

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Michael Flentje

## **Sedierung am Lebensende auf der Palliativstation**

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

**Marianne Cirak**

aus Werneck

Würzburg, Mai 2018



**Referentin: Prof. Dr. med. Birgitt van Oorschot**

**Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. habil. Elmar-Marc Brede**

**Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch**

**Tag der mündlichen Prüfung: 11.04.2019**

**Die Promovendin ist Ärztin**

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1. Bestehende Leitlinien zur palliativen Sedierung.....	2
1.2. Aufklärung zur palliativen Sedierung .....	5
1.3. Delir in der Sterbephase .....	6
1.4. Abnahme des Bewusstseins .....	7
1.5. Fragestellungen und Ziele der Studie .....	7
2. Methodik.....	9
2.1. Datenerhebung .....	9
2.2. Statistische Verfahren .....	20
3. Ergebnisse .....	22
3.1. Beschreibung der Stichprobe .....	22
3.2. Zusammenhänge Sedierungsformen .....	30
3.3. Zusammenhang Delir mit Geschlecht .....	33
3.4. Zusammenhang Unruhe mit ergänzenden Therapien .....	33
3.5. Zusammenhang Unruhegrade mit ergänzenden Therapien.....	36
3.6. Zusammenhang der Sedierungsformen mit anderen Faktoren .....	38
3.7. Zusammenhang Sedierungsgründe mit Midazolam-Dauerinfusion: Basalraten und Sedierungsdauer .....	42
3.8. Zusammenhang der Sedierungsdosis und -dauer mit verschiedenen Faktoren ...	44
3.9. Zusammenhang Delir und Anzahl Risikofaktoren .....	49
3.10. Zusammenhang kontinuierliche Sedierung und Anzahl Risikofaktoren.....	50
3.11. Zusammenhang kontinuierliche Sedierung und Anzahl ergänzender Therapien	51

4. Diskussion .....	52
4.1. Leitliniengerechte Palliative Sedierung.....	52
4.2. Palliative Sedierung und Delir .....	63
4.3. Abnahme des Bewusstseins – physiologischer Prozess oder Sedierungseffekt? ..	69
4.4. Weitere Einflussfaktoren auf Sedierung .....	70
4.5. Schlussfolgerungen .....	72
4.6. Limitationen .....	73
5. Zusammenfassung .....	75
6. Abkürzungsverzeichnis .....	79
7. Anhang.....	80
8. Literaturverzeichnis .....	119

## 1. Einleitung

Die Sedierung ist ein wichtiges therapeutisches Instrument zur Symptomlinderung am Lebensende. Dies ist insofern von Bedeutung, da es sich nur bei etwa einem Drittel aller Todesfälle um einen plötzlichen Tod handelt, bei etwa zwei Dritteln der Todesfälle handelt es sich um prolongierte Sterbeprozesse bei chronischen Erkrankungen (Bilsen et al., 2009).

Die Sedierung steht jedoch immer wieder in der Diskussion. Dafür gibt es verschiedene Gründe:

- a) Unterschiedliche Definitionen
- b) Unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Durchführung von Sedierungen
- c) Ethische Bedenken wegen Bewusstseinsminderung durch Sedierung
- d) Befürchtungen, dass Sedierung den Sterbeprozess beschleunigen könnte

Zu a): In der Literatur finden sich zahlreiche unterschiedliche Definitionen, z.B. palliative Sedierung, totale Sedierung, terminale Sedierung, kontinuierliche tiefe Sedierung, proportionierte palliative Sedierung vs. palliative Sedierung bis zur Bewusstlosigkeit und andere mehr. Zu einer Vereinheitlichung der Begriffe ist es bislang nicht gekommen.

Zu b): Des Weiteren gibt es bei der Durchführung von Sedierungen unterschiedliche Vorgehensweisen, die zu einer Verunsicherung führen. Swart et al. fanden heraus, dass trotz bestehender Leitlinien einige Ärzte direkt mit einer tiefen Sedierung begannen, während andere Ärzte leitliniengerecht mit einer niedrigen Dosierung begannen und die Dosis anhand der Symptome anpassten (Swart et al., 2012). Auch ländervergleichend wurden Unterschiede festgestellt, wie etwa Flandern, Niederlande und Großbritannien (Anquinet et al., 2012). Die Häufigkeit der Anwendung einer kontinuierlichen Sedierung bis zum Tod variierte in verschiedenen Ländern zwischen 15% bis über 60 % (Muller-Busch et al., 2003; Sykes &Thorns 2003a, 2003b).

Zu c): Ethische Bedenken werden wegen der mit der Sedierung einhergehenden Verminderung des Bewusstseins geäußert und der damit verbundenen Nähe zur aktiven Sterbehilfe. So schreibt z.B. den Hartogh: "The patient is in the state of social death, deprived of any social interaction. Although the patient remains alive, her personality is gone. The moment of goodbye is separated from the moment of death. To the patient, Deep Continuous Sedation, just like euthanasia, means the end of (conscious) life. For patients and loved ones the distinction between euthanasia and DCS may be less evident than it is for physicians" (den Hartogh, 2006).

Zu d): Eine Befürchtung besteht außerdem darin, dass die kontinuierliche tiefe Sedierung den Tod beschleunigen könnte. Dies konnte jedoch in mehreren Studien widerlegt werden (Stone et al., 1997; Chiu et al., 2001).

Angesichts der Kontroversen rund um die palliative Sedierung ist es deshalb empfehlenswert, dass die Sedierungstherapie möglichst länderübergreifend auf Basis anerkannter Leitlinien durchgeführt wird. Es ist auch eines der Ziele dieser Arbeit, zu überprüfen, ob die Sedierungstherapie an der Palliativstation des Universitätsklinikums Würzburg leitliniengerecht durchgeführt wurde.

### 1.1. Bestehende Leitlinien zur palliativen Sedierung

Im Folgenden werden zunächst verschiedene Leitlinien beschrieben und ihre Schwerpunkte hervorgehoben. Um das Vorgehen der palliativen Sedierung zu vereinheitlichen und transparenter zu gestalten, wurden in verschiedenen Ländern Leitlinien erstellt (exemplarische Auflistung):

- 2005 von der Spanish Society of Palliative Care (Pinna et al., 2005)
- 2005 von der Royal Dutch Medical Association, welche 2007 und 2009 überarbeitet wurde (Royal Dutch Medical Association, 2009)
- 2009 von der European Association for Palliative Care (EAPC) (Cherny et al., 2009).

Bei der "Leitlinie für den Einsatz sedierender Maßnahmen in der Palliativversorgung" der European Association for Palliative Care (EAPC) handelt es sich um eine Rahmenrichtlinie (sog. „Framework“). Darin wird „die therapeutische (oder palliative) Sedierung im palliativmedizinischen Kontext verstanden als der überwachte Einsatz von Medikamenten mit dem Ziel einer verminderten oder aufgehobenen Bewusstseinslage (Bewusstlosigkeit), um die Symptomlast in anderweitig therapierefraktären Situationen in einer für den Patienten, Angehörigen und Mitarbeitern ethisch akzeptablen Weise zu reduzieren“. In der Leitlinie werden sieben Sedierungsindikationen festgelegt. Zudem wird die Gefahr der missbräuchlichen und ungerechtfertigten Sedierung betont, detaillierter wird auf den „nicht standardgemäßen Einsatz der palliativen Sedierung“ eingegangen. Es folgt ein 10-Punkte-Rahmenprogramm, welches auf „die relevanten klinischen Aspekte“ eingeht und die empfohlenen Rahmenbedingungen beschreibt. Detaillierte Vorgaben wie z.B. Medikamentenempfehlungen sind nicht enthalten (Cherny et al., 2009).

Die 2009 überarbeitete Leitlinie „Guideline for Palliative Sedation“ der Royal Dutch Medical Association (KNMG) ist sehr umfangreich und detailliert:

- Midazolam wird beschrieben als Mittel der Wahl.
- Die Voraussetzung für den Einsatz einer kontinuierlichen Sedierung ist die Annahme, dass der Patient in naher Zukunft, d.h. innerhalb von ein bis zwei Wochen versterben wird.
- Die Definition der Refraktärität wird noch erweitert:  
„Ein Symptom gilt als therapierefraktär, wenn keine der konventionellen Therapien effektiv oder schnell genug wirksam ist, und/oder wenn die Therapien unakzeptable Nebenwirkungen verursachen.“
- Zudem wird die Notwendigkeit der „Proportionalität“ betont: „Es ist äußerst wichtig, dass die Palliative Sedierung proportional verabreicht wird; das heißt, dass Bewusstsein in dem Ausmaß gemindert wird, das notwendig und ausreichend dafür ist, Symptome im gewünschten Maß zu lindern. Es ist der Grad an Symptomkontrolle und nicht der Grad an Bewusstseinsminderung, der die

Dosis, die Kombination und die Dauer der Medikation bestimmt“ (Royal Dutch Medical Association, 2009).

Aufgrund der detaillierten Vorgaben wurde diese Leitlinie neben der o.g. EAPC-Rahmenrichtlinie für die Überprüfung der Sedierungspraxis in dieser Arbeit herangezogen.

Auch die neue S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ von 2015 geht auf die palliative Sedierung ein: „Als Indikationen in der Sterbephase werden häufig agitierte Verwirrtheit, Atemnot, Schmerz, epileptische Anfälle, massive Blutungen, Angst oder existentielles Leid genannt“ (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015).

Kissane entwirft in der o.g. Leitlinie eine Typologie, welche die Herausforderungen des existentiellen Leides am Lebensende acht Kategorien zuordnet: (1) Angst vor dem Tod, (2) Verlust und Veränderung, (3) Entscheidungsfreiheit und Kontrollverlust, (4) Bewahrung der Würde, (5) Vereinsamung, (6) veränderte Qualität der Beziehungen, (7) Suche nach Sinn, (8) Mysterium des Unbekannten. Mit dieser Typologie möchte er Ärzte unterstützen, existentielles Leid zu erkennen und die Behandlung zu verbessern.

Die S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)“ beschäftigt sich ebenfalls mit moribunden und sterbenden Patienten auf der Intensivstation. Darin sollen „sterbende Patienten den gleichen Anspruch auf eine patientenorientierte ärztliche und pflegerische Behandlung und Betreuung haben wie alle Intensivpatienten.“ Es soll „entsprechend den allgemeinen Leitlinien, die klinische Beschwerdefreiheit überprüft und sichergestellt werden“. Außerdem sollen „sterbende Patienten am Ende ihres Lebens nach Bedarf anxiolytisch und analgetisch behandelt werden, um ihnen Schmerzen, Angst und Stress zu nehmen, auch wenn dies zu einer Beschleunigung des Sterbeprozesses führt“ (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin et al., 2015).

Schur et al. führten eine landesweite Studie in Österreich durch. Daran nahmen 74 % aller Palliativstationen und ambulanten Palliativteams in Österreich teil. Die



durchschnittliche Rate der Sedierung lag bei 21 %, wobei die Rate in den teilnehmenden Studienzentren stark schwankte. Die Ursache wurde darin gesehen, dass es in Österreich keine stringenten Leitlinien gebe. Um größere Sicherheit in der klinischen Praxis zu gewährleisten, wurden solche Leitlinien als notwendig erachtet. Der häufigste Grund für eine palliative Sedierung war das Delir. Außerdem erhielten ca. ein Drittel der Patienten eine palliative Sedierung aufgrund existentiellen Leids (Schur et al., 2016).

2017 wurde daraufhin die „Leitlinie der OPG zur Palliativen Sedierungstherapie“ veröffentlicht (Roider-Schur et al., 2017).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bereits zahlreiche Leitlinien- bzw. Therapieempfehlungen im Kontext der palliativen Sedierung vorliegen. Einige wurden von Schildmann und Schildmann systematisch untersucht. In dem Übersichtsartikel wird neben einer uneinheitlichen Definition der palliativen Sedierung auch ein unterschiedlicher Gebrauch der Ausdrücke „refraktäre Symptome“ und „unerträgliches Leid“ festgestellt. Diese Kriterien würden unterschiedlich gewichtet bzgl. ihrer Relevanz für die Indikation und die Entscheidungsfindung. Im Vergleich zur palliativen Sedierung bei somatischem Leid, werde die palliative Sedierung zur Behandlung von psychischem Leid von acht Leitlinien als außergewöhnliche Maßnahme betrachtet, was nur in zwei Leitlinien begründet würde (Schildmann & Schildmann, 2014).

