποτελέσματα του κλινικού μέρους, με τη μουσική να μην εμφανίζει κάποια επίδραση στις τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις εισπνευστικού αναισθητικού που απαιτήθηκαν μεταξύ της ομάδας που εκτέθηκε σε μουσική και της ομάδας των μαρτύρων (μη στατιστικώς σημαντική διαφορά). Στο κλινικό μέρος χρησιμοποιήθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις εισπνευστικού αναισθητικού ( $1,5 \pm 0,1\%$  και  $1,6 \pm 0,1\%$ ), ενισχύοντας την αντίληψη της δοσοεξαρτώμενης καταστολής της ακουστικής λειτουργίας από τα γενικά αναισθητικά. Το συμπέρασμα ότι η έκθεση σε μουσική διεγχειρητικά μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις των χορηγούμενων εισπνευστικών αναισθητικών δεν έχει επιβεβαιωθεί σε ανθρώπους υπό γενική αναισθησία (Szmuk et al. 2008, Kalyani et al. 2015) με τα αποτελέσματα μεταξύ των ομάδων μουσικής και μη μουσικής να μην είναι στατιστικώς σημαντικά. Αντίθετα, μία μελέτη σε γάτες οι οποίες υποβλήθηκαν σε ωθηκυστερεκτομή υπό γενική αναισθησία καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η κλασική μουσική συμβάλλει στη μείωση των γενικών αναισθητικών που απαιτούνται, στηρίζοντας αυτό το συμπέρασμα στη μικρότερη διάμετρο της κόρης του οφθαλμού όταν αυτές εκτέθηκαν σε κλασική μουσική σε σχέση με τη μη έκθεσή τους σε μουσική (Mira et al. 2015a). Ωστόσο οι συγγραφείς δεν αναφέρουν τις συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου που χρησιμοποιήθηκαν, δεν παρουσιάζουν την ακριβή μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση του αναισθητικού βάθους, ενώ δεν είναι ξεκάθαρος ο τρόπος με τον οποίο οδηγήθηκαν στην εξαγωγή του παραπάνω συμπεράσματος χρησιμοποιώντας τις μεταβολές της διαμέτρου της κόρης του οφθαλμού. Σε αντίθεση με το παρόν πείραμα όπου χρησιμοποιήθηκε το BIS (στο πειραματικό μέρος) ή νευρολογικός έλεγχος στο κλινικό μέρος για τον έλεγχο του αναισθητικού βάθους. Όπως φαίνεται λοιπόν από τα αποτελέσματα, όσο

αυξανόταν η συγκέντρωση του ισοφλουρανίου τόσο λιγότερο διακριτές ήταν οι επιδράσεις της μουσικής. Στις παραπάνω μελέτες σε ανθρώπους, στις οποίες η μουσική δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις εισπνευστικών αναισθητικών που χρησιμοποιήθηκαν, το αναισθητικό βάθος ελεγχόταν με το BIS και στόχος ήταν τιμές 50-60 που υποδηλώνουν χειρουργικό βάθος αναισθησίας. Από την άλλη, σε εργασίες που ο στόχος του αναισθητικού αποτελέσματος ήταν πιο ήπιος (BIS~70, όπως και στο πειραματικό μέρος του παρόντος πειράματος) τα αποτελέσματα ήταν διαφορετικά, καθώς η συνολική κατανάλωση γενικών αναισθητικών που χρησιμοποιήθηκε ήταν μικρότερη σε αυτούς που εκτέθηκαν σε μουσικό ερέθισμα σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων (Zhang et al. 2005, Conrad et al. 2007, Koelsch et al. 2011, Palmer et al. 2015). Αντίστοιχα, στο πειραματικό μέρος του παρούσας μελέτης το επιθυμητό αναισθητικό βάθος αντιστοιχούσε σε τιμές BIS 70-75, ενώ σε καμία ομάδα που εκτέθηκε σε μουσικό ερέθισμα δεν έπεσε κάτω από το 58, κάτι που συνηγορεί στην μικρότερη επίδραση του εισπνευστικού αναισθητικού στην ακουστική λειτουργία, με την αντίληψη του μουσικού ερεθίσματος πιθανώς να είναι εφικτή.

#### 2.4 Δόση φαιντανύλης

Στο πειραματικό μέρος η μέση τιμή της δόσης της φαιντανύλης που απαιτήθηκε διεγχειρητικά ήταν  $1,5 \pm 1,4$   $\mu\text{g}/\text{kg}$  για την ομάδα CM,  $1,3 \pm 1,2$   $\mu\text{g}/\text{kg}$  για την ομάδα MM και  $3,1 \pm 1,5$   $\mu\text{g}/\text{kg}$  για την ομάδα NM. Στις ομάδες των σκύλων που εκτέθηκαν σε μουσική του Σοπέν ( $1,5 \pm 1,4$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) και σε μουσική του Μότσαρτ ( $1,3 \pm 1,2$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) παρατηρήθηκε διαφορά σε σχέση με την ομάδα η οποία δεν εκτέθηκε σε μουσικό ερέθισμα ( $3,1 \pm 1,5$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), η οποία κρίθηκε στατιστικώς σημαντική ( $p < 0,05$ ).

Στο κλινικό μέρος, η αντίστοιχη μέση τιμή της δόσης που χορηγήθηκε διεγχειρητικά κατά τη διενέργεια ωοθηκυστερεκτομής μεταξύ της ομάδας MM ( $2 \pm 1,1$ ) και της ομάδας NM ( $2,6 \pm 0,9$ ) διέφερε, ωστόσο δεν κρίθηκε στατιστικώς σημαντική ( $p = 0,175$ ).

Κατά τη διεγχειρητική περίοδο, τόσο στο πειραματικό όσο και στο κλινικό μέρος, χρησιμοποιούνταν η φαιντανύλη για την ενίσχυση της αναλγησίας σε περιπτώσεις που παρατηρούνταν μεταβολές στις τιμές του καρδιακού ρυθμού, της



αρτηριακής πίεσης, ή του αναπνευστικού ρυθμού. Αυτές οι αποκρίσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος εκλαμβάνονταν ως δείκτες ανεπαρκούς αναλγησίας μετά από την άσκηση του αντίστοιχου επώδυνου ερεθίσματος. Φαίνεται, από τα αποτελέσματα του παρόντος πειράματος, ότι οι σκύλοι που εκτέθηκαν σε μουσικό ερέθισμα (ανεξαρτήτως είδους) παρουσίασαν μικρότερη κατανάλωση φαιτανύλης από τους σκύλους που δεν εκτέθηκαν σε μουσικό ερέθισμα κατά τη διεγχειρητική περίοδο. Το φαινόμενο αυτό εμφανίζεται πιο έντονα στους σκύλους του πειραματικού μέρους, με τη διαφορά στην κατανάλωση φαιτανύλης μεταξύ των ομάδων που άκουγαν μουσική (Σοπέν ή Μότσαρτ) να είναι στατιστικώς σημαντική σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων που δεν εκτέθηκε σε κάποιο μουσικό ερέθισμα. Αντίστοιχη επίδραση της μουσικής στην ποσότητα των αναλγητικών που χορηγούνται διεγχειρητικά έχει παρατηρηθεί σε μελέτες στον άνθρωπο, ωστόσο δεν βρέθηκαν εργασίες που να μελετούν κάτι τέτοιο σε ζώα. Άνθρωποι, οι οποίοι εκτέθηκαν σε μουσική διεγχειρητικά και στους οποίους δεν χορηγήθηκαν γενικά αναισθητικά, αλλά μόνο οπιοειδή με τη μέθοδο PCA (Patient Controlled Analgesia) για ουρολογικές επεμβάσεις, εμφάνισαν διαφορές στην κατανάλωση οπιοειδών (αλφαιτανύλης και φαιτανύλης) σε σχέση με αυτούς που δεν άκουγαν μουσική. Η διαφορά αυτή σε άλλες μελέτες ήταν στατιστικώς σημαντική (Koch et al. 1998, Yilmaz et al. 2003), ενώ σε άλλες όχι (Cepeda et al. 1998). Από την άλλη, αυτό το φαινόμενο δεν εμφανίστηκε τόσο έντονα σε μελέτες στις οποίες οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν υπό γενική αναισθησία. Σε χειρουργεία μαστεκτομής ή σε λαπαροσκοπικές επεμβάσεις υπό γενική αναισθησία με τη χρήση εισπνευστικών αναισθητικών, οι ομάδες της μουσικής κατανάλωσαν λιγότερη φαιτανύλη με τις διαφορές ωστόσο να μην είναι στατιστικώς σημαντικές (Binns-Turner et al. 2011, Kalyani et al. 2015). Αντίστοιχα αποτελέσματα με τις παραπάνω μελέτες παρατηρήθηκαν στο κλινικό μέρος του παρόντος πειράματος, όπου υπήρχε μεν διαφορά στην κατανάλωση φαιτανύλης μεταξύ των σκύλων που άκουγαν Μότσαρτ ( $2 \pm 1,1$ ) και των μαρτύρων ( $2,6 \pm 0,9$ ), η οποία όμως δεν κρίθηκε στατιστικώς σημαντική. Ο λόγος που η επίδραση της μουσικής φαίνεται να είναι λιγότερο έντονη τόσο στο κλινικό μέρος όσο και στις παραπάνω εργασίες στις οποίες οι ασθενείς βρίσκονταν υπό γενική αναισθησία πιθανώς να είναι ίδιας αιτιολογίας με την αντίστοιχη εικόνα που παρουσίασαν οι σκύλοι όσον αφορά την τελοεκπνευστική

συγκέντρωση του ισοφλουρανίου. Δηλαδή το μεγαλύτερο αναισθητικό βάθος που επιτεύχθηκε στο κλινικό μέρος, πιθανώς επηρέασε την αντίληψη του μουσικού ερεθίσματος συγκριτικά με τους σκύλους του πειραματικού μέρους όπου το αναισθητικό βάθος ήταν μικρότερο. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι στη μελέτη του Kalyani ως στόχος για το επιθυμητό αναισθητικό βάθος κρίθηκαν τιμές BIS 50-60.

## 2.5 Ουσία P

Σε όλες τις ομάδες του πειραματικού μέρους, ανεξαρτήτως του μουσικού ερεθίσματος έκθεσης, παρατηρείται αύξηση της μέσης τιμής της ουσίας P στο χρονικό σημείο T<sub>1</sub> σε σχέση με το χρονικό σημείο T<sub>0</sub>. Επίσης, σε όλες τις ομάδες, η μέση τιμή της ουσίας P στο χρονικό σημείο T<sub>2</sub> φαίνεται είναι μειωμένη σε σχέση με το σημείο T<sub>1</sub>. Φαίνεται λοιπόν ότι η ουσία P μεταβάλλεται σε σχέση με το χρόνο, μεταξύ των διαφορετικών χρονικών σημείων ελέγχου (T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>) με τα αποτελέσματα να είναι στατιστικώς σημαντικά (F=55.528 και p<0,05). Επίσης παρατηρήθηκε ότι η αλληλεπίδραση χρόνου και είδους μουσικής επιδρά και αυτή (F=3.366 και p=0,012), με τα αποτελέσματα να είναι στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των σκύλων που άκουσαν Μότσαρτ και των σκύλων που εκτέθηκαν σε μουσική του Σοπέν (p<0,05), αλλά και μεταξύ των σκύλων που άκουσαν Μότσαρτ και αυτών που δεν άκουσαν καθόλου μουσική περιεγχειρητικά (p<0,05). Οι σκύλοι που εκτέθηκαν σε μουσική του Μότσαρτ κατά την περιεγχειρητική περίοδο εμφάνισαν μικρότερες διακυμάνσεις στις συγκεντρώσεις της ουσίας P σε σχέση τόσο με αυτούς που εκτέθηκαν σε μουσική του Σοπέν όσο και σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων.

Στο κλινικό μέρος παρατηρείται η ίδια πορεία των τιμών της ουσίας P που παρατηρήθηκε στο πειραματικό μέρος. Ανεξαρτήτως έκθεσης ή μη σε μουσικό ερέθισμα, η μέση τιμή της συγκέντρωσης της ουσίας P στο χρονικό σημείο T<sub>1</sub> παρουσιάζεται αυξημένη σε σχέση με την αντίστοιχη μέση τιμή στο χρονικό σημείο T<sub>0</sub>. Επίσης, η μέση τιμή της ουσίας P στο χρονικό σημείο T<sub>2</sub> παρουσιάζεται μειωμένη σε σχέση με την αντίστοιχη τιμή στο χρονικό σημείο T<sub>1</sub>, χωρίς όμως να φτάνει αυτή η μείωση τις αρχικές τιμές του σημείου T<sub>0</sub>. Αυτό αποτυπώθηκε και μετά την ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, με την επίδραση του χρόνου στη μεταβολή των συγκεντρώσεων της ουσίας P να κρίνεται στατιστικώς σημαντική (F=850.4 και

$p < 0,05$ ). Επίσης, παρατηρείται μια τάση και όσον αφορά την επίδραση της μουσικής μεταξύ των σκύλων που εκτέθηκαν σε μουσική του Μότσαρτ και αυτών που δεν εκτέθηκαν σε μουσικό ερέθισμα, ωστόσο οριακά, δεν κρίθηκε στατιστικώς σημαντική ( $p = 0,1$ ).

Τόσο στο πειραματικό όσο και στο κλινικό μέρος, η μεταβολή της συγκέντρωσης της ουσίας P μεταξύ των διαφορετικών χρονικών σημείων μελέτης ( $T_0, T_1, T_2$ ) φάνηκε να είναι στατιστικώς σημαντική. Σε όλες τις ομάδες του πειραματικού και του κλινικού μέρους οι συγκεντρώσεις της ουσίας P στο χρονικό σημείο  $T_1$ , δηλαδή 5-10 λεπτά μετά τη διατομή του δέρματος και του υποδορίου ιστού, αυξήθηκαν σε σχέση με το χρονικό σημείο  $T_0$  το οποίο αντιστοιχούσε στις συγκεντρώσεις αναφοράς της ουσίας P για τον κάθε σκύλο. Στο πλάσμα ανθρώπων με τραυματισμούς μαλακών ιστών, παρατηρήθηκε ότι η μέση συγκέντρωση της ουσίας P ήταν 27 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τη συγκέντρωσή της σε υγιείς ανθρώπους, με αυτή την αύξηση να προκαλείται σε χρονικό διάστημα  $\leq 24$  ωρών από τον τραυματισμό (Onuoha and Alpar 1999). Η ίδια συμπεριφορά της ουσίας P διαπιστώθηκε μετά από άσκηση ηλεκτρικού επώδυνου ερεθίσματος διάρκειας 90 δευτερολέπτων σε κεντρικό τομέα ασθενών με άριστη στοματική υγιεινή· παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση της ουσίας P τοπικά κατά την περίοδο της διέγερσης, κάτι που δεν συνέβη σε απουσία επώδυνου ερεθίσματος σε τομέα του ίδιου ασθενούς (Avellan et al. 2008). Σε επίπεδο χειρουργικού ερεθίσματος, οι συγκεντρώσεις της ουσίας P στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική γονάτου αυξήθηκαν σημαντικά σε σχέση με τις αρχικές τιμές, μέσα στα πρώτα 60 λεπτά από την έναρξη του χειρουργείου (Buvanendran et al. 2014), ενώ αντίθετα, σε επεμβάσεις κοιλίας οι συγκεντρώσεις της ουσίας P στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε όλη τη διεγχειρητική περίοδο, δεν εμφάνισαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές. Ωστόσο, οι συγγραφείς χαρακτήρισαν τα αποτελέσματα ως μη αναμενόμενα και απέδωσαν την απουσία διαφοράς στο μικρό μέγεθος του δείγματος που χρησιμοποιήθηκε αλλά και στο όχι τόσο ομοιογενές δείγμα (Sjostrom et al. 1988). Στο παρόν πείραμα, η αύξηση των συγκεντρώσεων της ουσίας P που παρατηρήθηκε 5-10 λεπτά μετά την άσκηση του επώδυνου ερεθίσματος (διατομή δέρματος και υποδορίου ιστού), επιβεβαιώνει την αρχική υπόθεση ότι η συγκέντρωση της ουσίας P αυξάνεται σε σύντομο χρονικό

διάστημα από την άσκηση επώδυνου ερεθίσματος και επομένως σχετίζεται άμεσα, εκτός από τον χρόνιο πόνο, και με τον οξύ πόνο. Η συγκεκριμένη διαπίστωση έχει αναφερθεί ξανά σε προηγούμενες μελέτες, οι οποίες υποστήριζαν ότι η απελευθέρωσή της ουσίας P μετά από επώδυνο ερέθισμα είναι ταχεία. Σε ανθρώπινους ασθενείς, η ουσία P αυξήθηκε τοπικά σε σχέση με τις αρχικές τιμές της εντός 90 δευτερολέπτων μετά την άσκηση επώδυνου ερεθίσματος (Avellan et al. 2008), ενώ το χρονικό διάστημα των 10 λεπτών που απαιτήθηκε για την προετοιμασία δοντιού πριν την εξαγωγή του, φάνηκε να είναι αρκετό για την απελευθέρωση της ουσίας P (Caviedes-Bucheli et al. 2005). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και μετά από διάφορους τύπους επώδυνων ερεθισμάτων σε ποντίκια. Ο Mantyh απέδειξε πως η ενεργοποίηση των NK1 υποδοχέων είναι ταχεία, φτάνοντας στην κορύφωσή της μέσα σε 5-10 λεπτά μετά από επώδυνο ερέθισμα, αλλά είναι και δόσοεξαρτώμενη καθώς με μεγαλύτερη δόση καψαϊκίνης εντάθηκε η ενεργοποίησή τους (Mantyh et al. 1995). Σε δύο άλλες εργασίες, η έκφραση των NK1 υποδοχέων ήταν φανερή εντός 8 λεπτών από την ενστάλαξη φορμαλδεΐδης (Honore et al. 1999, Zhang et al. 2013), ενώ τέλος, 30 λεπτά μετά από πρόκληση τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση της ουσίας P στο πλάσμα του αίματος σε επίπεδα σχεδόν διπλάσιων τιμών από τις τιμές προ τραυματισμού (Donkin et al. 2009). Ωστόσο στην πλειοψηφία των παραπάνω μελετών δεν χρησιμοποιήθηκαν αναλγητικά πριν την άσκηση του επώδυνου ερεθίσματος αλλά μόνο γενικά αναισθητικά (Mantyh et al. 1995, Honore et al. 1999, Avellan et al. 2008, Donkin et al. 2009, Zhang et al. 2013), σε αντίθεση με τις εργασίες των Buvanendran et al. (2014) (βουπιβακαΐνη επισκληριδίως ± πρεγκαμπαλίνη), των Caviedes-Bucheli et al. (2005) (πριλοκαΐνη) αλλά και την παρούσα, στην οποία χρησιμοποιήθηκε στο προαναισθητικό σχήμα η βουτορφανόλη. Η χρήση, ως αναλγητικό, ενός κ αγωνιστή, όπως η βουτορφανόλη, φαίνεται ότι δεν απέτρεψε την απελευθέρωση της ουσίας P μετά τη διατομή του δέρματος και του υποδόριου ιστού στις ομάδες του πειράματος. Βέβαια, δεν υπήρχε ομάδα στην οποία να μην χορηγήθηκε βουτορφανόλη στο προαναισθητικό πρωτόκολλο, ώστε να συγκριθούν τα αποτελέσματα μεταξύ τους, καθώς η άσκηση επώδυνου ερεθίσματος χωρίς την παρουσία αναλγησίας δεν κρίθηκε ηθική. Τα αποτελέσματα παλαιότερων μελετών είναι διφορούμενα. Κάποιες

υποστηρίζουν ότι η χρήση κ αγωνιστών δεν περιορίζει την απελευθέρωση της ουσίας P σε κουνέλια, γάτες και ποντίκια (Hirota et al. 1985, Go and Yaksh 1987, Aimone and Yaksh 1989), ενώ αντίθετα οι Chang et al. (1989) υποστήριξαν ότι η απελευθέρωση της ουσίας P περιορίστηκε από την ενδοραχιαία χορήγηση κ αγωνιστών σε κοτόπουλα. Τα πράγματα φαίνεται να είναι πιο ξεκάθαρα όσον αφορά τη συμπεριφορά της ουσίας P μετά από χρήση μ αγωνιστών. Το σύνολο των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η χρήση μ αγωνιστών, χορηγούμενων με διάφορους τρόπους (επισκληριδίως, συστηματικά) περιορίζει την απελευθέρωση της ουσίας P μετά την άσκηση διάφορων τύπων επώδυνου ερεθίσματος (Yaksh et al. 1980, Kuraishi et al. 1983, Hirota et al. 1985, Go and Yaksh 1987, Aimone and Yaksh 1989, Chang et al. 1989, Trafton et al. 1999, Kondo et al. 2005, Beaudry et al. 2011, Normandin et al. 2013, Takasusuki et al. 2013). Αυτό αντικατοπτρίζεται και στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, καθώς, τόσο στο πειραματικό όσο και στο κλινικό μέρος, οι συγκεντρώσεις της ουσίας P στο χρονικό σημείο T<sub>2</sub>, δηλαδή κατά την αποδιασωλήνωση και ενώ είχε χορηγηθεί φαιτανύλη ως επιπλέον αναλγησία, ήταν χαμηλότερες από το χρονικό σημείο T<sub>1</sub>. Αυτή λοιπόν η μείωση στις συγκεντρώσεις της ουσίας P αποδίδεται στη χορήγηση φαιτανύλης κατά τη διεγχειρητική περίοδο, καθώς μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί υποστηρίζουν ότι, φυσιολογικά, χωρίς τη χρήση αναλγησίας, 60 λεπτά μετά την άσκηση επώδυνου ερεθίσματος παρατηρούνταν ακόμη ενεργοποίηση των υποδοχέων της ουσίας P (Honore et al. 1999) και επιπλέον ότι αυτή η ενεργοποίησή άρχισε να μειώνεται 90 λεπτά και τελικά έφτασε στο ελάχιστο 3 ώρες μετά την άσκηση του επώδυνου ερεθίσματος (Zhang et al. 2013). Εξάλλου, οι συγκεντρώσεις της ουσίας P στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό στη μελέτη των Buvanendran et al. (2014) αυξήθηκαν σημαντικά, σε σχέση με τις αρχικές τιμές, μέσα στα πρώτα 60 λεπτά από την έναρξη του χειρουργείου, ωστόσο σε όλες τις ομάδες επέστρεψαν στις αρχικές τιμές περίπου 1 ώρα μετά τη λήξη του χειρουργείου. Στη συγκεκριμένη μελέτη όμως δεν χρησιμοποιήθηκαν αναλγητικά διεγχειρητικά, όπως έγινε στο παρόν πείραμα· μόνο προεγχειρητικά (βουπιβακαΐνη επισκληριδίως ± πρεγκαμπαλίνη) και μετεγχειρητικά. Μάλιστα, μετεγχειρητικά, χορηγούνταν ως αναλγησία φαιτανύλη (και βουπιβακαΐνη) (Buvanendran et al. 2014). Το παρόν πείραμα λοιπόν, προσφέρει ενδείξεις ότι η βουτορφανόλη δεν μπλοκάρει την

απελευθέρωση της ουσίας P, αλλά και ότι η φαιτανύλη μειώνει την απελευθέρωση της.

Τέλος, παρατηρήθηκε ότι η αλληλεπίδραση χρόνου και είδους μουσικής επιδρά και αυτή, με τα αποτελέσματα του πειραματικού μέρους να είναι στατιστικά σημαντικά, ενώ στο κλινικό μέρος τα αποτελέσματα οριακά δεν εμφανίζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά. Οι σκύλοι οι οποίοι εκτέθηκαν σε μουσική του Μότσαρτ παρουσίασαν μικρότερες μεταβολές στις συγκεντρώσεις της ουσίας P τόσο σε σχέση με τους σκύλους που εκτέθηκαν σε μουσική του Σοπέν (πειραματικό μέρος), όσο σε σχέση με τους σκύλους που δεν εκτέθηκαν σε μουσική περιεγχειρητικά (πειραματικό και κλινικό μέρος). Δεν υπάρχουν εργασίες οι οποίες να εξετάζουν την άμεση επίδραση της μουσικής στη συμπεριφορά της ουσίας P. Οι πιο πρόσφατες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ζώα χρησιμοποιούσαν την ουσία P ως δείκτη πόνου για την ανταπόκριση μετά από επώδυνο ερέθισμα (Coetzee et al. 2008, Sahbaie et al. 2009, Beaudry et al. 2011, Normandin et al. 2013, Zhang et al. 2013), για τη σύγκριση διαφορετικών χειρουργικών τεχνικών μεταξύ τους (Dockweiler et al. 2013, Olson et al. 2016, Melendez et al. 2018), για τη σύγκριση μεταξύ της προεγχειρητικής χρήσης κάποιου αναλγητικού και της μη χρήσης αναλγητικού (Coetzee et al. 2012, Glyn et al. 2013, Takasusuki et al. 2013, Olson et al. 2016, Melendez et al. 2018), για τη σύγκριση της δράσης διαφορετικών αναισθητικών, αναλγητικών ή τοπικών αναισθητικών μεταξύ τους (Boscan et al. 2011, Glyn et al. 2013, Takasusuki et al. 2013, Lapin et al. 2016, Fukui et al. 2017), για τη σύγκριση του χρονικού σημείου χορήγησης κάποιου αναλγητικού (Allen et al. 2013) ή της οδού χορήγησης (Takasusuki and Yaksh 2011, Alvillar et al. 2012). Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης πόνου για τον διαχωρισμό χρόνιων επώδυνων καταστάσεων σε άλογα και σκύλους (Kirker-Head et al. 2000, de Grauw 2006, Schmidt et al. 2013, Rialland et al. 2014). Στην παρούσα μελέτη η ουσία P χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης της ανταπόκρισης μετά από άσκηση διαφορετικής δριμύτητας επώδυνων ερεθισμάτων. Άρα, οι μεταβολές των συγκεντρώσεών της αντικατοπτρίζουν την επίδραση της μουσικής, χορηγούμενης περιεγχειρητικά, στον πόνο. Οι σκύλοι οι οποίοι εκτέθηκαν σε μουσική του Μότσαρτ παρουσίασαν μικρότερες μεταβολές στις συγκεντρώσεις της ουσίας P σε σχέση με τους σκύλους που δεν εκτέθηκαν σε μουσική περιεγχειρητικά τόσο στο πειραματικό όσο και στο

κλινικό μέρος, με τα αποτελέσματα ωστόσο να εμφανίζουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μόνο στο πειραματικό μέρος. Υπάρχουν λοιπόν ενδείξεις ότι η περιεγχειρητική ακρόαση μουσικής πιθανώς να ευθύνεται για τα χαμηλότερα επίπεδα πόνου που εμφανίστηκαν μελετώντας τη διακύμανση της ουσίας P, τουλάχιστον μέχρι τη φάση της ανάνηψης (όπου πραγματοποιήθηκε λήψη του τελευταίου δείγματος αίματος). Τα αποτελέσματα της μελέτης της συνολικής δόσης της φαιτανύλης που απαιτήθηκε διεγχειρητικά επίσης συνηγορούν σε αυτό. Όπως παρουσιάστηκε παραπάνω, οι σκύλοι οι οποίοι εκτέθηκαν σε μουσική του Μότσαρτ κατανάλωσαν συνολικά λιγότερη φαιτανύλη σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, που δεν εκτέθηκε σε μουσικό ερέθισμα, τόσο στο πειραματικό όσο και στο κλινικό μέρος. Τα αποτελέσματα ωστόσο, και εδώ, παρουσίασαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μόνο στο πειραματικό μέρος. Σε μια προσπάθεια ερμηνείας και αιτιολόγησης των παραγόντων οι οποίοι συντέλεσαν στην εξαγωγή στατιστικώς σημαντικών συμπερασμάτων στο πειραματικό αλλά όχι στο κλινικό μέρος, όσον αφορά τη μεταβολή της ουσίας P σε σχέση με την ακρόαση ή μη μουσικής, κρίνεται σκόπιμο να ανατρέξουμε και σε άλλες παραμέτρους που μελετήθηκαν στην παρούσα μελέτη. Πιθανώς, το μεγαλύτερο αναισθητικό βάθος που απαιτήθηκε στο κλινικό μέρος (το οποίο στοιχειοθετείται από τις υψηλότερες τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις εισπνευστικού αναισθητικού σε σχέση με το κλινικό μέρος), επηρέασε την αντίληψη του μουσικού ερεθίσματος και γι' αυτό δεν ήταν τόσο εμφανής η θετική επίδρασή του, όπως αυτή παρουσιάστηκε στο πειραματικό μέρος, όσον αφορά τις μεταβολές της ουσίας P. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι οι σκύλοι οι οποίοι εκτέθηκαν σε μουσική του Μότσαρτ παρουσίασαν μικρότερες μεταβολές στις συγκεντρώσεις της ουσίας P, όχι μόνο σε σχέση με τους σκύλους που δεν εκτέθηκαν σε μουσική, αλλά και σε σχέση με τους σκύλους του πειραματικού μέρους που εκτέθηκαν σε μουσική του Σοπέν, με τα αποτελέσματα να είναι στατιστικώς σημαντικά. Η ακρόαση μουσικής του Μότσαρτ φαίνεται να έχει συνδεθεί με αύξηση των γνωστικών ικανοτήτων (Rauscher et al. 1993 & 1995) και με μείωση της επιληπτικής δραστηριότητας (Hughes et al. 1998 & 1999, Lahiri and Duncan 2007, Kuester et al. 2010, Lin et al. 2011, Coppola et al. 2015, Grylls et al. 2018) σε ανθρώπους, ενώ το φαινόμενο έχει περιγραφεί και σε ποντίκια. Αναλυτικότερα, ποντίκια που εκτέθηκαν για μήνες στη σονάτα του Μότσαρτ K.448 απέδωσαν

καλύτερα σε λαβύρινθο που σχεδιάστηκε για τις ανάγκες του πειράματος, σε σχέση με ποντίκια που είτε δεν άκουγαν καθόλου μουσική, είτε άκουγαν άλλο είδος μουσικής (Rauscher et al. 1998), ενώ σε άλλη έρευνα με την ίδια μεθοδολογία η απόδοση σε λαβύρινθο ήταν καλύτερη σε ποντίκια που άκουσαν τη συγκεκριμένη σονάτα, σε σχέση με ποντίκια που άκουσαν Μπετόβεν (Aoun et al. 2005). Επίσης, σε υπερτασικά ποντίκια παρατηρήθηκε μείωση της συστολικής πίεσης μετά από έκθεση σε μουσική του Μότσαρτ (Sutoo and Akiyama 2004, Lemmer 2008), κάτι που δε συνέβη ακούγοντας μουσική του Λιγκέτι (Lemmer 2008), ενώ παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της επιληπτικής δραστηριότητας σε ποντίκια κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά την έκθεσή τους στην ίδια μουσική (Mozart K.448) (Lin et al. 2013). Αυτό το φαινόμενο ωστόσο δεν έχει συνδεθεί με τον πόνο ή με τις πιθανές επιδράσεις που μπορεί να επιφέρει η ακρόαση της μουσικής του Μότσαρτ σε επώδυνες καταστάσεις. Η υπεροχή λοιπόν της μουσικής του Μότσαρτ σε σχέση με τη μουσική του Σοπέν, που παρουσιάστηκε στο παρόν πείραμα, πιθανώς να σχετίζεται με το φαινόμενο του Μότσαρτ.

Συμπερασματικά, η αξιολόγηση της συμπεριφοράς της ουσίας P σχηματίζει μία συνολική εικόνα όσον αφορά την επίδραση της μουσικής στο μέγεθος της ανταπόκρισης στον πόνο, με την έκθεση σε μουσική να φαίνεται πως επιδρά θετικά στη μείωση της έντασης της ανταπόκρισης πριν, κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά τη λήξη της άσκησης ενός επώδυνου ερεθίσματος. Επίσης, η μουσική του Μότσαρτ φαίνεται να υπερτερεί της μουσικής του Σοπέν, με το γεγονός αυτό να μπορεί πιθανώς να συνδεθεί με το φαινόμενο Μότσαρτ.