## 1.2. Aufklärung zur palliativen Sedierung

Neben den Leitlinien ist ein weiterer wichtiger Punkt die Aufklärung zur Sedierungstherapie. Aus juristischen Gründen und auch aus Respekt vor dem Selbstbestimmungsrecht des Patienten sollte vor Beginn der Sedierungstherapie das Einverständnis des Patienten eingeholt werden. Dazu schreiben Eva Katharina Schildmann und Claudia Bausewein in „Ethische Herausforderungen in der Begleitung Schwerkranker und Sterbender“:

„Wenn der Patient entscheidungsfähig ist, sollten mit ihm die Ziele sowie der Nutzen und die Risiken einer palliativen Sedierung diskutiert werden, möglichst – mit

Einverständnis des Patienten – gemeinsam mit seinen Angehörigen“ (Schildmann & Bausewein, 2015).

Auch in der SOP („Standard Operating Procedure“, im Sinne einer verbindlichen Handlungsanweisung) „Palliative Sedierung“ von Karin Oechsle, Lukas Radbruch, Carin Wolf und Christoph Ostgathe ist nach Feststellen des Bedarfs einer palliativen Sedierung vorgesehen, dass Patient, Angehörige und Mitarbeiter über die palliative Sedierung informiert werden. Dann wird das Einverständnis des Patienten bzw. seines Vertreters eingeholt (Oechsle et al., 2017).

### 1.3. Delir in der Sterbephase

Ein zusätzlicher Beobachtungsschwerpunkt dieser Arbeit ist das Auftreten eines Delirs in der Sterbephase. Auch für das Delir liegt keine einheitliche Definition vor.

In der vorliegenden Studie wurde die Delir-Definition des ICD-10 verwendet (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems = Klassifikationssystem der Weltgesundheitsorganisation für medizinische Diagnosen). Diese lautet „F05: Delir, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt: Ein ätiologisch unspezifisches hirnganisches Syndrom, das charakterisiert ist durch gleichzeitig bestehende Störungen des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, der Emotionalität und des Schlaf-Wach-Rhythmus. Die Dauer ist sehr unterschiedlich und der Schweregrad reicht von leicht bis zu sehr schwer“ (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information et al., 2017).

Die Einschätzung von Verwirrheitszuständen kann mit Hilfe der Confusion Assessment Method (CAM) erleichtert werden (Ely et al. 2001). Die Ursache eines Delirs kann sehr unterschiedlich sein, z.B. Entzug, Operation, Elektrolytentgleisung, Infekt, Polymedikation, etc. (Lorenzl et al. 2012). Die Behandlung eines Delirs sollte - wenn möglich - ursächlich erfolgen. Wenn dies nicht möglich oder nicht ausreichend sein sollte, wird eine medikamentöse Therapie empfohlen: Neben den Benzodiazepinen, die auch im Rahmen der palliativen Sedierung eingesetzt werden, wird die Gabe von

Neuroleptika (Haloperidol, ggf. auch Risperidon) empfohlen (Lorenzl et al., 2012; NICE Guidance Delirium in adults, Quality standard [QS63], 2014). Die S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivstation“ betont, dass „auch die nicht-pharmakologische Prävention des Delirs bei allen intensivmedizinisch-behandelten Patienten durchgeführt werden soll“ (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin et al., 2015).

Agar et al. untersuchten die Wirksamkeit von oral verabreichtem Risperidon und Haloperidol vs. Placebo zur Behandlung von deliranten Symptomen im Rahmen der Palliativversorgung. Es zeigte sich, dass antipsychotische Medikamente keinen Behandlungsvorteil ergaben bei Patienten mit einem leichten oder mittelschweren Delir. Das Management der Symptome basiere am ehesten auf unterstützenden Interventionen (Agar et al., 2017).

#### 1.4. Abnahme des Bewusstseins

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit einer weiteren Überlegung. Im Rahmen des Sterbeprozesses kommt es zu einer physiologischen Abnahme des Bewusstseins. Wenn nun bei einem Patienten im Rahmen der Sedierungstherapie tiefere Formen der Bewusstseinsbeschränkung dokumentiert werden, handelt es sich dann um einen Effekt der Sedierung oder um den physiologischen Sterbeprozess? Im Rahmen der Literaturrecherche wurden nur wenige Studien zu diesem Thema gefunden.

#### 1.5. Fragestellungen und Ziele der Studie

Vor dem Hintergrund der o.g. Themen konzentriert sich diese Studie auf folgende Fragestellungen:

- 1) Wird die Sedierungstherapie an der Palliativstation des Universitätsklinikums Würzburg leitliniengerecht durchgeführt? Wie sehen die Häufigkeit und Durchführung der Sedierungstherapie aus?
- 2) Wie lässt sich Sedierungstherapie von aktiver Sterbehilfe abgrenzen?

3) Welche Bedeutung hat das Delir für die palliative Sedierungstherapie?  
(Risikofaktoren/ ergänzende Therapien)

4) Bei abnehmendem Bewusstseinsgrad: Was ist physiologischer Sterbeprozess? Was ist palliative Sedierung?

Um die Qualität und die Vergleichbarkeit von Studien zur Sedierungspraxis zu verbessern, sind neben einheitlichen Definitionen der Sedierungstherapie standardisierte Dokumentationen von Unruhegrad und Sedierungstiefe notwendig. Ziel ist die Integration einer solchen Dokumentation in die aktuellen Prozesse auf Palliativstation. Das gleiche gilt für die Dokumentation über die Aufklärung der Patienten bzw. der Angehörigen vor Beginn der Sedierungstherapie und die Verlaufsdokumentation der Sedierungstherapie auf Palliativstation.

## 2. Methodik

Am Universitätsklinikum Würzburg liegt seit 2016 eine SOP vor, die Midazolam als Mittel der ersten Wahl für die Sedierungstherapie empfiehlt. Die „SOP Palliativ Sedierung“ beschreibt insgesamt die Indikation zu Sedierung, den Geltungsbereich der SOP, die Medikamente, welche zur Durchführung der Sedierung angewendet werden können, sowie die einzelnen Schritte zur Durchführung der Sedierung: Einschätzung der Unruhe nach der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) (Sessler et al., 2002), Umsetzen der medikamentösen Sedierung, Überprüfung und Reevaluation der Sedierung, Klärung der Verantwortlichkeiten seitens Ärzte und Pflegekräften, sowie Anleitung zur Dokumentation. Zum Beobachtungszeitraum dieser Studie wurde diese SOP noch unvollständig angewendet, weshalb eines der Ziele dieser Arbeit die Analyse der genauen Umsetzung der SOP war.

Für die Behandlung des Delirs liegt ebenfalls eine SOP Delir des Universitätsklinikums Würzburg vor. Diese beinhaltet Vorgaben zum Geltungsbereich der SOP, Diagnostik und Therapie der akuten Verwirrtheit, die Definition des Delirs, Prozessablauf bei Diagnostik und Behandlung einer akuten Verwirrtheit, das CAM-Screening, die verschiedenen Formen des Delirs, medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie, Besonderheiten bei Delir im Alter und in der Sterbephase, Zuständigkeiten für das Erkennen und Behandeln des Delirs, sowie mitgeltende Unterlagen und Leitlinien.

### 2.1. Datenerhebung

Die Daten wurden an der Palliativstation des Universitätsklinikums Würzburg erhoben. Dabei handelt es sich um eine 10-Betten-Station, auf der z.B. im Jahr 2017 303 Patienten behandelt wurden. 169 davon verstarben, 13 Patienten wurden ins Hospiz verlegt. Die übrigen Patienten wurden in die Häuslichkeit entlassen bzw. in ein Pflegeheim verlegt.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse aller Verstorbenen der Palliativstation des Universitätsklinikums Würzburg im Zeitraum vom 01.02.2015 bis zum 31.03.2016 (n=181).

Als Datenquelle wurden herangezogen: Die Patientenkurven, die Dokumentation der Ärzte- und Pflegekräfte und des gesamten Teams (Psychoonkologin, Physiotherapeuten, Atemtherapeuten, Musiktherapeuten, Kunsttherapeuten, ehrenamtliche Hospizhelfer), die Arztbriefe, Konsilberichte und die elektronische Dokumentation im SAP-System des Universitätsklinikums Würzburg.

Es wurde ein Datenerfassungsbogen entwickelt (s. Abb. 1). Erhoben wurden Alter, Geschlecht der Patienten und ob bei den Patienten eine onkologische Grunderkrankung vorlag oder nicht. Es wurden Daten erhoben zum Vorliegen einer Patientenverfügung, Vorsorgevollmacht, Generalvollmacht oder einer gesetzlichen Betreuung. Dann wurden das Vorliegen und das Ausmaß von Unruhe (nach RASS) erfasst. Eine weitere Rubrik war das Vorliegen eines Delirs, seiner Behandlung (Gabe von Haloperidol bzw. Notwendigkeit einer Sedierungstherapie) und das Vorliegen von Risikofaktoren für ein Delir. Im nächsten Abschnitt wurde überprüft, ob der Patient neben der Sedierung auch ergänzende Therapien erhielt.

Der letzte Abschnitt beschäftigte sich detailliert mit der Durchführung der Sedierung mit Midazolam. Dazu wurde die Einteilung der Sedierungsindikation von der EAPC Leitlinie (Cherny et al., 2009) übernommen. Erhoben wurden in diesem Kontext:

- Sedierungsart (kontinuierlich, intermittierend oder vereinzelte subkutan-Gaben)
- Sedierungsgrund (gemäß EAPC Leitlinie)
- Sedierungstiefe (nach RASS)
- Sedierungsdauer
- Dosierung zu Beginn der kontinuierlichen Therapie und zum Zeitpunkt des Todes
- Art der Patienten-Aufklärung
- Vorliegen einer Sedierung wegen Hirnschädigung

Im Verlauf dieser Arbeit wird die kontinuierliche Sedierung mit Midazolam auch als Midazolam Dauerinfusion, kontinuierliche Midazolamgabe oder kontinuierliche Midazolam-Sedierung bezeichnet, die Begriffe werden synonym verwendet.

## Datenerfassungsbogen

---

Patientennummer:

Geschlecht: männlich/weiblich

Alter: in vollendeten Jahren

Onkologisch: ja/nein

---

Unruhe: ja/nein

Unruhegrad nach RASS: +1 bis +4

---

Delir: ja/nein

Therapie mit Haloperidol wegen Delir: ja/nein

---

*Lagen folgende Risikofaktoren für ein Delir vor:*

Alter > 65 Jahre: ja/nein

Multimorbidität (> 2 chronische Erkrankungen): ja/nein/nicht dokumentiert

Sehstörung: ja/nein/nicht dokumentiert

Schlafstörung: ja/nein/nicht dokumentiert

Narkose (in den letzten 4 Wochen): ja/nein/nicht dokumentiert

Kognitive Störung: ja/nein/nicht dokumentiert

Exsikkose: ja/nein/nicht dokumentiert

Abusus (Alkohol- oder Medikamente): ja/nein/nicht dokumentiert

---

*Vorausplanung am Lebensende:*

Hat der Patient eine Patientenverfügung? ja/nein/nicht dokumentiert

Hat der Patient eine Vorsorgevollmacht? ja/nein/nicht dokumentiert

Hat der Patient eine Generalvollmacht? ja/nein

Hat der Patient einen gesetzlichen Betreuer? ja/nein

---

*Wie ist die Aufklärung zur Sedierungstherapie erfolgt:*

Mündlich mit Patient: ja/nein

Mündlich mit Angehörigen: ja/nein

Nicht dokumentiert: ja/nein

Nicht erforderlich (Bedarfsmedikation, Midazolam s.c. < 5/d): ja/nein

---

Abb. 1: Datenerfassungsbogen (Seite 1 von 2)

*Ergänzende Therapien:*

Familien-/Angehörigengespräch: ja/nein

Musiktherapie: ja/nein

Einreibungen (außer der normalen Körperpflege): ja/nein

Psychoonkologie: ja/nein

Seelsorge: ja/nein

Atemtherapie: ja/nein

Mitbetreuung durch ehrenamtliche Hospizhelfer: ja/nein

Physiotherapie: ja/nein

---

*Sedierung:*

- Erhielt der Patient Lorazepam? ja/nein

- Sedierung mit Midazolam: 1 = Dauerinfusion bei Angst/Unruhe/Anspannung, 2 = Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes, 3 = einzelne s.c.-Gaben (ausgeschlossen: Midazolam als antiepileptische Therapie)

- Grund für Midazolam-Sedierung, gemäß „Leitlinie für den Einsatz sedierender Maßnahmen in der Palliativversorgung“ der EAPC (Cherny et al., 2009):