## 2.6 Εκτίμηση μετεγχειρητικού πόνου

Η εκτίμηση του πόνου κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο πραγματοποιούνταν με τη χρήση της σύντομης έκδοσης της κλίμακας εκτίμησης πόνου του Πανεπιστημίου της Γλασκώβης (GCMPS-SF) και της 4A-VET. Οι ίδιες κλίμακες πόνου χρησιμοποιήθηκαν τόσο στο πειραματικό όσο και στο κλινικό μέρος της παρούσας μελέτης. Η αξιολόγηση του πόνου, κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, αφορούσε αποκλειστικά την περίοδο κατά την οποία οι σκύλοι εκθέτονταν σε μουσικό ερέθισμα ή σε ησυχία, δηλαδή για χρονικό διάστημα 1 ώρας, με την



πρώτη απόπειρα εκτίμησης να πραγματοποιείται κατά την αποδιασώληνωση ( $T_0$ ) και την αμέσως επόμενη (και τελευταία) 1 ώρα μετά ( $T_1$ ). Στόχος ήταν να ελεγχθεί πιθανώς άμεση χρονικά επίδραση της μουσικής.

Στο πειραματικό μέρος, τα σκορ των κλιμάκων του πόνου παρουσίασαν αύξηση από το χρονικό σημείο  $T_0$  στο χρονικό σημείο  $T_1$  σύμφωνα με όλες τις κλίμακες που χρησιμοποιήθηκαν σε όλες τις ομάδες. Φαίνεται λοιπόν ότι οι σκύλοι σε όλες τις πειραματικές ομάδες παρουσίασαν μεγαλύτερα επίπεδα πόνου στα 60 λεπτά μετά την αποδιασώληνωση, με τα αποτελέσματα να είναι στατιστικώς σημαντικά. Ως εκ τούτου, μόνο 2 σκύλοι χρειάστηκαν rescue αναλγησία κατά την αποδιασώληνωση ( $T_0$ ), οι οποίοι ανήκαν στην ομάδα που δεν εκτέθηκε σε μουσική, ενώ περισσότεροι ήταν αυτοί για τους οποίους απαιτήθηκε επιπλέον αναλγησία 60 λεπτά μετά την αποδιασώληνωση ( $T_1$ ): 6 σκύλοι στην ομάδα CM, 5 σκύλοι στην ομάδα MM και 6 σκύλοι στην ομάδα NM. Ωστόσο, δεν φαίνεται να επηρεάστηκε το σκορ των κλιμάκων στις δύο διαφορετικές χρονικά μετρήσεις από το αν οι σκύλοι άκουγαν μουσική ή όχι.

Στο κλινικό μέρος, το σκορ της κλίμακας της Γλασκώβης παρουσίασε αύξηση από το χρονικό σημείο  $T_0$  στο χρονικό σημείο  $T_1$  τόσο στην ομάδα MM, όσο και στην ομάδα NM. Η αύξηση του σκορ μεταξύ των δύο χρονικών σημείων ήταν οριακά στατιστικώς σημαντική, ωστόσο αυτές οι διαφορές δεν κρίθηκαν στατιστικώς σημαντικές ως προς την έκθεση των σκύλων σε μουσική του Μότσαρτ ή σε ησυχία. Όσον αφορά την εκτίμηση του πόνου κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο με βάση την κλίμακα 4A-VET, παρουσιάστηκε αύξηση του σκορ μεταξύ των δύο χρονικών σημείων μελέτης στην ομάδα MM, ενώ οι τιμές του αντίστοιχου σκορ στην ομάδα NM ήταν παρόμοιες. Δεν φάνηκε ούτε ο χρόνος ούτε η αλληλεπίδραση χρόνου και μουσικής να επηρεάζουν το σκορ της κλίμακας 4A-VET· δηλαδή οι μεταβολές του σκοραρίσματος δεν κρίθηκαν στατιστικώς σημαντικές ούτε μεταξύ των δύο χρονικών σημείων της μελέτης αλλά ούτε και ανάλογα με την έκθεση των σκύλων σε μουσική του Μότσαρτ ή όχι. Συνολικά για το κλινικό μέρος, παρατηρούνται μεγαλύτερα επίπεδα πόνου στο χρονικό σημείο  $T_1$  σε σχέση με το χρονικό σημείο  $T_0$  με τα αποτελέσματα αυτά να είναι σημαντικά μόνο με βάση την κλίμακα της Γλασκώβης, χωρίς η έκθεση σε μουσική του Μότσαρτ να επιδρά σε

αυτές τις μεταβολές, σε αντίθεση με την κλίμακα 4A-VET, στην οποία δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές. Η αξιολόγηση του σκοραρίσματος αυτών των κλιμάκων υπέδειξε την αναγκαιότητα χορήγησης επιπλέον αναλγησίας σε 1 σκύλο της ομάδας MM και σε 2 σκύλους της ομάδας NM κατά την αποδιασώληνωση (T<sub>0</sub>) και σε 3 σκύλους τόσο της ομάδας MM όσο και της ομάδας NM 60 λεπτά αργότερα (T<sub>1</sub>).

Ο λόγος που χρησιμοποιήθηκαν δύο κλίμακες για την εκτίμηση του μετεγχειρητικού πόνου ήταν για να υπάρχει μεγαλύτερη ακρίβεια στην εκτίμησή του. Η αναγκαιότητα αναλγητικής παρέμβασης κατά την περίοδο μελέτης καθοδηγούνταν από την συνεκτίμηση των σκορ και των δύο κλιμάκων, ωστόσο επιπλέον αναλγησία παρεχόταν ακόμη και αν μόνο μία από τις δύο υποδείκνυε κάτι τέτοιο. Κάτι ανάλογο συνέβη στο κλινικό μέρος όπου σε έναν σκύλο της ομάδας MM και σε έναν σκύλο της ομάδας NM στο χρονικό σημείο T<sub>1</sub> οι ενδείξεις για χορήγηση ή όχι επιπλέον αναλγησίας διέφεραν, με μόνο την κλίμακα της Γλασκώβης να υποδεικνύει την ανάγκη αναλγητικής παρέμβασης. Ο λόγος που επιλέχθηκαν οι συγκεκριμένες δύο κλίμακες, μεταξύ πολλών που έχουν προταθεί, έχει να κάνει με τα χαρακτηριστικά τους. Αφενός η κλίμακα της Γλασκώβης έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για την εκτίμηση του μετεγχειρητικού πόνου, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλες κλίμακες, μετά από διαφορετικής φύσης χειρουργικές επεμβάσεις από πολλούς μελετητές (Holton et al. 2001, Lascelles 2006, Reid et al. 2007, Murrell et al. 2008, Fitzpatrick et al. 2010, Wagner et al. 2010, Adami et al. 2012, Davila et al. 2013, Nour et al. 2013, Teixeira et al. 2013, Cardozo et al. 2014, McKune et al. 2014, Khajuria et al. 2017), και αφετέρου φαίνεται να αποτελεί την πιο αξιόπιστη από τις κλίμακες πόνου που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη (Hansen 2003). Από την άλλη, η κλίμακα 4A-VET έχει επιδείξει ικανοποιητική αξιοπιστία και εγκυρότητα στον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου (Mahler and Reece 2007, Sarrau et al. 2007, Guillot et al. 2011, Rialland et al. 2012, Grandemange et al. 2013), φάνηκε να επηρεάζεται λιγότερο από το βαθμό ηρέμησης, ενώ παρουσίασε σημαντική συσχέτιση στα αποτελέσματα εκτίμησης μετεγχειρητικού πόνου σε σκύλους με την κλίμακα της Γλασκώβης (Guillot et al. 2011). Θα μπορούσε να έχει χρησιμοποιηθεί η κλίμακα της Μεμβούρνης, ωστόσο προτιμήθηκαν οι δύο παραπάνω κλίμακες αντί αυτής, καθώς μελετητές τη βρίσκουν αρκετά μη ειδική

(Hansen et al. 1997, Holton et al. 1998, Hansen 2003, Lascelles 2006, Minto et al. 2013). Στην παρούσα μελέτη, σκύλοι οι οποίοι εμφάνιζαν φωνητικές εκδηλώσεις μετά την αποδιασωλήνωση προσεγγίζονταν αρχικά με χάιδεμα και καθησυχαστική ομιλία, ενώ τους δινόταν χρόνος να ηρεμήσουν. Αυτή η προσέγγιση έδινε τη δυνατότητα να ελεγχθεί αν η μετεγχειρητική διέγερση οφειλόταν σε δυσφορία από υπολειμματική δράση της βουτορφανόλης ή του εισπνευστικού αναισθητικού, ή οφειλόταν στην πραγματική παρουσία μετεγχειρητικού πόνου. Γενικά οι φωνητικές εκδηλώσεις στη φάση της ανάνηψης μπορεί να οφείλονται σε μετεγχειρητικό ντελίριο (σύγχυση) λόγω της αναισθησίας, σε πραγματική ύπαρξη πόνου ή σε δυσφορία μετά από τη χορήγηση οπιοειδών (Mathews 2000). Σε σκύλους οι οποίοι δεν παρουσίαζαν βελτίωση αυτής της συμπεριφοράς χορηγούνταν αναλγησία (rescue) είτε αυτό το υποδήλωνε η χρήση των κλιμάκων, είτε όχι. Στο πειραματικό μέρος, αμέσως μετά την αποδιασωλήνωση (T<sub>0</sub>), ένας σκύλος της ομάδας CM, ένας σκύλος της ομάδας MM και ένας σκύλος της ομάδας NM παρουσίασαν φωνητικές αποκρίσεις, χωρίς όμως να παρουσιαστούν άλλες επιπλοκές στην ανάνηψη και χωρίς οι τιμές των κλιμάκων εκείνη τη δεδομένη στιγμή να υποδηλώνουν αναγκαιότητα αναλγητικής παρέμβασης. Μετά από χάιδεμα και καθησυχαστική ομιλία, οι αντιδράσεις αυτές υποχώρησαν. Το ίδιο φαινόμενο παρουσιάστηκε σε δύο σκύλους του κλινικού μέρους αμέσως μετά την αποδιασωλήνωση (T<sub>0</sub>), στην ομάδα της μη μουσικής (NM), με τα ίδια αποτελέσματα. Επίσης, όπως ήδη αναφέρθηκε, τα σκορ υποδήλωσαν σημαντικά μεγαλύτερα επίπεδα πόνου 60 λεπτά μετά την αποδιασωλήνωση (T<sub>1</sub>) σε σχέση με τη φάση της αποδιασωλήνωσης (T<sub>0</sub>) στο πειραματικό μέρος, χωρίς όμως να φαίνεται ότι επηρεάζονται από το είδος του μουσικού ερεθίσματος. Από την άλλη, στο κλινικό μέρος, οι μεταβολές του σκορ μεταξύ των χρονικών σημείων μελέτης δε φαίνεται να είναι σημαντικές, ενώ επίσης δεν φαίνεται να επηρεάζονται από την έκθεση ή μη σε μουσική.

Όσον αφορά τις μεταβολές του σκορ σε σχέση με το χρόνο, θα γίνει αναφορά σε κάποιες μελέτες προκειμένου να συγκριθούν τα αποτελέσματα που προέκυψαν στη δική μας έρευνα. Οι Σάββας και συνεργάτες (2008) έλεγχαν τα επίπεδα του μετεγχειρητικού πόνου σε σκύλους μετά από διάφορες επεμβάσεις που απαιτούσαν λαπαροτομή (17/60 ήταν ωοθηκυστερεκτομές) με τη χρήση αριθμητικής κλίμακας (NRS) για 24 ώρες, κάθε 1 ώρα, ξεκινώντας από την 1η μετεγχειρητική ώρα.

Χορηγήθηκε αναλγησία μόνο προεγχειρητικά (πεθιδίνη) και βουπιβακαΐνη με διήθηση προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά χωρίς να χορηγείται κάποιο άλλο αναλγητικό διεγχειρητικά, σε αντίθεση με τη δική μας μελέτη όπου, όποτε απαιτούνταν, χορηγούνταν φαινανύλη για ενίσχυση της αναλγησίας. Αυτός φαίνεται να είναι και ο λόγος που η διατήρηση της γενικής αναισθησίας στην παραπάνω μελέτη πραγματοποιήθηκε με υψηλότερες τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου (ETiso 1,6-2,1%) σε σχέση με τις συγκεντρώσεις που απαιτήθηκαν στην παρούσα μελέτη. Τα σκορ του πόνου κορυφώθηκαν στις 2 ώρες μετά το χειρουργείο στην πλειονότητα των σκύλων (48/60), ενώ κάτι ανάλογο παρατηρήθηκε και στη δική μας μελέτη όπου τα σκορ έδειξαν να αυξάνονται στο διάστημα από την αποδιασωλήνωση μέχρι 1 ώρα μετά, τόσο στο πειραματικό όσο και στο κλινικό μέρος (στο κλινικό μέρος δεν κρίθηκαν στατιστικώς σημαντικά) (Savvas et al. 2008). Από την άλλη, οι Mc Kune και συνεργάτες (2014), ελέγχοντας τα μετεγχειρητικά επίπεδα πόνου για 24 ώρες με την κλίμακα της Γλασκώβης σε σκύλους που υποβλήθηκαν σε ωθηκυστερεκτομή, παρατήρησαν ότι στα σκορ ήταν σημαντική η επίδραση του χρόνου, όπως και στη δική μας μελέτη, ωστόσο αυτά έπεφταν συνεχώς έως τις 24 ώρες. Πιο συγκεκριμένα, τα σκορ ήταν χαμηλότερα από το χρονικό σημείο της αποδιασωλήνωσης μέχρι την επόμενη μέτρηση στις 2 ώρες, ενώ αντίθετα στη δική μας μελέτη αυτά αυξήθηκαν σημαντικά από την αποδιασωλήνωση μέχρι την επόμενη μέτρηση 1 ώρα μετά. Και αυτό παρατηρήθηκε στα σκορ της κλίμακας της Γλασκώβης όχι μόνο στο πειραματικό μέρος, όπου το επώδυνο ερέθισμα είναι σαφώς μικρότερης έντασης, αλλά και στο κλινικό μέρος όπου οι σκύλοι υποβλήθηκαν σε ωθηκυστερεκτομή, όπως και στο πείραμα της Mc Kune. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, ως προς την πορεία του σκορ της κλίμακας της Γλασκώβης θα μπορούσαν να εξηγηθούν, αν το αναλγητικό πλάνο ήταν επαρκές για όλες τις ομάδες: σε 20 από τους συνολικά 59 σκύλους δεν χορηγήθηκε κανένα αναλγητικό προεγχειρητικά ή διεγχειρητικά, ενώ στους υπόλοιπους πραγματοποιήθηκε προεγχειρητικά διήθηση με λιδοκαΐνη και βουπιβακαΐνη ± χορήγηση μορφίνης, με μορφίνη να χορηγείται επίσης μετεγχειρητικά ως επιπλέον αναλγησία. Ενώ λοιπόν θα περίμενε κανείς αυξημένα σκορ πόνου, τουλάχιστον για τους σκύλους στους οποίους δεν χορηγήθηκαν καθόλου αναλγητικά, μόνο στους μισούς απαιτήθηκε χορήγηση επιπλέον

αναλγησίας. Τέλος, στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι στην πλειονότητα των σκύλων, στους οποίους χορηγήθηκε επιπλέον αναλγησία κατά τη μετεγχειρητική περίοδο (18/20), αυτό έγινε κατά τη φάση της αποδιασωλήνωσης, σε αντίθεση με τη δική μας μελέτη όπου στην πλειονότητα έγινε μετά την περίοδο της αποδιασωλήνωσης. Αυτό πιθανώς να εξηγείται από το γεγονός ότι το 1/3 των σκύλων στη μελέτη της Mc Kune υποβλήθηκε σε ΩΥΕ χωρίς κανένα αναλγητικό κι έτσι στη φάση της ανάνηψης παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα πόνου.

Σε ό,τι αφορά την επίδραση της μουσικής στα επίπεδα του μετεγχειρητικού πόνου, φαίνεται ότι οι ομάδες των σκύλων που εκτέθηκαν σε μουσική, τόσο στο πειραματικό όσο και στο κλινικό μέρος, εμφάνισαν μικρότερα σκορ και στις δύο κλίμακες που χρησιμοποιήθηκαν, ωστόσο τα αποτελέσματα αυτά δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά. Ενώ σε ανθρώπους υπάρχουν μελέτες για την επίδραση της μουσικής στα επίπεδα του μετεγχειρητικού πόνου, δεν υπάρχουν αντίστοιχες δημοσιευμένες εργασίες σε ζώα, και, κατ' επέκταση, στο σκύλο. Η μουσική παρουσιάζει σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα πόνου σε ασθενείς κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, όταν παρέχεται είτε σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο (Binns-Turner et al. 2011), είτε διεγχειρητικά (Jayaraman et al. 2006, Simcock et al. 2008, Kahloul et al. 2016), είτε μόνο μετεγχειρητικά (Nilsson et al. 2003, Nilsson et al. 2005, Ebneshahidi et al. 2008, Sen et al. 2010, Mondanaro et al. 2017), ενώ μόνο σε μία μελέτη τα επίπεδα πόνου ήταν χαμηλότερα στην ομάδα της μουσικής, ωστόσο τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά (Szmuk et al. 2008). Οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές χρησιμοποιούσαν για την εκτίμηση του μετεγχειρητικού πόνου την VAS (Jayaraman et al. 2006, Ebneshahidi et al. 2008, Simcock et al. 2008, Szmuk et al. 2008, Sen et al. 2010, Binns-Turner et al. 2011, Kahloul et al. 2016, Mondanaro et al. 2017), ενώ λιγότερες την NRS (Nilsson et al. 2003 & 2005). Για τους σκύλους, όπως αναφέρθηκε, δεν υπάρχουν μελέτες για την περιεγχειρητική περίοδο. Ενώ λοιπόν τα αποτελέσματα της μείωσης των επιπέδων του μετεγχειρητικού πόνου σε ανθρώπους φαίνεται να είναι εντυπωσιακά σε αρκετές μελέτες σε ανθρώπους, στο δικό μας πείραμα τα αποτελέσματα δεν ήταν το ίδιο έντονα. Πάντως η μουσική που χρησιμοποιήθηκε δεν μπορεί να υποστηριχτεί με βεβαιότητα ότι είναι αρεστή στους σκύλους ή ότι επιφέρει τις ίδιες επιδράσεις όπως στους ανθρώπους. Από την άλλη όμως, φαίνεται η μουσική να εμφανίζει κάποιες

θετικές επιδράσεις στους σκύλους, καθώς φαίνεται να περνούν περισσότερη ώρα ξαπλωμένοι, να γαβγίζουν λιγότερο και γενικά να παρουσιάζονται λιγότερο στρεσαρισμένοι όταν ακούν κλασική ή και άλλα είδη μουσικής (Wells et al. 2002, Kogan et al. 2012, Bowman et al. 2015, Bowman et al. 2017, Engler and Bain 2017). Επίσης η παρούσα μελέτη είχε έναν περιορισμό, καθώς όλοι οι σκύλοι που συμμετείχαν δεν ήταν εξοικωμένοι με την ακρόαση μουσικής. Πιθανώς, αν το μουσικό ερέθισμα έκθεσης ήταν οικείο, τα αποτελέσματα να ήταν διαφορετικά.

Τέλος, κρίνεται σκόπιμο να αναφερθεί ότι η πλειονότητα των σκύλων που συμμετείχαν στο πειραματικό και στο κλινικό μέρος της παρούσας μελέτης βγήκαν βόλτα εκτός κλωβού και εντός των χώρων της κλινικής, 1 ώρα μετά την αποδιασωλήνωση της τραχείας τους (εκτός από 1 σκύλο του κλινικού μέρους). Αντίθετα, οι Savvas et al. (2008) αναφέρουν ότι 1 ώρα μετά το χειρουργείο, σε πλήρη εγρήγορση βρίσκονταν μόνο 7/60 σκύλοι, ενώ η πλειονότητά τους (47/60) ήταν σε εγρήγορση 2 ώρες μετά το χειρουργείο. Αυτό πιθανώς να μπορεί να εξηγηθεί από τις διεγχειρητικά υψηλότερες τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου (ETiso 1,6-2,1%, σε σχέση με 1±0,1% - 1,3±0,2% για το πειραματικό μέρος ανάλογα με την ομάδα και 1,5±0,1% - 1,6±0,1% για το κλινικό μέρος) και τη μεγαλύτερης διάρκειας αναισθησία (92±27 λεπτά, ενώ στο παρόν πείραμα η αναισθησία δεν ξεπέρασε τα 60 λεπτά για το πειραματικό και τα 90 λεπτά για το κλινικό μέρος). Επιπλέον, σκύλοι, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ολική μαστεκτομή με ή χωρίς ΩΥΕ και διεγχειρητικά είχαν τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου από 1,8±0,2% έως 2,2±0,4%, κατά την περίοδο της ανάνηψης βρέθηκαν σε στερνική κατάκλιση σε 14±11 λεπτά έως 31±11 λεπτά και στέκονταν όρθιοι σε 34±20 λεπτά έως 56±28 λεπτά από τον τερματισμό της γενικής αναισθησίας ανάλογα με την ομάδα στην οποία ανήκαν (Teixeira et al. 2013). Αυτοί οι χρόνοι συμπίπτουν περισσότερο με τα αποτελέσματά μας και λιγότερο με τα αποτελέσματα των Savvas et al. (2008), παρότι και οι Teixeira et al. (2013) χρησιμοποίησαν υψηλότερες συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου διεγχειρητικά, μεγαλύτερης διάρκειας αναισθησία (119±17 λεπτά) αλλά και ισχυρότερη αναλγησία και από τους Savvas et al. (2008) αλλά και από ό,τι στη δική μας μελέτη (συνεχής στάγδην χορήγηση μορφίνης διεγχειρητικά) και τραμαδόλη ± ΜΣΑΦ μετεγχειρητικά.

## 2.7 Επιπλέον αναλγησία (rescue) μετεγχειρητικά

Η χορήγηση επιπλέον αναλγησίας στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο καθοριζόταν με βάση την αξιολόγηση των παραπάνω κλιμάκων για την εκτίμηση του μετεγχειρητικού πόνου στους σκύλους του πειράματος. Η εκτίμηση του πόνου πραγματοποιούνταν στο χρονικό σημείο  $T_0$ , που αντιστοιχούσε στη φάση της αποδιασώληνωσης της τραχείας, και  $T_1$ , 1 ώρα αργότερα, ενώ καταγραφόταν ο συνολικός αριθμός των πειραματοζώων στα οποία χορηγούνταν επιπλέον αναλγησία, σε οποιοδήποτε από αυτά τα χρονικά σημεία, αλλά και η συνολική κατανάλωση μορφίνης που απαιτήθηκε σε αυτό το διάστημα. Στο πειραματικό μέρος, επιπλέον αναλγησία χορηγήθηκε σε 6 σκύλους της ομάδας CM (σε ποσοστό 30%), σε 5 σκύλους της ομάδας MM (σε ποσοστό 25%) και σε 8 σκύλους της ομάδας NM (σε ποσοστό 40%), με τις διαφορές μεταξύ των ομάδων να μην είναι στατιστικώς σημαντικές. Η συνολική κατανάλωση μορφίνης ήταν  $0,36 \pm 0,57$  mg στην ομάδα CM,  $0,30 \pm 0,53$  mg στην ομάδα MM και  $0,53 \pm 0,68$  mg στην ομάδα NM, με τις διαφορές μεταξύ των ομάδων να μην είναι στατιστικώς σημαντικές.

Όσον αφορά τα αποτελέσματα του κλινικού μέρους, 4 σκύλοι χρειάστηκαν επιπλέον αναλγησία στην ομάδα MM (σε ποσοστό 33,3%), ενώ 5 σκύλοι χρειάστηκαν επιπλέον αναλγησία στην ομάδα NM (σε ποσοστό 41,7%). Η διαφορά αυτή μεταξύ των σκύλων της ομάδας MM και των σκύλων της ομάδας NM, επίσης δεν κρίθηκε στατιστικώς σημαντική. Η ομάδα MM κατανάλωσε  $0,42 \pm 0,62$  mg μορφίνης σε αυτή την 1η μετεγχειρητική ώρα ενώ η ομάδα NM  $0,52 \pm 0,72$  mg, με τη διαφορά να μην είναι στατιστικώς σημαντική.

Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν τόσο στο πειραματικό όσο και στο κλινικό μέρος όσον αφορά τον αριθμό των σκύλων στους οποίους απαιτήθηκε επιπλέον αναλγησία κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, όπως ήδη αναφέρθηκε, δεν κρίθηκαν στατιστικώς σημαντικές. Φαίνεται λοιπόν ότι η χορήγηση επιπλέον αναλγησίας κατά την περίοδο της ανάνηψης δεν επηρεάζεται από την έκθεση σε μουσική, με τα αποτελέσματα να μην εμφανίζουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων της μουσικής και των μαρτύρων, τόσο στο πειραματικό όσο και στο κλινικό μέρος. Το ίδιο παρατηρήθηκε και σε σχέση με την κατανάλωση μορφίνης

στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Μετά από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας εντοπίστηκαν μελέτες οι οποίες διερευνούσαν την επίδραση της μουσικής στη μετεγχειρητική αναλγησία σε ανθρώπους, ωστόσο δεν εντοπίστηκε καμία εργασία που να μελετά αυτή την επίδραση σε ζώα. Οι μελέτες σε ανθρώπους μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε μελέτες που χρησιμοποίησαν μουσική μόνο μετεγχειρητικά, μουσική μόνο διεγχειρητικά ή μουσική σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο (προεγχειρητικά, διεγχειρητικά, μετεγχειρητικά) με σκοπό τη διερεύνηση της επίδρασής της στην αναγκαιότητα επιπλέον μετεγχειρητικής αναλγησίας ή στην ποσότητα των αναλγητικών που τελικά απαιτήθηκαν. Ωστόσο, σε καμία από αυτές τις μελέτες σε ανθρώπους δεν χρησιμοποιήθηκε αποκλειστικά κλασική μουσική. Εξάλλου, όπως έχει ήδη αναφερθεί, η επιλογή από τον ασθενή της μουσικής που θα ακούει αποτελεί ίσως την κυριότερη αρχή προκειμένου η μουσική να εξασκήσει τις θετικές επιδράσεις της κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Ασθενείς οι οποίοι εκτέθηκαν σε μουσική της επιλογής τους (Ebnesahidi et al. 2008, Sen et al. 2010) ή σε άλλη χαλαρωτική μουσική (Nilsson et al. 2005) μόνο κατά την μετεγχειρητική περίοδο, παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα πόνου αλλά και μικρότερη κατανάλωση μορφίνης (Nilsson et al. 2005, Ebnesahidi et al. 2008) και τραμαδόλης (Sen et al. 2010) στα πλαίσια μετεγχειρητικής αναλγησίας σε σχέση με ασθενείς που δεν εκτέθηκαν σε μουσική, με τα αποτελέσματα αυτά να είναι στατιστικώς σημαντικά. Δύο μελέτες σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε διάφορα είδη μουσικής (επιλογές από ισπανικές κιθάρες, κλασική, ποπ-ροκ, ισραηλιτική μουσική) μόνο κατά τη διεγχειρητική περίοδο δεν εμφάνισαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε σχέση με τους μάρτυρες ως προς την κατανάλωση αναλγητικών μετεγχειρητικά (Reza et al. 2007, Szmuk et al. 2008), ενώ μόνο σε μία μελέτη εντοπίστηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ως προς την επιπλέον αναλγησία που απαιτήθηκε· ασθενείς που εκτέθηκαν σε μουσική συνδυασμένη με ήχους της φύσης κατά τη διεγχειρητική περίοδο, παρουσίασαν μικρότερες ανάγκες για επιπλέον αναλγησία στις πρώτες 24 μετεγχειρητικές ώρες σε σχέση με αυτούς που δεν εκτέθηκαν σε μουσική διεγχειρητικά (Manish et al. 2014). Να αναφερθεί ότι οι χειρουργικές επεμβάσεις σε αυτές τις μελέτες, όπου η έκθεση σε μουσική αφορούσε τη διεγχειρητική περίοδο, πραγματοποιήθηκαν υπό γενική αναισθησία. Τέλος, εντοπίστηκε μία μόνο μελέτη κατά την οποία οι ασθενείς εκτέθηκαν σε μουσική σε όλη την περιεγχειρητική



περίοδο (προεγχειρητικά, διεγχειρητικά, μετεγχειρητικά), όπως έγινε και στο παρόν πείραμα. Οι ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή υπό γενική αναισθησία, είχαν τη δυνατότητα να επιλέξουν μεταξύ κλασικής και τριών άλλων ειδών χαλαρωτικής μουσικής. Η μορφίνη που καταναλώθηκε στα πρώτα  $\approx 50$  μετεγχειρητικά λεπτά (δηλαδή, όσο διήρκεσε η παραμονή των ασθενών στη μονάδα μεταναισθητικής φροντίδας) από την ομάδα της μουσικής, ως επιπλέον αναλγησία, ήταν χαμηλότερη από την ομάδα που δεν εκτέθηκε σε μουσική, ωστόσο τα αποτελέσματα αυτά δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά (Binns-Turner et al. 2011). Κάτι ανάλογο παρατηρήθηκε και στην παρούσα μελέτη, κατά την 1η μετεγχειρητική ώρα.

## 2.8 Διακύμανση φυσικών παραμέτρων διεγχειρητικά

Παραπάνω αναφέρθηκε ότι αποκρίσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπως η μεταβολή των φυσικών παραμέτρων, μετά από ένα επώδυνο ερέθισμα (ταχυκαρδία, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, μεταβολές του αναπνευστικού μοτίβου), πάντα λαμβάνονται υπόψη ως ενδείξεις ανεπαρκούς αναλγησίας υπό γενική αναισθησία στον άνθρωπο (Stomberg et al. 2001, Guignard 2006, Jameson and Sloan 2006). Τα οπιοειδή λοιπόν, ως αναλγητικά, χορηγούνται στην κλινική πράξη με βάση αιμοδυναμικές ή ακόμη και κινητικές αποκρίσεις μετά από επώδυνο ερέθισμα (Guignard 2006). Ο πόνος σε ένα αναισθητοποιημένο ζώο είναι δύσκολο να εκτιμηθεί άμεσα, ωστόσο λαμβάνονται υπόψη οι ίδιες παράμετροι. Σε έρευνα σε χοίρους που αναισθητοποιήθηκαν με ισοφλουράνιο, από τις φυσικές παραμέτρους (HR, BP) που ελέγχθηκαν, η πιο ευαίσθητη και αξιόπιστη παράμετρος για την εκτίμηση του πόνου φάνηκε πως ήταν η μέση αρτηριακή πίεση (Haga et al. 2001), ενώ το ίδιο φάνηκε και σε άλογα (Haga and Dolvik 2005). Επίσης, σε πρόβατα υπό γενική αναισθησία με ισοφλουράνιο η αύξηση της έντασης του επώδυνου ερεθίσματος είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της συστολικής και της μέσης αρτηριακής πίεσης, ενώ, αντίθετα, η μεταβολή του καρδιακού ρυθμού δεν ήταν αντιπροσωπευτική (Otto and Mally 2003). Στο παρόν πείραμα, ως δείκτες ανεπαρκούς αναλγησίας διεγχειρητικά χρησιμοποιούνταν οι μεταβολές παραμέτρων του αυτόνομου νευρικού συστήματος (HR, BP, RR), οι οποίες αντιμετωπίζονταν

άμεσα και πάντα με τον ίδιο τρόπο, όπως αναλύθηκε στο κεφάλαιο των υλικών και μεθόδων. Εξετάστηκαν τόσο οι τιμές αυτών των παραμέτρων, όσο και η μεταβολή κάθε παραμέτρου σε όλη τη διεγχειρητική περίοδο, σε σχέση με την έκθεση ή μη, σε μουσικό ερέθισμα. Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι έχουν παρουσιαστεί μελέτες που υποστηρίζουν ότι η μουσική φαίνεται να επιδρά στις αιμοδυναμικές παραμέτρους τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα. Παρατηρήθηκε μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ανθρώπους που πρόκειται να χειρουργηθούν μετά από ακρόαση αργής και χαλαρωτικής μουσικής (Yung et al. 2002), ενώ μελετήθηκε η επίδραση της μουσικής του Μότσαρτ σε υπερτασικά ποντίκια. Η συστολική πίεση σε αυτά μειώθηκε μετά από έκθεση σε μουσική του Μότσαρτ, ενώ επανήλθε στα πρότερα επίπεδα με την παύση της μουσικής (Sutoo and Akiyama 2004). Επίσης, η αρτηριακή πίεση, αλλά και ο καρδιακός ρυθμός μειώθηκαν σε υπερτασικά ποντίκια, ακούγοντας την 40ή Συμφωνία του Μότσαρτ, ενώ αντίθετα, οι ίδιες παράμετροι αυξήθηκαν ακούγοντας μουσική του Λιγκέτι (Lemmer 2008).

### 2.8.1 Διακύμανση καρδιακής συχνότητας διεγχειρητικά

Στους σκύλους του πειραματικού μέρους η καρδιακή συχνότητα ήταν  $111,4 \pm 12,7$  για την ομάδα CM,  $119,2 \pm 14,6$  για την ομάδα MM και  $112,7 \pm 14,6$  για την ομάδα NM, με τα αποτελέσματα να μην είναι στατιστικώς σημαντικά. Όσον αφορά τη μεταβολή της καρδιακής συχνότητας διεγχειρητικά, αυτή ήταν  $15,8 \pm 8,15$  για την ομάδα CM,  $16,6 \pm 9,35$  για την ομάδα MM και  $19,35 \pm 9,75$  για την ομάδα NM. Η στατιστική ανάλυση που διενεργήθηκε δεν παρουσίασε στατιστικώς σημαντικές διαφορές ως προς τη μεταβολή της καρδιακής συχνότητας.

Στο κλινικό μέρος η καρδιακή συχνότητα για την ομάδα της μουσικής (MM) ήταν  $105 \pm 9,8$ , ενώ για την ομάδα NM ήταν  $103,5 \pm 11,6$  κατά τη διεγχειρητική περίοδο, με τα αποτελέσματα να μην είναι στατιστικώς σημαντικά. Η μεταβολή της καρδιακής συχνότητας στην ίδια περίοδο ήταν  $25,5 \pm 12,5$  για την ομάδα MM, ενώ για την ομάδα NM ήταν  $31 \pm 10,4$  με τις διαφορές αυτές να μην είναι στατιστικώς σημαντικές.

Από τη στατιστική ανάλυση προκύπτει, λοιπόν, ότι η έκθεση των σκύλων του πειράματος σε μουσική δεν φαίνεται να προκαλεί μείωση της καρδιακής συχνότητας

ή μεγαλύτερη σταθερότητα στις τιμές της κατά τη διεγχειρητική περίοδο σε σχέση με τη μη έκθεση σε μουσική. Ίδια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μελέτες σε ανθρώπους, αλλά όχι και σε μια μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σε γάτες. Σε ανθρώπους υπό γενική αναισθησία, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ως προς την καρδιακή συχνότητα μεταξύ αυτών που άκουγαν μουσική και αυτών που δεν άκουγαν μουσική κατά τη διεγχειρητική περίοδο (Szmuk et al. 2008, Binns-Turner et al. 2011, Kalyani et al. 2015). Αντίθετα, σε μελέτη σε γάτες οι οποίες υποβλήθηκαν σε ωθηκυστερεκτομή υπό γενική αναισθησία, ο χαμηλότερος μέσος καρδιακός ρυθμός παρατηρήθηκε κατά την έκθεση σε κλασική μουσική, σε σχέση τόσο με την έκθεση σε άλλα είδη μουσικής, όσο και με τη μη έκθεση σε μουσική, με τα αποτελέσματα να είναι στατιστικώς σημαντικά. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν αφενός ότι η μετάδοση του ακουστικού μουσικού ερεθίσματος υφίσταται σε γάτες υπό γενική αναισθησία και αφετέρου ότι οι επιπτώσεις του στο αυτόνομο νευρικό σύστημα επηρεάζουν θετικά και άμεσα αιμοδυναμικές αποκρίσεις όπως τον καρδιακό ρυθμό. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν πιο έντονα με τη χρήση κλασικής μουσικής (Mira et al. 2015b). Κάτι τέτοιο ωστόσο δεν παρατηρήθηκε στη δική μας μελέτη, όπου η μέση τιμή του καρδιακού ρυθμού διεγχειρητικά, τόσο στο πειραματικό όσο και στο κλινικό μέρος, δεν διέφερε ανάλογα με το αν οι σκύλοι εκτέθηκαν σε μουσική ή όχι.

### **2.8.2 Διακύμανση αναπνευστικής συχνότητας διεγχειρητικά**

Στους σκύλους του πειραματικού μέρους η αναπνευστική συχνότητα ήταν  $19,1 \pm 6,2$  για την ομάδα CM,  $17,4 \pm 5,5$  για την ομάδα MM και  $20,7 \pm 6,1$  για την ομάδα NM, με τα αποτελέσματα να μην διαφέρουν σημαντικά στατιστικώς. Επιπλέον, η μεταβολή της αναπνευστικής συχνότητας διεγχειρητικά ήταν  $8,5 \pm 5,69$  για την ομάδα CM,  $8,95 \pm 6,61$  για την ομάδα MM και  $13,6 \pm 6,66$  για την ομάδα NM. Φάνηκε ότι υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς τη μεταβολή της αναπνευστικής συχνότητας μεταξύ της ομάδας CM και της ομάδας NM ( $p < 0,05$ ). Οι σκύλοι δηλαδή που εκτέθηκαν διεγχειρητικά σε μουσική του Σοπέν, παρουσίασαν μικρότερες διακυμάνσεις στην αναπνευστική συχνότητα, σε σχέση με την ομάδα των σκύλων οι

οποίοι δεν εκτέθηκαν σε μουσικό ερέθισμα. Επίσης, παρατηρήθηκε διαφορά και μεταξύ αυτών που άκουσαν Μότσαρτ και αυτών που δεν άκουσαν μουσική, με τα αποτελέσματα όμως να μην είναι στατιστικώς σημαντικά ( $p=0,061$ ).

Στο κλινικό μέρος ο αναπνευστικός ρυθμός για την ομάδα της μουσικής (MM) ήταν  $14,1 \pm 2,8$ , ενώ για την ομάδα NM ήταν  $12,8 \pm 3,4$  κατά τη διεγχειρητική περίοδο, με τη διαφορά αυτή να μην είναι στατιστικώς σημαντική. Η μεταβολή του αναπνευστικού ρυθμού στην ίδια περίοδο ήταν  $10,8 \pm 5,6$  για την ομάδα MM, ενώ για την ομάδα NM ήταν  $10,8 \pm 4,8$  με τις διαφορές αυτές να μην είναι στατιστικώς σημαντικές.

Σε ανθρώπους υπό γενική αναισθησία, από τις φυσικές παραμέτρους, αξιολογούνται ως ενδεικτικά σημεία πόνου κυρίως οι αιμοδυναμικές παράμετροι (HR, BP) και όχι οι μεταβολές του αναπνευστικού μοτίβου. Αυτό συμβαίνει καθώς προκαλείται εσκεμμένα κατάργηση της αυτόματης αναπνοής με τη χρήση μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Έτσι, δεν υπάρχουν μελέτες οι οποίες να χρησιμοποιούν τις μεταβολές του αναπνευστικού ρυθμού υπό γενική αναισθησία ως δείκτη ανταπόκρισης μετά από την άσκηση ενός επώδυνου ερεθίσματος. Στα ζώα όμως, στα οποία δεν επιλέγεται πάντα να καταργηθεί φαρμακευτικά η αυτόματη αναπνοή κατά τη γενική αναισθησία, οι μεταβολές του αναπνευστικού ρυθμού αποτελούν στοιχείο το οποίο αξιολογείται μετά από την άσκηση ενός επώδυνου ερεθίσματος. Οι Mira et al. (2015a), σε μελέτη σε θηλυκές γάτες, οι οποίες στερώθηκαν υπό γενική αναισθησία, παρατήρησαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στη μέση τιμή του αναπνευστικού ρυθμού κατά την απολίνωση των αγγείων και τη διατομή του σώματος της μήτρας, με τη μέση τιμή του αναπνευστικού ρυθμού να είναι μικρότερη όταν τα ζώα εκτέθηκαν σε κλασική μουσική σε σχέση με την μη έκθεσή τους σε μουσική. Επίσης, και στα υπόλοιπα χρονικά σημεία μελέτης (κατά τη διάρκεια της λαπαροτομής και κατά την τοποθέτηση απολινώσεων και διατομής των ωοθηκών) ο μέσος αναπνευστικός ρυθμός ήταν χαμηλότερος κατά την ακρόαση κλασικής μουσικής, χωρίς ωστόσο οι διαφορές αυτές να κριθούν στατιστικώς σημαντικές. Στη δική μας μελέτη ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ούτε στη μέση τιμή του αναπνευστικού ρυθμού, ούτε στη διακύμανση του αναπνευστικού ρυθμού

διεγχειρητικά μεταξύ των ομάδων, τέτοιες που να υποδηλώνουν ότι η έκθεση σε μουσική μπορεί να χαμηλώσει τον αναπνευστικό ρυθμό ή να τον ομαλοποιήσει κατά τη γενική αναισθησία.

### 2.8.3 Διακύμανση συστολικής και μέσης αρτηριακής πίεσης διεγχειρητικά

Στους σκύλους του πειραματικού μέρους η συστολική πίεση ήταν  $101,2 \pm 9,3$  για την ομάδα CM,  $100,1 \pm 15,1$  για την ομάδα MM και  $102 \pm 13,1$  για την ομάδα NM, ενώ η μέση πίεση ήταν  $65,6 \pm 4,6$  στην ομάδα CM,  $65,6 \pm 11$  στην ομάδα MM και  $66,4 \pm 8,9$  στην ομάδα NM, με τα αποτελέσματα αυτά να παρουσιάζουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές. Όσον αφορά τη μεταβολή της συστολικής πίεσης διεγχειρητικά, αυτή ήταν  $21,7 \pm 9,36$  για την ομάδα CM,  $19,2 \pm 13,34$  για την ομάδα MM και  $24,35 \pm 17,8$  για την ομάδα NM. Η μεταβολή της μέσης πίεσης ήταν  $13 \pm 4,05$  στην ομάδα CM,  $14,35 \pm 10,42$  στην ομάδα MM και  $20,15 \pm 15,16$  στην ομάδα NM. Η στατιστική ανάλυση που διενεργήθηκε δεν παρουσίασε στατιστικώς σημαντικές διαφορές ως προς τη μεταβολή της συστολικής και της μέσης πίεσης κατά τη διεγχειρητική περίοδο.

Στο κλινικό μέρος η συστολική πίεση στην ομάδα της μουσικής (MM) ήταν  $102,3 \pm 9,6$ , ενώ στην ομάδα NM ήταν  $104 \pm 6,2$  κατά τη διεγχειρητική περίοδο, ενώ η μέση πίεση στην ομάδα MM ήταν  $71,9 \pm 7,6$  και στην ομάδα NM  $74,4 \pm 3,7$  με τα αποτελέσματα να μην κρίνονται στατιστικώς σημαντικά. Η μεταβολή της συστολικής πίεσης στην ίδια περίοδο ήταν  $30,1 \pm 8,6$  για την ομάδα MM και  $40,9 \pm 9,8$  για την ομάδα NM, ενώ η μεταβολή της μέσης πίεσης ήταν  $27,3 \pm 11,9$  στην ομάδα MM και  $37,1 \pm 6,4$  στην ομάδα NM. Οι διαφορές που παρατηρούνται στη διακύμανση τόσο της συστολικής όσο και της μέσης πίεσης μεταξύ των σκύλων που άκουσαν μουσική και αυτών που δεν άκουσαν μουσική κατά τη διεγχειρητική περίοδο, κρίθηκαν αμφότερες στατιστικώς σημαντικές ( $p < 0,05$ ).

Στην παρούσα μελέτη αναμενόταν η παρουσία ήπιας υπότασης, όπως έχει παρατηρηθεί ξανά σε σκύλους μετά από χρήση του συνδυασμού ακετυλοπρομαζίνης και βουτορφανόλης ακολουθούμενου από χορήγηση προποφόλης (Kojima et al. 2002). Πράγματι αυτό παρατηρήθηκε στις ομάδες του πειραματικού και κλινικού μέρους, ωστόσο αντιμετωπίστηκε εύκολα όπου απαιτήθηκε με συγκεκριμένο τρόπο,

όπως έχει αναφερθεί στη μεθοδολογία του πειράματος. Εντοπίστηκαν 3 μελέτες σε ανθρώπους στις οποίες μελετήθηκαν οι τιμές της αρτηριακής πίεσης και οι μεταβολές της, κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων υπό γενική αναισθησία, σε σχέση με την έκθεση σε μουσικό ερέθισμα κατά τη διεγχειρητική περίοδο. Στη μελέτη των Kalyani et al. (2015) οι διαφορές που παρατηρήθηκαν όσον αφορά τη μέση πίεση κατά τη διεγχειρητική περίοδο μεταξύ της ομάδας που εκτέθηκε σε κλασική μουσική και της ομάδας που δεν εκτέθηκε σε μουσική, δεν κρίθηκαν στατιστικώς σημαντικές, ενώ, αντίθετα, στη μελέτη των Binns-Turner et al. (2011), η μέση πίεση στην ομάδα των ασθενών που εκτέθηκαν σε μουσική που επέλεξαν οι ίδιοι, ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με την ομάδα η οποία δεν εκτέθηκε σε μουσική. Επίσης, πάλι σε ανθρώπους, οι οποίοι επέλεξαν το είδος της μουσικής που θα ακούσουν διεγχειρητικά, παρουσιάστηκε μεγαλύτερη σταθερότητα στη συστολική πίεση (με μικρότερες διακυμάνσεις) σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, ενώ η μέση πίεση δεν παρουσίασε στατιστικώς σημαντικές διαφορές (Kahloul et al. 2016). Τέλος, σε μελέτη σε γάτες υπό γενική αναισθησία για τη διενέργεια ωθηκυστερεκτομής, η συστολική πίεση ήταν σημαντικά χαμηλότερη κατά τη διάρκεια έκθεσης σε κλασική μουσική σε σχέση με την έκθεση σε ησυχία σε συγκεκριμένο χρονικό σημείο μελέτης (διατομή του σώματος της μήτρας) (Mira et al. 2015a). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με την παραπάνω μελέτη σε σχέση με την επίδραση της μουσικής. Στο κλινικό (μόνο) μέρος, οι μεταβολές συστολικής και μέσης πίεσης στην ομάδα της μουσικής φάνηκε πως ήταν μικρότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες μεταβολές της ομάδας που δεν εκτέθηκε σε μουσική, κάτι το οποίο πιθανότερα σχετίζεται με μικρότερη ανταπόκριση των σκύλων της ομάδας της μουσικής στον πόνο κατά τη διεγχειρητική περίοδο.

Συμπερασματικά, οποιαδήποτε μεταβολή της καρδιακής και της αναπνευστικής συχνότητας, όπως και της συστολικής και της μέσης αρτηριακής πίεσης, αξιολογούνταν, και, εφόσον ξεπερνούσε τα όρια που είχαν καθοριστεί, αντιμετωπιζόταν με συγκεκριμένο τρόπο και άμεσα, όπως έχει αναφερθεί. Ήμασταν δηλαδή αυστηροί ως προς οποιαδήποτε απόκριση θα μπορούσε διεγχειρητικά να σχετίζεται με τον πόνο. Στατιστικώς σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μόνο στη μεταβολή του αναπνευστικού ρυθμού στο πειραματικό μέρος μεταξύ των σκύλων που εκτέθηκαν σε μουσική του Σοπέν και αυτών που δεν εκτέθηκαν σε μουσική,

αλλά και στη διακύμανση της συστολικής και της μέσης πίεσης μεταξύ των σκύλων που άκουσαν μουσική του Μότσαρτ και αυτών που δεν άκουσαν μουσική κατά τη διεγχειρητική περίοδο στο κλινικό μέρος, με τις ομάδες που εκτέθηκαν σε μουσική να εμφανίζουν μικρότερες διακυμάνσεις στις αντίστοιχες παραμέτρους. Από την άλλη, οι Mira et al. (2015a) εντόπισαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε όλες τις φυσιολογικές παραμέτρους που μελέτησαν. Οι διαφορές ήταν σημαντικές όσον αφορά τη μέση καρδιακή συχνότητα, τη μέση αναπνευστική συχνότητα και τη συστολική πίεση των γατών, με την έκθεση σε κλασική μουσική να παρουσιάζει χαμηλότερες τιμές, σε σχέση τόσο με την έκθεση σε άλλα είδη μουσικής, όσο και με τη μη έκθεση σε μουσική (Mira et al. 2015a, b). Τα αποτελέσματα αυτά μοιάζουν εντυπωσιακά, ειδικά αν λάβουμε υπόψη ότι παρουσιάστηκαν μετά από έκθεση των ζώων σε κλασική μουσική για μόλις 2 λεπτά, στο κάθε χρονικό σημείο μελέτης κατά τη διεγχειρητική περίοδο. Θα πρέπει λοιπόν να υποθεθεί ότι η έκθεση ακόμη και σε αποσπάσματα των 2 λεπτών σε κλασική μουσική μπορεί να μεταβάλλει τις φυσιολογικές παραμέτρους κατά τη διάρκεια ενός επώδυνου ερεθίσματος, αλλά και ότι αυτές οι μεταβολές είναι άμεσες και τροποποιούνται τόσο από το είδος της μουσικής όσο και από την απουσία της. Τα αποτελέσματα στη δική μας μελέτη δεν ήταν τόσο εντυπωσιακά και μαζικά, ωστόσο αυτό πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι κάθε απόκριση του αυτόνομου νευρικού συστήματος που θα μπορούσε να υποδηλώνει πόνο, καταστέλλοταν με τη χρήση φαιντανύλης, σε αντίθεση με τη μελέτη των Mira et al. (2015a), όπου χορηγήθηκαν μεν αναλγητικά (μελοξικάμη, βουπρενορφίνη), αλλά και αναισθητικοί παράγοντες που συνεισφέρουν στην αναλγησία (δεξμεδετομιδίνη, κεταμίνη) προεγχειρητικά, ωστόσο διεγχειρητικά δεν υπήρχε αναλγητικό πλάνο για την αντιμετώπιση πιθανών αποκρίσεων εξαιτίας του χειρουργικού πόνου. Αυτή η υπόθεση ενισχύεται και από μελέτες σε ανθρώπους στους οποίους επίσης, όπως και στη δική μας μελέτη, οι διαφορές που εντοπίστηκαν δεν ήταν μαζικές όσον αφορά τις μεταβολές των φυσιολογικών παραμέτρων. Σε αυτές χρησιμοποιήθηκε ένα ισορροπημένο αναισθητικό και αναλγητικό πλάνο (Szmuk et al. 2008, Binns-Turner et al. 2011, Kalyani et al. 2015, Kahloul et al. 2016), δηλαδή αφενός γενική αναισθησία με συγκεκριμένους στόχους ως προς το βάθος της, με καθοδήγηση του BIS (Szmuk et al. 2008, Kalyani et al. 2015) και αφετέρου ισχυρή αναλγησία είτε προληπτικά (Szmuk et al. 2008), είτε κάθε φορά

που αυτό απαιτούνταν (Binns-Turner et al. 2011, Kalyani et al. 2015, Kahloul et al. 2016), όπως πραγματοποιήθηκε στο παρόν πείραμα. Αν λοιπόν δεχτούμε την πιθανότητα η μουσική να έχει τη δυνατότητα να καταστέλλει τις αποκρίσεις του νευρικού συστήματος μετά από κάποιο επώδυνο ερέθισμα, όπως συμπεραίνουν οι Mira et al. (2015a), τότε για να εξεταστεί κάτι τέτοιο θα έπρεπε να μην χορηγείται διεγχειρητικά αναλγησία, κάτι που αποκλείστηκε καθώς δεν θεωρήθηκε χειρισμός που συνάδει με τους κανόνες της ηθικής. Με βάση λοιπόν το παρόν αναισθητικό πρωτόκολλο, πιο αντιπροσωπευτική εικόνα για την ένταση με την οποία επιδρούσε το κάθε επώδυνο ερέθισμα σε σχέση με την ύπαρξη ή την απουσία μουσικού ερεθίσματος, ίσως να μπορούσαμε να αποκομίσουμε από την αξιολόγηση της συνολικής αναλγησίας (φαιτανύλη) που χρησιμοποιήθηκε διεγχειρητικά ή, ακόμα, εξετάζοντας τη διακύμανση της ουσίας P στην ίδια περίοδο. Η ουσία P στους σκύλους που εκτέθηκαν σε μουσική του Μότσαρτ παρουσίασε μικρότερες διακυμάνσεις σε σχέση με τους σκύλους που δεν εκτέθηκαν σε μουσική, ωστόσο, και σε αυτή την περίπτωση, η διακύμανση φάνηκε να περιορίζεται από τη φαιτανύλη που χορηγούνταν διεγχειρητικά. Έτσι, ακόμη πιο αντιπροσωπευτική φαίνεται να είναι η αξιολόγηση της συνολικής φαιτανύλης που απαιτήθηκε. Εκεί φάνηκε ότι οι ομάδες της μουσικής κατανάλωσαν λιγότερη φαιτανύλη διεγχειρητικά, με τα αποτελέσματα ωστόσο να είναι πιο έντονα στο πειραματικό μέρος.

## 2.9 Διακύμανση των τιμών του BIS διεγχειρητικά

Η εκτίμηση του βάθους της αναισθησίας, στο πειραματικό μέρος, γινόταν, κατά κύριο λόγο, με βάση τις ενδείξεις του BIS. Οι λόγοι που αυτό δεν εφαρμόστηκε στο κλινικό μέρος της παρούσας μελέτης ήταν πρακτικοί και έχουν αναφερθεί παραπάνω. Το BIS διασφάλιζε ότι όλα τα πειραματόζωα είχαν το ίδιο βάθος αναισθησίας ακριβώς πριν την έναρξη της χειρουργικής διαδικασίας, με τιμές 70-75 να είναι οι επιθυμητές. Επίσης, κατά τη διεγχειρητική περίοδο αποτελούσε δείκτη επάρκειας του αναισθητικού βάθους, με τιμές >80 να υποδηλώνουν την ανάγκη αύξησης της συγκέντρωσης του παρεχόμενου εισπνευστικού αναισθητικού. Οι τιμές του BIS δεν θα συνδεθούν άμεσα με την έκθεση των σκύλων σε μουσικό ερέθισμα ή



όχι, αφού άλλωστε το βάθος της αναισθησίας στο παρόν πείραμα καθοδηγούνταν από τη συγκεκριμένη συσκευή. Θα γίνει όμως μια προσπάθεια συσχέτισης και ελέγχου της αντιστοιχίας των τιμών του BIS με τις τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις του ισοφλουρανίου που απαιτήθηκαν. Υποστηρίχτηκε ότι το BIS (όπως και στον άνθρωπο), συνδέεται αντιστρόφως ανάλογα με αυξήσεις σε κυψελιδικές συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου στο σκύλο (Greene et al. 2003). Θα διερευνηθεί λοιπόν αν παρουσιάζουν αντιστοιχία οι τιμές του BIS και των τελοεκπνευστικών συγκεντρώσεων ισοφλουρανίου που καταγράφηκαν στο παρόν πείραμα. Από την άλλη, ο παράγοντας που πιθανώς έχει νόημα να συσχετιστεί με την έκθεση των σκύλων σε μουσικό ερέθισμα ή με την απουσία μουσικού ερεθίσματος, είναι το εύρος της μεταβολής των τιμών του BIS κατά τη διεγχειρητική περίοδο ανάλογα με το μουσικό ερέθισμα έκθεσης. Μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η ομάδα με τις μικρότερες μεταβολές, παρουσίασε μεγαλύτερη σταθερότητα ως προς το αναισθητικό πλάνο διεγχειρητικά.

Η μέση τιμή του BIS κατά τη διεγχειρητική περίοδο ήταν  $73,7 \pm 2,4$  στην ομάδα CM,  $72,9 \pm 3$  στην ομάδα MM και  $73,7 \pm 2,6$  στην ομάδα NM. Οι διαφορές αυτές δεν κρίθηκαν στατιστικώς σημαντικά. Η διαφορά των τιμών του BIS κατά τη διεγχειρητική περίοδο ήταν  $15,1 \pm 4,4$  για την ομάδα CM,  $16,3 \pm 6,5$  για την ομάδα MM και  $24,7 \pm 6,3$  για την ομάδα NM. Η μεταβολή των τιμών του BIS παρουσίασε στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των σκύλων που εκτέθηκαν σε μουσική του Σοπέν και αυτών που δεν εκτέθηκαν σε μουσική ( $p < 0,05$ ), αλλά και μεταξύ των σκύλων που εκτέθηκαν σε μουσική του Μότσαρτ και της ομάδας των μαρτύρων ( $p < 0,05$ ). Επιπλέον, η μέση τιμή των κατώτατων τιμών που εμφάνισε το BIS κατά τη διεγχειρητική περίοδο ήταν  $66,15 \pm 2,64$  στην ομάδα CM,  $64,7 \pm 3,11$  στην ομάδα MM και  $61,5 \pm 5,57$  στην ομάδα NM. Οι διαφορές είναι στατιστικώς σημαντικές τόσο μεταξύ των σκύλων που εκτέθηκαν σε μουσική του Μότσαρτ και των σκύλων που δεν εκτέθηκαν σε μουσικό ερέθισμα, όσο και μεταξύ αυτών που άκουσαν Σοπέν και αυτών που δεν άκουσαν μουσική ( $p < 0,05$ ).

Οι τιμές του BIS κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Καταγράφονταν διεγχειρητικά κάθε 5 λεπτά και ειδικά όταν οι τιμές ξεπερνούσαν το 75 (που αποτελούσε το ανώτατο επιτρεπτό όριο

του πειράματος), ή έπεφταν κάτω από το 40 (κατώτατο όριο). Στο πειραματικό μέρος, οι τιμές του BIS δεν μειώθηκαν ποτέ κάτω από το 40 και αυτό εξηγεί το μικρό αναισθητικό βάθος που απαιτήθηκε. Από τον Bleijenberg (2009) είχε οριστεί για τους σκύλους της μελέτης του ότι τιμές  $BIS > 65$  αφορούσαν ήπια καταστολή (light level of anesthesia), ενώ τιμές  $BIS \leq 65$  αφορούσαν αναισθητικό βάθος, με επιθυμητό το εύρος 40-60. Η διακύμανση των τιμών του BIS κατά τη διεγχειρητική περίοδο παρουσίασε στατιστικώς σημαντικές διαφορές, με την ομάδα που δεν εκτέθηκε σε μουσική να παρουσιάζει μεγαλύτερες διακυμάνσεις από τις ομάδες του Σοπέν και του Μότσαρτ. Άρα, παρατηρείται ότι οι σκύλοι οι οποίοι εκτέθηκαν σε μουσικό ερέθισμα διεγχειρητικά (Σοπέν, Μότσαρτ), παρουσίασαν μικρότερες μεταβολές του αναισθητικού βάθους, σε σχέση με τους σκύλους που δεν εκτέθηκαν σε κάποιο μουσικό ερέθισμα, όπως αυτό αποτυπώθηκε καταγράφοντας το εύρος των τιμών του BIS σε αυτή την περίοδο. Η έκθεση λοιπόν σε μουσική είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη σταθερότητα του αναισθητικού βάθους και, κατ' επέκταση, απαιτήθηκαν λιγότεροι χειρισμοί για τον εντοπισμό του κατάλληλου αναισθητικού βάθους. Επίσης στατιστικώς σημαντικές κρίθηκαν οι χαμηλότερες τιμές του BIS που παρουσιάστηκαν σε κάθε πειραματική ομάδα, με τη χαμηλότερη τιμή στην ομάδα που δεν εκτέθηκε σε μουσικό ερέθισμα ( $61,5 \pm 5,57$ ) να διαφέρει σημαντικά από εκείνη των άλλων δύο ομάδων της μουσικής, οι οποίες παρουσίασαν υψηλότερες τιμές. Αξιολογώντας τις τιμές αυτές, φαίνεται ότι η ομάδα που δεν εκτέθηκε σε μουσική είχε μεγαλύτερο αναισθητικό βάθος από τις ομάδες που εκτέθηκαν σε μουσική. Αυτό συνάδει με τις τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου στους σκύλους των πειραματικών ομάδων. Η ομάδα που δεν εκτέθηκε σε μουσική παρουσίασε τις υψηλότερες τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις σε σχέση με τις ομάδες που εκτέθηκαν σε μουσική. Επίσης, η κλιμακούμενη αλληλουχία των τιμών του BIS στην ομάδα CM στην ομάδα MM και ακολούθως στην ομάδα NM, χαρακτηρίζεται από αντιστρόφως ανάλογη αλληλουχία των τιμών του τελοεκπνευστικού ισοφλουρανίου. Δηλαδή, η ομάδα CM η οποία είχε χαμηλότερη τελοεκπνευστική συγκέντρωση εισπνευστικού αναισθητικού διεγχειρητικά, παρουσίασε και την υψηλότερη τιμή BIS στην ίδια περίοδο. Άρα φαίνεται το BIS να μπορεί να διακρίνει μεταβολές του βάθους αναισθησίας ακόμη και μετά από μικρές διαφορές του τελοεκπνευστικού ισοφλουρανίου. Τέλος, αναφορά πρέπει να γίνει στις

τιμές του BIS υπό ηρέμηση. Σε λίγα ζώα του πειράματος στα οποία τοποθετήθηκε το BIS πριν την εγκατάσταση της αναισθησίας η τιμή του BIS ήταν >90. Οι Lopes et al. (2011) μέτρησαν την τιμή του BIS σε σκύλους σε εγρήγορση, πριν αυτοί αναισθητοποιηθούν, και όλοι τους εμφάνισαν τιμές περίπου 98. Μπορεί κάποιες μελέτες να εμφανίζουν το BIS αναξιόπιστο ως τη μόνη μέθοδο εκτίμησης του αναισθητικού βάθους στο σκύλο (Campagnol et al. 2007, Bleijenberg et al. 2011), ωστόσο, στο παρόν πείραμα, παρουσίαζε μεταβολές του αναισθητικού βάθους, οι οποίες συμβαδίζαν με την εκάστοτε κατάσταση. Για παράδειγμα παρατηρούνταν αύξηση της τιμής του μετά από επώδυνο ερέθισμα, ειδικά στην αρχή σε κάποιους από τους πειραματισμούς όπου το αναισθητικό βάθος ήταν μικρό, ή επίσης, σταδιακή αύξηση >90 μετά τον τερματισμό της χορήγησης εισπνευστικού αναισθητικού. Στη μελέτη του De Mattos η χορήγηση προαναισθητικής αγωγής με ακετυλοπρομαζίνη, με η χωρίς πεθιδίνη, δεν φάνηκε να μειώνει τις τιμές του BIS < 90 (De Mattos-Junior et al. 2011), ενώ οι τιμές που περιγράφηκαν εκεί, συμβαδίζουν με τις τιμές που πρότειναν οι Carrasco-Jimenez et al. (2004) για σκύλους στους οποίους δεν έχει χορηγηθεί ηρέμηση (μέση τιμή 97).

**Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

1. Η κλασική μουσική, παρεχόμενη προεγχειρητικά στο σκύλο, φαίνεται να ενισχύει τα επίπεδα της ηρέμησης, η οποία προκαλείται με ένα ήπιας έντασης ηρεμιστικό πρωτόκολλο, σύμφωνα με την εκτίμηση αντίστοιχης κλίμακας, τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε κλινικά περιστατικά. Ωστόσο τα αποτελέσματα φαίνεται να είναι στατιστικώς σημαντικά μόνο στα πειραματόζωα.

2. Η κλασική μουσική παρεχόμενη προεγχειρητικά στο σκύλο μειώνει τη δόση της προποφόλης που απαιτείται προκειμένου να επιτευχθεί διασωλήνωση της τραχείας, πιθανώς ως αποτέλεσμα της ενίσχυσης της έντασης της χημικής ηρέμησης, σε πειραματόζωα, αλλά το φαινόμενο αυτό δεν παρουσιάζεται σε κλινικά περιστατικά.

3. Η κλασική μουσική, παρεχόμενη διεγχειρητικά στο σκύλο υπό γενική αναισθησία, έχει ως αποτέλεσμα να απαιτούνται χαμηλότερες συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου προκειμένου να ολοκληρωθεί συγκεκριμένη χειρουργική επέμβαση σε πειραματόζωα.

4. Αυτή η επίδραση της κλασικής μουσικής είναι εμφανής μόνο σε γενική αναισθησία ήπιου βάθους υπό την καθοδήγηση του BIS, αλλά όχι σε γενική αναισθησία μεγαλύτερου βάθους, σε κλινικά περιστατικά σκύλων που υποβλήθηκαν σε ΩΥΕ.

5. Η επίδραση της κλασικής μουσικής σε σκύλους ευρισκόμενους μόνο σε ήπιου βάθους γενική αναισθησία με ισοφλουράνιο (όπως αποτυπώνεται από τις τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις) πιθανώς υποδηλώνει δόσοεξαρτώμενη καταστολή της ακουστικής λειτουργίας από το ισοφλουράνιο μεταξύ των συγκεντρώσεων 1,1% και 1,5% για ηχητικό (μουσικό) ερέθισμα <65 dB. Αυτή η παρατήρηση φαίνεται να επιβεβαιώνει τις ενδείξεις που υπάρχουν στη διεθνή κτηνιατρική βιβλιογραφία για δόσοεξαρτώμενη καταστολή της ακουστικής λειτουργίας από τα εισπνευστικά αναισθητικά σε άλλα ζωικά είδη.