1 = Kurzfristige Sedierung für belastende Behandlungen

2 = Sedierung von Brandverletzten

3 = Sedierung in der Entwöhnung von Beatmung am Lebensende

4 = Sedierung zur Behandlung anderweitig refraktärer Symptome in der Finalphase

5 = Sedierung in Notfallsituationen

6 = zwischenzeitliche Sedierung zur Erholung von belastenden Zuständen („respite sedation“)

7 = Sedierung bei psychischen und existentiellen Krisen

- Maximale Sedierungstiefe mit Midazolam: 0 bis 5 entspricht 0 bis -5 auf der RASS-Skala, 6 = unbekannt

- Kontinuität der Midazolamsedierung: 1 = keine, 2 = intermittierend, 3 = kontinuierlich

- Zeit von Midazolam-Sedierungsbeginn bis Tod (in Stunden bis zur ersten Dezimalstelle, nur bei Midazolam-Dauerinfusion):

- Hirnschädigung (Hirnmetastase, Hirntumor, Hirnblutung, Apoplex): ja/nein

- Sedierung wegen Krampf oder Spastik aufgrund o.g. Hirnschädigung: ja/nein

- Midazolamdosierung zu Beginn der Sedierung und zum Zeitpunkt des Todes: Basalrate in mg/h

- Morphin- bzw. Hydromorphongabe: ja/nein

- Bei kontinuierlicher Opiattherapie: Opiatdosierung über 24h (Basalrate plus Boli), in mg/24h

---

Abb. 1: Datenerfassungsbogen (Seite 2 von 2)



### 2.1.1. Patientenverfügung, Vorsorgevollmacht, Generalvollmacht oder gesetzliche Betreuung

Es wurde das Vorliegen einer Patientenverfügung, einer Vorsorgevollmacht, einer Generalvollmacht sowie einer gesetzlichen Betreuung überprüft. Dazu wurde das Palliativmedizinische Basisassessment (s. Abb. 2 und Anh. Abb. A) herangezogen wie auch die Patientenkurve/-akte. Gleichzeitig wurde überprüft, ob ein solches Dokument bereits eingescannt wurde und in der elektronischen Dokumentation im SAP vorlag.

<input type="checkbox"/> Patientenverfügung	Kopie in Akte	<input type="checkbox"/> PMD /	<input type="checkbox"/> Palliativstation /	<input type="checkbox"/> Scan SAP	
<input type="checkbox"/> Vorsorgevollmacht	Kopie in Akte	<input type="checkbox"/> PMD /	<input type="checkbox"/> Palliativstation /	<input type="checkbox"/> Scan SAP	
<input type="checkbox"/> Notfallplan	Kopie in Akte	<input type="checkbox"/> PMD /	<input type="checkbox"/> Palliativstation /	<input type="checkbox"/> Scan SAP	
<input type="checkbox"/> Amtliche Betreuung	<input type="checkbox"/> Betreuer/in	Kopie in Akte	<input type="checkbox"/> PMD /	<input type="checkbox"/> Palliativstation/	<input type="checkbox"/> Scan SAP
Name:					

Abb. 2: Ausschnitt aus Palliativmedizinischem Basisassessment des Universitätsklinikums Würzburg

### 2.1.2. Symptomassessment: Unruhe

Unter dem Symptom Unruhe wurden zusammengefasst: Angst, Anspannung, Unruhe, Agitiertheit.

Zur Quantifizierung der Unruhe wurden die Dokumentationen des Pflegepersonals und der Ärzte herangezogen. Diese Informationen wurden ergänzt durch die Werte aus der sog. MIDOS Checkliste („Minimales Dokumentationssystem“), welche in der Stationskurve der Palliativstation enthalten ist. Diese beschreibt die wichtigsten Symptome, die in der Behandlung der Patienten auf der Palliativstation eine Rolle spielen (s. Abb. 3) (Stiel et al., 2010).

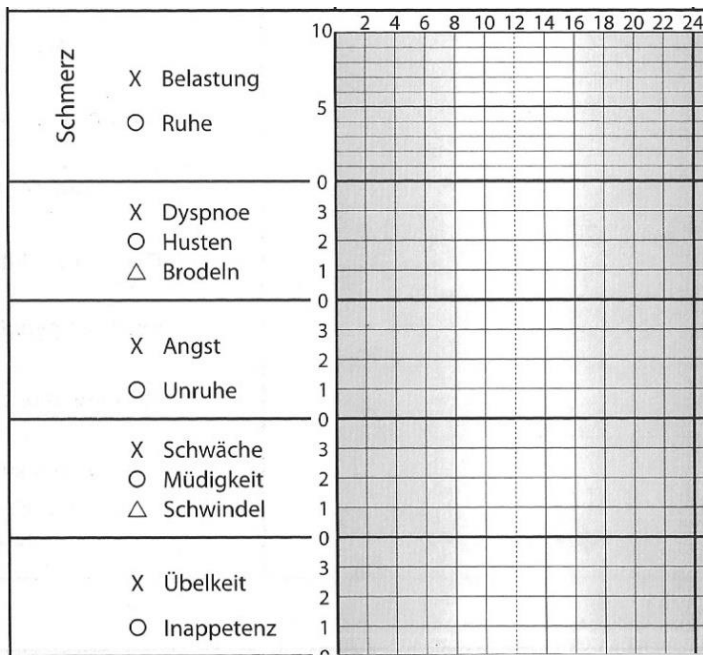


Abb. 3: Ausschnitt aus Stationskurve der Palliativstation des Universitätsklinikums Würzburg mit der sog. MIDOS Checkliste. Erhoben werden vier Symptomgruppen mit der Ausprägung 0 bis 3, sowie das Symptom Schmerz auf einer Skala von 0 bis 10.

Auf der Basis dieser Informationen wurde mithilfe der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) (Sessler et al., 2002) das Ausmaß der Unruhe bzw. Sedierungstiefe eingeschätzt (s. Abb. 4). Im Verlauf dieser Arbeit wird der Begriff „Unruhe“ bzw. „Unruhegrad“ übergeordnet für alle RASS Stufen im positiven Bereich verwendet. Da bei der Datenerhebung bei den sedierten Patienten auch Fälle mit RASS-Score 0 vorkamen, wird dieser Wert ebenfalls als Sedierungsgrad betrachtet. Laut den Autoren weist RASS „eine hohe Reliabilität und Validität in medizinischen, chirurgischen, beatmeten und nicht beatmeten, sedierten und nicht sedierten erwachsenen Intensivpatienten“ auf (Sessler et al., 2002).

Score	Bezeichnung	Beschreibung
+4	Wehrhaft	Wehrhaft oder Aggressiv, unmittelbare Gefahr für Personal
+3	Sehr agitiert	Zieht oder entfernt Tubus, Katheter etc. oder verhält sich aggressiv gegenüber dem Personal
+2	Agitiert	Regelmäßig ungerichtete Bewegungen oder unsynchronisierte Beatmung/Atmung am Ventilator
+1	Unruhe	Ängstlich aber die Bewegungen sind nicht aggressiv oder kräftig
0	wach und ruhig	
-1	schlāfrig	Nicht komplett wach aber mit anhaltenden, länger als 10 Sek. dauernden Wachphasen, auf Ansprache Blickkontakt
-2	Leichte Sedierung	Kurze (weniger als 10 Sek. anhaltende) Wachphasen mit Blickkontakt bei Ansprache
-3	Moderate Sedierung	Bewegungen bei Ansprache ohne Blickkontakt
-4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegungen auf physikalische Reize
-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder physikalische Reize

Abb. 4: Richmond Agitation and Sedation Scale (Sessler et al., 2002) zur Erfassung des Ausmaßes von Unruhe (RASS +1 bis +4) und Sedierungstiefe (RASS 0 bis -5).

Abschließend wurde anhand der Stationskurve erfasst, ob der Patient eine Therapie mit Lorazepam oral erhielt oder nicht. Lorazepam wird vor allem zur Anxiolyse (d.h. zur Linderung von Angstzuständen) verwendet, kann optional aber auch zur Sedierung eingesetzt werden. Da auf der Basis der analysierten Daten jedoch nicht ersichtlich war, ob Lorazepam neben der Anxiolyse auch zur Sedierung eingesetzt wurde, ist diese Kategorie nicht in die Sedierungsanalyse eingeflossen.

### 2.1.3. Symptomassessment und Risikofaktoren für Delir

Das Vorliegen eines Delirs wurde ermittelt anhand der Verlaufsdokumentationen der Ärzte und des Pflegepersonals. Wenn in der Ärztedokumentation die Diagnose „Delir“

vorkam, wurde diese Diagnose übernommen. Kam die Diagnose „Delir“ in der ärztlichen Dokumentation nicht vor, wurden jedoch in der Pflegedokumentation zeitgleich die Symptome psychomotorische Unruhe, Desorientiertheit und Halluzinationen beschrieben, wurde die Diagnose „Delir“ ergänzt. Die Intensität der Unruhe im Rahmen des Delirs wurde wie unter dem o.g. Punkt „2.1.2. Symptomassessment: Unruhe“ angegeben bestimmt. Die Gabe von Haloperidol oral oder subkutan wurde anhand der Stationskurve überprüft.

Die folgenden Risikofaktoren für Delir wurden übernommen aus dem Artikel „Verwirrheitszustände im Alter: Diagnostik und Therapie“ (Lorenzl et al. 2012):

- Alter > 65 Jahre
- Vorbekannte kognitive Störung (z.B. Demenz)
- Exsikkose
- Sehstörung
- Schlafentzug während des stationären Aufenthaltes auf der Palliativstation
- Narkose in den letzten vier Wochen vor dem stationären Aufenthalt
- Abusus (Alkohol und Drogen, ohne Nikotin)
- Multimorbidität (zwei oder mehr chronische Erkrankungen)

Zur Erhebung dieser Risikofaktoren in der vorliegenden Studie wurden Arztbriefe (inkl. Aufnahmebefund), Konsilberichte, Pflegedokumentationen, Pflegeanamnese und Stationskurven analysiert.

#### *2.1.4. Ergänzende Therapien*

In der Patientenakte gibt es einen eigenen Wochenplan für die meisten der unten genannten Therapien. Dort wird die erfolgte Therapie durch den Therapeuten mittels Handzeichen dokumentiert. Einige Therapeuten dokumentieren (zusätzlich) im Bereich der Ärzte- bzw. Therapeutendokumentation.

Folgende ergänzende Therapien wurden angeboten:

- Angehörigengespräch (geführt von allen Berufsgruppen)
- Musiktherapie
- Beruhigende Einreibungen (außerhalb der normalen Körperpflege): Wird dokumentiert auf den Pflegedokumentationsbögen
- Psychoonkologie
- Seelsorge
- Atemtherapie
- Hospizhelfer
- Physiotherapie: Die Physiotherapie dokumentiert in einer eigenen Rubrik im SAP

#### *2.1.5. Sedierung*

##### *2.1.5.1. Sedierung mit Midazolam*

Es wurde die Sedierung mit Midazolam auf der Palliativstation analysiert. Wie am Ende des Punktes 2.1.2. erläutert, wurden für diese Studie eventuelle, vereinzelte Gaben von Lorazepam nicht in die Analyse der Sedierung inkludiert.

Die folgenden Daten wurden der Patientenkurve entnommen:

- Midazolamgabe subkutan (s.c.) oder intravenös (i.v.) mittels Dauerinfusion bei Unruhe/Anspannung
- Midazolamgabe s.c. oder i.v. als Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes / „respice sedation“ (gilt als intermittierend)
- Einzelne Midazolamspritzen als Bedarfsmedikation s.c.
- Keine Midazolamtherapie

Ausgeschlossen wurde in dieser Kategorie die Midazolamgabe als antiepileptische Therapie. Diese wurde im Verlauf noch gesondert erhoben.

#### 2.1.5.2. Gründe für Sedierung

Die Sedierungsgründe/-indikationen wurden der Verlaufsdokumentation der Pflegekräfte und der Ärzte entnommen. Dort waren die Indikationen meistens nicht als solche genannt, sondern mussten anhand der Dokumentationen der Ärzte und insbesondere des Pflegepersonals als solche interpretiert werden.