6. Η χρήση του BIS για την καθοδήγηση της γενικής αναισθησίας σε σκύλους του πειραματικού μέρους φαίνεται να είναι αξιόπιστος τρόπος για τον έλεγχο γενικής

αναισθησίας ήπιου βάθους, με τις μεταβολές των τιμών του να είναι αντιστρόφως ανάλογες των αυξήσεων των συγκεντρώσεων του ισοφλουρανίου.

7. Η κλασική μουσική παρεχόμενη διεγχειρητικά υπό γενική αναισθησία έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερες δόσεις φαιντανύλης για επιπλέον αναλγησία διεγχειρητικά, με τα αποτελέσματα να είναι εμφανή μόνο σε αναισθησία ήπιου βάθους, σε πειραματόζωα και όχι σε αναισθησία μεγαλύτερου βάθους, σε κλινικά περιστατικά.

8. Η ουσία P στον σκύλο φαίνεται να απελευθερώνεται γρήγορα μετά από άσκηση επώδυνου χειρουργικού ερεθίσματος (μέσα σε 5-10 λεπτά), με το φαινόμενο αυτό να διαπιστώνεται τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε κλινικά περιστατικά. Άρα, μπορεί, για πρώτη φορά, να συχετιστεί με τον οξύ πόνο στον σκύλο.

9. Οι κ αγωνιστές, όπως η βουτορφανόλη, φαίνεται να επιτρέπουν την απελευθέρωση της ουσίας P, κάτι που διαπιστώνεται για πρώτη φορά στον σκύλο. Ωστόσο, από την παρούσα μελέτη, δεν μπορεί να εκτιμηθεί το μέγεθος της απελευθέρωσής της.

10. Οι μ αγωνιστές φαίνεται να περιορίζουν την απελευθέρωση της ουσίας P, η οποία προκαλείται μετά από επώδυνο χειρουργικό ερέθισμα.

11. Η χορήγηση ενός μ αγωνιστή (φαιντανύλη) περίπου 45 λεπτά μετά τη χορήγηση ενός κ αγωνιστή (βουτορφανόλη), δεν φαίνεται να επηρεάζει την αναλγητική δράση του μ αγωνιστή

12. Η ουσία P ως δείκτης για τον οξύ πόνο διεγχειρητικά, πιθανώς να έχει νόημα να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της καταλληλότητας-επάρκειας του προεγχειρητικού αναλγητικού πρωτοκόλλου ή της επάρκειας της μετεγχειρητικής αναλγητικής θεραπείας.

13. Η ουσία P ως δείκτης του πόνου διεγχειρητικά δεν φαίνεται να επηρεάζεται από το αν οι σκύλοι άκουσαν μουσική ή όχι, καθώς η απελευθέρωσή της παρατηρήθηκε σε όλες της πειραματικές ομάδες. Ωστόσο η ακρόαση μουσικής του Μότσαρτ, προεγχειρητικά και διεγχειρητικά, φαίνεται ότι έχει ως αποτέλεσμα μικρότερες αποκρίσεις που σχετίζονται με χειρουργικό ερεθισμό σε σχέση με την

ομάδα που δεν εκτέθηκε σε μουσική. Πιθανώς η μουσική του Μότσαρτ παρεχόμενη προεγχειρητικά και διεγχειρητικά να ενισχύει το αναλγητικό πλάνο.

14. Η ακρόαση κλασικής μουσικής για 1 ώρα μετεγχειρητικά στο σκύλο δεν φαίνεται να έχει επίδραση στον πόνο ή στην ποσότητα των αναλγητικών (κατανάλωση μορφίνης) που θα χορηγηθούν στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο.

15. Η κλασική μουσική παρεχόμενη διεγχειρητικά δεν φάνηκε να επιδρά στις φυσιολογικές παραμέτρους σκύλων πειραματοζώων. Ωστόσο κάθε απόκρισή τους η οποία συσχετιζόταν με χειρουργικό ερεθισμό καταστέλλόταν άμεσα με τη χρήση ισχυρής αναλγησίας.

16. Οι ομάδες των σκύλων που εκτέθηκαν σε μουσική κατά τη διεγχειρητική περίοδο φαίνεται να εμφάνισαν μικρότερες διακυμάνσεις του αναισθητικού βάθους, όπως αυτό αποτυπώθηκε καταγράφοντας το εύρος των τιμών του BIS σε αυτή την περίοδο. Η έκθεση λοιπόν σε μουσική, είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη σταθερότητα ως προς το βάθος της αναισθησίας και, κατ' επέκταση, απαιτήθηκαν λιγότεροι χειρισμοί για τον εντοπισμό του κατάλληλου αναισθητικού βάθους.

17. Η χρήση του BIS για την εκτίμηση του βάθους αναισθησίας στην παρούσα μελέρη φάνηκε αξιόπιστη. Οι τιμές του BIS ήταν αντιστρόφως ανάλογες των τελοεκπνευστικών συγκεντρώσεων του ισοφλουρανίου της κάθε ομάδας. Συμβάδιζε με μεταβολές του βάθους για μικρές μεταβολές στις τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις από 1-1,3%.

18. Πιθανώς να μπορεί να προκύψει σύνδεση με το φαινόμενο του Μότσαρτ στους σκύλους του πειραματικού μέρους για παραμέτρους στις οποίες η έκθεση σε μουσική του Μότσαρτ υπερείχε όχι μόνο από την μη έκθεση σε μουσική, αλλά και από την έκθεση σε μουσική του Σοπέν. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να διευκρινιστεί αν το φαινόμενο του Μότσαρτ μπορεί να συνδεθεί με παραμέτρους σχετιζόμενες με την αναισθησία και τον πόνο.

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η μουσική, ως μη φαρμακευτική παρέμβαση, χρησιμοποιείται ευρέως τα τελευταία χρόνια στην αναισθησία του ανθρώπου, καθώς φαίνεται να συνεισφέρει στη μείωση του στρες σε ασθενείς οι οποίοι πρόκειται να χειρουργηθούν, ενώ παρουσιάζει πλεονεκτήματα όπως χαμηλό κόστος, ευκολία αλλά και ασφάλεια. Όλα τα παραπάνω σε συνδυασμό με ενδείξεις για ευεργετικές επιπτώσεις σε φυσικές ή βιοχημικές παραμέτρους, στη μείωση του πόνου και στην μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών των αναισθητικών ή αναλγητικών φαρμάκων που έχουν συνδεθεί με περιεγχειρητική έκθεση σε μουσική, την καθιστούν ελκυστικό συμπληρωματικό εργαλείο για μια ισορροπημένη αναισθησιολογική προσέγγιση.

Έχοντας τόσο ενθαρρυντικά μηνύματα από την επίδραση της μουσικής στην περιεγχειρητική περίοδο στον άνθρωπο, ενδιαφέρον παρουσιάζει η επίδραση που μπορεί να έχει η μουσική στην αντίστοιχη περίοδο στα ζώα και ειδικότερα στο σκύλο. Η μουσική καταρχάς δείχνει ότι ενισχύει την ευζωία του σκύλου, με την κλασική μουσική να υπερισχύει άλλων ειδών μουσικής. Όσον αφορά την έκθεση ζώων σε μουσική κατά την περιεγχειρητική περίοδο, μία πρώτη προσέγγιση είχε πραγματοποιηθεί σε γάτες υπό γενική αναισθησία με τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ενώ η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που πραγματοποιείται σε σκύλους.

Στην εργασία αυτή στόχος ήταν η μελέτη της επίδρασης της παρεχόμενης μουσικής κατά την προεγχειρητική, διεγχειρητική και άμεση μετεγχειρητική περίοδο, σε παράγοντες που σχετίζονται με την αναισθησία και την αναλγησία του σκύλου μετά από άσκηση διαφορετικής έντασης επώδυνων ερεθισμάτων σε πειραματικές και κλινικές συνθήκες. Ειδικότερα μελετήθηκε η επίδραση της κλασικής μουσικής, στο επίπεδο και στην ποιότητα της ηρέμησης πριν την εγκατάσταση της γενικής αναισθησίας, στο σύνολο των γενικών αναισθητικών (προποφόλη, ισοφλουράνιο) και αναλγητικών (φαιτανύλη) που καταναλώθηκαν κατά την περιεγχειρητική περίοδο, στην ποιότητα της ανάνηψης αλλά και στην ποιότητα του αναισθητικού αποτελέσματος, χρησιμοποιώντας διάφορες υποκειμενικές και αντικειμενικές μεθόδους αξιολόγησης αυτού του αποτελέσματος, ενώ στόχο αποτέλεσε επίσης η διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο μπορεί να παρασχεθεί ένα μουσικό ερέθισμα στην περιεγχειρητική περίοδο του σκύλου, αλλά

και τα χαρακτηριστικά που πρέπει αυτό να διαθέτει, προκειμένου να εκδηλωθούν θετικές επιδράσεις της μουσικής. Επίσης σκοπός της μελέτης αυτής ήταν και η εκτίμηση (α) της συμπεριφοράς της ουσίας P στο σκύλο μετά από την άσκηση χειρουργικού επώδυνου ερεθίσματος, αλλά και (β) του βαθμού καταστολής της ακουστικής λειτουργίας που προκαλείται μεταξύ αυξανόμενων τελοεκπνευστικών συγκεντρώσεων ισοφλουρανίου, με έκθεση σε σταθερής έντασης ηχητικό μουσικό ερέθισμα.

Η παρούσα μελέτη αποτελούνταν από πειραματικό και κλινικό μέρος. Στο πειραματικό μέρος χρησιμοποιήθηκαν 20 υγιείς (ASA 1 ή 2), ενήλικοι σκύλοι-πειραματόζωα φυλής Beagle (7 θηλυκοί/13 αρσενικοί) με φυσιολογική ακουστική λειτουργία, μη εξοικωμένοι στην ακρόαση μουσικής, οι οποίοι υποβλήθηκαν στο ίδιο χειρουργικό ερέθισμα. Οι σκύλοι ηεντάχθηκαν σε 3 ομάδες, καθεμιά από τις οποίες αποτελούνταν από τους ίδιους 20 σκύλους, δηλαδή διενεργήθηκαν συνολικά 60 πειραματισμοί με τουλάχιστον 3 μήνες διαφορά μεταξύ των πειραματισμών. Οι ομάδες χωρίστηκαν ανάλογα με το είδος του μουσικού ερεθίσματος που προσφέρθηκε προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και στη φάση της ανάνηψης με τη διάρκεια της κάθε περιόδου να μην ξεπερνά τα 60 λεπτά και την ένταση του παρεχόμενου ερεθίσματος να μην υπερβαίνει τα 65 dB. Η 1η ομάδα εκτέθηκε σε μουσική του Σοπέν (Chopin Music-CM, Nocturne in D-flat major, Op. 27, No 2-lento sostenuto), η 2η ομάδα σε μουσική του Μότσαρτ (Mozart Music-MM, Sonata for two pianos in D-major, K.448, andante) και η 3η ομάδα συνιστούσε την ομάδα των μαρτύρων (No Music-NM), στην οποία όλη η διαδικασία πραγματοποιήθηκε χωρίς μουσικό ερέθισμα. Η μουσική παρέχεται με ηχεία κατά την προεγχειρητική περίοδο και κατά τη φάση της ανάνηψης, ενώ διεγχειρητικά οι σκύλοι φορούσαν ακουστικά που κάλυπταν όλο το αυτί, είτε εκθέτονταν σε μουσική είτε όχι.

Την ημέρα διεξαγωγής των πειραματισμών στους σκύλους χορηγούνταν προνάρκωση ενδομυϊκά (ακετυλοπρομαζίνη 0,03 mg/kg και βουτοφάνολη 0,1 mg/kg) και η εκτίμηση της ηρέμησης πραγματοποιούνταν με τη χρήση ενός περιγραφικού υποκειμενικού συστήματος σκοραρίσματος. Η εγκατάσταση της αναισθησίας πραγματοποιήθηκε με προποφόλη, η συνολική δόση της οποίας καταγραφόταν, ενώ η διατήρηση της αναισθησίας έγινε με μίγμα ισοφλουρανίου και



οξυγόνου. Το επιθυμητό αναισθητικό βάθος που σηματοδοτούσε την εκκίνηση της χειρουργικής διαδικασίας (3 αλληπάλληλες πανομοιότυπες παρεμβάσεις αποτελούμενες από 3 βιοψίες καθώς και διατομή και συρραφή του δέρματος και του υποδόριου ιστού) καθοριζόταν με την καθοδήγηση του BIS (70-75). Αυτό εξασφάλιζε ότι όλοι οι σκύλοι πριν τη διενέργεια του επώδυνου ερεθίσματος είχαν το ίδιο πάντα αναισθητικό βάθος, ενώ σύμφωνα με τις επιθυμητές τιμές του BIS τροποποιούνταν ανάλογα η παρεχόμενη συγκέντρωση ισοφλουρανίου. Διεγχειρητικά, καταγράφονταν κάθε 5 λεπτά όλες οι φυσικές παράμετροι των ζώων (SPO<sub>2</sub>, HR, RR, SBP, MBP, BIS, PECO<sub>2</sub>, ETiso, και θερμοκρασία) μέχρι τη λήξη της αναισθησίας, αλλά και οι μεταβολές τους σε οποιοδήποτε άλλο χρονικό σημείο, ενώ ως δείκτες ανεπαρκούς βάθους αναισθησίας και ανεπαρκούς αναλγησίας χρησιμοποιούνταν το BIS και οι αποκρίσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος (HR, BP, RR), αντίστοιχα. Όταν οι ενδείξεις του BIS δεν συμβάδιζαν με το επιθυμητό βάθος αναισθησίας, αυξανόταν η συγκέντρωση του παρεχόμενου ισοφλουρανίου κατά 0,2%, ενώ όταν υπήρχαν ενδείξεις ανεπαρκούς αναλγησίας, χορηγούνταν φαιτανύλη 1 mg/kg ως rescue αναλγησία. Με τη λήξη της αναισθησίας καταγράφονταν η τελική τελοεκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου και η συνολική δόση φαιτανύλης που χρησιμοποιήθηκε. Στη φάση της ανάνηψης η εκτίμηση του πόνου πραγματοποιούνταν με τη χρήση υποκειμενικών κλιμάκων αξιολόγησης του μετεγχειρητικού πόνου [σύντομη έκδοση της κλίμακας εκτίμησης του πόνου του Πανεπιστημίου της Γλασκώβης (GCMPS-SF) και 4A-VET], ενώ, σε περίπτωση που η αξιολόγησή τους υποδήλωνε παρουσία πόνου, χορηγούνταν 2 mg/kg φαιτανύλης ενδοφλεβίως και 0,1 mg/kg μορφίνης ενδομυϊκά. Μετά το πέρας του πειραματικού ενδιαφέροντος, η μουσική έπαυε και χορηγούνταν Rimadyl 4 mg/kg ενδοφλέβια και μορφίνη 0,1 mg/kg ενδομυϊκά. Δεδομένου ότι η εκτίμηση και η αντιμετώπιση του πόνου στα ζώα και εν προκειμένω στο σκύλο αποτελεί πάντα πρόκληση υπό γενική αναισθησία, πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις της συγκέντρωσης της Ουσίας P (Substance-P) στον ορό του αίματος των σκύλων με σκοπό την παρατήρηση της συμπεριφοράς της σε σχέση με τις κλινικές εκδηλώσεις του πόνου, σε μια προσπάθεια περισσότερο αντικειμενικής αξιολόγησης του πόνου κατά τη διεγχειρητική περίοδο. Η 1η αιμοληψία (T<sub>0</sub>) γινόταν ακριβώς πριν από την έναρξη του πειραματισμού και αποτελούσε την τιμή αναφοράς για κάθε σκύλο, η 2η

(T<sub>1</sub>) γινόταν περίπου 5-10 λεπτά μετά το επώδυνο ερέθισμα, ενώ η 3η (T<sub>2</sub>) γινόταν αμέσως μετά τη λήξη της επέμβασης.

Στο κλινικό μέρος της παρούσας μελέτης συμμετείχαν 24 ενήλικοι, θηλυκοί, υγιείς (ASA 1 ή 2) σκύλοι οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ωθηκυστερεκτομή και οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες των 12. Οι 12 σκύλοι της πρώτης ομάδας εκτέθηκαν σε μουσική του Μότσαρτ (Sonata for two pianos in D-major, K.448, andante) προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και στη φάση της ανάνηψης και αποτελούσαν την ομάδα MM (Mozart Music), ενώ οι 12 σκύλοι της δεύτερης ομάδας δεν εκτέθηκαν σε κάποιο μουσικό ερέθισμα στην περιεγχειρητική περίοδο και αποτελούσαν την ομάδα NM (No Music). Ο πειραματικός σχεδιασμός ήταν σχεδόν πανομοιότυπος με αυτόν του πειραματικού μέρους. Οι μόνες διαφορές που υπήρχαν ήταν η χρήση ελαφρώς υψηλότερης δόσης ακετυλοπρομαζίνης και η μη χρήση του BIS. Η προνάρκωση πραγματοποιήθηκε με ακετυλοπρομαζίνη σε δόση 0,05 mg/kg, ενώ η δόση της βουτορφανόλης ήταν ίδια με του πειραματικού μέρους. Η εγκατάσταση της αναισθησίας πραγματοποιήθηκε με προποφόλη και η διατήρησή της με μίγμα ισοφλουρανίου και οξυγόνου, ενώ η φαιτανύλη χρησιμοποιήθηκε ως rescue αναλγησία σε δόση 1μg/kg. Στο κλινικό μέρος δεν έγινε χρήση του BIS, έτσι η εκτίμηση του βάθους της αναισθησίας διεγχειρητικά γινόταν με βάση νευρολογικό έλεγχο, ενώ γίνονταν προσπάθειες ώστε όλα τα ζώα σε όλους τους πειραματισμούς να έχουν παρόμοιο βάθος αναισθησίας ακριβώς πριν την έναρξη του χειρουργείου. Διεγχειρητικά και στη φάση της ανάνηψης καταγράφονταν και αξιολογούνταν οι ίδιες παράμετροι με τις παραμέτρους του πειραματικού μέρους, γινόταν λήψη του ίδιου αριθμού δειγμάτων αίματος για την εκτίμηση της ουσίας P και στα ίδια χρονικά διαστήματα, ενώ ίδιος ήταν και ο τρόπος παροχής του μουσικού ερεθίσματος.

Στο πειραματικό μέρος παρατηρήθηκε ότι οι ομάδες των σκύλων που εκτέθηκαν σε μουσική (Σοπέν-CM, Μότσαρτ-MM) παρουσίασαν καλύτερα επίπεδα ηρέμησης, κατανάλωσαν λιγότερη προποφόλη προκειμένου να επιτευχθεί η διασωλήνωση της τραχείας, χρειάστηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου για την ολοκλήρωση της χειρουργικής διαδικασίας, κατανάλωσαν λιγότερη φαιτανύλη διεγχειρητικά και παρουσίασαν μικρότερες μεταβολές στις τιμές του BIS διεγχειρητικά αλλά και μικρότερο αναισθητικό βάθος σύμφωνα με την ελάχιστη τιμή

που παρουσίασε το BIS με  $p < 0,05$ , σε σχέση με την ομάδα που δεν εκτέθηκε σε κάποιο μουσικό ερέθισμα (NM). Επιπλέον, από τις ομάδες που εκτέθηκαν σε μουσική, μόνο η ομάδα MM παρουσίασε στατιστικώς σημαντικά μικρότερες διακυμάνσεις της ουσίας P μεταξύ των χρονικών σημείων μελέτης σε σχέση με την ομάδα NM, ενώ μόνο η ομάδα CM παρουσίασε στατιστικώς σημαντικά μικρότερη διακύμανση του αναπνευστικού ρυθμού σε σχέση με την ομάδα NM. Επίσης, όσον αφορά τις διαφορές που παρατηρήθηκαν μεταξύ των ομάδων της μουσικής (CM, MM), οι σκύλοι της ομάδας MM παρουσίασαν καλύτερα επίπεδα ηρέμησης, κατανάλωσαν λιγότερη προποφόλη και παρουσίασαν μικρότερες διακυμάνσεις της ουσίας P μεταξύ των χρονικών σημείων μελέτης σε σχέση με την ομάδα CM, ενώ οι σκύλοι της ομάδας CM χρειάστηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου προκειμένου να ολοκληρωθεί η χειρουργική επέμβαση, σε σχέση με την ομάδα MM. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στη μέση τιμή του καρδιακού ρυθμού αλλά και της διακύμανσής του, στη μέση τιμή του αναπνευστικού ρυθμού, στη μέση τιμή και στη διακύμανση της αρτηριακής πίεσης διεγχειρητικά, στα σκοραρίσματα των κλιμάκων πόνου (κλίμακα Γλασκώβης, 4A-VET), στον αριθμό των σκύλων στους οποίους απαιτήθηκε η χρήση μετεγχειρητικής αναλγησίας αλλά και στη συνολική κατανάλωση μορφίνης μετεγχειρητικά μεταξύ των πειραματικών ομάδων, ενώ σε σχέση με την ουσία P παρατηρήθηκε ότι ο χρόνος επίδρα στη μεταβολή των συγκεντρώσεών της, ανεξάρτητα από το είδος του μουσικού ερεθίσματος.

Στο κλινικό μέρος παρατηρήθηκε ότι οι σκύλοι που εκτέθηκαν σε μουσική του Μότσαρτ (MM) παρουσίασαν μικρότερες διακυμάνσεις ως προς τη συστολική και τη μέση πίεση κατά τη διεγχειρητική περίοδο σε σχέση με τους σκύλους της ομάδας NM ( $p < 0,05$ ). Επίσης, η ομάδα MM παρουσίασε καλύτερα επίπεδα ηρέμησης, χρειάστηκε ελαφρώς χαμηλότερη συγκέντρωση ισοφλουρανίου, κατανάλωσε λιγότερη φαιτανύλη ενώ εμφάνισε μικρότερες διακυμάνσεις της ουσίας P διεγχειρητικά, ωστόσο οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές. Τέλος, όσον αφορά την πορεία της ουσίας P, παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση του χρόνου στη μεταβολή των συγκεντρώσεών της, ανεξάρτητα από την έκθεση ή μη των ζώων σε μουσική.

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκαν τα εξής:

(1) Η κλασική μουσική του Σοπέν ή του Μότσαρτ, παρεχόμενη κατά την περιεγχειρητική περίοδο σε σκύλους πειραματόζωα, οι οποίοι δεν είναι εξοικωμένοι με το άκουσμα μουσικής, έχει τα εξής αποτελέσματα: (α) καλύτερα επίπεδα ηρέμησης μετά από χορήγηση ενός ήπιας έντασης ηρεμιστικού πρωτοκόλλου, (β) μείωση της απαιτούμενης δόσης προποφόλης για τη διασωλήνωση, (γ) χαμηλότερες συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου για την πραγματοποίηση της συγκεκριμένης χειρουργικής επέμβασης υπό γενική αναισθησία ήπιου βάθους, (δ) μικρότερη κατανάλωση φαιτανύλης διεγχειρητικά ως rescue αναλγησία, και (ε) μικρότερες μεταβολές των τιμών του BIS διεγχειρητικά αλλά και μικρότερο αναισθητικό βάθος σε σχέση με τους σκύλους που δεν εκτέθηκαν σε μουσική κατά την περιεγχειρητική περίοδο.

(2) Η έκθεση σε μουσική του Μότσαρτ είχε ως αποτέλεσμα μικρότερες διακυμάνσεις που σχετίζονται με τον πόνο κατά τη διεγχειρητική περίοδο, σύμφωνα με την εκτίμηση της κινητικότητας της ουσίας P.

(3) Η έκθεση σε μουσική του Μότσαρτ στους ίδιους σκύλους είχε ως αποτέλεσμα καλύτερα επίπεδα ηρέμησης, μικρότερη κατανάλωση προποφόλης και μικρότερες διακυμάνσεις των συγκεντρώσεων της ουσίας P και σε σχέση με όταν εκτέθηκαν σε μουσική του Σοπέν

(4) Οι θετικές επιδράσεις της κλασικής μουσικής ήταν εμφανείς μόνο σε γενική αναισθησία ήπιου βάθους, υπό την καθοδήγηση του BIS, και όχι σε αναισθησία μεγαλύτερου βάθους, σε κλινικά περιστατικά σκύλων που υποβλήθηκαν σε ΩΥΕ

(5) Οι θετικές επιδράσεις της μουσικής δεν ήταν εμφανείς σε γενική αναισθησία μεγαλύτερου βάθους, πιθανώς λόγω της δοσοεξαρτώμενης καταστολής της ακουστικής λειτουργίας από το ισοφλουράνιο, μεταξύ των τελοεκπνευστικών συγκεντρώσεων 1,1% και 1,5%, για ηχητικό (μουσικό) ερέθισμα <65 dB.

(6) Οι συγκεντρώσεις της ουσίας P μετά από επώδυνο χειρουργικό ερέθισμα αυξάνονται άμεσα (εντός 5-10 λεπτών) και, συνεπώς, φαίνεται να μπορούν να συσχετιστούν με την παρουσία οξέος πόνου, ενώ, επιπλέον, η προεγχειρητική χορήγηση ενός κ αγωνιστή (βουτορφανόλη) δεν φαίνεται να εμποδίζει την

απελευθέρωση της ουσίας P, σε αντίθεση με τη χορήγηση ενός μ αγωνιστή (φαιντανύλη) η οποία φαίνεται να την περιορίζει.

**UNIVERSITY OF THESSALY  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES  
FACULTY OF VETERINARY SCIENCE  
DEPARTMENT OF SURGERY**

**STUDY OF THE EFFECT OF MUSIC ON ANESTHESIA AND ANALGESIA  
IN THE DOG**

by

**STEFANOS GEORGIU, VETERINARIAN**

**PH. D THESIS**

**ABSTRACT**

Music has been widely used in human anaesthesia, as it appears to contribute to stress reduction in patients undergoing surgery, while it has the advantages of low cost, ease and safety. Due to its beneficial effect on physical or biochemical parameters, along with pain reduction, and the minimization of adverse effects of anesthetic or analgesic drugs, perioperative exposure to music appears to be an attractive complementary tool during a balanced anaesthesiological approach.

Having encouraging results from various studies in humans, it seems of interest to study the effect of music on the perioperative period in the dog. Music appears to positively affect dog's welfare, while classical music seems to prevail over other types of music. With regard to the exposure of other animal species to music during the perioperative period, a study has already been performed in cat under general anesthesia with rather interesting results, while the present study is the first to be carried out in the dog.

The aim of this research was to study the effect of music, provided during the preoperative, intraoperative and immediate postoperative period, on factors

associated with anaesthesia and analgesia in the dog, using nociceptive stimuli of different intensity both under experimental and clinical conditions. In particular, we studied the effect of classical music on sedation before induction of general anaesthesia, the total amount of general anaesthetics (propofol, isoflurane) and analgesics (fentanyl) used at the perioperative period, the quality of recovery, and the quality of anaesthesia, using various subjective and objective methods of assessment. An other aim of the research was to study the ways a musical stimulus can be provided in the perioperative period in the dog, and the characteristics required to exert its positive effects. Furthermore, an other aim of the study was to observe the activity of substance P in the dog after a surgical stimulus, as well as the degree of suppression of the auditory function as a result of increasing end-tidal isoflurane concentrations, by exposure to a constant intensity musical stimulus.

The study consisted of two parts. In the first part, 20 healthy (status ASA 1 or 2) adult laboratory Beagles (7 females and 13 males) with normal auditory function and unfamiliar with music listening and were subjected to the same surgical stimulus were used. Three experiments were conducted in each dog with at least 3 months intervals in-between. Thus, 3 groups were formed, each of which consisted of the same 20 dogs and a total of 60 experiments were performed. In each of the 3 groups a different type of musical stimulus was applied preoperatively, intraoperatively and during the recovery period, while the duration of each period was not exceeding 60 minutes and the volume of the stimulus was <65 dB. The first group listened to Chopin Music-CM (Nocturne in D-flat major, Op. 27, No 2-lento sostenuto), the second group listened to Mozart Music-MM (Sonata for two pianos in D-major, K.448, andante) and the third group was the No-Music (NM) group, where the whole process was performed without listening to music. Music was provided through loudspeakers during the preoperative and the recovery period, while intraoperatively music was provided by headphones covering the whole ear, whether the dogs were exposed to music or not.

Dogs were premedicated with acepromazine 0.03 mg/kg and butorphanol 0.1 mg/kg intramuscularly and the assessment of sedation was performed using an already evaluated descriptive subjective scoring system. Anaesthesia was induced

with propofol, while the total dose required was recorded, and maintenance of anaesthesia was performed with a mixture of isoflurane in oxygen. The desired anaesthetic depth indicating the initiation of surgical procedure (3 consecutive identical interventions consisting of 3 biopsies as well as incision and closure of the skin and subcutaneous tissue) was determined by BIS guidance (70-75). This ensured that the anaesthetic depth was the same for all dogs before the application of the nociceptive stimulus, while the provided isoflurane concentrations were adjusted according to the desired BIS values. Data were recorded for SPO<sub>2</sub>, HR, RR, SBP, MBP, BIS, PECO<sub>2</sub>, ETiso, and temperature intraoperatively every 5 minutes until the end of the anesthetic procedure, as well as any alterations during this period. Anesthetic depth was monitored by use of the bispectral index (BIS), and autonomic nervous system responses (HR, BP, RR) were used to monitor the level of analgesia. Whenever the BIS values did not match with the desired anaesthetic depth, the concentration of isoflurane delivered was increased by 0.2%, while when there was evidence of insufficient analgesia, fentanyl 1 µg/kg was provided intravenously as rescue analgesia. Upon the end of anaesthesia, the end-tidal concentration of isoflurane and the total dose of fentanyl required were recorded. In the recovery period the pain assessment was performed using subjective scales of assessment of postoperative pain (GCMPS-SF and 4A-VET), and if there was any evidence of pain, dogs were treated with 2 µg/kg of fentanyl intravenously and 0.1 mg/kg of morphine intramuscularly. At the end of the experimental period music ceased and Rimadyl (4 mg/kg intravenously) and morphine (0.1 mg/kg intramuscularly) were administered. Given that the assessment and treatment of animal pain can be always challenging under general anaesthesia, measurements of Substance-P concentrations in the serum of dogs were carried out in order to objectively evaluate the levels of pain during the intraoperative period. The 1st blood sampling (T<sub>0</sub>) was taken before the initiation of each experimentation and was the baseline value for each dog, the 2nd (T<sub>1</sub>) was about 5-10 minutes after application of the nociceptive stimulus, while the 3rd (T<sub>2</sub>) was taken immediately after the surgical operation.

In the second part of the study, 24 adult female, healthy (status ASA 1 or 2) dogs, scheduled to undergo ovariohysterectomy, were divided into two groups of 12 animals each. In the first group the 12 dogs were exposed to Sonata for two piano in D-major,



K.448, andante by Mozart preoperatively, intraoperatively and during the recovery period (MM), while in the second group the remaining 12 dogs were not exposed to any musical stimulus during the perioperative period (NM). The BIS was not used and the dose of acepromazine was slightly higher than that used at the first part of the study. Premedication was performed with acepromazine at a dose of 0.05 mg/kg, while the dose of butorphanol was identical to that of the first part of the study. Anaesthesia was induced with propofol and maintained with a mixture of isoflurane in oxygen, while fentanyl was provided for rescue analgesia at a dose of 1 µg/kg intravenously. As the BIS was not used, depth of anaesthesia was assessed intraoperatively based on neurological monitoring, while attempts were made to ensure that all animals had similar anaesthetic depth just prior to the onset of surgery. The parameters that were recorded and evaluated during the intraoperative and recovery period, the number of blood samples and the time intervals were the same as in the first part of the study, while the way of provision of the musical stimulus was also the same.

In the first part of the study, the groups of dogs exposed to music (CM, MM) achieved higher levels of sedation, required less propofol, isoflurane and fentanyl intraoperatively and exhibited less pronounced changes in BIS values intraoperatively ( $p < 0.05$ ), in relation to the group that was not exposed to musical stimulus (NM). In addition, between the music groups, less fluctuations of substance P concentrations between the study time points were observed only in the MM group in relation to the NM group ( $p < 0.05$ ), whereas only the CM group showed statistically significant lower respiratory rate fluctuations compared to the NM group. Furthermore, dogs in the MM group showed higher levels of sedation, required less propofol and exhibited less fluctuations of substance P concentrations between the study time points than dogs in the CM group, while dogs in the CM group required lower concentrations of isoflurane than those in the MM group. Finally, no statistically significant changes were observed in intraoperative cardiovascular and respiratory responses, in postoperative pain scores (Glasgow pain scale, 4A-VET), in the number of dogs requiring analgesia during the postoperative period, as well as in the total morphine consumption postoperatively among the experimental groups,

whereas it was observed that changes in substance P concentrations are affected by time, whatever the nature of the musical stimulus.