Die Sedierungsindikationen wurden analog der „Leitlinie für den Einsatz sedierender Maßnahmen in der Palliativmedizin“ der EAPC (Cherny et al., 2009) zugeordnet:

1. Kurzfristige Sedierung für belastende Behandlungen (kam auf der Palliativstation des Universitätsklinikums Würzburg nicht vor)
2. Sedierung zur Behandlung von Brandverletzten (kam auf der Palliativstation des Universitätsklinikums Würzburg nicht vor)
3. Sedierung zur Entwöhnung von Beatmung am Lebensende (kam auf der Palliativstation des Universitätsklinikums Würzburg nicht vor)
4. Sedierung zur Behandlung anderweitig refraktärer Symptome in der Finalphase
5. Sedierung in Notfallsituationen
6. Zwischenzeitliche (=intermittierende) Sedierung zur Erholung von psychisch und körperlich belastenden Situationen („respice sedation“)
7. Sedierung bei psychischen und existentiellen Krisen (i.d.R. kontinuierliche Sedierung)

#### 2.1.5.3. Maximale Sedierungstiefe

Die Sedierungstiefe wurde der Verlaufsdokumentation der Pflegekräfte und der Ärzte entnommen. Auch hier war die Sedierungstiefe nicht als solche dokumentiert, sondern musste anhand der Beschreibungen interpretiert werden. Die Sedierungstiefe wurde unter Zuhilfenahme der RASS bestimmt (s. Punkt 2.1.2., Abb. 3). Daraus ergeben sich die Sedierungsgrade 0 bis -5. RASS-Score 0 kam in dieser Studie vereinzelt bei sedierten Patienten vor und wird deshalb als Sedierungsgrad gewertet. Als Messzeitpunkt wurde die Sedierungstiefe 24 Stunden nach Beginn der Sedierung festgelegt. Wenn die Sedierungsdauer < 24 Stunden betrug, wurde die Sedierungstiefe mindestens 30 Minuten nach der letzten Dosisanpassung beurteilt.

#### 2.1.5.4. Kontinuität der Sedierungstherapie

Zur Bestimmung der Kontinuität der Sedierungstherapie wurden die Patientenkurven analysiert. Die Daten wurden folgenden Kategorien zugeordnet:

- Keine Sedierung
- Intermittierend = der Patient erhielt Midazolam als Spritze s.c. oder er erhielt Midazolam zur Sicherung des Nachtschlafes mittels Perfusor s.c. oder i.v. über Nacht
- Kontinuierlich = der Patient erhielt eine kontinuierliche Midazolamgabe s.c. oder i.v. mittels Dauerinfusion

#### 2.1.5.5. Dosis und Dauer der kontinuierlichen Sedierungstherapie

Zur weiteren Analyse der kontinuierlichen Sedierung mit Midazolam wurden folgende Werte aus der Patientenkurve erhoben:

- Basalrate zum Therapiestart, angegeben in mg/h
- Basalrate zum Todeszeitpunkt, angegeben in mg/h
- Dauer der kontinuierlichen Midazolam-Sedierungstherapie ab Therapiebeginn bis Tod, angegeben in Stunden bis zur ersten Dezimalstelle

#### 2.1.5.6. Patientenaufklärung bei Sedierung

Die Aufklärung wurde der Verlaufsdokumentation der Ärzte entnommen. Sie umfasst folgende Rubriken:

- Mündlich mit Patient
- Mündlich mit Angehörigen
- Schriftlich
- Nicht dokumentiert
- Nicht erforderlich (bei Gabe von Bedarfsmedikation)

#### 2.1.5.7. Sedierung bei zerebraler Vorschädigung

Die kontinuierliche Sedierungstherapie mit Midazolam bei Unruhezuständen sollte abgegrenzt werden von einer notwendigen Sedierungstherapie aufgrund einer zerebralen Vorschädigung.

Unter zerebraler Vorschädigung wurden zerebrale Metastasen, hirneigene Tumoren, zerebrale Blutung und Apoplex verstanden. Informationen zu eventueller zerebraler Vorschädigung wurden CT und MRT Schädelbefunden entnommen, sowie Arztbriefen. Für diese Studie wurde nur übergeordnet das Vorhandensein einer Vorschädigung kodiert.

Hinsichtlich der Sedierung bei zerebraler Vorschädigung wurde dokumentiert, ob eine Therapie mit Midazolam wegen epileptischen Krämpfen oder Spastik erfolgte, um dies von der Midazolamgabe bei Unruhe abzugrenzen.

#### 2.1.5.8. Opioidgabe

Da die regelmäßige Opiatgabe auch einen Einfluss auf die Sedierungstiefe haben kann, wurde anhand der Patientenkurven die kontinuierliche Gabe von Hydromorphon bzw. Morphin in mg/24h ermittelt. Dabei wurden sowohl die Basalrate der Opiate, als auch die verabreichten Boli in die Berechnung mit einbezogen. Die intermittierende Opiatgabe alle vier Stunden wurde ebenfalls als kontinuierliche Sedierungstherapie gewertet. Zur Berechnung der Opiatgaben wurden sowohl die Applikationsformen subkutan wie auch intravenös berücksichtigt.

### 2.2. Statistische Verfahren

Die Datenerfassungsbögen wurden vollständig bearbeitet. Sämtliche Informationen wurden in eine digitale Datenbank übertragen. Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics Version 24 (IBM, Armonk, USA).

Zur deskriptiven Analyse der kategorialen Parameter wurden Häufigkeitstabellen mit Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit verwendet, für die metrischen Parameter Lage- und Streumaße.



Für die Analyse der Zusammenhänge von zwei kategorialen Variablen wurde eine Kreuztabelle mit den kombinierten Häufigkeiten verwendet, Fishers Exakter Test für 2x2-Kreuzabellen und Chi-Quadrat-Test für größere Kreuztabellen, mit Cramers V als Effektstärkemaß. Bei schwacher Zellbesetzung, wenn mehr als 20 % der Zellen eine erwartete Häufigkeit von  $< 5$  haben, wurde rein beschreibend vorgegangen.

Bei der Analyse von Zusammenhängen zwischen kategorialen und metrischen Variablen wurden Lage- und Streuparameter gruppiert berechnet. Bei sehr kleinen Gruppengrößen wurde kein Signifikanztest durchgeführt, sondern rein deskriptiv gearbeitet.

Für die Analyse von Zusammenhängen von ordinalen und metrischen Parametern wurde die nichtparametrische Spearman-Korrelation verwendet.

Beim Test diverser kategorialer Variablen gegen die Sedierungszeit wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet, da die Zeit-Variable nicht normalverteilt war. Bei zu geringer Gruppengröße wurde auf einen Signifikanztest verzichtet.

Beim Test von kontinuierlicher Sedierung gegen die Anzahl von ergänzenden Therapien und die Anzahl von Risikofaktoren, sowie beim Test des Vorhandenseins von Delir gegen die Anzahl von Risikofaktoren, wurde der t-Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet, da die Anzahl-Variablen sich als normalverteilt erwiesen.

Es wurde immer ein p-Wert  $< 0,05$  als signifikant gewertet.

Nicht-signifikante p-Werte  $< 0,1$  wurden als Tendenz zur Signifikanz interpretiert.

Zur Erstellung von Tabellen, Diagrammen und Abbildungen wurden Microsoft Word & Excel 2016 verwendet.

Bei der statistischen Auswertung stand Frau Daniela Keller, Diplom-Mathematikerin, unterstützend zur Seite.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Beschreibung der Stichprobe

##### *3.1.1 Soziodemographische Daten, Grunderkrankungen und Vorausverfügungen*

Da sich die Hauptfragestellung dieser Studie mit der Sedierung am Lebensende beschäftigt, umfasst die Stichprobe nur die verstorbenen Patienten der Palliativstation des Universitätsklinikums Würzburg in dem Zeitraum vom 01.02.2015 bis zum 31.03.2016. Patienten, die in ein Hospiz, Pflegeheim oder nach Hause entlassen worden waren, wurden nicht berücksichtigt.

Im o.g. Zeitraum sind 181 Patienten verstorben, davon waren 51,4 % (93 von 181) weiblich und 48,6 % (88 von 181) männlich. Das mittlere Alter zum Todeszeitpunkt lag bei 70,78. Der jüngste Patient verstarb im Alter von 25 Jahren, der älteste mit 97 Jahren (s. Tab. 1).

	Mittelwert	Standardabw.	Median	Minimum	Maximum
Alter	70,78	12,77	72	25	97

*Tab. 1: Altersverteilung der Gesamtstichprobe (n=181)*

74,0 % (134 von 181) aller Patienten der Gesamtstichprobe wiesen eine Krebserkrankung auf, 26,0 % (47 von 181) litten unter nicht-onkologischen Erkrankungen (d.h. keine Krebserkrankung).

68 % (123 von 181) aller Patienten der Gesamtstichprobe hatten eine Vorsorgevollmacht, 23,8 % (43 von 181) gaben an, keine Vorsorgevollmacht zu haben, bei 8,3 % (15 von 181) war das Vorhandensein nicht dokumentiert. Eine Patientenverfügung konnten 54,1 % (98 von 181) vorweisen, 36,5% (66 von 181) hatten keine, bei 9,4 % (17 von 181) gab es keine Dokumentation. Eine Generalvollmacht (rechtsgeschäftliche Vollmacht, teilweise mit Vorsorgevollmacht kombiniert, überwiegend notariell beglaubigt) lag bei 3,3 % (6 von 181) vor, 93,9 % (170 von 181) hatten keine, bei 2,8 % (5 von 181) gab es keine Dokumentation in der Akte. 12,7 % (23

von 181) der Patienten hatten einen gesetzlichen Betreuer, 84,5% (153 von 181) keinen, bei 2,8% (5 von 181) war dies nicht dokumentiert (s. Tab. 2).

<b>Vorausverfügung</b>	<b>Vorhanden</b>	<b>Nicht Vorhanden</b>	<b>Nicht dokumentiert</b>
Vorsorgevollmacht	68,0 % (123)	23,8 % (43)	8,3 % (15)
Patientenverfügung	54,1 % (98)	36,5 % (66)	9,4 % (17)
Generalvollmacht	3,3 % (6)	93,9 % (170)	2,8 % (5)
Betreuer	12,7 % (23)	84,5 % (153)	2,8 % (5)

*Tab. 2: Wahrnehmung gesetzlicher Handlungsoptionen der 181 Patienten für den Fall, dass sie nicht mehr für sich sorgen bzw. entscheiden können.*

### *3.1.2 Unruhe, Sedierung mit Midazolam und Aufklärung zur Sedierungstherapie*

71,3 % (129 von 181) aller Patienten der Gesamtstichprobe wiesen im Verlauf des stationären Aufenthaltes Anzeichen von „Unruhe“ auf (RASS +1 bis +4).

73,6 % (95 von 129) der Patienten mit Unruhe ließen sich der RASS Stufe +1 zuordnen und 26,4 % (34 von 129) der Stufe +2. Keine Patienten wiesen Anzeichen für Unruhe der Stufen +3 oder +4 auf.

43,6 % (79 von 181) aller Patienten der Gesamtstichprobe erhielten eine Midazolam-Dauerinfusion s.c. oder i.v., bei 1,7 % (3 von 181) wurde ein Perfusor zur Sicherung der Nachtruhe verwendet („respice sedation“), bei 7,2 % (13 von 181) wurden intermittierend Midazolam-Spritzen s.c. eingesetzt. 47,5 % (86 von 181) aller Patienten der Gesamtstichprobe erhielten zu keinem Zeitpunkt Midazolam (s. Abb. 5).

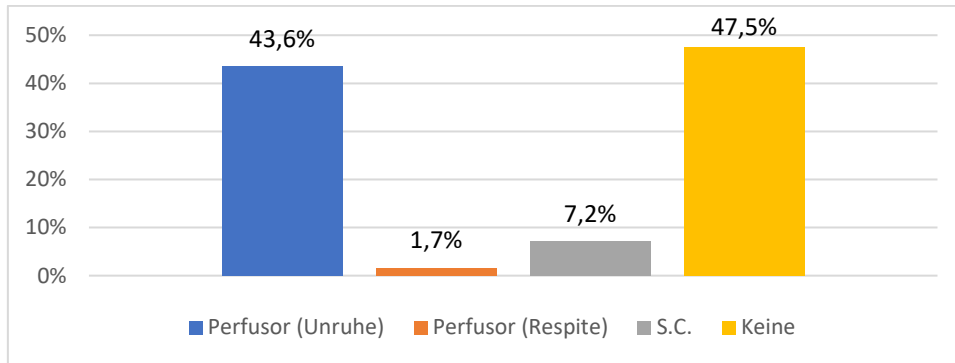


Abb. 5: Sedierungsarten mit Midazolam bei allen Patienten (n=181)

52,5 % (95 von 181) aller Patienten der Gesamtstichprobe erhielten eine Sedierung mit Midazolam (kontinuierlich oder intermittierend). Basierend auf der Leitlinie der EAPC (Cherny et al., 2009) wurde Midazolam aus folgenden Gründen verabreicht:

91,6 % (87 von 95) der Patienten mit Midazolamsedierung erhielten diese zur Behandlung anderweitig refraktärer Symptome in der Finalphase (Kategorie 4). Eine Person (1,1 %, 1 von 95) bekam eine Midazolamsedierung in einer Notfallsituation (Kategorie 5). 4,2 % (4 von 95) aller sedierten Patienten wurden sediert zur Erholung von belastenden Zuständen (Kategorie 6). Bei 3,2 % (3 von 95) aller sedierten Patienten wurde Midazolam wegen psychischer oder existentieller Krise verabreicht (Kategorie 7). Leitlinien-Kategorien 1 (kurzfristige Sedierung für belastende Behandlungen), 2 (Sedierung zur Behandlung von Brandverletzten) und 3 (Sedierung in der Entwöhnung von Beatmung am Lebensende) kamen nicht vor (s. Abb. 6).