In the second part of the study, it was observed that the group of dogs exposed to Mozart's music (MM) exhibited less fluctuations in systolic and mean arterial pressure during the intraoperative period than the dogs of the NM group ( $p < 0.05$ ). Additionally, the MM group showed higher levels of sedation, required slightly lower isoflurane concentrations, consumed less fentanyl, exhibited less pronounced fluctuations of substance P concentrations intraoperatively, although these differences were not statistically significant. Finally, a statistically significant effect of time on the alterations of Substance-P concentrations was observed, regardless of exposure to music or not.

The conclusions of the present study are as follows:

(1) Chopin's or Mozart's music provided during the perioperative period in laboratory dogs, unfamiliar with listening to music, results, when compared to laboratory dogs not exposed to music during the perioperative period, in (a) higher levels of sedation after administering a mild intensity premedication protocol, (b) reduction of the required dose of propofol, (c) lower concentrations of isoflurane in order to perform a particular surgical stimulus under light depth of general anaesthesia, (d) lower consumption of fentanyl intraoperatively as rescue analgesia, and (e) less alterations in BIS values intraoperatively, as well as, lower anaesthetic depth

(2) Mozart's exposure to music resulted in less fluctuations associated with pain during the intraoperative period, according to the evaluation of substance P concentrations

(3) Exposure of dogs to Mozart's music resulted in higher levels of sedation, less propofol consumption, and less fluctuations in substance P concentrations, compared to dogs exposed to Chopin's music

(4) The positive effects of classical music are apparent only in light anaesthetic depth under the guidance of the BIS but not in higher levels of anaesthesia in clinical cases of dogs subjected to ovariohysterectomy

(5) The positive effects of classical music are not evident in higher levels of general anaesthesia, probably due to dose-dependent suppression of auditory function caused by isoflurane, between end-tidal concentrations of 1.1% and 1.5% for a musical stimulus <65 dB

(6) Following a noxious stimulus, concentrations of substance P are immediately increased i.e. within 5-10 minutes, and thus appear to be correlated with acute pain, while the preoperative administration of a  $\kappa$  agonist (butorphanol) does not appear to block the release of Substance P, in contrast to the administration of a pure  $\mu$  agonist (fentanyl) which appears to inhibit the release of Substance-P.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία

- Adami, C., Veres-Nyéki, K., Spadavecchia, C., Rytz, U., and Bergadano, A. (2012) Evaluation of peri-operative epidural analgesia with ropivacaine, ropivacaine and sufentanil, and ropivacaine, sufentanil and epinephrine in isoflurane anesthetized dogs undergoing tibial plateau levelling osteotomy, *The Veterinary Journal*, **194** (2):229–234.
- Aicher, S. A., Punnoose, A., and Goldberg, A. (2000)  $\mu$ -Opioid Receptors Often Colocalize with the Substance P Receptor (NK1) in the Trigeminal Dorsal Horn, *Journal of Neuroscience*, **20**(11): 4345–4354.
- Aimone, L. D., and Yaksh, T. L. (1989) Opioid modulation of capsaicin-evoked release of substance P from rat spinal cord in vivo, *Peptides*, **10** (6):1127–1131.
- Akeju, O., Loggia M.L., Catana, C., Pavone, K.J., Vazquez, R., Rhee, J., Contreras-Ramirez, V., Chonde, D.B., Izquierdo-Garcia, D., Arabasz, G., Hsu, S., Habeeb, K., Hooker, J.M., Napadow, V., Brown, E.N. and Purdon, P.L. (2014) Disruption of thalamic functional connectivity is a neural correlate of dexmedetomidine-induced unconsciousness, *ELife*, **3**: e04499.
- Albright, J. L., and Arave, C. W. (1997). *The behaviour of cattle*. Wallingford, UK: CAB International.
- Albright, J. D., Seddighi, R. M., Ng, Z., Sun, X., and Rezac, D. J. (2017) Effect of environmental noise and music on dexmedetomidine-induced sedation in dogs, *PeerJ*, **5**: e3659.
- Alkire, M. T., Hudetz, A. G., and Tononi, G. (2008) Consciousness and Anesthesia *Science (New York, N.Y.)*, **322**(5903):876–880.
- Allen, B. J., Rogers, S. D., Ghilardi, J. R., Menning, P. M., Kuskowski, M. A., Basbaum, A. I., Simone, D.A. and Mantyh, P. W. (1997) Noxious Cutaneous Thermal Stimuli Induce a Graded Release of Endogenous Substance P in the Spinal Cord: Imaging Peptide Action In Vivo, *Journal of Neuroscience*, **17**(15): 5921–5927.
- Allen, K., Golden, L. H., Izzo, J. L. J., Ching, M. I., Forrest, A., Niles, C. R., Niswander,

- P.R., and Barlow, J. C. (2001) Normalization of Hypertensive Responses During Ambulatory Surgical Stress by Perioperative Music, *Psychosomatic Medicine*, **63**(3): 487.
- Allen, J. W., Mantyh, P. W., Horais, K., Tozier, N., Rogers, S. D., Ghilardi, J. R., Cizkova D., Grafe M., Richter P., Lappi D. A. and Yaksh, T. L. (2006). Safety Evaluation of Intrathecal Substance P-Saporin, a Targeted Neurotoxin, in Dogs. *Toxicological Sciences*, *91*(1), 286–298.
- Allen, K. A., Coetzee, J. F., Edwards-Callaway, L. N., Glynn et al. 2013, H., Dockweiler, J., KuKanich, B., Lin, H., Wang, C., Fraccaro, E., Jones, M. and Bergamasco, L. (2013) The effect of timing of oral meloxicam administration on physiological responses in calves after cautery dehorning with local anesthesia, *Journal of Dairy Science*, **96**(8): 5194–5205.
- Altenmüller, E., and Schlaug, G. (2013) Neurobiological Aspects of Neurologic Music Therapy *Music and Medicine*, **5**(4):210–216.
- Alvillar, B. M., Boscan, P., Mama, K. R., Ferreira, T. H., Congdon, J. and Twedt, D. C. (2012) Effect of epidural and intravenous use of the neurokinin-1 (NK-1) receptor antagonist maropitant on the sevoflurane minimum alveolar concentration (MAC) in dogs *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **39**(2): 201–205.
- American Music Therapy Association (AMTA), (2014) Music Therapy and Military Populations, *AMTA*.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness, (2006) Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness, *Anesthesiology*, **104**(4): 847–864.
- Andrada, J. M.L-C., Vidal, A. A., Aguilar-Tablada, T. C., Reina, I. G., Silva, L., Guinaldo, A. R., Rosa, J.L., Cibaja, I.H., Alamo, A.F. and Roldán, A. B. (2004) Anxiety during the performance of colonoscopies: modification using music therapy, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **16**(12): 1381.
- Angelucci, F., Ricci, E., Padua, L., Sabino, A., and Tonali, P. A. (2007) Music exposure differentially alters the levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve

- growth factor in the mouse hypothalamus, *Neuroscience Letters*, **429**(2):152–155.
- Antognini, J. F., and Schwartz, K. (1993) Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain, *Anesthesiology*, **79**(6):1244–1249.
- Antognini, J., H. Buonocore, M., Disbrow, E., and Carstens, E. (1997) Isoflurane anesthesia blunts cerebral responses to noxious and innocuous stimuli: A fMRI study, *Life Sciences*, **61** (PL) :349-54.
- Antognini, J. F., and Carstens, E. (2002) In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components, *British Journal of Anaesthesia*, **89**(1):156–166.
- Aoun, P., Jones, T., Shaw, G. L. and Bodner, M. (2005) Long-term enhancement of maze learning in mice via a generalized Mozart effect, *Neurological Research*, **27**(8):791–796.
- Aranake, A., Mashour, G. A. and Avidan, M. S. (2013) Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. *Anaesthesia*, **68**(5):512–522.
- Astl, J., Popelár, J., Kvasnák, E. and Syka, J. (1996) Comparison of response properties of neurons in the inferior colliculus of guinea pigs under different anesthetics, *Audiology: Official Organ of the International Society of Audiology*, **35**(6): 335–345.
- Avellán, N.-L., Sorsa, T., Tervahartiala, T., Forster, C. and Kemppainen, P. (2008) Experimental tooth pain elevates substance P and matrix metalloproteinase-8 levels in human gingival crevice fluid, *Acta Odontologica Scandinavica*, **66**(1):18–22.
- Ayoub, C. M., Rizk, L. B., Yaacoub, C. I., Gaal, D. and Kain, Z. N. (2005) Music and Ambient Operating Room Noise in Patients Undergoing Spinal Anesthesia, *Anesthesia & Analgesia*, **100**(5):1316.
- Bajaj, P., Graven-Nielsen, T. and Arendt-Nielsen, L. (2001) Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study, *Pain*, **93**(2): 107–114.
- Banchs, R. J. and Lerman, J. (2014) Preoperative Anxiety Management, Emergence Delirium, and Postoperative Behavior, *Anesthesiology Clinics*, **32**(1): 1–23.

- Banic, B., Petersen-Felix, S., Andersen, O. K., Radanov, B. P., Villiger, P. M., Arendt-Nielsen, L., and Curatolo, M. (2004) Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia, *Pain*, **107**(1): 7–15.
- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., and Julius, D. (2009) Cellular and Molecular Mechanisms of Pain, *Cell*, **139**(2):267–284.
- Bateson, P. (1991). Assessment of pain in animals, *Animal Behaviour*, **42**(5): 827–839.
- Bauer, B. A., Cutshall, S. A., Anderson, P. G., Prinsen, S. K., Wentworth, L. J., Olney, T. J., Messner P.K., Brekke K.M., Li Z., Sundt T.M. 3rd, Kelly R.F. and Bauer, B. A. (2011) Effect of the combination of music and nature sounds on pain and anxiety in cardiac surgical patients: a randomized study, *Alternative Therapies in Health and Medicine*, **17**(4):16–23.
- Beaudry, H., Dubois, D. and Gendron, L. (2011) Activation of Spinal  $\mu$ - and  $\delta$ -Opioid Receptors Potently Inhibits Substance P Release Induced by Peripheral Noxious Stimuli, *Journal of Neuroscience*, **31**(37):13068–13077.
- Bergadano, A., Andersen, O. K., Arendt-Nielsen, L., and Spadavecchia, C. (2009) Modulation of nociceptive withdrawal reflexes evoked by single and repeated nociceptive stimuli in conscious dogs by low-dose acepromazine, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **36** (3):261–272.
- Bianchi, M., Broggin, M., Balzarini, P., Baratelli, E., Ferrario, P., Panerai, A. E., and Sacerdote, P. (2003) Effects of tramadol on synovial fluid concentrations of substance P and interleukin-6 in patients with knee osteoarthritis: comparison with paracetamol, *International Immunopharmacology*, **3**(13):1901–1908.
- Bianchi, M., Broggin, M., Balzarini, P., Franchi, S., and Sacerdote, P. (2007) Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib, *International Journal of Clinical Practice*, **61**(8): 1270–1277.
- Bijur, P. E., Silver, W., and Gallagher, E. J. (2001) Reliability of the Visual Analog Scale for Measurement of Acute Pain, *Academic Emergency Medicine*, **8**(12): 1153–1157.

- Binns-Turner, P. G., Wilson, L. L., Pryor, E. R., Boyd, G. L., and Prickett, C. A. (2011) Perioperative music and its effects on anxiety, hemodynamics, and pain in women undergoing mastectomy, *AANA Journal*, **79**(4):S21-27.
- Bithal, P. K., Pandia, M. P., Chouhan, R. S., Prabhakar, H., Rath, G. P., Dash, H. H., and Marda, M. K. (2009) Effects of Phenytoin Therapy on Bispectral Index and Haemodynamic Changes Following Induction and Tracheal Intubation, *Indian Journal of Anaesthesia*, **53**(2):187–192.
- Bleijenberg, E. (2009) The relation between BIS readings and visually evaluated anaesthetic depth in dogs, PhD Thesis, Faculty of Veterinary Medicine. Utrecht University.
- Bleijenberg, E. H., Oostrom, H. van, Akkerdaas, L. C., Doornenbal, A., and Hellebrekers, L. J. (2011) Bispectral index and the clinically evaluated anaesthetic depth in dogs, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **38**(6): 536–543.
- Bodner, M., Muftuler, L. T., Nalcioglu, O., and Shaw, G. L. (2001) FMRI study relevant to the Mozart effect: brain areas involved in spatial-temporal reasoning, *Neurological Research*, **23**(7):683–690.
- Bonny, H. L. (1986) Music and Healing, *Music Therapy*, **6**(1): 3–12.
- Boscan, P., Monnet, E., Mama, K., Twedt, D. C., Congdon, J., and Steffey, E. P. (2011) Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs, *American Journal of Veterinary Research*, **72**(12):1576–1579.
- Bowdle, T.A., (1998) Adverse Effects of Opioid Agonists and Agonist-Antagonists in Anaesthesia, *Drug Safety*, **19**(3): 173–189.
- Bowles, W. R., Withrow, J. C., Lepinski, A. M., and Hargreaves, K. M. (2003) ‘Tissue Levels of Immunoreactive Substance P are Increased in Patients with Irreversible Pulpitis’, *Journal of Endodontics*, **29**(4): 265–267.
- Bowman, A., Scottish SPCA, Dowell, F. J., and Evans, N. P. (2015) ‘Four Seasons’ in an animal rescue centre; classical music reduces environmental stress in kennelled dogs, *Physiology & Behavior*, **143**:70–82.



- Bowman, A., Dowell, F. J., and Evans, N. P. (2017) The effect of different genres of music on the stress levels of kennelled dogs, *Physiology & Behavior*, **171**:207–215.
- Bradley Palmer, J., Lane, D., Mayo, D., Schluchter, M., and Leeming, R. (2015) Effects of Music Therapy on Anesthesia Requirements and Anxiety in Women Undergoing Ambulatory Breast Surgery for Cancer Diagnosis and Treatment: A Randomized Controlled Trial, *Journal of Clinical Oncology*, **33**(28):3162–3168.
- Brahnam, S., Chuang, C.-F., Sexton, R. S., and Shih, F.Y. (2007) ‘Machine assessment of neonatal facial expressions of acute pain, *Decision Support Systems*, **43**(4):1242–1254.
- Brandner, B., Blagrove, M., McCallum, G., and Bromley, L. M. (1997) Dreams, images and emotions associated with propofol anaesthesia, *Anaesthesia*, **52**(8):750–755.
- Brandow, A. M., Wandersee, N. J., Dasgupta, M., Hoffmann, R. G., Hillery, C. A., Stucky, C. L., and Panepinto, J. A. (2016) Substance P is increased in patients with sickle cell disease and associated with haemolysis and hydroxycarbamide use, *British Journal of Haematology*, **175**(2):237–245.
- Brent, L., and Weaver, O. (1996) The physiological and behavioral effects of radio music on singly housed baboons, *Journal of Medical Primatology*, **25**(5):370–374.
- Bresin, R., and Friberg, A. (2000) Emotional Coloring of Computer-Controlled Music Performances, *Computer Music Journal*, **24**(4):44–63.
- Briggs, S. L., Sneed, K., and Sawyer, D. C. (1998) Antinociceptive Effects of Oxymorphone-Butorphanol-Acepromazine Combination in Cats, *Veterinary Surgery*, **27**(5): 466–472.
- Briley, J. D., Williams, M. D., Freire, M., Griffith, E. H., and Lascelles, B. D. X. (2014) Feasibility and repeatability of cold and mechanical quantitative sensory testing in normal dogs, *The Veterinary Journal*, **199**(2): 245–250.
- Brown, J. L., Liu, H., Maggio, J. E., Vigna, S. R., Mantyh, P. W., and Basbaum, A. I. (1995) Morphological characterization of substance P receptor-immunoreactive neurons in the rat spinal cord and trigeminal nucleus caudalis, *Journal of*

- Comparative Neurology*, **356**(3):327–344.
- Brown, E. N., Lydic, R., and Schiff, N. D. (2010) General Anesthesia, Sleep, and Coma, *New England Journal of Medicine*, **363**(27): 2638–2650.
- Brown, E. N., Purdon, P. L., and Van Dort, C. J. (2012) General Anesthesia and Altered States of Arousal: A Systems Neuroscience Analysis, *Annual Review of Neuroscience*, **34**(1): 601–628.
- Bufalari, A., Adami, C., Angeli, G., and Short, C. E. (2007) Pain Assessment in Animals, *Veterinary Research Communications*, **31**(1):55–58.
- Buvanendran, A., Kroin, J. S., Della Valle, C. J., Moric, M., and Tuman, K. J. (2014) Cerebrospinal Fluid Neurotransmitter Changes During the Perioperative Period in Patients Undergoing Total Knee Replacement: A Randomized Trial, *Anesthesia & Analgesia*, **114**(2):434.
- Cabrera, L. S., Santana, A. S., Robaina, P. E., and Palacios, M. S. (2010) Paradoxical reaction to midazolam reversed with flumazenil, *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*, **3**(3): 307.
- Campagnol, D., Teixeira Neto, F. J., Monteiro, E. R., Beier, S. L., and Aguiar, A. J. A. (2007) Use of bispectral index to monitor depth of anesthesia in isoflurane-anesthetized dogs, *American Journal of Veterinary Research*, **68**(12): 1300–1307.
- Campo, J. L., Gil, M. G., and Dávila, S. G. (2005) Effects of specific noise and music stimuli on stress and fear levels of laying hens of several breeds, *Applied Animal Behaviour Science*, **1–2**(91): 75–84.
- Cao, Y. Q., Mantyh, P. W., Carlson, E. J., Gillespie, A. M., Epstein, C. J., and Basbaum, A. I. (1998) Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain, *Nature*, **392**(6674):390–394.
- Cardozo, L. B., Cotes, L. C., Kahvegian, M. A. P., Rizzo, M. F. C., Otsuki, D. A., Ferrigno, C. R., and Fantoni, D. T. (2014) Evaluation of the effects of methadone and tramadol on postoperative analgesia and serum interleukin-6 in dogs undergoing orthopaedic surgery, *BMC Veterinary Research*, **10**(1):194.
- Carrasco-Jiménez, M. S., Martín Cancho, M. F., Lima, J. R., Crisóstomo, V., Usón-

- Gargallo, J., and Ezquerro, L. J. (2004) Relationships between a proprietary index, bispectral index, and hemodynamic variables as a means for evaluating depth of anesthesia in dogs anesthetized with sevoflurane, *American Journal of Veterinary Research*, **65**(8):1128–1135.
- Castro, M., Tillmann, B., Luauté, J., Corneyllie, A., Dailier, F., André-Obadia, N., and Perrin, F. (2015) Boosting Cognition With Music in Patients With Disorders of Consciousness, *Neurorehabilitation and Neural Repair*, **29**(8):734–742.
- Caviedes-Bucheli, J., Correa-Ortíz, J. A., García, L. V., López-Torres, R., Lombana, N., and Muñoz, H. R. (2005) The Effect of Cavity Preparation on Substance P Expression in Human Dental Pulp, *Journal of Endodontics*, **31**(12): 857–859.
- Caviedes-Bucheli, J., Ariza-García, G., Restrepo-Méndez, S., Ríos-Osorio, N., Lombana, N., and Muñoz, H. R. (2008) The effect of tooth bleaching on substance P expression in human dental pulp, *Journal of Endodontics*, **34**(12): 1462–1465.
- Caviedes-Bucheli, J., Rojas, P., Escalona, M., Estrada, A., Sandoval, C., Rivero, C., Lombana N. and Muñoz, H. R. (2009) The Effect of Different Vasoconstrictors and Local Anesthetic Solutions on Substance P Expression in Human Dental Pulp, *Journal of Endodontics*, **35**(5):631–633.
- Cepeda, M. S., Diaz, J. E., Hernandez, V., Daza, E., and Carr, D. B. (1998) Music Does Not Reduce Alfentanil Requirement During Patient-Controlled Analgesia (PCA) Use in Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Renal Stones, *Journal of Pain and Symptom Management*, **16**(6):382–387.
- Chang, H. M., Berde, C. B., Holz, G. G., Steward, G. F., and Kream, R. M. (1989) Sufentanil, Morphine, Met-enkephalin, and  $\kappa$ -Agonist (U-50,488H) Inhibit Substance P Release from Primary Sensory-Neurons: A Model for Presynaptic Spinal Opioid Actions, *Anesthesiology*, **70**(4):672–677.
- Chang, K. J., Hazum, E., and Cuatrecasas, P. (1981) Novel opiate binding sites selective for benzomorphan drugs, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **78**(7):4141–4145.
- Chen, Q., Shang, Y., Xu, Y., Li, P., Li, P., and Liu, G.-L. (2016) Analgesic effect and pharmacological mechanism of fentanyl and butorphanol in a rat model of

- incisional pain, *Journal of Clinical Anesthesia*, **28**:67–73.
- Cheung, S. W., Nagarajan, S. S., Bedenbaugh, P. H., Schreiner, C. E., Wang, X., and Wong, A. (2001) Auditory cortical neuron response differences under isoflurane versus pentobarbital anesthesia, *Hearing Research*, **156**(1–2): 115–127.
- Chuang, C.-Y., Han, W.-R., Li, P.-C., Song, M.-Y. and Young, S.-T. (2011) Effect of Long-Term Music Therapy Intervention on Autonomic Function in Anthracycline-Treated Breast Cancer Patients, *Integrative Cancer Therapies*, **10**(4): 312–316.
- Cloutier, S., Weary, D. M., and Fraser, D. (2000) Can Ambient Sound Reduce Distress in Piglets During Weaning and Restraint?, *Journal of Applied Animal Welfare Science*, **3**(2):107–116.
- Clutton, R. E., Bracken, J., and Ritchie, M. (1998) Effect of muscle injection site and drug temperature on pre-anaesthetic sedation in pigs, *The Veterinary Record*, **142**(26):718–721.
- Coetzee, J. F., Lubbers, B. V., Toerber, S. E., Gehring, R., Thomson, D. U., White, B. J., and Apley, M. D. (2008) Plasma concentrations of substance P and cortisol in beef calves after castration or simulated castration, *American Journal of Veterinary Research*, **69**(6): 751–762.
- Coetzee, J. F. (2011) A review of pain assessment techniques and pharmacological approaches to pain relief after bovine castration: Practical implications for cattle production within the United States, *Applied Animal Behaviour Science*, **135**(3):192–213.
- Coetzee, J. F., Mosher, R. A., KuKanich, B., Gehring, R., Robert, B., Reinbold, J. B., and White, B. J. (2012) Pharmacokinetics and effect of intravenous meloxicam in weaned Holstein calves following scoop dehorning without local anesthesia, *BMC Veterinary Research*, **8**(1):153.
- Coetzee, J. F. (2013) Assessment and Management of Pain Associated with Castration in Cattle, *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, **29**(1):75–101.
- Cohen, M. S., and Britt, R. H. (1982) Effects of sodium pentobarbital, ketamine,

- halothane, and chloralose on brainstem auditory evoked responses, *Anesthesia and Analgesia*, **61**(4): 338–343.
- Colantonio D (2000) Evaluation of postoperative pain in dogs. Animal Welfare Science Essays. Faculty of Veterinary Science, University of Sydney 1-4
- Conrad, C., Niess, H., Jauch, K.-W., Bruns, C. J., Hartl, W. H., and Welker, L. (2007) Overture for growth hormone: Requiem for interleukin-6?, *Critical Care Medicine*, **35**(12): 2709.
- Constant, I., and Sabourdin, N. (2012) The EEG signal: a window on the cortical brain activity, *Pediatric Anesthesia*, **22**(6):539–552.
- Constant, I., and Sabourdin, N. (2015) Monitoring depth of anesthesia: from consciousness to nociception. A window on subcortical brain activity, *Pediatric Anesthesia*, **25**(1): 73–82.
- Coppola, G., Toro, A., Operto, F. F., Ferrarioli, G., Pisano, S., Viggiano, A., and Verrotti, A. (2015) Mozart’s music in children with drug-refractory epileptic encephalopathies, *Epilepsy & Behavior: E&B*, **50**:18–22.
- Corrigan, F., Vink, R., and Turner, R. J. (2016) Inflammation in acute CNS injury: a focus on the role of substance P, *British Journal of Pharmacology*, **173**(4):703–715.
- Curatolo, M., Arendt-Nielsen, L., and Petersen-Felix, S. (2006) Central Hypersensitivity in Chronic Pain: Mechanisms and Clinical Implications, *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, **17**(2): 287–302.
- Dahaba, A. A. (2005) Different Conditions That Could Result in the Bispectral Index Indicating an Incorrect Hypnotic State, *Anesthesia & Analgesia*, **101**(3):765.
- Davila, D., Keeshen, T. P., Evans, R. B., and Conzemius, M. G. (2013) Comparison of the analgesic efficacy of perioperative firocoxib and tramadol administration in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **243**(2):225–231.
- Davis, H., Jensen, T., Johnson, A., Knowles, P., Meyer, R., Rucinsky, R., and Shafford, H. (2013) Fluid Therapy Guidelines for Dogs and Cats, *Journal of the American Animal Hospital Association*, **49**(3):149–159.

- De Araújo, M. A., Beloti, C. A. C., Deschk, M., Arruda, A. M. M., Cheng, L. S., Albuquerque, V. B., and Santos, P. S. P. (2015) Bispectral index in calves anesthetized with xylazine, midazolam, ketamine, isoflurane and subjected to continuous rate infusion of lidocaine, *Acta Cirurgica Brasileira*, **30**(1):67–72.
- De Grauw, J. C., Lest, C. H. V. D., Weeren, R. V., Brommer, H., and Brama, P. J. (2006) Arthrogenic lameness of the fetlock: synovial fluid markers of inflammation and cartilage turnover in relation to clinical joint pain, *Equine Veterinary Journal*, **38**(4): 305–311.
- De Loach, L. J., Higgins, M. S., Caplan, A. B., and Stiff, J. L. (1998) The Visual Analog Scale in the Immediate Postoperative Period: Intrasubject Variability and Correlation with a Numeric Scale, *Anesthesia & Analgesia*, **86**(1):102.
- De Mattos-Junior, E., Ito, K. C., Conti-Patara, A., de Carvalho, H. da S., Reinoldes, A., Caldeira, J. de A., and Cortopassi, S. R. G. (2011) Bispectral monitoring in dogs subjected to ovariohysterectomy and anesthetized with halothane, isoflurane or sevoflurane, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **38**(5):475–483
- Demertzi, A., Laureys, S., and Boly, M. (2009) Coma, Persistent Vegetative States, and Diminished Consciousness, In *Encyclopedia of Consciousness*: Elsevier, 147–156.
- DeVane, C. L. (2001) Substance P: A New Era, a New Role, *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, **21**(9):1061–1069.
- Divljaković, J., Milić, M., Timić, T., and Savić, M. M. (2012) Tolerance liability of diazepam is dependent on the dose used for protracted treatment, *Pharmacological Reports*, **64**(5):1116–1125.
- Dockweiler, J. C., Coetzee, J. F., Edwards-Callaway, L. N., Bello, N. M., Glynn et al. 2013, H. D., Allen, K. A., ... and Bergamasco, L. (2013) Effect of castration method on neurohormonal and electroencephalographic stress indicators in Holstein calves of different ages, *Journal of Dairy Science*, **96**(7):4340–4354.
- Doi, M., Gajraj, R. J., Mantzaridis, H., and Kenny, G. N. C. (1997) Effects of cardiopulmonary bypass and hypothermia on electroencephalographic variables, *Anaesthesia*, **52**(11):1048–1055.

- Domino, K. B., Posner, K. L., Caplan, R. A., and Cheney, F. W. (1999) Awareness during anesthesia: a closed claims analysis, *Anesthesiology*, **90**(4):1053–1061.
- Donaldson, L. F., Harmar, A. J., McQueen, D. S., and Seckl, J. R. (1992) Increased expression of preprotachykinin, calcitonin gene-related peptide, but not vasoactive intestinal peptide messenger RNA in dorsal root ganglia during the development of adjuvant monoarthritis in the rat, *Molecular Brain Research*, **16**(1):143–149.
- Donkin, J. J., Nimmo, A. J., Cernak, I., Blumbergs, P. C., and Vink, R. (2009) Substance P is Associated with the Development of Brain Edema and Functional Deficits after Traumatic Brain Injury, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **29**(8):1388–1398.
- Draisci, G., Catarci, S., Vollono, C., Zanfini, B. A., Pazzaglia, C., Cadeddu, C., Viridis D. and Valeriani, M. (2012) Pregnancy-induced analgesia: a combined psychophysical and neurophysiological study, *European Journal of Pain*, **16**(10):1389–1397.
- Dueck, M. H., Petzke, F., Gerbershagen, H. J., Paul, M., Hesselmann, V., Girnus, R., Krug B., Sorger B., Goebel R., Lehrke R., Sturm V. and Boerner, U. (2005) Propofol attenuates responses of the auditory cortex to acoustic stimulation in a dose-dependent manner: a FMRI study, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **49**(6):784–791.
- Duffy, R. A. (2004) Potential therapeutic targets for neurokinin-1 receptor antagonists, *Expert Opinion on Emerging Drugs*, **9**(1):9–21.
- Duggan, A. W., Hendry, I. A., Morton, C. R., Hutchinson, W. D., and Zhao, Z. Q. (1988) Cutaneous stimuli releasing immunoreactive substance P in the dorsal horn of the cat, *Brain Research*, **451**(1):261–273.
- Duggan, A. W., Hope, P. J., Lang, C. W., and Williams, C. A. (1991) Sustained isometric contraction of skeletal muscle results in release of immunoreactive neurokinins in the spinal cord of the anaesthetized cat, *Neuroscience Letters*, **122**(2):191–194.
- Dyson, D., and Pettifer, G. (1997) Evaluation of the arrhythmogenicity of a low dose of acepromazine: comparison with xylazine, *Canadian Journal of Veterinary Research*, **61**(4): 241–245.

- Ebner, K., and Singewald, N. (2007) Stress-induced release of substance P in the locus coeruleus modulates cortical noradrenaline release, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **376**(1):73–82.
- Ebner, K., Rupniak, N. M., Saria, A., and Singewald, N. (2004) Substance P in the medial amygdala: Emotional stress-sensitive release and modulation of anxiety-related behavior in rats, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **101**(12):4280–4285.
- Ebneshahidi, A., and Mohseni, M. (2008) The Effect of Patient-Selected Music on Early Postoperative Pain, Anxiety, and Hemodynamic Profile in Cesarean Section Surgery, *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, **14**(7):827–831.
- Ekachatt, K., and Vajrabukka, C. (1994) Effect of music rhythm on growth performance of growing pigs, *Witthayasan Kasetsart (Sakha Witthayasat)*, **28**:640-643.
- Ekman, A., Lindholm, M.-L., Lennmarken, C., and Sandin, R. (2004) Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **48**(1):20–26.
- Engler, W. J., and Bain, M. (2017) Effect of different types of classical music played at a veterinary hospital on dog behavior and owner satisfaction, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **251**(2):195–200.
- Epstein M. E. (2014) Opioids. In Gaynor, J. S., and Muir, W. W. *Handbook of Veterinary Pain Management - E-Book*. USA: Elsevier Health Sciences.Ch.9
- Erdem, T., Saritas, Z., Korkmaz, M. and Sivaci, R. (2013) Comparison of Bispectral Index and Vital Parameters in Rabbits Receiving Propofol or Isoflurane Anesthesia, *Acta Scientiae Veterinariae*, **41**:1137.
- Errando, C. L., Sigl, J. C., Robles, M., Calabuig, E., García, J., Arocas, F., Higuera R., Del Rosario E., López D., Peiró C.M., Soriano J.L., Chaves S., Gil F., and García-Aguado, R. (2008) Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients, *British Journal of Anaesthesia*, **101**(2):178–185.



- Euler, U. S. v, and Gaddum, J. H. (1931) An unidentified depressor substance in certain tissue extracts, *The Journal of Physiology*, **72**(1):74–87.
- Evers, A., Crowder, M. (2006) Cellular and molecular mechanisms of anesthesia. In Barash, P.G., Cullen, B.F., Stoelting, R.K., Cahalan, M., Stock, M.C., (eds). *Clinical anesthesia*. New York: Lippincott Williams & Wilkins. p. 95-114.
- Ezri T, Sessler D, Weisenberg M, Muzikant G, Protianov M, Mascha E. and Evron S. (2007) Association of ethnicity with the minimum alveolar concentration of sevoflurane, *Anesthesiology*, **107**(1):9-14.
- Fassoulaki, A., Melemeni, A., Petropoulos, G., Siafaka, I., and Sarantopoulos, C. (2004) Responses to mechanical and electrical stimuli are not attenuated by late pregnancy: 205, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, **29**(5):76.
- Feng, Y., Wang, J., and Yin, S. (2007) General anesthesia changes gap-evoked auditory responses in guinea pigs, *Acta Oto-Laryngologica*, **127**(2):143–148.
- Fernandes, C., Arnot, M. I., Irvine, E. E., Bateson, A. N., Martin, I. L., and File, S. E. (1999) The effect of treatment regimen on the development of tolerance to the sedative and anxiolytic effects of diazepam, *Psychopharmacology*, **145**(3):251–259.
- Ferrarelli, F., Massimini, M., Sarasso, S., Casali, A., Riedner, B. A., Angelini, G., ... and Pearce, R. A. (2010) Breakdown in cortical effective connectivity during midazolam-induced loss of consciousness, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**(6): 2681–2686.
- Ferreira-Valente, M. A., Pais-Ribeiro, J. L., and Jensen, M. P. (2011) Validity of four pain intensity rating scales, *PAIN®*, **152**(10):2399–2404.
- Firth, A. M., and Haldane, S. L. (1999) Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **214**(5):651–659.
- Fiset, P., Paus, T., Daloz, T., Plourde, G., Meuret, P., Bonhomme, V., Hajj-Ali N., Backman S.B., and Evans, A. C. (1999) Brain Mechanisms of Propofol-Induced Loss of Consciousness in Humans: a Positron Emission Tomographic

- Study, *Journal of Neuroscience*, **19**(13):5506–5513.
- Fitzpatrick, C. L., Weir, H. L., and Monnet, E. (2010) Effects of infiltration of the incision site with bupivacaine on postoperative pain and incisional healing in dogs undergoing ovariohysterectomy, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **237**(4): 395–401.
- Foster, N. A., and Valentine, E. R. (2001) The Effect of Auditory Stimulation on Autobiographical Recall in Dementia, *Experimental Aging Research*, **27**(3):215–228.
- Fox, S. M., Mellor, D. J., Lawoko, C. R. O., Hodge, H., and Firth, E. C. (1998) Changes in plasma cortisol concentrations in bitches in response to different combinations of halothane and butorphanol, with or without ovariohysterectomy, *Research in Veterinary Science*, **65**(2):125–133.
- Frölich, M. A., Banks, C., Warren, W., Robbins, M., and Ness, T. (2016) The Association Between Progesterone, Estradiol, and Oxytocin and Heat Pain Measures in Pregnancy: An Observational Cohort Study, *Anesthesia & Analgesia*, **123**(2):396.
- Fukui, S., Ooyama, N., Tamura, J., Umar, M. A., Ishizuka, T., Itami, T., Miyoshi K., Sano T. and Yamashita, K. (2017) Interaction between maropitant and carprofen on sparing of the minimum alveolar concentration for blunting adrenergic response (MAC-BAR) of sevoflurane in dogs, *Journal of Veterinary Medical Science*, **79**(3):502–508.
- Gabrielsson, A. and Lindström, E. (2001) The influence of musical structure on emotional expression In Juslin, P. N., and Sloboda, J. A. *Music and Emotion: Theory and research*. Oxford: Oxford University Press.
- Gaddum, J. H., and Schild, H. (1935) Depressor substances in extracts of intestine, *The Journal of Physiology*, **83**(1):1–14.
- Gaese, B. H., and Ostwald, J. (2001) Anesthesia changes frequency tuning of neurons in the rat primary auditory cortex, *Journal of Neurophysiology*, **86**(2):1062–1066.
- Gallagher, E. J., Bijur, P. E., Latimer, C., and Silver, W. (2002) Reliability and validity of a visual analog scale for acute abdominal pain in the ED, *The American Journal*

- of Emergency Medicine*, **20**(4):287–290.
- Gallagher, L. M., Lagman, R., Walsh, D., Davis, M. P., and LeGrand, S. B. (2006) The clinical effects of music therapy in palliative medicine, *Supportive Care in Cancer*, **14**(8):859–866.
- Gamaro, G. D., Xavier, M. H., Denardin, J. D., Pilger, J. A., Ely, D. R., Ferreira, M. B. C., and Dalmaz, C. (1998) The Effects of Acute and Repeated Restraint Stress on the Nociceptive Response in Rats, *Physiology & Behavior*, **63**(4):693–697.
- Ganidagli, S., Cengiz, M., Yanik, M., Becerik, C., and Unal, B. (2005) The Effect of Music on Preoperative Sedation and the Bispectral Index, *Anesthesia & Analgesia*, **101**(1):103.
- Garrett, N. E., Kidd, B. L., Cruwys, S. C., and Tomlinson, D. R. (1995), Changes in preprotachykinin mRNA expression and substance P levels in dorsal root ganglia of monoarthritic rats: comparison with changes in synovial substance P levels, *Brain Research*, **675**(1):203–207.
- Gauthier, O., Holopherne-Doran, D., Gendarme, T., Chebroux, A., Thorin, C., Tainturier, D., and Bencharif, D. (2014) Assessment of Postoperative Pain in Cats After Ovariectomy by Laparoscopy, Median Celiotomy, or Flank Laparotomy, *Veterinary Surgery*, **44**(S1):23–30.
- Gaynor, J. S., and Muir, W. W. (2014). *Handbook of Veterinary Pain Management - E-Book*. Elsevier Health Sciences:USA.
- Ghoneim, M. M., Block, R. I., Haffarnan, M., and Mathews, M. J. (2009) Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature, *Anesthesia and Analgesia*, **108**(2):527–535.
- Gillespie, N. A. (1943) The Signs of Anaesthesia, *Anesthesia & Analgesia*, **22**(5):275.
- Gintzler, A. R. (1980) Endorphin-mediated increases in pain threshold during pregnancy, *Science*, **210**(4466):193–195.
- Glass, P. S., Bloom, M., Kears, L., Rosow, C., Sebel, P., and Manberg, P. (1997) Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers, *Anesthesiology*,

86(4):836–847.

- Glynn, H. D., Coetzee, J. F., Edwards-Callaway, L. N., Dockweiler, J. C., Allen, K. A., Lubbers, B., Jones M., Fraccaro E., Bergamasco L. L. and KuKanich, B. (2013) The pharmacokinetics and effects of meloxicam, gabapentin, and flunixin in postweaning dairy calves following dehorning with local anesthesia, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **36**(6):550–561.
- Go, V. L., and Yaksh, T. L. (1987) Release of substance P from the cat spinal cord, *The Journal of Physiology*, **391**(1):141–167.
- Goldmann, L. (1988) Information-Processing under General Anaesthesia: A Review, *Journal of the Royal Society of Medicine*, **81**(4):224–227.
- Gottschalk, A., and Smith, D. S. (2001) New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia, *American Family Physician*, **63**(10):1979–1984.
- Graham, L., Wells, D. L., and Hepper, P. G. (2005) The influence of olfactory stimulation on the behaviour of dogs housed in a rescue shelter, *Applied Animal Behaviour Science*, **91**(1):143–153.
- Grandemange, E., Fournel, S., and Woehrlé, F. (2013) Efficacy and safety of cimicoxib in the control of perioperative pain in dogs, *Journal of Small Animal Practice*, **54**(6):304–312.
- Gräsel, E., Wiltfang, J., and Kornhuber, J. (2003) Non-Drug Therapies for Dementia: An Overview of the Current Situation with Regard to Proof of Effectiveness, *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **15**(3):115–125.
- Graversen, M., and Sommer, T. (2013) Perioperative music may reduce pain and fatigue in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **57**(8):1010–1016.
- Greene, S. A., Benson, G. J., Tranquilli, W. J., and Grimm, K. A. (2002) Relationship of canine bispectral index to multiples of sevoflurane minimal alveolar concentration, using patch or subdermal electrodes, *Comparative Medicine*, **52**(5):424–428.
- Greene, S. A., Tranquilli, W. J., Benson, G. J., and Grimm, K. A. (2003) Effect of

- medetomidine administration on bispectral index measurements in dogs during anesthesia with isoflurane, *American Journal of Veterinary Research*, **64**(3):316–320.
- Greene, S. A., Benson, G. J., Tranquilli, W. J., and Grimm, K. A. (2004) Effect of isoflurane, atracurium, fentanyl, and noxious stimulation on bispectral index in pigs, *Comparative Medicine*, **54**(4):397–403.
- Grimm, K. A., Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C., and Benson, G. J. (2000) Duration of nonresponse to noxious stimulation after intramuscular administration of butorphanol, medetomidine, or a butorphanol-medetomidine combination during isoflurane administration in dogs, *American Journal of Veterinary Research*, **61**(1):42–47.
- Gruenewald, M., and Ilies, C. (2013) Monitoring the nociception–anti-nociception balance, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, **27**(2):235–247.
- Grunau, R. V. E., Johnston, C. C., and Craig, K. D. (1990). Neonatal facial and cry responses to invasive and non-invasive procedures, *Pain*, **42**(3):295–305.
- Grylls, E., Kinsky, M., Baggott, A., Wabnitz, C., and McLellan, A. (2018) Study of the Mozart effect in children with epileptic electroencephalograms, *Seizure*, **59**: 77–81.
- Guedel, A. E. (1927) Stages of Anesthesia and a Re-Classification of the Signs of Anesthesia, *Anesthesia & Analgesia*, **6**(4):157.
- Guignard, B., Menigaux, C., Dupont, X., Fletcher, D., and Chauvin, M. (2000a) The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation, *Anesthesia and Analgesia*, **90**(1):161–167.
- Guignard, B., Bossard, A. E., Coste, C., Sessler, D. I., Lebrault, C., Alfonsi, P., Fletcher D. and Chauvin, M. (2000b) Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement, *Anesthesiology*, **93**(2):409–417.
- Guignard, B., Coste, C., Menigaux, C., and Chauvin, M. (2001) Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring, *Acta Anaesthesiologica*

- Scandinavica*, **45**(3):308–314.
- Guignard, B. (2006) Monitoring analgesia, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, **20**(1):161–180.
- Guillot, M., Rialland, P., Nadeau, M.-È., Castillo, J. R. E. del, Gauvin, D., and Troncy, E. (2011) Pain Induced by a Minor Medical Procedure (Bone Marrow Aspiration) in Dogs: Comparison of Pain Scales in a Pilot Study, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **25**(5):1050–1056.
- Gunter, J. B., Mcauliffe, J., Gregg, T., Weidner, N., Varughese, A. M., and Sweeney, D. M. (2000) Continuous epidural butorphanol relieves pruritus associated with epidural morphine infusions in children, *Pediatric Anesthesia*, **10**(2):167–172.
- Gurney, M., Cripps, P., and Mosing, M. (2009) Subcutaneous pre-anaesthetic medication with acepromazine–buprenorphine is effective as and less painful than the intramuscular route, *Journal of Small Animal Practice*, **50**(9):474–477.
- Gvaryahu, G., Cunningham, D. L., and Van Tienhoven, A. (1989) Filial Imprinting, Environmental Enrichment, and Music Application Effects on Behavior and Performance of Meat Strain Chicks, *Poultry Science*, **68**(2):211–217.
- Haga, H. A., Tevik, A., and Moerch, H. (2001) Electroencephalographic and cardiovascular indicators of nociception during isoflurane anaesthesia in pigs, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **28**(3):126–131.
- Haga, H. A., and Dolvik, N. I. (2002) Evaluation of the bispectral index as an indicator of degree of central nervous system depression in isoflurane-anesthetized horses, *American Journal of Veterinary Research*, **63**(3):438–442.
- Haga, H. A., and Dolvik, N. I. (2005) Electroencephalographic and cardiovascular variables as nociceptive indicators in isoflurane-anaesthetized horses, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **32**(3):128–135.
- Hall L., Clarke k. and Trim C. (2001) *Veterinary Anaesthesia*. 10th edition. England. W. B. Saunders.
- Hall, R. C., and Zisook, S. (n.d.) (2001) Paradoxical reactions to benzodiazepines, *British Journal of Clinical Pharmacology*, **11**(S1):99S-104S.

- Hamill-Ruth, R. J., and Marohn, M. L. (1999) Evaluation of pain in the critically ill patient, *Critical Care Clinics*, **15**(1):35–54.
- Hans, P., Dewandre, P.-Y., Brichant, J. F., and Bonhomme, V. (2005) Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia, *British Journal of Anaesthesia*, **94**(3):336–340.
- Hansen, B. D., Hardie, E. M., and Carroll, G. S. (1997) Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: what's normal?, *Applied Animal Behaviour Science*, **51**(1):101–109.
- Hansen, B. D. (2003) Assessment of Pain in Dogs: Veterinary Clinical Studies, *ILAR Journal*, **44**(3):197–205.
- Hardie, E. M., Lascelles, B. D. X., Meuten, T., Davidson, G. S., Papich, M. G., and Hansen, B. D. (2011) Evaluation of intermittent infusion of bupivacaine into surgical wounds of dogs postoperatively, *The Veterinary Journal*, **190**(2):287–289.
- Harford-Wright, E., Thornton, E., and Vink, R. (2010) Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors exacerbate histological damage and motor deficits after experimental traumatic brain injury, *Neuroscience Letters*, **481**(1):26–29.
- Hargreaves, K. M., Jackson, D. L., and Bowles, W. R. (2003) Adrenergic Regulation of Capsaicin-sensitive Neurons in Dental Pulp, *Journal of Endodontics*, **29**(6):397–399.
- Harikumar, R., Raj, M., Paul, A., Harish, K., Kumar, S. K., Sandesh, K., and Thomas, V. (2006) Listening to music decreases need for sedative medication during colonoscopy: a randomized, controlled trial, *Indian Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Indian Society of Gastroenterology*, **25**(1):3–5.
- Hayashi, K., Ikemoto, T., Ueno, T., Arai, Y.-C. P., Shimo, K., Nishihara, M., and Ushida, T. (2018) Discordant Relationship Between Evaluation of Facial Expression and Subjective Pain Rating Due to the Low Pain Magnitude, *Basic and Clinical Neuroscience*, **9**(1):43–50.
- Hayashi, Y., Guo, T.-Z., and Maze, M. (1995) Desensitization to the Behavioral Effects

- of  $\alpha$ 2-Adrenergic Agonists in Rats, *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, **82**(4):954-962.
- Hayashida, M., Fukunaga, A., and Hanaoka, K. (2003) Detection of Acute Tolerance to the Analgesic and Nonanalgesic Effects of Remifentanil Infusion in a Rabbit Model, *Anesthesia & Analgesia*, **97**(5):1347.
- Hayes, A., Buffum, M., Lanier, E., Rodahl, E., and Sasso, C. (2003) A music intervention to reduce anxiety prior to gastrointestinal procedures, *Gastroenterology Nursing: The Official Journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates*, **26**(4):145–149.
- Heffner, H. E. (1983) Hearing in large and small dogs: Absolute thresholds and size of the tympanic membrane, *Behavioral Neuroscience*, **97**(2):310–318.
- Hegde, S., Bharath, R. D., Rao, M. B., Shiva, K., Arimappamagan, A., Sinha, S., Rajeswaran J. and Satishchandra, P. (2016) Preservation of cognitive and musical abilities of a musician following surgery for chronic drug-resistant temporal lobe epilepsy: a case report, *Neurocase*, **22**(6):512–517.
- Heinke, W., Kenntner, R., Gunter, T. C., Sammler, D., Olthoff, D., and Koelsch, S. (2004) Sequential effects of increasing propofol sedation on frontal and temporal cortices as indexed by auditory event-related potentials, *Anesthesiology*, **100**(3):617–625.
- Henao-Guerrero, P. N., McMurphy, R., Kukanich, B., and Hodgson, D. S. (2009) Effect of morphine on the bispectral index during isoflurane anesthesia in dogs, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **36**(2):133–143.
- Herbert, G. L., Bowlt, K. L., Ford-Fennah, V., Covey-Crump, G. L., and Murrell, J. C. (2013) Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in dogs undergoing ovariohysterectomy: a comparison of premedication with acepromazine or dexmedetomidine, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **40**(2):124–133.
- Herr, K. A., and Mobily, P. R. (1993) Comparison of selected pain assessment tools for use with the elderly, *Applied Nursing Research: ANR*, **6**(1):39–46.
- Herr, K., Coyne, P. J., Key, T., Manworren, R., McCaffery, M., Merkel, S., Pelosi-Kelly J., and Wild, L. (2006) Pain Assessment in the Nonverbal Patient: Position



- Statement with Clinical Practice Recommendations, *Pain Management Nursing*, **7**(2):44–52.
- Herskin, M. S., Munksgaard, L., and Ladewig, J. (2004) Effects of acute stressors on nociception, adrenocortical responses and behavior of dairy cows, *Physiology & Behavior*, **83**(3):411–420.
- Hjelm-Björkman, A., Kapatkin, A., and Rita, H. (2011) Reliability and validity of a visual analogue scale used by owners to measure chronic pain attributable to osteoarthritis in their dogs, *American Journal of Veterinary Research*, **72**:601–607.
- Hill, R. (2000) NK1 (substance P) receptor antagonists – why are they not analgesic in humans?, *Trends in Pharmacological Sciences*, **21**(7):244–246.
- Hill, R. G., and Oliver, K. R. (2007) Neuropeptide and Kinin Antagonists In C. Stein (Ed.), *Analgesia*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 181–216.
- Hinds, S. B., Raimond, S., and Purcell, B. K. (2007) The effect of harp music on heart rate, mean blood pressure, respiratory rate, and body temperature in the African green monkey, *Journal of Medical Primatology*, **36**(2):95–100.
- Hirota, N., Kuraishi, Y., Hino, Y., Sato, Y., Satoh, M., and Takagi, H. (1985) ‘Met-enkephalin and morphine but not dynorphin inhibit noxious stimuli-induced release of substance P from rabbit dorsal horn in situ, *Neuropharmacology*, **24**(6):567–570.
- Hirota, K., Kubota, T., Ishihara, H., and Matsuki, A. (1999) The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia *European Journal of Anaesthesiology*, **16**(11):779–783.
- Holton, L. L., Scott, E. M., Nolan, A. M., Reid, J., and Welsh, E. (1998) Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale, *Journal of Small Animal Practice*, **39**(10):469–474.
- Holton, L., Reid, J., Scott, E. M., Pawson, P., and Nolan, A. (2001) Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs, *The Veterinary Record*,

148(17):525–531.

- Honan, V. J. (1994) Paradoxical reaction to midazolam and control with flumazenil, *Gastrointestinal Endoscopy*, **40**(1):86–88.
- Hong, S. K., Han, J. S., Min, S. S., Hwang, J. M., Kim, Y. I., Na, H. S., and Han, H. C. (2002) Local neurokinin-1 receptor in the knee joint contributes to the induction, but not maintenance, of arthritic pain in the rat, *Neuroscience Letters*, **322**(1):21–24.
- Honoré, P., Menning, P. M., Rogers, S. D., Nichols, M. L., Basbaum, A. I., Besson, J.-M., and Mantyh, P. W. (1999) Spinal Substance P Receptor Expression and Internalization in Acute, Short-Term, and Long-Term Inflammatory Pain States, *Journal of Neuroscience*, **19**(17):7670–7678.
- Houghton, K. J., Rech, R. H., Sawyer, D. C., Durham, R. A., Adams, T., Langham, M. A., and Striler, E. L. (1991) Dose-Response of Intravenous Butorphanol to Increase Visceral Nociceptive Threshold in Dogs, *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **197**(3):290–296.
- Howard, R. S., Finneran, J. J., and Ridgway, S. H. (2006) Bispectral index monitoring of unihemispheric effects in dolphins, *Anesthesia and Analgesia*, **103**(3):626–632.
- Huang, L.-Y., Bai, L., Zhao, Y., and Xiao, Z.-J. (2013) Comparison of tonal response properties of primary auditory cortex neurons of adult rats under urethane and ketamine anesthesia, *Journal of Southern Medical University*, **33**:785–793.
- Hughes, J. R., and Fino, J. J. (2004) The Mozart Effect In F. C. Rose, *Neurology of the Arts*. UK: Imperial college press. pp. 237–273.
- Hughes, J. R., Fino, J. J., and Melyn, M. A. (1999) Is there a chronic change of the “Mozart effect” on epileptiform activity? A case study, *Clinical EEG (Electroencephalography)*, **30**(2):44–45.
- Hunt, J. R., Grint, N. J., Taylor, P. M., and Murrell, J. C. (2013) Sedative and analgesic effects of buprenorphine, combined with either acepromazine or dexmedetomidine, for premedication prior to elective surgery in cats and dogs, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **40**(3):297–307.

- Iselin-Chaves, I. A., Flaishon, R., Sebel, P. S., Howell, S., Gan, T. J., Sigl, J., Ginsberg B. and Glass, P. S. (1998) The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index, *Anesthesia and Analgesia*, **87**(4):949–955.
- Jaber, S. M., Sullivan, S., Hankenson, F. C., Kilbaugh, T. J., and Margulies, S. S. (2015) Comparison of Heart Rate and Blood Pressure with Toe Pinch and Bispectral Index for Monitoring the Depth of Anesthesia in Piglets, *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS*, **54**(5):536–544.
- Jadavji-Mithani, R., Venkatraghavan, L., and Bernstein, M. (2015) Music is Beneficial for Awake Craniotomy Patients: A Qualitative Study, *Canadian Journal of Neurological Sciences*, **42**(1):7–16.
- Jameson, L. C., and Sloan, T. B. (2006) Using EEG to monitor anesthesia drug effects during surgery, *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, **20**(6):445–472.
- Jausovec, N., and Habe, K. (2003) The “Mozart effect”: an electroencephalographic analysis employing the methods of induced event-related desynchronization/synchronization and event-related coherence, *Brain Topography*, **16**(2):73–84.
- Jayaraman, D. L., Sharma, D. S., Sethi, D. N., and Sood, D. J. (2006) Does intraoperative music therapy or positive therapeutic suggestions during general anaesthesia affect the postoperative outcome? -A double blind randomised controlled trial, *Indian J. Anaesth.*, **50** (4) :258 – 261.
- Jia, N., Zhao, C., Wang, L., Li, Y., Cui, J., Cao, S., Li R., Wang C., Wu Y., and Wen, A. (2015) The effects of a propofol/alfentanil admixture on total intravenous anaesthesia in dogs undergoing splenectomy, *Veterinárni Medicína*, **60**(4):194–201.
- Johansen, J. W., and Sebel, P. S. (2000) Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring, *Anesthesiology*, **93**(5):1336–1344.
- Johansen, J. W. (2006) Update on bispectral index monitoring. Best Practice & Research, *Clinical Anaesthesiology*, **20**(1):81–99.

- Jones, J. G., and Konieczko, K. (1986) Hearing and memory in anaesthetised patients, *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, **292**(6531):1291–1293.
- Jones, R., Hux, K., Morton-Anderson, K. A., and Knepper, L. (1994) Auditory stimulation effect on a comatose survivor of traumatic brain injury, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, **75**(2):164–171.
- Kabashima, H., Nagata, K., Maeda, K., and Iijima, T. (2002) Involvement of substance P, mast cells, TNF- $\alpha$  and ICAM-1 in the infiltration of inflammatory cells in human periapical granulomas, *Journal of Oral Pathology & Medicine*, **31**(3):175–180.
- Kahloul, M., Mhamdi, S., Nakhli, M. S., Sfeyhi, A. N., Azzaza, M., Chaouch, A., and Naija, W. (2017) Effects of music therapy under general anesthesia in patients undergoing abdominal surgery, *Libyan Journal of Medicine*, **12**(1).
- Kalyani, N., et al. (2015) Impact of intraoperative music therapy on the anesthetic requirement and stress response in laparoscopic surgeries under general anesthesia, *Ain-Shams Journal of Anaesthesiology*, **8**(4):580.
- Kane, E. O. (1914) Phonograph in Operating-Room *Journal of the American Medical Association*, **LXII** (23):1829–1829.
- Kang, J. G., Lee, J. J., Kim, D. M., Kim, J. A., Kim, C. S., Hahm, T. S., and Lee, B. D. (2008) Blocking noise but not music lowers bispectral index scores during sedation in noisy operating rooms, *Journal of Clinical Anesthesia*, **20**(1):12–16.
- Karahan, S., Kincaid, S. A., Baird, A. N., and Kammermann, J. R. (2002) Distribution of  $\beta$ -Endorphin and Substance P in the Shoulder Joint of the Dog Before and After a Low Impact Exercise Programme, *Anatomia, Histologia, Embryologia*, **31**(2):72–77.
- Kelly, A.-M. (1998) Does the Clinically Significant Difference in Visual Analog Scale Pain Scores Vary with Gender, Age, or Cause of Pain?, *Academic Emergency Medicine*, **5**(11):1086–1090.
- Kemp, J., Despres, O., and Dufour, A. (2012) Unreliability of the visual analog scale in experimental pain assessment: a sensitivity and evoked potentials study, *Pain Physician*, **15**(5):E693-699.

- Kerssens, C., Hamann, S., Peltier, S., Hu, X. P., Byas-Smith, M. G., and Sebel, P. S. (2005) Attenuated brain response to auditory word stimulation with sevoflurane: a functional magnetic resonance imaging study in humans, *Anesthesiology*, **103**(1):11–19.
- Khajuria A.K., Bhadwal, M.S. and Gupta A.K. (2017) Anti-nociceptive Efficacy of Carprofen and Meloxicam in Ovario-hysterectomized Dogs, *Journal of Animal Research*, **7**(5):973-977.
- Kim, S., Edwall, L., Trowbridge, H., and Chien, S. (1984) Effects of Local Anesthetics on Pulpal Blood Flow in Dogs, *Journal of Dental Research*, **63**(5):650–652.
- Kim, D. W., Kil, H. Y., and White, P. F. (2001) The effect of noise on the bispectral index during propofol sedation, *Anesthesia and Analgesia*, **93**(5):1170–1173.
- Kim, H., Lee, M.-H., Chang, H.-K., Lee, T.-H., Lee, H.-H., Shin, M.-C., and Kim, C.-J. (2006) Influence of prenatal noise and music on the spatial memory and neurogenesis in the hippocampus of developing rats, *Brain and Development*, **28**(2):109–114.
- Kimura, S., Okada, M., Sugita, Y., Kanazawa, I., and Munekata, E. (1983) Novel Neuropeptides, Neurokinin  $\alpha$  and  $\beta$ , Isolated from Porcine Spinal Cord, *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, **59**(4):101–104.
- Kirker-Head, C. A., Chandna, V. K., Agarwal, R. K., Morris, E. A., Tidwell, A., O’Callaghan, M. W., Rand W. and Kumar, M. S. A. (2000) Concentrations of substance P and prostaglandin E2 in synovial fluid of normal and abnormal joints of horses, *American Journal of Veterinary Research*, **61**(6):714–718.
- Kisley, M. A., and Gerstein, G. L. (1999) Trial-to-trial variability and state-dependent modulation of auditory-evoked responses in cortex *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, **19**(23):10451–10460.
- Kissin, I. (2000a) Depth of Anesthesia and Bispectral Index Monitoring, *Anesthesia & Analgesia*, **90**(5):1114.
- Kissin, I. (2000b) Preemptive Analgesia, *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, **93**(4):1138–1143.

- Kissin, I., Brown, P. T., Robinson, C. A., and Bradley, J. E. (1991) Acute tolerance to the hypnotic effect of morphine in rats, *Anesthesia and Analgesia*, **73**(5):619–621.
- Ko, J. (2007) *Small Animal Anesthesia and Pain Management: A Color Handbook*. CRC Press.
- Koch, M. E., Kain, Z. N., Ayoub, C., and Rosenbaum, S. H. (1998) The Sedative and Analgesic Sparing Effect of Music, *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, **89**(2):300–306.
- Koelsch, S., Heinke, W., Sammler, D., and Olthoff, D. (2006) Auditory processing during deep propofol sedation and recovery from unconsciousness, *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, **117**(8):1746–1759.
- Koelsch, S., Fuermetz, J., Sack, U., Bauer, K., Hohenadel, M., Wiegel, M., ... and Heinke, W. (2011) Effects of Music Listening on Cortisol Levels and Propofol Consumption during Spinal Anesthesia, *Frontiers in Psychology*, **2**.
- Kogan, L. R., Schoenfeld-Tacher, R., and Simon, A. A. (2012) Behavioral effects of auditory stimulation on kennel dogs, *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, **7**(5):268–275.
- Kojima, K., Nishimura, R., Mutoh, T., Hong, S.-H., Mochizuki, M. and Sasaki, N. (2002) Effects of medetomidine-midazolam, acepromazine-butorphanol, and midazolam-butorphanol on induction dose of thiopental and propofol and on cardiopulmonary changes in dogs, *American Journal of Veterinary Research*, **63**(12):1671–1679.
- Kojima, K., Nishimura, R., Mutoh, T., Takao, K., Matsunaga, S., Mochizuki, M., and Sasaki, N. (1999) Comparison of Cardiopulmonary Effects of Medetomidine–Midazolam, Acepromazine–Butorphanol and Midazolam–Butorphanol in Dogs, *Journal of Veterinary Medicine Series A*, **46**(6):353–359.
- Kojima, K., Nishimura, R., Mutoh, T., Takao, K., Matsunaga, S., Mochizuki, M., and Sasaki, N. (1999) Comparison of Sedative Effects of Medetomidine-Midazolam, Acepromazine-Butorphanol and Midazolam-Butorphanol in Dogs, *Journal of Veterinary Medicine Series A*, **46**(3):141–148.

- Kolakowska, T., Wiles, D. H., Gelder, M. G., and McNeilly, A. S. (1976) Clinical significance of plasma chlorpromazine levels, *Psychopharmacology*, **49**(1):101–107.
- Kondo, I., Marvizon, J. C. G., Song, B., Salgado, F., Codeluppi, S., Hua, X.-Y., and Yaksh, T. L. (2005) Inhibition by Spinal  $\mu$ - and  $\delta$ -Opioid Agonists of Afferent-Evoked Substance P Release, *Journal of Neuroscience*, **25**(14):3651–3660.
- Kuester, G., Rios, L., Ortiz, A., and Miranda, M. (2010) Effect of music on the recovery of a patient with refractory nonconvulsive status epilepticus, *Epilepsy & Behavior*, **18**(4):491–493.
- Kuraishi, Y., Hirota, N., Sugimoto, M., Satoh, M., and Takagi, H. (1983) Effects of morphine on noxious stimuli-induced release of substance P from rabbit dorsal horn in vivo, *Life Sciences*, **33** (1), 693–696.
- Kuraishi, Y., Hirota, N., Sato, Y., Hino, Y., Satoh, M., and Takagi, H. (1985) Evidence that substance P and somatostatin transmit separate information related to pain in the spinal dorsal horn, *Brain Research*, **325**(1):294–298.
- Lader, M. H., and Norris, H. (1968) Effect of Nitrous Oxide on the Auditory Evoked Response in Man, *Nature*, **218**(5146):1081–1082.
- Lahiri, N., and Duncan, J. S. (2007) The Mozart effect: Encore, *Epilepsy & Behavior*, **11**(1):152–153.
- Lamont, L. A., Greene, S. A., Grimm, K. A., and Tranquilli, W. J. (2004) Relationship of bispectral index to minimum alveolar concentration multiples of sevoflurane in cats, *American Journal of Veterinary Research*, **65**(1):93–98.
- Lamont, L. A., Greene, S. A., Grimm, K. A., and Tranquilli, W. J. (2005) Relationship of feline bispectral index to multiples of isoflurane minimum alveolar concentration, *Comparative Medicine*, **55**(3):269–274.
- Lang, C. W., and Hope, P. J. (1994) Evidence for localized release of substance P within rat spinal cord evoked by physiological and electrical stimuli, *Neuropeptides*, **26**(6):413–419.