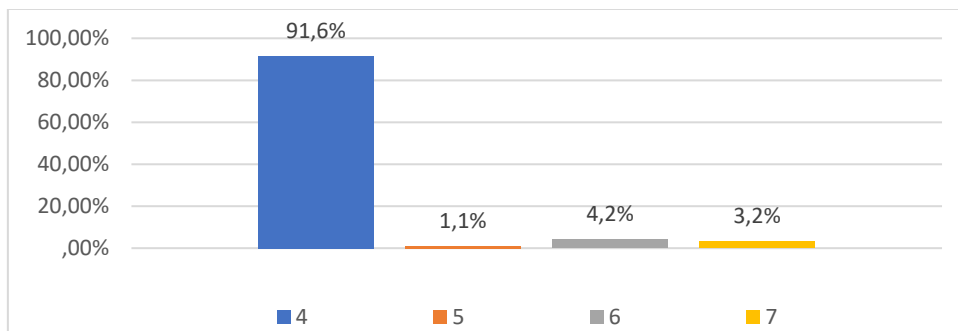
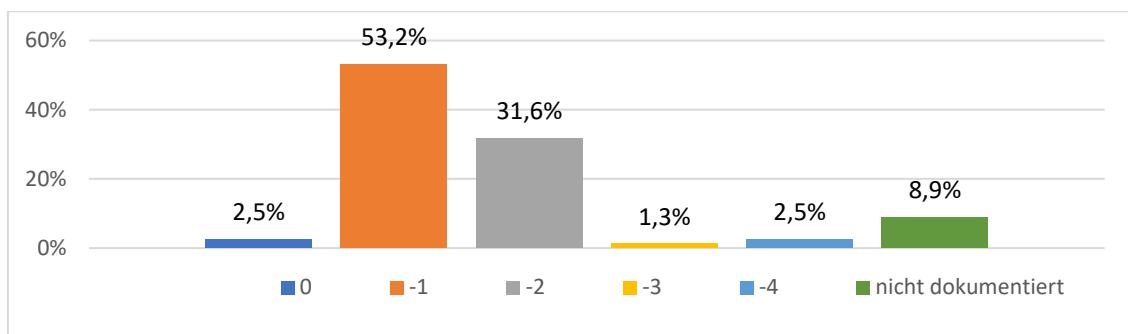


Abb. 6: Prozentuale Verteilung der Sedierungsgründe aller intermittierend oder kontinuierlich sedierter Patienten. Die Gründe sind nach den Kategorien der EAPC beziffert (Cherny et al., 2009).

43,6 % (79 von 181) aller Patienten der Gesamtstichprobe erhielten eine kontinuierliche Sedierung mit Midazolam. In dieser Gruppe war die nach RASS eingeschätzte Sedierungstiefe bei Stufe 0 für 2,5 % (2 von 79) aller kontinuierlich sedierten Patienten, -1 bei 53,2 % (42 von 79) aller kontinuierlich sedierten Patienten, -2 bei 31,6 % (25 von 79) aller kontinuierlich sedierten Patienten, -3 bei 1,3 % (1 von 79) aller kontinuierlich sedierten Patienten und -4 bei 2,5 % (2 von 79) aller kontinuierlich sedierten Patienten. In 8,9 % (7 von 79) aller kontinuierlich sedierten Patienten war die Sedierungstiefe nicht dokumentiert (s. Abb. 7).



*Abb. 7: Maximale Sedierungstiefe nach RASS, bezogen auf alle kontinuierlich sedierten Patienten*

Im Schnitt betrug die Basalrate einer Midazolam-Dauerinfusion zu Behandlungsbeginn 0,94 mg/h. Zum Todeszeitpunkt lag der Mittelwert der Basalrate bei 1,99 mg/h. Die hohen Standardabweichungen von 2,24 mg/h bei Start der Dauerinfusion und 2,85 mg/h zum Todeszeitpunkt wurden durch einen einzigen Fall bedingt. Der betreffende Patient war bereits bei Übernahme aufgrund einer nicht zu stillenden Blutung aus einem HNO-Tumor tief sediert (RASS -4), mit hohen Dosen an Midazolam und Opiaten. Der Median ist deshalb der akkuratere Indikator der mittleren Basalrate, da er robust auf Ausreißer reagiert. Der Interquartilbereich (25 % bis 75 %-Perzentil) wird aus dem gleichen Grund als passendes Streumaß betrachtet (s. Tab. 3, sowie Abb. 8 und 9).

		Midazolam Dauerinfusion Basalrate zum Start (mg/h)	Midazolam Dauerinfusion Basalrate zum Todeszeitpunkt (mg/h)
Mittelwert		0,94	1,99
Median		0,50	1,00
Standardabweichung		2,24	2,85
Minimum		0,10	0,10
Maximum		20,00	22,00
Perzentile	25	0,50	0,50
	50	0,50	1,00
	75	1,00	2,13

Tab 3.: Dosierungen der Dauerinfusionen mit Midazolam zu Therapiebeginn und Todeszeitpunkt (mg/h)

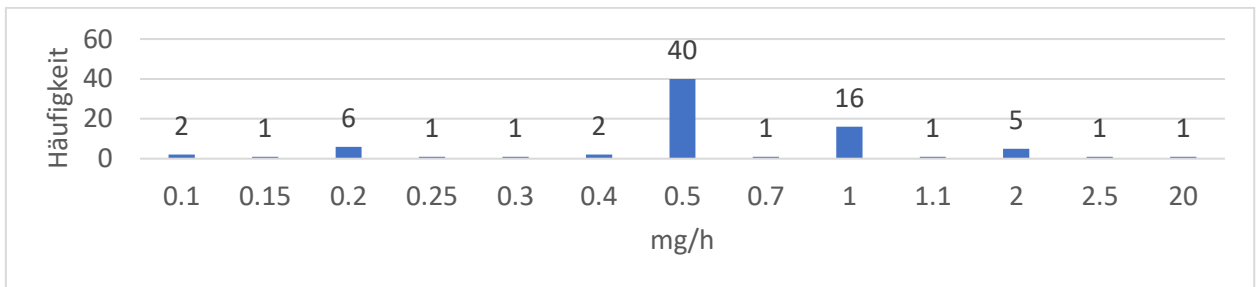


Abb. 8: Häufigkeit aller Dosierungen zu Beginn einer kontinuierlichen Midazolamtherapie

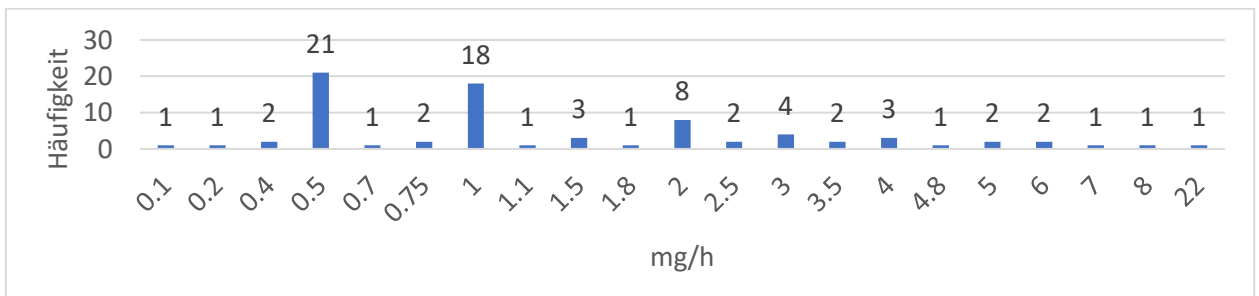


Abb. 9: Häufigkeit aller Dosierungen der kontinuierlichen Midazolamtherapie zum Todeszeitpunkt

Im Schnitt betrug die Dauer der kontinuierlichen Sedierung mit Midazolam (von Sedierungsbeginn bis zum Tod des Patienten) 44,6 Stunden (SD=55,24). Der Median lag bei 26,8 Stunden. Die kürzeste Sedierungsdauer betrug 1,3 Stunden, die längste Sedierungsdauer 293,3 Stunden.

95 Patienten der Gesamtstichprobe erhielten intermittierend oder kontinuierlich Midazolam. Von diesen Patienten sind 18,9 % (18 von 95) mündlich über den Einsatz von Midazolam aufgeklärt worden, bei 17,9 % (17 von 95) wurden Angehörige mündlich aufgeklärt, in 13,7 % der Fälle (13 von 95) war keine Aufklärung erforderlich (subkutane Gabe von Midazolam  $\leq 5/d$ ). In 49,5 % der Fälle (47 von 95) wurde nicht dokumentiert, ob eine Aufklärung stattfand (s. Abb. 10).

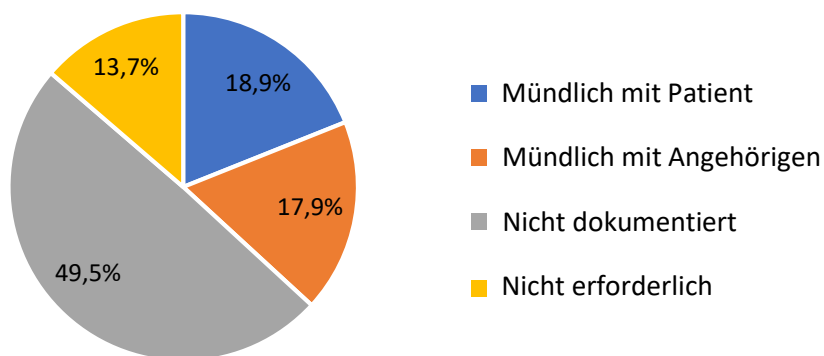


Abb. 10: Prozentuale Verteilung der Art der Patientenaufklärung bei Sedierung

### 3.1.3 Weitere Therapien am Lebensende

22,7 % (41 von 181) aller Patienten der Stichprobe erhielten Lorazepam, 77,3 % (140 von 181) dagegen nicht. Auf der Basis der analysierten Daten war nicht ersichtlich, ob Lorazepam neben der Anxiolyse auch zur Sedierung eingesetzt wurde. Deshalb wurde diese Kategorie gesondert erhoben und ist nicht in die Sedierungsanalyse eingeflossen.

Da die regelmäßige Opiatgabe auch einen Einfluss auf die Sedierungstiefe haben kann, wurde anhand der Patientenkurven deren kontinuierliche Gabe in mg/24h ermittelt. Als „kontinuierlich“ wurden die vier-stündlichen Opioidgaben und die Dauerinfusion mittels

Perfusor gewertet. In diesem Kontext wurden als Opiate ausschließlich Hydromorphon oder Morphin verwendet. Eine kontinuierliche Opiatgabe bekamen 61,9 % (112 von 181) aller Patienten der Gesamtstichprobe. Von den Patienten mit kontinuierlicher Midazolam-Sedierung waren es 84,8 % (67 von 79).

Insgesamt erhielten 99 Patienten (unabhängig von einer Sedierungstherapie) im Schnitt 56,34 mg/24h Morphin bzw. 13 Patienten 34,75 mg/24h Hydromorphon (s. Tab. 4).