- Lapin, G. A. F., Hochman, B., Maximino, J. R., Chadi, G., and Ferreira, L. M. (2016) Effects of Lidocaine, Bupivacaine, and Ropivacaine on Calcitonin Gene-Related Peptide and Substance P Levels in the Incised Rat Skin, *Advances in Skin & Wound Care*, **29**(4):169.
- Lascelles, B. D. X., and Robertson, S. A. (2004) Antinociceptive Effects of Hydromorphone, Butorphanol, or the Combination in Cats, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **18**(2):190–195.
- Laureys, S., Owen, A. M., and Schiff, N. D. (2004) Brain function in coma, vegetative state, and related disorders *The Lancet. Neurology*, **3**(9) :537–546.
- Leardi, S., Pietroletti, R., Angeloni, G., Necozone, S., Ranalletta, G., and Gusto, B. D. (2007) Randomized clinical trial examining the effect of music therapy in stress response to day surgery, *BJS*, **94**(8):943–947.
- Lee, D. W. H., Chan, K.-W., Poon, C.-M., Ko, C.-W., Chan, K.-H., Sin, K.-S., ... and Chan, A. C. W. (2002) Relaxation music decreases the dose of patient-controlled sedation during colonoscopy: A prospective randomized controlled trial, *Gastrointestinal Endoscopy*, **55**(1):33–36.
- Lemmer, B. (2008) Effects of music composed by Mozart and Ligeti on blood pressure and heart rate circadian rhythms in normotensive and hypertensive rats, *Chronobiology International*, **25**(6):971–986.
- Lepage, C., Drolet, P., Girard, M., Grenier, Y., and DeGagné, R. (2001). Music Decreases Sedative Requirements During Spinal Anesthesia, *Anesthesia & Analgesia*, **93**(4):912.
- Leslie, K., Bjorksten, A. R., Ugoni, A., and Mitchell, P. (2002) Mild Core Hypothermia and Anesthetic Requirement for Loss of Responsiveness During Propofol Anesthesia for Craniotomy, *Anesthesia & Analgesia*, **94**(5):1298.
- Leslie, K., Myles, P. S., Forbes, A., Chan, M. T. V., Swallow, S. K., and Short, T. G. (2005) Dreaming during anaesthesia in patients at high risk of awareness, *Anaesthesia*, **60**(3):239–244.
- Leslie, K., Sleigh, J., Paech, M. J., Voss, L., Lim, C. W., and Sleigh, C. (2009) Dreaming



- and Electroencephalographic Changes during Anesthesia Maintained with Propofol or Desflurane, *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, **111**(3):547–555.
- Levine, J. D., and Gordon, N. C. (1988) Synergism between the analgesic actions of morphine and pentazocine, *Pain*, **33**(3):369–372.
- Li, Y. M., Wingrove, D. E., Too, P. H., Marnerakis, M., Stimson, E. R., Strichartz, G. R., and Maggio, J. E. (1995) Local Anesthetics Inhibit Substance P Binding and Evoked Increases in Intracellular Calcium  $\text{sup } 2+$ , *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, **82**(1):166–173.
- Lin, L. C., Lee, W. T., Wang, C. H., Chen, H. L., Wu, H. C., Tsai, C. L., et al., (2011a) Mozart K.448 acts as a potential add-on therapy in children with refractory epilepsy, *Epilepsy & Behavior*, **20**(3):490–493.
- Lin, L. C., Lee, W. T., Wu, H. C., Tsai, C. L., Wei, R. C., Mok, H. K., and Yang, R. C. (2011b) The long-term effect of listening to Mozart K.448 decreases epileptiform discharges in children with epilepsy, *Epilepsy & Behavior: E&B*, **21**(4):420–424.
- Linden, D. R., Chell, M. J., El-Fakahany, E. E., and Seybold, V. S. (2000) Neurokinin3 Receptors Couple to the Activation of Neuronal Nitric-Oxide Synthase in Stably Transfected Chinese Hamster Ovary Cells, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **293**(2): 559–568.
- Lipowitz, A.J., Caywood, D.D., Newton, C.D., and Schwartz, A. (1996) *Complications in Small Animal Surgery. Diagnosis, Management, Prevention*, Williams & Wilkins, Baltimore, p 497.
- Liu, W. H. D., Thorp, T. a. S., Graham, S. G., and Aitkenhead, A. R. (1991) Incidence of awareness with recall during general anaesthesia, *Anaesthesia*, **46**(6):435–437.
- Liu, S. S. (2004) Effects of Bispectral Index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis, *Anesthesiology*, **101**(2):311–315.
- Liu, X., Lauer, K. K., Ward, B. D., Rao, S. M., Li, S.-J., and Hudetz, A. G. (2012) Propofol disrupts functional interactions between sensory and high-order processing of

- auditory verbal memory, *Human Brain Mapping*, **33**(10):2487–2498.
- Lopes, P. C. F., Nunes, N., Paula, D. P., Nishimori, C. T. D., Guerrero, P. N. H., and Conceição, E. D. V. (2008) Bispectral index in dogs at three intravenous infusion rates of propofol, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **35**(3):228–231.
- Lopes, P. C. F., Nunes, N., Dias, L. G. G. G., Pereira Neto, G. B., Almeida, R. M., Souza, A. L. G., and Belmonte, E. A. (2011) Bispectral index in dogs with high intracranial pressure, anesthetized with propofol and submitted to two levels of FiO<sub>2</sub>, *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, **63**(6):1359–1367.
- Madler, C., Keller, I., Schwender, D., and Pöppel, E. (1991) Sensory information processing during general anaesthesia: Effect of isoflurane on auditory evoked neuronal oscillations, *British Journal of Anaesthesia*, **66**, 81–87.
- Magee, W. L. (2005) Music therapy with patients in low awareness states: Approaches to assessment and treatment in multidisciplinary care, *Neuropsychological Rehabilitation*, **15**(3–4):522–536.
- Mahler, S. P., and Reece, J. L. (2007) Electrical nerve stimulation to facilitate placement of an indwelling catheter for repeated brachial plexus block in a traumatized dog, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **34**(5):365–370.
- Maier, S.F., Watkins, L.R. (1998) Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition, *Psychol Rev*, **105**(1):83–107.
- Malcangio, M., Fernandes, K., and Tomlinson, D. R. (1998) NMDA receptor activation modulates evoked release of substance P from rat spinal cord, *British Journal of Pharmacology*, **125**(8):1625–1626.
- Mantyh, P. W. (1991) Substance P and the Inflammatory and Immune Response, *Annals of the New York Academy of Sciences*, **632**(1):263–271.
- Mantyh, P. W., Rogers, S. D., Honore, P., Allen, B. J., Ghilardi, J. R., Li, J., and Simone, D. A. (1995) Inhibition of Hyperalgesia by Ablation of Lamina I Spinal Neurons Expressing the Substance P Receptor, *Science*, **278**(5336):275–279.
- Martín-Cancho, M. F., Lima, J. R., Luis, L., Crisóstomo, V., Carrasco-Jiménez, M. S.,

- and Usón-Gargallo, J. (2006a) Relationship of bispectral index values, haemodynamic changes and recovery times during sevoflurane or propofol anaesthesia in rabbits, *Laboratory Animals*, **40**(1):28–42.
- Martín-Cancho, M. F., Lima, J. R., Luis, L., Crisóstomo, V., López, M. A., Ezquerro, L. J., and Usón-Gargallo, J. (2006b) Bispectral index, spectral edge frequency 95% and median frequency recorded at varying desflurane concentrations in pigs, *Research in Veterinary Science*, **81**(3):373–381
- Martin-Jurado, O., Vogt, R., Kutter, A. P. N., Bettschart-Wolfensberger, R., and Hatt, J.-M. (2008) Effect of inhalation of isoflurane at end-tidal concentrations greater than, equal to, and less than the minimum anesthetic concentration on bispectral index in chickens, *American Journal of Veterinary Research*, **69**(10):1254–1261.
- March, P. A., and Muir III, W. W. (2003) Use of the bispectral index as a monitor of anesthetic depth in cats anesthetized with isoflurane, *American Journal of Veterinary Research*, **64**(12): 1534–1541.
- March, P. A., and Muir, W. W. (2005) Bispectral analysis of the electroencephalogram: a review of its development and use in anesthesia, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **32**(5): 241–255
- Marzban, M., Shahbazi, A., Tondar, M., Soleimani, M., Bakhshayesh, M., Moshkforoush, A., Sadati, M., Zendehtood, S. A., and Joghataei, M. T. (2011) Effect of Mozart Music on Hippocampal Content of BDNF in Postnatal Rats, *Basic and Clinical Neuroscience*, **2**(3):21–26.
- Mathews, K.A. (2000) Pain assessment and general approach to management, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **30**:729–755.
- Mathews, K., Kronen, P. W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P. V., Yamashita, K. (2014) Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain, *Journal of Small Animal Practice*, **55**(6):E10–E68
- Matičić, D., Stejskal, M., Pećin, M., Kreszinger, M., Pirkić, B., Vnuk, D., and Rumenjak, V. (2010) Correlation of pain assessment parameters in dogs with cranial cruciate surgery, *Veterinarski Arhiv*, **80**(5):597–609.

- Matsumura, M., Yamanoi, A., Yamamoto, S., and Saito, S. (1982) In vivo and in vitro Effects of Substance P on the Release of  $\beta$ -Endorphin-Like Immunoreactivity, *Neuroendocrinology*, **35**(3):163–168.
- Mazzaferro, E., and Wagner, A. E. (2001) Hypotension During Anesthesia in Dogs and Cats: Recognition, Causes, and Treatment, *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, **23**(8):728
- McCaffrey, R., and Freeman, E. (2003) Effect of music on chronic osteoarthritis pain in older people, *Journal of Advanced Nursing*, **44**(5):517–524.
- McCarthy, D. O., Ouimet, M. E., and Daun, J. M. (1992) The effects of noise stress on leukocyte function in rats, *Research in Nursing & Health*, **15**(2):131–137.
- McDermott, J., and Hauser, M. D. (2007) Nonhuman primates prefer slow tempos but dislike music overall, *Cognition*, **104**(3):654–668.
- McKinney, C. H., Antoni, M. H., Kumar, M., Tims, F. C., and McCabe, P. M. (1997) Effects of guided imagery and music (GIM) therapy on mood and cortisol in healthy adults, *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, **16**(4):390–400.
- McKinney, C. H., Tims, F. C., Kumar, A. M., and Kumar, M. (1997) The Effect of Selected Classical Music and Spontaneous Imagery on Plasma  $\beta$ -Endorphin, *Journal of Behavioral Medicine*, **20**(1):85–99.
- McKune, C. M., Pascoe, P. J., Lascelles, B. D. X., and Kass, P. H. (2014) The challenge of evaluating pain and a pre-incisional local anesthetic block, *PeerJ*, 2:e341.
- McMillan, F. D. (2016) The psychobiology of social pain: Evidence for a neurocognitive overlap with physical pain and welfare implications for social animals with special attention to the domestic dog (*Canis familiaris*), *Physiology & Behavior*, **167**:154–171.
- Meintjes, R. A. (2012) An overview of the physiology of pain for the veterinarian, *The Veterinary Journal*, **193**(2):344–348.
- Meléndez, D. M., Marti, S., Pajor, E. A., Moya, D., Gellatly, D., Janzen, E. D., and Schwartzkopf-Genswein, K. S. (2018) Effect of a single dose of meloxicam prior

- to band or knife castration in 1-wk-old beef calves: I. Acute pain, *Journal of Animal Science*, **96**(4):1268–1280.
- Menegazzi, J. J., Yealy, D. M., and Harris, J. S. (1991) Methods of data analysis in the emergency medicine literature, *The American Journal of Emergency Medicine*, **9**(3):225–227.
- Merskey, H., Bogduk, N., and International Association for the Study of Pain (Eds.). (2002/1994). *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. Seattle: IASP Press.
- Melzack, R., and Torgerson, W. S. (1971) On the language of pain, *Anesthesiology*, **34**(1):50–59.
- Michaels, L. A., Ohene-Frempong, K., Zhao, H., and Douglas, S. D. (1998) Serum Levels of Substance P Are Elevated in Patients With Sickle Cell Disease and Increase Further During Vaso-Occlusive Crisis, *Blood*, **92**(9):3148–3151.
- Migneault, B., Girard, F., Albert, C., Chouinard, P., Boudreault, D., Provencher, D., and Girard, D. C. (2004) The Effect of Music on the Neurohormonal Stress Response to Surgery Under General Anesthesia, *Anesthesia & Analgesia*, **98**(2): 527.
- Milhorat, T. H., Mu, H. T. M., LaMotte, C. C., and Milhorat, A. T. (1996) Distribution of substance P in the spinal cord of patients with syringomyelia, *Journal of Neurosurgery*, **84**(6):992–998.
- Miluk-Kolasa, B., Obminski, Z., Stupnicki, R., and Golec, L. (1994) Effects of music treatment on salivary cortisol in patients exposed to pre-surgical stress, *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **102**(2):118–120.
- Minto, B. W., Rodrigues, L. C., Steagall, P. V., Monteiro, E. R., and Brandão, C. V. (2013) Assessment of postoperative pain after unilateral mastectomy using two different surgical techniques in dogs, *Acta Veterinaria Scandinavica*, **55**(1): 60.
- Mira, F., Costa, A., Mendes, E., Azevedo, P., and Carreira, L. M. (2015a) Influence of music and its genres on respiratory rate and pupil diameter variations in cats under general anaesthesia: contribution to promoting patient safety, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **18**(2):150–159.

- Mira, F., Costa, A., Mendes, E., Azevedo, P., and Carreira, L. M. (2015b) A pilot study exploring the effects of musical genres on the depth of general anaesthesia assessed by haemodynamic responses, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **18**(8):673–678.
- Miranda, M., Kuester, G., Ríos, L., Basaez, E., and Hazard, S. (2010) Refractory nonconvulsive status epilepticus responsive to music as an add-on therapy: A second case, *Epilepsy & Behavior*, **19**(3), 539–540.
- Mondanaro, J. F., Homel, P., Lonner, B., Shepp, J., Lichtensztein, M., and Loewy, J. V. (2017) Music Therapy Increases Comfort and Reduces Pain in Patients Recovering From Spine Surgery, *American Journal of Orthopedics (Belle Mead, N.J.)*, **46**(1):E13–E22.
- Monteiro, E. R., Junior, A. R., Assis, H. M. Q., Campagnol, D., and Quitzan, J. G. (2009) Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **36**(1):25–33
- Morgaz, J., Domínguez, J., Navarrete, R., Fernández-Sarmiento, J., Muñoz-Rascón, P., and Gómez-Villamandos, R. (2013) Cardiovascular, Antinociceptive and Sedative Effects of Medetomidine Infusion in Sevoflurane Anesthesia in Puppies, *Pak Vet J*, **4**.
- Morimoto, Y., Hirata, T., and Sakabe, T. (2005a) Clinical monitoring for depth of anesthesia: Bispectral index (BIS), *International Congress Series*, **1283**:235–238.
- Morimoto, Y., Monden, Y., Ohtake, K., Sakabe, T., and Hagihira, S. (2005b) The detection of cerebral hypoperfusion with bispectral index monitoring during general anesthesia, *Anesthesia and Analgesia*, **100**(1):158–161.
- Morton, A. J., Hickey, M. A., and Dean, L. C. (2001) Methamphetamine toxicity in mice is potentiated by exposure to loud music, *NeuroReport*, **12**(15):3277.
- Morton, C. M., Reid, J., Scott, E. M., Holton, L. L., and Nolan, A. M. (2005) Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs, *American Journal of Veterinary Research*, **66**(12):2154–2166.

- Mottahedian Tabrizi, E., Sahraei, H., Movahhedi Rad, S., Hajizadeh, E., and Lak, M. (2012) The effect of music on the level of cortisol, blood glucose and physiological variables in patients undergoing spinal anesthesia, *EXCLI Journal*, **11**:556–565.
- Muir III, W. W., and Woolf, C. J. (2001) Mechanisms of pain and their therapeutic implications, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **219**(10):1346–1356.
- Muir W.W. (2007/1973) Considerations for general anaesthesia, In Tranquilli, W.J., Thurmon, J.C., Grimm K.A. and Lumb, W. V. (Eds.) *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Ames, Iowa: Blackwell Pub, ch 1.
- Muir W.W. (2014) Pain and stress In Gaynor, J. S. and Muir, W. W. *Handbook of Veterinary Pain Management - E-Book*. Elsevier Health Sciences.Ch.3
- Murrell, J. C., Psatha, E. P., Scott, E. M., Reid, J.,and Hellebrekers, L. J. (2008) Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands, *Veterinary Record*, **162**(13):403–408.
- Myles, P., Leslie, K., McNeil, J., Forbes, A., and Chan, M. (2004) Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial, *The Lancet*, **363**(9423):1757–1763.
- Nelson, K. E.,and Eisenach, J. C. (2005) Intravenous butorphanol, meperidine, and their combination relieve pain and distress in women in labor, *Anesthesiology*, **102**(5):1008–1013.
- Neumann, S., Doubell, T. P., Leslie, T., and Woolf, C. J. (1996) Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons, *Nature*, **384**(6607):360–364.
- Nilsson, U. (2009) The effect of music intervention in stress response to cardiac surgery in a randomized clinical trial, *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, **38**(3):201–207.
- Nilsson, U., Rawal, N., Uneståhl, L. E., Zetterberg, C., and Unosson, M. (2001) Improved recovery after music and therapeutic suggestions during general anaesthesia: a

- double-blind randomised controlled trial, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **45**(7): 812–817.
- Nilsson, U., Rawal, N., and Unosson, M. (2003) A comparison of intra-operative or postoperative exposure to music – a controlled trial of the effects on postoperative pain, *Anaesthesia*, **58**(7):699–703.
- Nilsson, U., Unosson, M., and Rawal, N. (2005) Stress reduction and analgesia in patients exposed to calming music postoperatively: a randomized controlled trial, *European Journal of Anaesthesiology*, **22**(2):96–102.
- Noda, T., and Takahashi, H. (2015) Anesthetic effects of isoflurane on the tonotopic map and neuronal population activity in the rat auditory cortex, *The European Journal of Neuroscience*, **42**(6):2298–2311.
- Noreika, V., Jylhänkangas, L., Móró, L., Valli, K., Kaskinoro, K., Aantaa, R., and Revonsuo, A. (2011) Consciousness lost and found: subjective experiences in an unresponsive state, *Brain and Cognition*, **77**(3):327–334.
- Normandin, A., Luccarini, P., Molat, J.-L., Gendron, L., and Dallel, R. (2013) Spinal  $\mu$  and  $\delta$  Opioids Inhibit Both Thermal and Mechanical Pain in Rats, *Journal of Neuroscience*, **33**(28):11703–11714.
- Nour, E., Othman, M., Karrouf, G., and E.I. Zaghloul, A. (2013) Glasgow Composite Measure Pain Scale score and comparison between several adjuvants in association with bupivacaine, *Life Science Journal*, **10**:1727–1731.
- Núñez, M. J., Mañá, P., Liñares, D., Riveiro, M. P., Balboa, J., Suárez-Quintanilla, J., and Freire-Garabal, M. (2002) Music, immunity and cancer, *Life Sciences*, **71**(9):1047–1057.
- Oddby-Muhrbeck, E., and Jakobsson, J. (1993) Recall of music: a comparison between anaesthesia with propofol and isoflurane, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **37**(1):33–37.
- Oelkers-Ax, R., Leins, A., Parzer, P., Hillecke, T., Bolay, H. V., Fischer, J., and Resch, F. (2008) Butterbur root extract and music therapy in the prevention of childhood migraine: An explorative study, *European Journal of Pain*, **12**(3):301–313.



- Ojala, K., Väärasmäki, M., Mäkikallio, K., Valkama, M., and Tekay, A. (2006) A comparison of intrapartum automated fetal electrocardiography and conventional cardiotocography—a randomised controlled study, *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **113**(4):419–423.
- Olson, M. E., Ralston, B., Burwash, L., Matheson-Bird, H., and Allan, N. D. (2016) Efficacy of oral meloxicam suspension for prevention of pain and inflammation following band and surgical castration in calves, *BMC Veterinary Research*, **12**(1):102.
- Onuoha, G. N., and Alpar, E. K. (1999) Calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides in the plasma of patients with soft tissue injury, *Life Sciences*, **65**(13):1351–1358.
- Otto A. K., and Mally, P. (2003) Noxious stimulation during orthopaedic surgery results in EEG ‘arousal’ or ‘paradoxical arousal’ reaction in isoflurane-anaesthetised sheep, *Research in Veterinary Science*, **75**: 103–112.
- Ozkalayci, O., Araz, C., Cehreli, S. B., Tirali, R. E., and Kayhan, Z. (2016) Effects of music on sedation depth and sedative use during pediatric dental procedures, *Journal of Clinical Anesthesia*, **34**:647–653.
- Pacchetti, C., Mancini, F., Aglieri, R., Fundarò, C., Martignoni, E., and Nappi, G. (2000) Active Music Therapy in Parkinson’s Disease: An Integrative Method for Motor and Emotional Rehabilitation, *Psychosomatic Medicine*, **62**(3):386.
- Papoutsoglou, S. E., Karakatsouli, N., Louizos, E., Chadio, S., Kalogiannis, D., Dalla, C., and Papadopoulou-Daifoti, Z. (2007) Effect of Mozart’s music (Romanze-Andante of “Eine Kleine Nacht Musik”, sol major, K525) stimulus on common carp (*Cyprinus carpio* L.) physiology under different light conditions, *Aquacultural Engineering*, **36**(1):61–72.
- Paulus, J., Roquilly, A., Beloeil, H., Théraud, J., Asehnoune, K., and Lejus, C. (2013) Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients, *Critical Care*, **17**(4): R161.
- Pavletic, M. M. (2018) *Atlas of Small Animal Wound Management and Reconstructive Surgery*. John Wiley & Sons.

- Pearson, J., Brandeis, L., and Cuello, A. C. (1982) Depletion of substance P-containing axons in substantia gelatinosa of patients with diminished pain sensitivity, *Nature*, **295**(5844):61–63.
- Perkowski, S.(2014) Pain and sedation assessment In Silverstein, D., and Hopper, K. *Small Animal Critical Care Medicine - E-Book*. Elsevier Health Sciences.Ch 141.
- Pertl, C., Amann, R., Odell, E., Robinson, P. D., and Kim, S. (1997) Effects of local anesthesia on substance P and CGRP content of the human dental pulp, *Journal of Endodontics*, **23**(7):416–418.
- Pfeffer, M., Smyth, R. D., Pittman, K. A., and Nardella, P. A. (1980) Pharmacokinetics of subcutaneous and intramuscular butorphanol in dogs, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **69**(7):801–803.
- Pinto-Ribeiro, F., Almeida, A., Pêgo, J. M., Cerqueira, J.,and Sousa, N. (2004) Chronic unpredictable stress inhibits nociception in male rats, *Neuroscience Letters*, **359**(1):73–76.
- Plourde, G., Belin, P., Chartrand, D., Fiset, P., Backman, S. B., Xie, G., and Zatorre, R. J. (2006) Cortical processing of complex auditory stimuli during alterations of consciousness with the general anesthetic propofol *Anesthesiology*, **104**(3):448–457.
- Pothoulaki, M., MacDonald, R. A. R., Flowers, P., Stamatakis, E., Filiopoulos, V., Stamatiadis, D., and Stathakis, C. P. (2008) ‘An Investigation of the Effects of Music on Anxiety and Pain Perception in Patients Undergoing Haemodialysis Treatment, *Journal of Health Psychology*, **13**(7):912–920.
- Prys-Roberts, C. (1987) Anaesthesia: a practical or impractical construct?, *British Journal of Anaesthesia*, **59**(11):1341–1345.
- Puggina, A. C. G., Silva, M. J. P., Puggina, A. C. G., and Silva, M. J. P. (2015) Patients with disorders of consciousness: vital, facial and muscular responses to music or messages, *Revista Brasileira de Enfermagem*, **68**(1):102–110.
- Punjasawadwong, Y., Phongchiewboon, A., and Bunchungmongkol, N. (2014) Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery, *Cochrane*

*Database of Systematic Reviews*, (4).

- Purdon, P. L., Pierce, E. T., Bonmassar, G., Walsh, J., Harrell, P. G., Kwo, J., and Brown, E. N. (2009) Simultaneous Electroencephalography and Functional Magnetic Resonance Imaging of General Anesthesia, *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1157**(1):61–70.
- Quandt, J. E., Raffae, M. R., and Robinson, E. P. (1994) Butorphanol Does Not Reduce the Minimum Alveolar Concentration of Halothane in Dogs, *Veterinary Surgery*, **23**(2):156–159.
- Quarino, L., and Shaler, R. C. (2006) Measurement of substance P and met-enkephalin in the serum of violent death victims, *Forensic Science, Medicine, and Pathology*, **2**(4):231.
- Rampil, I. J., Mason, P., and Singh, H. (1993) Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat, *Anesthesiology*, **78**(4):707–712.
- Raszplewicz, J., MacFarlane, P., and West, E. (2013) Comparison of sedation scores and propofol induction doses in dogs after intramuscular premedication with butorphanol and either dexmedetomidine or medetomidine, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **40**(6):584–589.
- Rauscher, F. H., Robinson, K. D., and Jens, J. J. (1998) Improved maze learning through early music exposure in rats, *Neurological Research*, **20**(5):427–432.
- Rauscher, F. H., Shaw, G. L., and Ky, K. N. (1993) Music and spatial task performance, *Nature*, **365**(6447):611.
- Rauscher, F. H., Shaw, G. L., and Ky, K. N. (1995) Listening to Mozart enhances spatial-temporal reasoning: towards a neurophysiological basis, *Neuroscience Letters*, **185**(1):44–47.
- Reid, K., Hayashi, Y., Guo, T.-S., Correa-Sales, C., Nacif-Coelho, C., and Maze, M. (1994) “Chronic administration of an  $\alpha_2$  adrenergic agonist desensitizes rats to the anesthetic effects of dexmedetomidine” *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **47**(1):171–175.
- Reid, J., Nolan, A. M., Hughes, J. M. L., Lascelles, D., Pawson, P., and Scott, E. M. (2007)

- Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score, *Animal Welfare*, **16**(S): 97-104.
- Reid, J., Nolan, A. M., and Scott, E. M. (2018) Measuring pain in dogs and cats using structured behavioural observation, *The Veterinary Journal*, **236**:72–79.
- Reisine, T., Soubrie, P., Artaud, F., and Glowinski, J. (1982) Application of l-glutamic acid and substance P to the substantia nigra modulates in vivo [3H]serotonin release in the basal ganglia of the cat, *Brain Research*, **236**(2):317–327.
- Reza, N., Ali, S. M., Saeed, K., Abul-Qasim, A., and Reza, T. H. (2007) The impact of music on postoperative pain and anxiety following cesarean section, *Middle East Journal of Anaesthesiology*, **19**(3):573–586.
- Rialland, P., Authier, S., Guillot, M., Castillo, J. R. E. del, Veilleux-Lemieux, D., Frank, D., Gauvin, D., and Troncy, E. (2012) Validation of Orthopedic Postoperative Pain Assessment Methods for Dogs: A Prospective, Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study, *PLOS ONE*, **7**(11): e49480.
- Rialland, P., Otis, C., Moreau, M., Pelletier, J.-P., Martel-Pelletier, J., Beaudry, F., and Troncy, E. (2014) Association between sensitisation and pain-related behaviours in an experimental canine model of osteoarthritis, *PAIN*, **155**(10):2071–2079.
- Ribeiro, A. S. F., Ramos, A., Bermejo, E., Casero, M., Corrales, J. M., and Grantham, S. (2014) Effects of Different Musical Stimuli in Vital Signs and Facial Expressions in Patients With Cerebral Damage: A Pilot Study, *Journal of Neuroscience Nursing*, **46**(2):117.
- Rickson, D. J., and Watkins, W. G. (2003) Music Therapy to Promote Prosocial Behaviors in Aggressive Adolescent Boys—A Pilot Study, *Journal of Music Therapy*, **40**(4):283–301.
- Robbins, L., and Margulis, S. W. (2014) The effects of auditory enrichment on gorillas, *Zoo Biology*, **33**(3):197–203.
- Robert P. Blankfield M.D., M. S., Zyzanski, S. J., Flocke, S. A., Alemagno, S., and Scheurman, K. (1995) Taped Therapeutic Suggestions and Taped Music as

- Adjuncts in the Care of Coronary-Artery-Bypass Patients, *American Journal of Clinical Hypnosis*, **37**(3):32–42.
- Robert P. Blankfield M.D., M. S., Zyzanski, S. J., Flocke, S. A., Alemagno, S., and Scheurman, K. (1995) Taped Therapeutic Suggestions and Taped Music as Adjuncts in the Care of Coronary-Artery-Bypass Patients, *American Journal of Clinical Hypnosis*, **37**(3): 32–42.
- Rodd, H. D., and Boissonade, F. M. (2000) Substance P expression in human tooth pulp in relation to caries and pain experience, *European Journal of Oral Sciences*, **108**(6):467–474.
- Rodrigo, C. R. (1991) Flumazenil reverses paradoxical reaction with midazolam, *Anesthesia Progress*, **38**(2):65–68.
- Rosow, C., and Manberg, P. J. (2001) Bispectral index monitoring. *Anesthesiology Clinics of North America*, **19**(4):947–966.
- Russell, I. J., Orr, M. D., Littman, B., Vipraio, G. A., Alboukrek, D., Michalek, J. E., Lopez, Y., and Mackillip, F. (1994) Elevated cerebrospinal fluid levels of substance p in patients with the fibromyalgia syndrome, *Arthritis & Rheumatism*, **37**(11):1593–1601.
- Saberi Afshar, F., Shekarian, M., Baniadam, A., Avizeh, R., Najafzadeh, H., and Pourmehdi, M. (2017) Comparison of different tools for pain assessment following ovariohysterectomy in bitches, *Iranian Journal of Veterinary Medicine*, **11**(3):255–265.
- Sacerdote, P., and Levrini, L. (2012) Peripheral Mechanisms of Dental Pain: The Role of Substance P, *Mediators of Inflammation*, 2012.
- Sahbaie, P., Shi, X., Guo, T.-Z., Qiao, Y., Yeomans, D. C., Kingery, W. S., and Clark, J. D. (2009) Role of substance P signaling in enhanced nociceptive sensitization and local cytokine production after incision, *PAIN*, **145**(3):341–349.
- Sammarco, J. L., Conzemius, M. G., Perkowski, S. Z., Weinstein, M. J., Gregor, T. P., and Smith, G. K. (1996) Postoperative Analgesia for Stifle Surgery: A Comparison of Intra-articular Bupivacaine, Morphine, or Saline, *Veterinary*

- Surgery*, **25**(1):59–69.
- Samra, S. K., Lilly, D. J., Rush, N. L., and Kirsh, M. M. (1984) Fentanyl anesthesia and human brain-stem auditory evoked potentials, *Anesthesiology*, **61**(3):261–265.
- Samra, S. K., Lilly, D. J., Rush, N. L., and Kirsh, M. M. (1984) Fentanyl anesthesia and human brain-stem auditory evoked potentials, *Anesthesiology*, **61**(3):261–265.
- Samuelsson, P., Brudin, L., and Sandin, R. H. (2007) Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients, *Anesthesiology*, **106**(1):26–32.
- Sanders, R. D., Tononi, G., Laureys, S., and Sleigh, J. W. (2012) Unresponsiveness ≠ unconsciousness, *Anesthesiology*, **116**(4):946–959.
- Sano, T., Nishimura, R., Mochizuki, M., and Sasaki, N. (2003) Effects of Midazolam-Butorphanol, Acepromazine-Butorphanol and Medetomidine on an Induction dose of Propofol and Their Compatibility in Dogs, *Journal of Veterinary Medical Science*, **65**(10):1141–1143.
- Sarıtaş, Z., Erdem, T., Yılmaz, O., and Korkmaz, M. (2014) Determination of Propofol and Isoflurane Anesthesia Depth with Bispectral Index Monitorization in Dogs Undergoing Ovariohysterectomy Procedure, *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. **20**(2): 195-199
- Särkämö, T., Ripollés, P., Vepsäläinen, H., Autti, T., Silvennoinen, H. M., Salli, E., Laitinen, S., Forsblom, A., Sojola, S., and Rodríguez-Fornells, A. (2014) Structural Changes Induced by Daily Music Listening in the Recovering Brain after Middle Cerebral Artery Stroke: A Voxel-Based Morphometry Study, *Frontiers in Human Neuroscience*, **8**: 245.
- Sarrau, S., Jourdan, J., Dupuis-Soyris, F., and Verwaerde, P. (2007) Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches undergoing mastectomy, *Journal of Small Animal Practice*, **48**(12):670–676.
- Savvas, I., Papazoglou, L.G., Kazakos, G., et al. (2008) Incisional block with bupivacaine for analgesia after celiotomy in dogs, *J Am Anim Hosp Assoc*, **44**:60–66.
- Sawyer, D. (2008) ‘The Practice of Veterinary Anesthesia: Small Animals, Birds, Fish

and Reptiles, Teton NewMedia.Ch 3

- Sawyer, D.C., Rech, R.H., Durham, R.A., (1991) Dose response to butorphanol administered subcutaneously to increase visceral nociceptive threshold in dogs, *Am J Vet Res*, **52** (11):1826–1830.
- Schiemann, U., Gross, M., Reuter, R., and Kellner, H. (2002) Improved procedure of colonoscopy under accompanying music therapy, *European Journal of Medical Research*, **7**(3):131–134.
- Schmidt, A. W., McLean, S. and Heym, J. (1992) The substance P receptor antagonist CP-96,345 interacts with Ca<sup>2+</sup> channels, *European Journal of Pharmacology*, **219**(3):491–492.
- Schmidt, M. J., Roth, J., Ondreka, N., Kramer, M., and Rummel, C. (2013) A Potential Role for Substance P and Interleukin-6 in the Cerebrospinal Fluid of Cavalier King Charles Spaniels with Neuropathic Pain, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **27**(3):530–535.
- Schorr, J. A. (1993) Music and pattern change in chronic pain, *Advances in Nursing Science*, **15**(4):27–36.
- Schuler, M., Njoo, N., Hestermann, M., Oster, P., and Hauer, K. (2004) Acute and Chronic Pain in Geriatrics: Clinical Characteristics of Pain and the Influence of Cognition, *Pain Medicine*, **5**(3):253–262.
- Schwartz F.J., Ritchie R. (1999) Music listening in neonatal intensive care units, In Dileo, C. (Eds), *Music therapy and medicine, theoretical and clinical applications*, American Music Therapy Association, pp 13-23.
- Schwartz, F. J., and Ritchie, R (1999) Music listening in neonatal intensive care, 23.
- Sebel, P. S., Ingram, D. A., Flynn, P. J., Rutherford, C. F., and Rogers, H. (1986). Evoked potentials during isoflurane anaesthesia, *BJA: British Journal of Anaesthesia*, **58**(6):580–585
- Sebel, P. S., Lang, E., Rampil, I. J., White, P. F., Cork, R., Jopling, M., Smith, N. T., Glass, P. S., and Manberg, P. (1997) A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect, *Anesthesia and*