	<b>Morphin</b> in mg/24h (99 Patienten)	<b>Hydromorphon</b> in mg/24h (13 Patienten)
Mittelwert	56,34	34,75
Standardabweichung	58,02	52,57
Median	36	16,4
Minimum	12	6,3
Maximum	352	204

*Tab. 4: Dosierungen der kontinuierlich verabreichten Opiat-Therapie (Morphin bzw. Hydromorphon) in mg/24h*

Gemäß der EAPC-Leitlinie (Cherny, 2009) wurden ergänzende Therapien ausgeschöpft: Mit 97,8 % (177 von 181) aller Patienten der Gesamtstichprobe wurden Angehörigengespräche durchgeführt, 75,1 % (136 von 181) erhielten Physiotherapie, 67,4 % (122 von 181) wurden durch ambulante Hospizhelfer betreut, 61,9 % (122 von 181) bekamen eine psychoonkologische Mitbehandlung, in 60,8 % (110 von 181) der Fälle wurden Patient und Angehörige durch Seelsorger begleitet, 54,1 % (98 von 181) erhielten musiktherapeutische Behandlungen, bei 34,8 % (63 von 181) der Patienten wurden beruhigende Einreibungen durchgeführt, 28,7 % (52 von 181) erhielten Atemtherapie (s. Abb. 11).



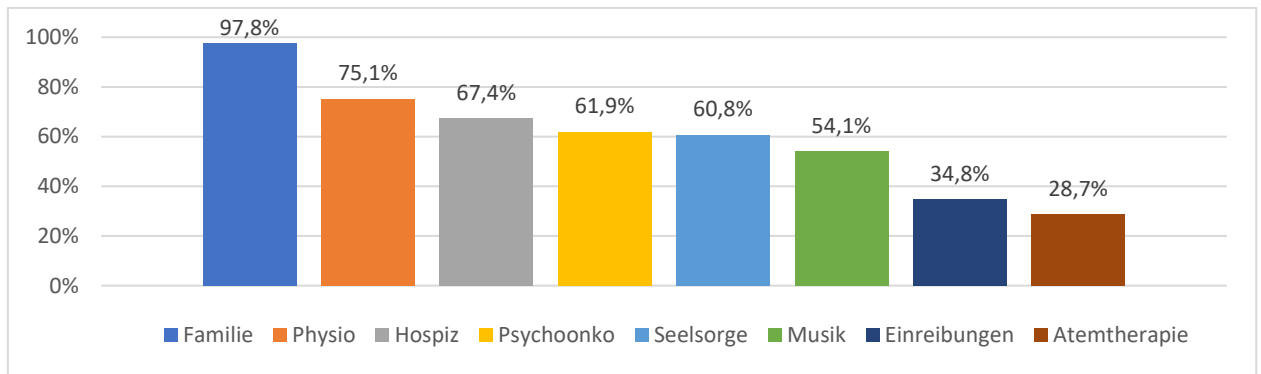


Abb. 11: Verteilung der Durchführung von ergänzenden Therapien, bezogen auf die Gesamtstichprobe

### 3.1.4 Delir mit Risikofaktoren

Bei 16,6 % (30 von 181) aller Patienten der Gesamtstichprobe trat ein Delir auf. Bei den Delir-Patienten wurde in 70,0 % (21 von 30) der Fälle zur Behandlung des Delirs Haloperidol verabreicht.

Die ausgewählten Risikofaktoren für Delir traten in der Gesamtstichprobe in folgenden Anteilen auf:

Bei 87,9 % (159 von 181) aller Patienten der Gesamtstichprobe lag eine Multimorbidität ( $\geq 2$  chronische Grunderkrankungen) vor. 67,4 % (122 von 181) der Patienten waren  $>65$  Jahre alt. 49,7 % (90 von 181) litten unter einer kognitiven Störung. Bei 32,0 % (58 von 181) traten während des stationären Aufenthaltes Schlafstörungen auf. 11,0 % (20 von 181) hatten bis vier Wochen vor der Aufnahme auf Palliativstation eine Narkose erhalten. Bei 10,5 % (19 von 181) fanden sich klinische Zeichen der Exsikkose. Bei 5,5 % (10 von 181) wurden Sehstörungen dokumentiert, allerdings war dieser Faktor bei 90,6 % (164 von 181) aus der Dokumentation nicht ersichtlich. 3,3 % (6 von 181) der Patienten litten unter einem Alkohol- bzw. Drogenabusus (außer Nikotin) (s. Abb. 12).

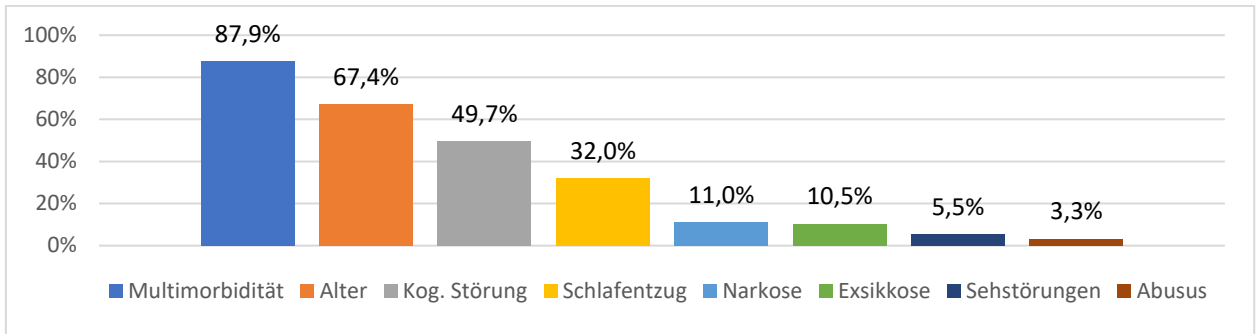


Abb. 12: Verteilung der Risikofaktoren für Delir, bezogen auf die Gesamtstichprobe

### 3.2. Zusammenhänge Sedierungsformen

Zur besseren Übersichtlichkeit werden im Folgenden die entsprechenden Tabellen nur bei signifikanten Ergebnissen im Ergebnisteil dargestellt, die übrigen Tabellen sind gemäß den Textverweisen im Anhang zu finden.

#### 3.2.1. Zusammenhang zwischen Unruhe bei kontinuierlicher versus Unruhe bei intermittierender Sedierung

In der Gruppe der 16 Patienten mit intermittierender Midazolam-Sedierung zeigte sich bei allen Unruhe. In der Gruppe mit kontinuierlicher Sedierung lag Unruhe bei 97,5 % (77 von 79 Patienten) vor. Es konnte mit Fishers Exakten Test kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ( $p > 0,999$ ; Cramers  $V = 0,06$ ). Siehe Anhang Tabelle A.

#### 3.2.2. Zusammenhang zwischen Unruhegrad und kontinuierlicher versus intermittierender Sedierung

In der Gruppe der intermittierenden Midazolam-Sedierung zeigte sich bei 81,3 % (13 von 16 Patienten) ein RASS-Score von +1, bei den übrigen 18,8 % (3 von 16 Patienten) lag der RASS-Score bei +2. In der Gruppe der unruhigen Patienten mit kontinuierlicher Midazolam-Sedierung lag bei 68,8 % (53 von 77 Patienten) der RASS-Score +1 vor, RASS-Score +2 bei 31,2 % (24 von 77 Patienten). Es konnte mit Fishers Exakten Test kein

signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ( $p = 0,381$ ; Cramers  $V = 0,103$ ).  
Siehe Anhang Tabelle B.

### *3.2.3. Zusammenhang von Delir und kontinuierlicher versus intermittierender Sedierung*

Bei 18,8 % (3 von 16) der Patienten mit intermittierender Midazolam-Sedierung wurde ein Delir diagnostiziert, sowie bei 22,8 % (18 von 79) der Patienten mit kontinuierlicher. Es konnte mit Fishers Exakten Test kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ( $p > 0,999$ ; Cramers  $V = 0,036$ ). Siehe Anhang Tabelle C.

### *3.2.4. Häufigkeitsverteilung der Sedierungsgründe bei kontinuierlicher versus intermittierender Sedierung*

Bei intermittierender Midazolam-Sedierung waren die Sedierungsgründe wie folgt verteilt: 81,3 % (13 von 16) zur Behandlung anderweitig refraktärer Symptome in der Finalphase und 18,8 % (3 von 16) zur Erholung von belastenden Zuständen. Die übrigen Sedierungsgründe nach der Kategorisierung der EAPC (s. Unterpunkt 2.1.5.2.) kamen nicht vor.

93,7 % (74 von 79) der Patienten mit kontinuierlicher Midazolamgabe erhielten die Sedierung zur Behandlung anderweitig refraktärer Symptome in der Finalphase, 1,3 % (1 von 79) in einer Notfallsituation, 1,3 % (1 von 79) zur Erholung von belastenden Zuständen und 3,8 % (3 von 79) bei psychischen und existenziellen Krisen (Cramers  $V = 0,338$ ). Es war kein Signifikanztest möglich wegen schwacher Zellbesetzung: 8 Zellen (80 %) haben erwartete Häufigkeit kleiner 5. Siehe Anhang Tabelle D.

### *3.2.5. Zusammenhang der Sedierungsformen mit Delir*

22,8 % (18 von 79) der Patienten mit kontinuierlicher Midazolamgabe bei Unruhe bzw. Anspannung hatten ein Delir.

66,7 % (2 von 3) der Patienten mit Midazolam-Perfusorthherapie zur Sicherung des Nachtschlafes hatten ein Delir.

7,7 % (1 von 13) der Patienten mit Midazolam-Spritzen subkutan hatten ein Delir.

10,5 % (9 von 86) der Patienten mit Delir erhielten keine Sedierung (Cramers V = 0,243). Es war kein Signifikanztest möglich wegen schwacher Zellbesetzung: 3 Zellen (37,5 %) haben erwartete Häufigkeit kleiner 5. Siehe Anhang Tabelle E.

### *3.2.6. Zusammenhang der Sedierungsformen mit Unruhe*

Es wurde überprüft, ob die verschiedenen Sedierungsformen indikationsgerecht durchgeführt wurden, d.h. ob tatsächlich Unruhe vorlag. 97,5 % (77 von 79) der Patienten mit kontinuierlicher Midazolamgabe bei Unruhe bzw. Anspannung wiesen Unruhe auf, 100 % (3 von 3) bei Midazolam-Perfusortherapie zur Sicherung des Nachtschlafes, 100 % (13 von 13) bei Midazolam-Spritzen subkutan, 41,9 % (36 von 86) erhielten trotz Unruhe keine Sedierung (Cramers V = 0,619). Es war kein Signifikanztest möglich wegen schwacher Zellbesetzung: 3 Zellen (37,5 %) haben erwartete Häufigkeit kleiner 5. Siehe Anhang Tabelle F.

### *3.2.7. Zusammenhang der Sedierungsformen mit Unruhegrad*

Es wurde untersucht, welche Midazolam-Sedierungsformen (kontinuierliche Dauerinfusion, Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes, Spritzen subkutan) bei vorkommender Unruhe (RASS-Score +1 bis +4) durchgeführt wurden.

77 von 79 Patienten mit Midazolam-Dauerinfusion wiesen Unruhe auf. 68,8 % (53 von 77) dieser Patienten hatten den RASS-Score +1. 33,3 % (1 von 3) der Patienten, die einen Midazolamperfusor zur Sicherung des Nachtschlafes erhielten, wiesen einen RASS-Score +1 auf, sowie 92,3 % (12 von 13) der Patienten mit Midazolam-Spritzen subkutan. 80,6 % (29 von 36) der Patienten ohne Sedierung hatten einen RASS-Score +1.

31,2 % (24 von 77) der Patienten mit Midazolam-Dauerinfusion bei Unruhe bzw. Anspannung wiesen einen RASS-Score +2 auf, sowie 66,7 % (2 von 3) der Patienten mit Midazolam-Perfusortherapie zur Sicherung des Nachtschlafes und 7,7 % (1 von 13) der Patienten mit Midazolam-Spritzen subkutan. 19,4 % (7 von 36) der Patienten ohne Sedierung hatten einen RASS-Score +2 (Cramers V = 0,227). Es war kein Signifikanztest

möglich wegen schwacher Zellbesetzung: 3 Zellen (37,5 %) haben erwartete Häufigkeit kleiner 5. Siehe Anhang Tabelle G.

### 3.3. Zusammenhang Delir mit Geschlecht

18,3 % (17 von 93) der weiblichen Patienten der Gesamtstichprobe hatten ein Delir, 14,8 % (13 von 88) der männlichen. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Delir (Fishers Exakter Test:  $p = 0,555$ ; Cramers  $V = 0,047$ ). Siehe Anhang Tabelle H.