- Analgesia*, **84**(4):891–899.
- Sebel, P. S., Bowdle, T. A., Ghoneim, M. M., Rampil, I. J., Padilla, R. E., Gan, T. J., and Domino, K. B. (2004) The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study, *Anesthesia and Analgesia*, **99**(3):833–839.
- Self, I. A., Hughes, J. M. L., Kenny, D. A., and Clutton, R. E. (2009) Effect of muscle injection site on preanaesthetic sedation in dogs, *Veterinary Record*, **164**(11):323–326.
- Şen, H., Sızlan, A., Yanarateş, O., Kul, M., Kılıç, E., Özkan, S., and Dağlı, G. (2009) The effect of musical therapy on postoperative pain after caesarean section, *Türk Silahlı Kuvvetlerİ, Korumucu HekİmlİK Bültenİ*, **8**(2):107–112.
- Sen, H., Yanarateş, O., Sızlan, A., Kılıç, E., Ozkan, S., and Dağlı, G. (2010) The efficiency and duration of the analgesic effects of musical therapy on postoperative pain, *Agri : Agri (Algoloji) Dernegi'nin Yayın Organidir = The Journal of the Turkish Society of Algology*, **22**(4):145–150.
- Sendelbach, S. E., Halm, M. A., Doran, K. A., Miller, E. H., and Gaillard, P. (2006) Effects of Music Therapy on Physiological and Psychological Outcomes for Patients Undergoing Cardiac Surgery, *Journal of Cardiovascular Nursing*, **21**(3):194.
- Seybold, V. S. (2009) The Role of Peptides in Central Sensitization. In Canning B. J. and Spina D. (Eds.), *Sensory Nerves*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 451–491.
- Shaboutin, S. (2005). *Ιατρικές δυνάμεις της μουσικής*. Αθήνα: Εκδ. PLS.
- Sharpe, R. M., and Thornton, C. (1998) The auditory evoked response and anaesthesia, *Current Anaesthesia and Critical Care*, **9**(3):123–129.
- Silverstein, D., and Hopper, K. (2014) *Small Animal Critical Care Medicine - E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Simcock, X. C., Yoon, R. S., Chalmers, P., Geller, J. A., Kiernan, H. A., and Macaulay, W. (2008) Intraoperative Music Reduces Perceived Pain After Total Knee Arthroplasty –A Blinded, Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Clinical



- Trial, *The Journal of Knee Surgery*, **21**(4):275–278.
- Sjöström, S., Tamsen, A., Hartvig, P., Folkesson, R., and Terenius, L. (1988) Cerebrospinal fluid concentrations of substance P and (met)enkephalin-Arg6-Phe7 during surgery and patient-controlled analgesia, *Anesthesia and Analgesia*, **67**(10):976–981.
- Sleigh, J. W., Andrzejowski, J., Steyn-Ross, A., and Steyn-Ross, M. (1999) The bispectral index: a measure of depth of sleep?, *Anesthesia and Analgesia*, **88**(3):659–661.
- Smith, D. W., Hewson, L., Fuller, P., Williams, A. R., Wheeldon, A., and Rupniak, N. M. J. (1999) The substance P antagonist L-760,735 inhibits stress-induced NK1 receptor internalisation in the basolateral amygdala, *Brain Research*, **848**(1):90–95.
- Smolen, D., Topp, R., and Singer, L. (2002) The effect of self-selected music during colonoscopy on anxiety, heart rate, and blood pressure, *Applied Nursing Research*, **15**(3):126–136.
- Snider, R. M., Constantine, J. W., Lowe, J. A., Longo, K. P., Lebel, W. S., Woody, H. A., ... and Et, A. (1991) A potent nonpeptide antagonist of the substance P (NK1) receptor., *Science*, **251**(4992):435–437.
- Snijdelaar, D. G., Dirksen, R., Slappendel, R., and Crul, B. J. P. (2000) Substance P, *European Journal of Pain*, **4**(2):121–135.
- Sokoloff, L. (1981) Localization of Functional Activity in the Central Nervous System by Measurement of Glucose Utilization with Radioactive Deoxyglucose, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **1**(1):7–36.
- Song, D., Joshi, G. P., and White, P. F. (1997) Titration of Volatile Anesthetics Using Bispectral Index Facilitates Recovery after Ambulatory Anesthesia, *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, **87**(4):842–848.
- Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A. P., and Price, D. D. (2001) Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with

- fibromyalgia syndrome, *Pain*, **91**(1):165–175.
- Sterling, M., Jull, G., Vicenzino, B., and Kenardy, J. (2003) Sensory hypersensitivity occurs soon after whiplash injury and is associated with poor recovery, *Pain*, **104**(3):509–517.
- Stomberg, M. W., Sjöström, B., and Haljamäe, H. (2001) Assessing pain responses during general anesthesia, *AANA Journal*, **69**(3):218–222.
- Sufka, K. J., Hughes, R. A., McCormick, T. M., and Borland, J. L. (1994) Opiate effects of isolation stress in domestic fowl, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **49**(4):1011–1015.
- Sutoo, D., and Akiyama, K. (2004) Music improves dopaminergic neurotransmission: demonstration based on the effect of music on blood pressure regulation, *Brain Research*, **1016**(2):255–262.
- Sutou, I., Nakatani, T., Hashimoto, T., and Saito, Y. (2015) Fentanyl Tolerance in the Treatment of Cancer Pain: A Case of Successful Opioid Switching From Fentanyl to Oxycodone at a Reduced Equivalent Dose, *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, **29**(2):161–165.
- Syka, J., Šuta, D., and Popelář, J. (2005) Responses to species-specific vocalizations in the auditory cortex of awake and anesthetized guinea pigs, *Hearing Research*, **206**(1):177–184.
- Szmuk, P., Aroyo, N., Ezri, T., Muzikant, G., Weisenberg, M., and Sessler, D. I. (2008) Listening to Music During Anesthesia Does Not Reduce the Sevoflurane Concentration Needed to Maintain a Constant Bispectral Index, *Anesthesia & Analgesia*, **107**(1):77.
- Takahashi, H., Tokushige, H., Shiramatsu, T. I., Noda, T., and Kanzaki, R. (2015) Covariation of pupillary and auditory cortical activity in rats under isoflurane anesthesia, *Neuroscience*, **300**:29–38.
- Takasusuki, T., and Yaksh, T. L. (2011) The Effects of Intrathecal and Systemic Gabapentin on Spinal Substance P Release, *Anesthesia and Analgesia*, **112**(4):971–976.

- Takasusuki, T., Yamaguchi, S., Hamaguchi, S., and Yaksh, T. L. (2013) Effects of General Anesthetics on Substance P Release and c-Fos Expression in the Spinal Dorsal Horn, *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, **119**(2):433–442.
- Tamura, R., Hanesch, U., Schmidt, R. F., Kumazawa, T., and Mizumura, K. (1998) Examination of colocalization of calcitonin gene-related peptide- and substance P-like immunoreactivity in the knee joint of the dog *Neuroscience Letters*, **254**(1):53–56.
- Teixeira, R. C., Monteiro, E. R., Campagnol, D., Coelho, K., Bressan, T. F., and Monteiro, B. S. (2013) Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyrone, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **40**(6):641–649.
- Thornton, C., and Sharpe, R. M. (1998) Evoked responses in anaesthesia, *British Journal of Anaesthesia*, **81**(5):771–781.
- Thornton, C., Catley, D. M., Jordan, C., Lehane, J. R., Royston, D., and Jones, J. G. (1983) Enflurane anaesthesia causes graded changes in the brainstem and early cortical auditory evoked response in man, *British Journal of Anaesthesia*, **55**(6):479–486.
- Thornton, C., Heneghan, C. P. H., James, M. F. M., and Jones, J. G. (1984) Effects of halothane or enflurane with controlled ventilation on auditory evoked potentials, *British Journal of Anaesthesia*, **56**(4):315–323.
- Thornton, C., Heneghan, C. P. H., Navaratnarajah, M., Bateman, P. E., and Jones, J. G. (1985) Effect of etomidate on the auditory evoked response in man, *British Journal of Anaesthesia*, **57**(6):554–561.
- Thornton, C., Heneghan, C. P. H., Navaratnarajah, M., and Jones, J. G. (1986) Selective effect of althesin on the auditory evoked response in man, *British Journal of Anaesthesia*, **58**(4):422–427.
- Todd, K. H., Funk, K. G., Funk, J. P., and Bonacci, R. (1996) Clinical Significance of Reported Changes in Pain Severity?, *Annals of Emergency Medicine*, **27**(4):485–489.

- Tokushige, H., Kakizaki, M., Ode, H., Okano, A., Okada, J., Kuroda, T., Wakuno, A., and Ohta, M. (2016) Validation of the bispectral index as an indicator of anesthetic depth in Thoroughbred horses anesthetized with sevoflurane, *Journal of Equine Science*, **27**(4):169–173.
- Tong, J., Chou, J., Yang, H.-Y. T., and Costa, E. (1983) Substance p stimulates the release of met5-enkephalin-Arg6-Phe7 and Met5-enkephalin from rat spinal cord, *Neuropharmacology*, **22**(9):1147–1150.
- Trafton, J. A., Abbadie, C., and Basbaum, A. I. (2001) Differential Contribution of Substance P and Neurokinin A to Spinal Cord Neurokinin-1 Receptor Signaling in the Rat, *Journal of Neuroscience*, **21**(10):3656–3664.
- Trafton, J. A., Abbadie, C., Marchand, S., Mantyh, P. W., and Basbaum, A. I. (1999) Spinal Opioid Analgesia: How Critical Is the Regulation of Substance P Signaling?, *Journal of Neuroscience*, **19**(21):9642–9653.
- Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C., Grimm, K. A., and Lumb, W. V. (Eds.) (2007/1973) *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Ames, Blackwell Pub.
- Trappe, H.-J., and Voit, G. (2016) The Cardiovascular Effect of Musical Genres, *Deutsches Arzteblatt International*, **113**(20):347–352.
- Tregear, G. W., Niall, H. D., Potts, J. T., Leeman, S. E., and Chang, M. M. (1971) Synthesis of Substance P, *Nature New Biology*, **232**(29):87–89.
- Tsivian, M., Qi, P., Kimura, M., Chen, V. H., Chen, S. H., Gan, T. J., and Polascik, T. J. (2012) The Effect of Noise-cancelling Headphones or Music on Pain Perception and Anxiety in Men Undergoing Transrectal Prostate Biopsy, *Urology*, **79**(1):32–36.
- Tzovara, A., Rossetti, A. O., Spierer, L., Grivel, J., Murray, M. M., Oddo, M., and De Lucia, M. (2013) Progression of auditory discrimination based on neural decoding predicts awakening from coma, *Brain*, **136**(1):81–89.
- Uetake, K., Hurnik, J. F., and Johnson, L. (1997) Effect of music on voluntary approach of dairy cows to an automatic milking system, *Applied Animal Behaviour Science*, **53**(3):175–182.

- Väisänen, M., Raekallio, M., Kuusela, E., Huttunen, P., Leppäluoto, J., Kirves, P., and Vainio, O. (2002) Evaluation of the perioperative stress response in dogs administered medetomidine or acepromazine as part of the preanesthetic medication, *American Journal of Veterinary Research*, **63**(7):969–975.
- Valverde, A., Cantwell, S., Hernández, J., and Brotherson, C. (2004) Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **31**(1):40–45.
- Valverde, A., Morey, T. E., Hernández, J., and Davies, W. (2003) Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits, *American Journal of Veterinary Research*, **64**(8):957–962.
- Van, H. T., Fraysse, B., Berry, I., Berges, C., Deguine, O., Honegger, A., Sevely, A., and Ibarrola, D. (2000) Functional Magnetic Resonance Imaging May Avoid Misdiagnosis of Cochleovestibular Nerve Aplasia in Congenital Deafness, *Otology & Neurotology*, **21**(5):663.
- Vedpathak, H. S., Tank, P. H., Karle, A. S., Mahida, H. K., Joshi, D. O., and Dhami, M. A. (2009) Pain management in veterinary patients, *Veterinary World*, **2**(9):360–363.
- Velasco, M., Velasco, F., Castañeda, R., and Sánchez, R. (1984) Effect of fentanyl and naloxone on human somatic and auditory-evoked potential components, *Neuropharmacology*, **23**(3):359–366.
- Velly, L. J., Rey, M. F., Bruder, N. J., Gouvitsos, F. A., Witjas, T., Regis, J. M., Peragut, J. C., and Gouin, F. M. (2007) Differential Dynamic of Action on Cortical and Subcortical Structures of Anesthetic Agents during Induction of Anesthesia, *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, **107**(2):202–212.
- Verrusio, W., Ettorre, E., Vicenzini, E., Vanacore, N., Cacciafesta, M., and Mecarelli, O. (2015) The Mozart Effect: A quantitative EEG study, *Consciousness and Cognition*, **35**:150–155.
- Vinik, H. R., and Kissin, I. (1998) Rapid Development of Tolerance to Analgesia During

- Remifentanil Infusion in Humans, *Anesthesia & Analgesia*, **86**(6):1307.
- Viñuela-Fernández, I., Jones, E., Welsh, E. M., and Fleetwood-Walker, S. M. (2007) Pain mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals, *The Veterinary Journal*, **174**(2):227–239.
- Vivien, B., Langeron, O., and Riou, B. (2002) Increase in Bispectral Index (BIS) While Correcting a Severe Hypoglycemia, *Anesthesia & Analgesia*, **95**(6):1824.
- Von Dincklage, F., Velten, H., Rehberg, B., and Baars, J. H. (2010) Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index, *British Journal of Anaesthesia*, **104**(6):740–745.
- Von Dincklage, F., Correll, C., Schneider, M. H. N., Rehberg, B., and Baars, J. H. (2012) Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during general anaesthesia, *Anaesthesia*, **67**(8): 899–905.
- Waddell, L. S. (2000) Direct blood pressure monitoring. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, **15**(3):111–118.
- Wagner, A. E., Mich, P. M., Uhrig, S. R., and Hellyer, P. W. (2010) Clinical evaluation of perioperative administration of gabapentin as an adjunct for postoperative analgesia in dogs undergoing amputation of a forelimb, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **236**(7):751–756.
- Walker, K. M. M., Ahmed, B., and Schnupp, J. W. H. (2007) Linking Cortical Spike Pattern Codes to Auditory Perception, *Journal of Cognitive Neuroscience*, **20**(1):135–152.
- Wan, X., and Puil, E. (2002) Pentobarbital Depressant Effects Are Independent of GABA Receptors in Auditory Thalamic Neurons, *Journal of Neurophysiology*, **88**(6):3067–3077.
- Wang, H., Zheng, X.-F., Zhang, X., Li, Z., Shen, C., Zhu, J.-F., Cui, Y.-M., and Chen, X.-D. (2014) Increasing substance P levels in serum and synovial tissues from patients with developmental dysplasia of the hip (DDH), *BMC Musculoskeletal*

- Disorders*, **15**(1):92.
- Wang, F., Shen, X., Liu, Y., Xu, S., and Guo, X. (2015) Continuous infusion of butorphanol combined with intravenous morphine patient-controlled analgesia after total abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind controlled trial, *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*, **26**(1): 28.
- Weinbroum, A. A., Szold, O., Ogorek, D., and Flaishon, R. (2001) The midazolam-induced paradox phenomenon is reversible by flumazenil. Epidemiology, patient characteristics and review of the literature, *European Journal of Anaesthesiology*, **18**(12):789–797.
- Weinbroum, A. A., Szold, O., Ogorek, D., and Flaishon, R. (2001). The midazolam-induced paradox phenomenon is reversible by flumazenil. Epidemiology, patient characteristics and review of the literature. *European Journal of Anaesthesiology*, **18**(12): 789–797.
- Wells, D., Graham, L., and Hepper, P. (2002). The influence of auditory stimulation on the behaviour of dogs housed in a rescue shelter, *Animal Welfare*, **11**(4): 385–393.
- Wells, D. L., Coleman, D., and Challis, M. G. (2006) A note on the effect of auditory stimulation on the behaviour and welfare of zoo-housed gorillas, *Applied Animal Behaviour Science*, **100**(3):327–332.
- Wells, D. L., and Irwin, R. M. (2008) Auditory stimulation as enrichment for zoo-housed Asian elephants (*Elephas maximus*), *Animal Welfare*, **17**(4):335–340.
- Winograd, E., Sebel, P. S., Goldman, W. P., Clifton, C., and Lowdon, J. D. (1991) Indirect assessment of memory for music during anesthesia, *Journal of Clinical Anesthesia*, **3**(4):276–279.
- Wolff, R. F., Reid, K., di Nisio, M., Aune, D., Truyers, C., Hernandez, A. V., Misso, K., Riemsma, R., and Kleijnen, J. (2012) Systematic review of adverse events of buprenorphine patch versus fentanyl patch in patients with chronic moderate-to-severe pain, *Pain Management*, **2**(4):351–362.
- Woolf, C. J., and Mannion, R. J. (1999) Neuropathic pain: aetiology, symptoms,

- mechanisms, and management, *The Lancet*, **353**(9168):1959–1964.
- Woolf, C. J., and Salter, M. W. (2000) Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain, *Science*, **288**(5472):1765–1768.
- Woolf, C. J. (2010) What is this thing called pain?, *The Journal of Clinical Investigation*, **120**(11):3742–3744.
- Yaksh, T. (1980) Intrathecal morphine inhibits substance P release from mammalian spinal cord in vivo, *Nature*, **286**:155–157.
- Yaksh, T. L., Dirig, D. M., Conway, C. M., Svensson, C., Luo, Z. D., and Isakson, P. C. (2001) The Acute Antihyperalgesic Action of Nonsteroidal, Anti-Inflammatory Drugs and Release of Spinal Prostaglandin E<sub>2</sub> Is Mediated by the Inhibition of Constitutive Spinal Cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. *Journal of Neuroscience*, **21**(16):5847–5853.
- Yaksh L.T. (2010) How does an injury cause pain? In International Anesthesia Research Society presented at the 2010 Annual Meeting. Honolulu, Hawaii March 20-23, 2010.
- Yamaguchi, M., Takizawa, T., Nakajima, R., Imamura, R., and Kasai, K. (2009) The Damon System and release of substance P in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement in adults, *World Journal of Orthodontics*, **10**(2):141–146.
- Yamashita, K., Akashi, N., Katayama, Y., Uchida, Y., Umar, M. A., Itami, T., Inoue, H., Sams, R. A., and Muir Iii, W. W. (2009) Evaluation of Bispectral Index (BIS) as an Indicator of Central Nervous System Depression in Horses Anesthetized with Propofol, *Journal of Veterinary Medical Science*, **71**(11):1465–1471.
- Yau, W. M., and Youther, M. L. (1982) Direct evidence for a release of acetylcholine from the myenteric plexus of guinea pig small intestine by substance P, *European Journal of Pharmacology*, **81**(4):665–668.
- Yilmaz, E., Ozcan, S., Basar, M., Basar, H., Batislam, E., and Ferhat, M. (2003) Music decreases anxiety and provides sedation in extracorporeal shock wave lithotripsy, *Urology*, **61**(2):282–286.



- Young, G. B. (2000) The EEG in Coma, *Journal of Clinical Neurophysiology*, **17**(5): 473.
- Yu, C. Y., Boyd, N. M., Cringle, S. J., Su, E. N., Alder, V. A., and Yu, D. Y. (2002) An in vivo and in vitro comparison of the effects of vasoactive mediators on pulpal blood vessels in rat incisors, *Archives of Oral Biology*, **47**(10):723–732.
- Yung, P. M. B., Chui-Kam, S., French, P., and Chan, T. M. F. (2002) A controlled trial of music and pre-operative anxiety in Chinese men undergoing transurethral resection of the prostat, *Journal of Advanced Nursing*, **39**(4):352–359.
- Zhang, X. W., Fan, Y., Manyande, A., Tian, Y. K., and Yin, P. (2005) Effects of music on target-controlled infusion of propofol requirements during combined spinal-epidural anaesthesia, *Anaesthesia*, **60**(10):990–994.
- Zhang, M. M., Ji, W., Pei, L. Y., Wang, W., Chen, T., Wang, W., Li, H., Zhang, T., Wu, S. X., and Li, Y. Q. (2013) Acute Colitis Induces Neurokinin 1 Receptor Internalization in the Rat Lumbosacral Spinal Cord, *PLOS ONE*, **8**(3): e59234.
- Zhao, Z.-Q., Lacey, G., Hendry, I. A., and Morton, C. R. (2004) Substance P release in the cat spinal cord upon afferent C-fibre stimulation is not attenuated by clonidine at analgesic dose, *Neuroscience Letters*, **361**(1):216–219.
- Zurita, P., Villa, A. E. P., de Ribaupierre, Y., de Ribaupierre, F., and Rouiller, E. M. (1994) Changes of single unit activity in the cat's auditory thalamus and cortex associated to different anesthetic conditions, *Neuroscience Research*, **19**(3):303–316.

### Ελληνόγλωσση βιβλιογραφία

- Δρίτσας, Θ. (2003). *Η μουσική ως φάρμακο: μία συμπληρωματική θεραπευτική προσέγγιση στη σύγχρονη ιατρική*, 15
- Πέτρου, Α. (2014) «Συστήματα Παρακολούθησης βάθους αναισθησίας». *Θέματα Ανασθησιολογίας και εντατικής Ιατρικής*, **48-49** (24),78-109.
- Πρίνου-Πολυχρονιάδου, Α. (1995), *Μουσική και ψυχολογία, Εισαγωγή στη μουσικοθεραπεία*, Αθήνα: Θυμάρι σελ. 22
- Ταντανόζης, Γ. (2008). «Η μουσική ως συστατικό του πολιτισμού του «εθισμού»».

Πτυχιακή εργασία. Τμήμα Μουσικής Επιστήμης Και Τέχνης. Πανεπιστήμιο Μακεδονίας.

### Διαδικτυακές πηγές

Covidien. BIS: Advanced monitoring for improved outcomes.  
<http://www.covidien.com/rms/brands/BIS>

“How Well Do Dogs and Other Animals Hear?” Προσβάσιμο από:

<https://www.lsu.edu/deafness/HearingRange.html> [Τελευταία Πρόσβαση 22-10-2018]

Note names, MIDI numbers and frequencies UNSW Προσβάσιμο από:

<https://newt.phys.unsw.edu.au/jw/notes.html> [Τελευταία πρόσβαση 22-10-2018]

Occupational Safety and Health Administration “United states Department of labor”.

Προσβάσιμο από:

[https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show\\_document?p\\_table=STANDARDS&p\\_id=9735](https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=9735) [Τελευταία Πρόσβαση 22-10-2018]

Tempo refers to the rate of speed at which a piece of music it to be played “Classical Music city”. Προσβάσιμο από:

<http://www.classicalmusiccity.com/search/article.php?vars=446/Basic-Tempo-Markings.html> [Τελευταία Πρόσβαση 22-10-2018]

# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΩΝ

**Φωτογραφία 1:** Σύσκευή BIS



**Φωτογραφία 2:** Παιδιατρικός αισθητήρας BIS



**Φωτογραφίες 3,4:** Τοποθέτηση αισθητήρα BIS



**Φωτογραφίες 5,6,7:** Στήσιμο χειρουργείου

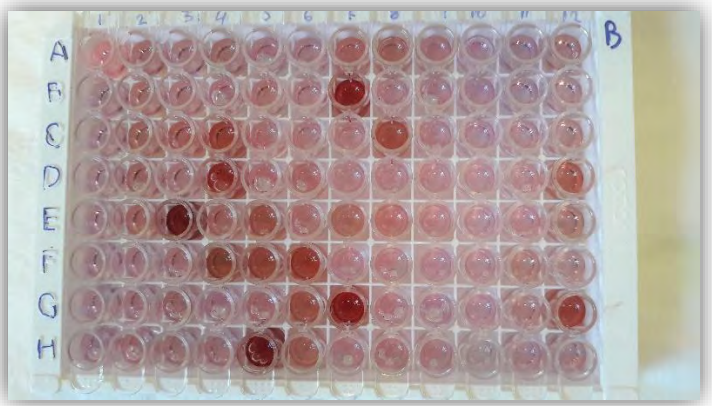
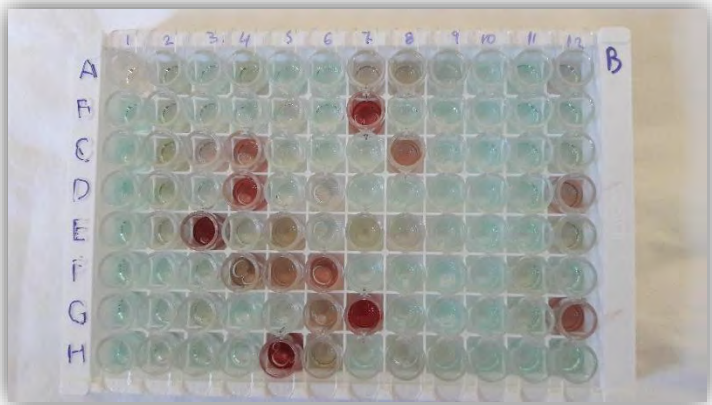
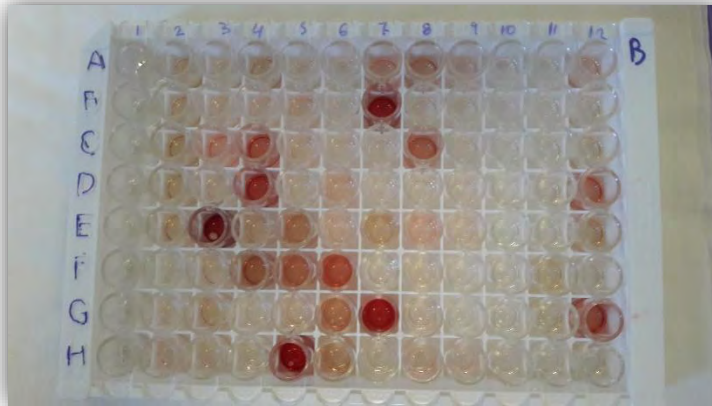


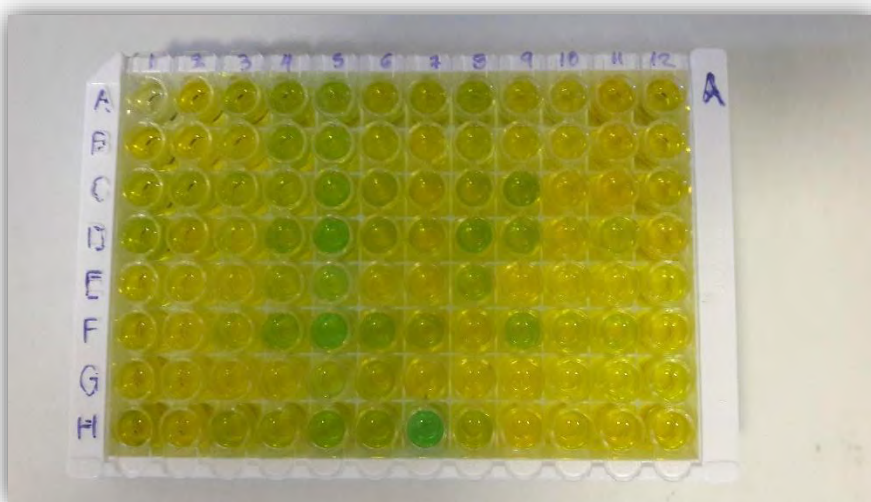
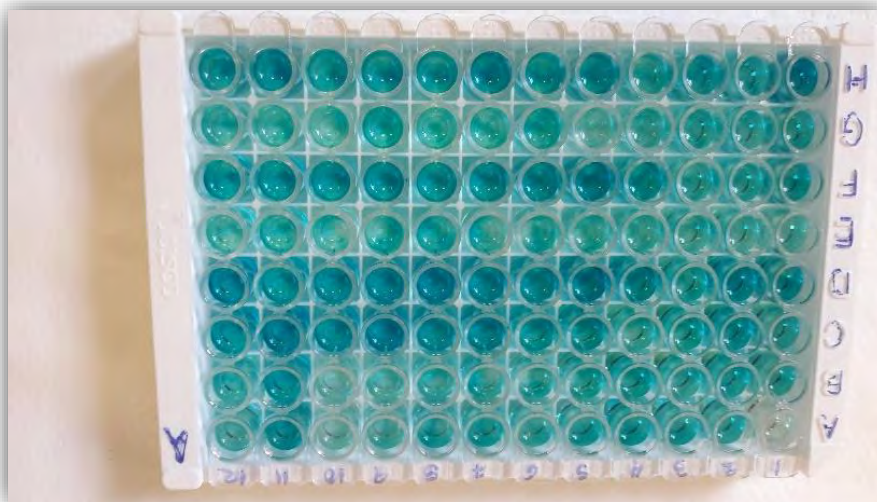


**Φωτογραφία 8:** Βιοψίες και τομές δέρματος και υποδορίου ιστού πειραματικού μέρους

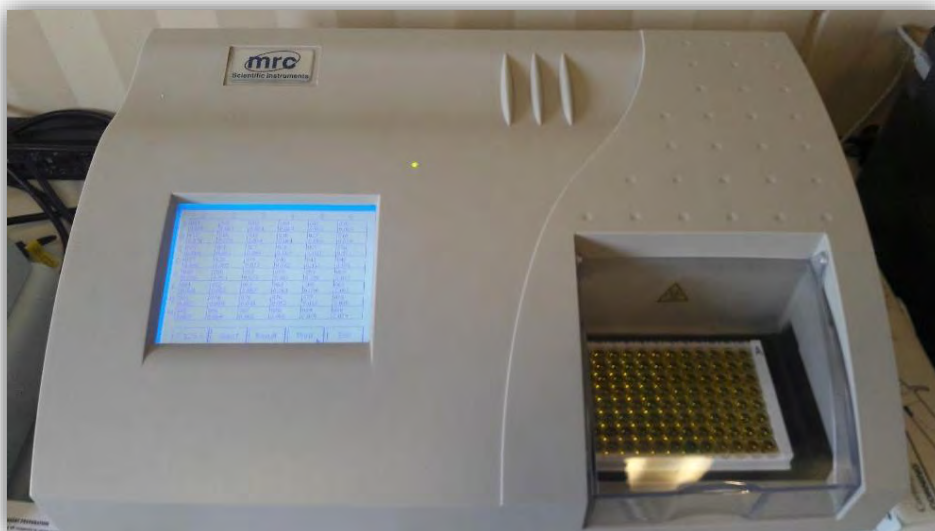


Φωτογραφίες 9,10,11,12,13,14,15,16: Διενέργεια ELISA









	1	2	3	4	5	6
A	001 0.076	002 0.069	003 0.064	004 0.064	005 0.070	006 0.060
B	013 0.070	014 0.070	015 0.064	016 0.061	017 0.069	018 0.054
C	025 0.064	026 0.061	027 0.064	028 0.067	029 0.082	030 0.071
D	037 0.096	038 0.085	039 0.077	040 0.082	041 0.118	042 0.070
E	049 0.055	050 0.061	051 0.073	052 0.067	053 0.086	054 0.077
F	061 0.060	062 0.053	063 0.057	064 0.061	065 0.096	066 0.068
G	073 0.052	074 0.050	075 0.049	076 0.052	077 0.057	078 0.056
H	085 0.067	086 0.064	087 0.065	088 0.058	089 0.078	090 0.078