### 3.4. Zusammenhang Unruhe mit ergänzenden Therapien

129 von 181 Patienten der Gesamtstichprobe wiesen Unruhe auf. Bei 97,7 % (126 von 129) der Patienten mit Unruhe wurden Angehörigengespräche geführt, sowie bei 98,1 % (51 von 52) der Patienten ohne Unruhe. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang (Fishers Exakter Test:  $p > 0,999$ ; Cramers  $V = 0,012$ ). Siehe Anhang Tabelle J.

62,0 % (80 von 129) aller Patienten mit Unruhe erhielten Musiktherapie, sowie bei 34,6 % (18 von 52) der Patienten ohne Unruhe (Fishers Exakter Test:  $p = 0,001$ ; Cramers  $V = 0,249$ ), siehe Tabelle 5. Damit ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Unruhe und Musiktherapie mit höherem Anteil an Musiktherapie in der Unruhe-Gruppe.

		Ergänzende Therapie: Musiktherapie		Gesamt	
		ja	nein		
Unruhe	ja	Anzahl	80	49	129
		% innerhalb von Unruhe	62,0 %	38,0 %	100,0 %
	nein	Anzahl	18	34	52
		% innerhalb von Unruhe	34,6 %	65,4 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	98	83	181
		% innerhalb von Unruhe	54,1 %	45,9 %	100,0 %

Tab. 5: Einsatz von Musiktherapie bei Unruhe vs. keiner Unruhe. Es ergibt sich ein signifikant häufigerer Einsatz von Musiktherapie bei Unruhe (Fishers Exakter Test:  $p = 0,001$ ; Cramers  $V = 0,249$ ).

34,9 % (45 von 129) der Patienten mit Unruhe erhielten beruhigende Einreibungen (außerhalb normaler Körperpflege), sowie 34,6 % (18 von 52) der Patienten ohne Unruhe). Es bestand kein signifikanter Zusammenhang (Fishers Exakter Test:  $p > 0,999$ ; Cramers  $V = 0,003$ ). Siehe Anhang Tabelle K.

Bei 68,2 % (88 von 129) der Patienten mit Unruhe erfolgte die Mitbetreuung durch eine Psychoonkologin, sowie bei 46,2 % (24 von 52) der Patienten ohne Unruhe (Fishers Exakter Test:  $p = 0,007$ ; Cramers  $V = 0,206$ ). Signifikant mehr Patienten mit Unruhe wurden psychoonkologisch mitbetreut (s. Tab. 6).

		Ergänzende Therapie: Psychoonkologin		Gesamt	
		ja	nein		
Unruhe	ja	Anzahl	88	41	129
		% innerhalb von Unruhe	68,2 %	31,8 %	100,0 %
	nein	Anzahl	24	28	52
		% innerhalb von Unruhe	46,2 %	53,8 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	112	69	181
		% innerhalb von Unruhe	61,9 %	38,1 %	100,0 %

*Tab. 6: Mitbetreuung durch Psychoonkologin bei Unruhe vs. keiner Unruhe. Es ergibt sich eine signifikant häufigere Mitbetreuung bei Unruhe (Fishers Exakter Test:  $p = 0,007$ ; Cramers  $V = 0,206$ ).*

66,7 % (86 von 129) der Patienten mit Unruhe wurden durch einen Seelsorger begleitet, sowie 46,2 % (24 von 52) der Patienten ohne Unruhe (Fishers Exakter Test:  $p = 0,012$ ; Cramers  $V = 0,019$ ). Signifikant mehr Patienten mit Unruhe wurden durch einen Seelsorger begleitet (s. Tab. 7).

			Ergänzende Therapie: Seelsorge		Gesamt
			ja	nein	
Unruhe	ja	Anzahl	86	43	129
		% innerhalb von Unruhe	66,7 %	33,3 %	100,0 %
	nein	Anzahl	24	28	52
		% innerhalb von Unruhe	46,2 %	53,8 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	110	71	181
		% innerhalb von Unruhe	60,8 %	39,2 %	100,0 %

Tab. 7: Begleitung durch Seelsorge bei Unruhe vs. keiner Unruhe. Es ergibt sich eine signifikant häufigere Begleitung bei Unruhe (Fishers Exakter Test:  $p = 0,012$ ; Cramers  $V = 0,019$ ).

32,6 % (42 von 129) der Patienten mit Unruhe erhielten Atemtherapie, sowie 19,2 % (10 von 52) der Patienten ohne Unruhe. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang (Fishers Exakter Test:  $p = 0,102$ ; Cramers  $V = 0,133$ ). Siehe Anhang Tabelle L.

73,6 % (95 von 129) der Patienten mit Unruhe wurden durch einen Hospizhelfer begleitet, sowie 51,9 % (27 von 52) der Patienten ohne Unruhe (Fishers Exakter Test:  $p = 0,008$ ; Cramers  $V = 0,210$ ). Signifikant mehr Patienten mit Unruhe wurden durch einen Hospizhelfer begleitet (s. Tab. 8).

			Ergänzende Therapie: Hospizhelfer		Gesamt
			ja	nein	
Unruhe	ja	Anzahl	95	34	129
		% innerhalb von Unruhe	73,6 %	26,4 %	100,0 %
	nein	Anzahl	27	25	52
		% innerhalb von Unruhe	51,9 %	48,1 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	122	59	181
		% innerhalb von Unruhe	67,4 %	32,6 %	100,0 %

Tab. 8: Begleitung durch Hospiz-Helfer bei Unruhe vs. keine Unruhe. Es ergibt sich eine signifikant häufigere Begleitung bei Unruhe (Fishers Exakter Test:  $p = 0,008$ ; Cramers  $V = 0,210$ ).

78,3 % (101 von 129) der Patienten mit Unruhe erhielten Physiotherapie, sowie 67,3 % (35 von 52) der Patienten ohne Unruhe. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang (Fishers Exakter Test:  $p = 0,132$ ; Cramers  $V = 0,115$ ). Siehe Anhang Tabelle M.

### 3.5. Zusammenhang Unruhegrade mit ergänzenden Therapien

Bei 97,9 % (93 von 95) der Patienten mit RASS-Score +1 wurden Angehörigengespräche geführt, sowie bei 97,1 % (33 von 34) der Patienten mit RASS-Score +2. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang (Fishers Exakter Test:  $p > 0,999$ ; Cramers  $V = 0,024$ ). Siehe Anhang Tabelle N.

Bei 67,4 % (64 von 95) der Patienten mit RASS-Score +1 wurde Musiktherapie durchgeführt, sowie bei 47,1 % (16 von 34) der Patienten mit RASS-Score +2 (Fishers Exakter Test:  $p = 0,042$ ; Cramers  $V = 0,184$ ).

Das ergibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Unruhegrad und Musiktherapie, mit höherem Anteil an Musiktherapie in der RASS-Score +1 Gruppe im Vergleich zur RASS-Score +2 Gruppe (s. Tab. 9).

			Ergänzende Therapie: Musiktherapie		Gesamt
			ja	nein	
RASS Score	+1	Anzahl	64	31	95
		% innerhalb von Unruhegrad	67,4 %	32,6 %	100,0 %
	+2	Anzahl	16	18	34
		% innerhalb von Unruhegrad	47,1 %	52,9 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	80	49	129
		% innerhalb von Unruhegrad	62,0 %	38,0 %	100,0 %

*Tab. 9: Zusammenhang RASS-Score und Musiktherapie. Musiktherapie wird signifikant häufiger bei RASS-Score +1 eingesetzt (Fishers Exakter Test:  $p = 0,042$ ; Cramers  $V = 0,184$ ).*



35,8 % (34 von 95) der Patienten mit RASS-Score +1 erhielten beruhigende Einreibungen (außerhalb normaler Körperpflege), sowie 32,4 % (11 von 34) der Patienten mit RASS-Score +2. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang (Fishers Exakter Test  $p = 0,835$ ; Cramers  $V = 0,032$ ). Siehe Anhang Tabelle O.

69,5 % (66 von 95) der Patienten mit RASS-Score +1 wurden durch eine Psychoonkologin mitbetreut, sowie 64,7 % (22 von 34) der Patienten mit RASS-Score +2. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang (Fishers Exakter Test  $p = 0,670$ ; Cramers  $V = 0,045$ ). Siehe Anhang Tabelle P.

66,3 % (63 von 95) der Patienten mit RASS-Score +1 wurden durch einen Seelsorger begleitet, sowie 67,6 % (23 von 34) der Patienten mit RASS-Score +2. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang (Fishers Exakter Test  $p > 0,999$ ; Cramers  $V = 0,012$ ). Siehe Anhang Tabelle Q.

36,8 % (35 von 95) der Patienten mit RASS-Score +1 erhielten Atemtherapie, sowie 20,6 % (7 von 34) der Patienten mit RASS +2. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang (Fishers Exakter Test ( $p = 0,092$ ; Cramers  $V = 0,153$ ). Siehe Anhang Tabelle R.

77,9 % (74 von 95) der Patienten mit RASS-Score +1 wurden durch einen Hospiz-Helfer begleitet, sowie 61,8 % (21 von 34) der Patienten mit RASS-Score +2. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang (Fishers Exakter Test  $p = 0,074$ ; Cramers  $V = 0,161$ ). Siehe Anhang Tabelle S.

78,9 % (75 von 95) der Patienten mit RASS-Score +1 erhielten Physiotherapie, sowie 76,5 % (26 von 34) der Patienten mit RASS-Score +2. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang (Fishers Exakter Test  $p = 0,810$ ; Cramers  $V = 0,026$ ). Siehe Anhang Tabelle T.

## 3.6. Zusammenhang der Sedierungsformen mit anderen Faktoren

### 3.6.1. Aufklärung

Von den Patienten mit kontinuierlicher Midazolam-Sedierung wegen Unruhe bzw. Anspannung wurden 21,5 % (17 von 79) mündlich über die Therapie aufgeklärt. Bei 20,3 % (16 von 79) erfolgte die Aufklärung mündlich mit Angehörigen, bei 58,2 % (46 von 79) wurde keine Aufklärung dokumentiert.

Von den Patienten mit Midazolam-Perfusor zur Sicherung des Nachschlafes wurden 33,3 % (1 von 3) mündlich aufgeklärt, bei 33,3 % (1 von 3) wurden die Angehörigen mündlich aufgeklärt, und bei 33,3 % (1 von 3) war die Aufklärungsform nicht dokumentiert.

Bei den 13 Patienten mit intermittierenden Midazolam-Spritzen war keine Aufklärung erforderlich. Bei vereinzelt subkutan Spritzen handelt es sich um eine bedarfsorientierte Symptomkontrolle ohne Aufklärungsbedarf.

Es war kein Signifikanztest möglich wegen schwacher Zellbesetzung: 7 Zellen (58,3 %) haben erwartete Häufigkeit kleiner 5, Cramers V = 0,710 (s. Anh. Tab. U).

### 3.6.2. Zusammenhang Haloperidolgabe bei Delir mit kontinuierlicher Midazolam-Sedierung

Von den deliranten Patienten, die Haloperidol erhielten, standen 71,4 % (15 von 21) unter kontinuierlicher Sedierung, 28,6 % (6 von 21) hatten entweder eine intermittierende Sedierung, oder gar keine (Fishers Exakter Test:  $p = 0,102$ ; Cramers V = 0,356).

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang, es zeigt sich jedoch eine Tendenz von mehr kontinuierlicher Sedierung bei Haloperidolgabe wegen Delir (s. Tab. 10).

		Haloperidol wegen Delir		Gesamt	
		ja	nein		
kontinuierliche Sedierung vs. Übrige	kontinuierliche Sedierung	Anzahl	15	3	18
		% innerhalb von Haloperidol wegen Delir	71,4 %	33,3 %	60,0 %
	keine kontinuierliche Sedierung	Anzahl	6	6	12
		% innerhalb von Haloperidol wegen Delir	28,6 %	66,7 %	40,0 %
Gesamt		Anzahl	21	9	30
		% innerhalb von Haloperidol wegen Delir	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tab 10: Zusammenhang Haloperidolgabe wegen Delir und kontinuierlicher Sedierung. Es zeigte sich eine Tendenz von mehr kontinuierlicher Sedierung bei Haloperidolgabe wegen Delir (Fishers Exakter Test:  $p = 0,102$ ; Cramers  $V = 0,356$ ).

### 3.6.3. Zusammenhang zwischen ergänzenden Therapien und Art der Sedierung

Angehörigengespräche wurden durchgeführt bei 98,7 % (78 von 79) der Patienten, die eine kontinuierliche Midazolamgabe wegen Unruhe bzw. Anspannung erhielten, bei 100,0 % (3 von 3) der Patienten mit Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes, bei 100,0 % (13 von 13) der Patienten mit Midazolam-Spritzen, und bei 96,5 % (83 von 86) der Patienten ohne Sedierung. Da die Zellbesetzung überall zu schwach für einen Signifikanztest ist, konnte hier nur deskriptiv untersucht werden (Cramers  $V = 0,086$ ; s. Anh. Tab. V).

Musiktherapie wurde durchgeführt bei 59,5 % (47 von 79) der Patienten, die eine kontinuierliche Midazolamgabe wegen Unruhe bzw. Anspannung erhielten, bei 66,7 % (2 von 3) der Patienten mit Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes, bei 69,2 % (9 von 13) der Patienten mit Midazolam-Spritzen, und bei 46,5 % (40 von 86) der Patienten ohne Sedierung. Da die Zellbesetzung überall zu schwach für einen Signifikanztest ist, konnte hier nur deskriptiv untersucht werden (Cramers  $V = 0,154$ , s. Anh. Tab W).

Beruhigende Einreibungen (außerhalb normaler Körperpflege) erhielten 41,8 % (33 von 79) der Patienten, die eine kontinuierliche Midazolamgabe wegen Unruhe bzw. Anspannung erhielten, 66,7 % (2 von 3) der Patienten mit Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes, 30,8 % (4 von 13) der Patienten mit Midazolam-Spritzen, 27,9 % (24 von 86) der Patienten ohne Sedierung. Da die Zellbesetzung überall zu schwach für einen Signifikanztest ist, konnte hier nur deskriptiv untersucht werden (Cramers V = 0,165; s. Anh. Tab X).

Durch eine Psychoonkologin mitbetreut wurden 75,9 % (60 von 79) der Patienten, die eine kontinuierliche Midazolamgabe wegen Unruhe bzw. Anspannung erhielten, 66,7 % (2 von 3) der Patienten mit Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes, 46,2 % (6 von 13) der Patienten mit Midazolam-Spritzen, 51,2 % (44 von 86) der Patienten ohne Sedierung. Da die Zellbesetzung überall zu schwach für einen Signifikanztest ist, konnte hier nur deskriptiv untersucht werden (Cramers V = 0,260; s. Anh. Tab. Y).

Durch einen Seelsorger begleitet wurden 72,2 % (57 von 79) der Patienten, die eine kontinuierliche Midazolamgabe wegen Unruhe bzw. Anspannung erhielten, 0,0 % (0 von 3) der Patienten mit Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes, 53,8 % (7 von 13) der Patienten mit Midazolam-Spritzen, 53,5 % (46 von 86) der Patienten ohne Sedierung. Da die Zellbesetzung überall zu schwach für einen Signifikanztest ist, konnte hier nur deskriptiv untersucht werden (Cramers V = 0,228; s. Anh. Tab. Z).

Atemtherapie wurde durchgeführt bei 30,4 % (24 von 79) der Patienten, die eine kontinuierliche Midazolamgabe wegen Unruhe bzw. Anspannung erhielten, bei 66,7 % (2 von 3) der Patienten mit Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes, bei 30,8 % (4 von 13) der Patienten mit Midazolam-Spritzen, und bei 25,6 % (22 von 86) der Patienten ohne Sedierung. Da die Zellbesetzung überall zu schwach für einen Signifikanztest ist, konnte hier nur deskriptiv untersucht werden (Cramers V = 0,121; s. Anh. Tab. AA).

Durch einen Hospiz-Helfer begleitet wurden 73,4 % (58 von 79) der Patienten, die eine kontinuierliche Midazolamgabe wegen Unruhe bzw. Anspannung erhielten, 100,0 % (3 von 3) der Patienten mit Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes, 76,9 % (10 von 13) der Patienten mit Midazolam-Spritzen, 59,3 % (51 von 86) der Patienten ohne

Sedierung. Da die Zellbesetzung überall zu schwach für einen Signifikanztest ist, konnte hier nur deskriptiv untersucht werden (Cramers V = 0,180; s. Anh. Tab. BB).

Physiotherapie wurde durchgeführt bei 77,2 % (61 von 79) der Patienten, die eine kontinuierliche Midazolamgabe wegen Unruhe bzw. Anspannung erhielten, bei 100,0 % (3 von 3) der Patienten mit Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes, bei 76,9 % (10 von 13) der Patienten mit Midazolam-Spritzen, und bei 72,1 % (62 von 86) der Patienten ohne Sedierung. Da die Zellbesetzung überall zu schwach für einen Signifikanztest ist, konnte hier nur deskriptiv untersucht werden (Cramers V = 0,095; s. Anh.Tab. CC).

Untenstehend folgt die Übersicht der Häufigkeiten ergänzender Therapieformen bei den verschiedenen Sedierungsarten (s. Tab. 11).

Sedierungsart \ Therapieform	Kontinuierliche Midazolamgabe	Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes	Midazolam Spritzen s.c.	Keine Sedierung
Angehörigengespräche	98,7 % (78 von 79)	100,0 % (3 von 3)	100,0 % (13 von 13)	96,5 % (83 von 86)
Musiktherapie	59,5 % (47 von 79)	66,7 % (2 von 3)	69,2 % (9 von 13)	46,5 % (40 von 86)
Einreibungen	41,8 % (33 von 79)	66,7 % (2 von 3)	30,8 % (4 von 13)	27,9 % (24 von 86)
Psychoonkologin	75,9 % (60 von 79)	66,7 % (2 von 3)	46,2 % (6 von 13)	51,2 % (44 von 86)
Seelsorge	72,2 % (57 von 79)	0,0 % (0 von 3)	53,8 % (7 von 13)	53,5 % (46 von 86)
Atemtherapie	30,4 % (24 von 79)	66,7 % (2 von 3)	30,8 % (4 von 13)	25,6 % (22 von 86)
Hospiz-Helfer	73,4 % (58 von 79)	100,0 % (3 von 3)	76,9 % (10 von 13)	59,3 % (51 von 86)
Physiotherapie	77,2 % (61 von 79)	100,0 % (3 von 3)	76,9 % (10 von 13)	72,1 % (62 von 86)

Tab. 11: Übersicht der Häufigkeiten ergänzender Therapieformen bei den verschiedenen Sedierungsarten

### 3.7. Zusammenhang Sedierungsgründe mit Midazolam-Dauerinfusion: Basalraten und Sedierungsdauer

93,7 % (74 von 79) der Patienten mit kontinuierlicher Midazolamgabe erhielten diese zur Behandlung anderweitig refraktärer Symptome in der Finalphase (Sedierungsgrund 4 nach EAPC). Im Schnitt lief die Dauerinfusion 44,89 Stunden (SD = 56,59). Der Median lag bei 26,80 Stunden mit einem Minimum von 1,3 und Maximum von 293,3 Stunden. Die Start-Basalrate betrug im Schnitt 0,70 mg/h (SD = 0,49), der Median lag bei 0,5 mg/h mit einem Minimum von 0,10 und Maximum von 2,50 mg/h. Die End-Basalrate betrug im Schnitt 1,67 mg/h (SD = 1,65), der Median lag bei 1,00 mg/h mit einem Minimum von 0,10 und Maximum von 8,00 mg/h.

Ein Patient (von 79) mit kontinuierlicher Midazolamgabe (1,3 %) erhielt diese aufgrund einer Notfallsituation (Sedierungsgrund 5). Die Midazolam-Dauerinfusion lief 49,7 Stunden mit einer Start-Basalrate von 20,00 mg/h und einer End-Basalrate von 22,00 mg/h.

Ein Patient (von 79) mit kontinuierlicher Midazolamgabe (1,3 %) erhielt eine Midazolam-Dauerinfusion zur Erholung von belastenden Zuständen. Es waren keine eindeutigen Daten zur Dosierung bzw. Dauer vorhanden. Die übrigen drei Patienten, die eine Sedierung zur Erholung von belastenden Zuständen hatten, erhielten diese als intermittierende Sedierung zur Sicherung des Nachtschlafes. Somit sind in Tabelle 12 (s.u.) alle vier Patienten dieser Kategorie als „fehlend“ deklariert.

Drei Patienten (von 79) erhielten eine kontinuierliche Midazolamgabe (3,8 %) zur Behandlung von psychischen und existentiellen Krisen (Sedierungsgrund 7). Im Schnitt lief die Dauerinfusion 35,73 Stunden (SD = 20,96). Der Median liegt bei 26,60 Stunden mit einem Minimum von 1,3 und Maximum von 293,3 Stunden. Die Start-Basalrate betrug im Schnitt 0,60 mg/h (SD = 0,46), der Median lag bei 0,5 mg/h mit einem Minimum von 0,20 und Maximum von 1,10 mg/h. Die End-Basalrate betrug im Schnitt 3,03 mg/h (SD = 2,61), der Median lag bei 2,00 mg/h mit einem Minimum von 1,10 und Maximum von 6,00 mg/h (s. Tab. 12).

Für die Sedierungsgründe 2, 3 und 6 lagen keine Fälle von Patienten mit Midazolam-Dauerinfusion vor. Aufgrund der sehr kleinen Fallzahl pro Gruppe wurde kein Signifikanztest durchgeführt.

Grund für Midazolam-Sedierung (laut EAPC Leitlinie 2009)			Midazolam Dauerinfusion Basalrate zum Start (mg/h)	Midazolam Dauerinfusion Basalrate zum Todeszeitpunkt (mg/h)	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod (h)
zur Behandlung anderweitig refraktärer Symptome in der Finalphase	N	Gültig	74	74	74
		Fehlend	13	13	13
	Mittelwert		0,6946	1,6743	44,892
	Median		0,5000	1,0000	26,800
	Standardabweichung		0,48966	1,65031	56,5912
	Minimum		0,10	0,10	1,3
	Maximum		2,50	8,00	293,3
	Perzentile	25	0,5000	0,5000	6,225
50		0,5000	1,0000	26,800	
75		1,0000	2,0000	58,900	
Notfallsituation	N	Gültig	1	1	1
		Fehlend	0	0	0
	Mittelwert		20,0000	22,0000	49,700
	Median		20,0000	22,0000	49,700
	Minimum		20,00	22,00	49,7
	Maximum		20,00	22,00	49,7
	Perzentile	25	20,0000	22,0000	49,700
		50	20,0000	22,0000	49,700
75		20,0000	22,0000	49,700	
zur Erholung von belastenden Zuständen	N	Gültig	0	0	0
		Fehlend	4	4	4
bei psychischen und existenziellen Krisen	N	Gültig	3	3	3
		Fehlend	0	0	0
	Mittelwert		0,6000	3,0333	35,733
	Median		0,5000	2,0000	24,800
	Standardabweichung		0,45826	2,60832	20,9605
	Minimum		0,20	1,10	22,5
	Maximum		1,10	6,00	59,9
	Perzentile	25	0,2000	1,1000	22,500
50		0,5000	2,0000	24,800	
75					

Tab. 12: Zusammenhang der in der Studie vorgekommenen Sedierungsgründe mit zwei Dosierungsangaben der Midazolam-Dauerinfusion (Basalrate zum Start, Basalrate zum Todeszeitpunkt in mg/h) und der Sedierungsdauer (in Stunden)

### 3.8. Zusammenhang der Sedierungsdosis und -dauer mit verschiedenen Faktoren

#### 3.8.1. Zusammenhang von Unruhegrad (RASS-Score +1 bis +4) mit Midazolam-Basalrate zu Therapiebeginn und zum Todeszeitpunkt, sowie mit der Sedierungsdauer

Die Korrelation (Spearman) zwischen Dosis zu Beginn bzw. Ende der Therapie, sowie der Sedierungsdauer mit dem RASS-Score war nicht signifikant mit sehr schwachen Korrelationskoeffizienten (s. Tab. 13).

		Unruhegrad (RASS-Score +1 bis +4)
Midazolam Dauerinfusion Basalrate zum Start	r	0,043
	p	0,714
	N	76
Midazolam Dauerinfusion Basalrate zum Todeszeitpunkt	r	0,084
	p	0,471
	N	76
Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod	r	0,161
	p	0,166
	N	76

Tab. 13: Spearman Korrelation von Unruhegrad (RASS-Score +1 bis +4) mit Midazolam-Basalrate zu Therapiebeginn und zum Todeszeitpunkt, sowie mit Sedierungsdauer (nicht signifikant)

#### 3.8.2. Zusammenhang von maximaler Sedierungstiefe (RASS-Score 0 bis -5) mit Midazolam-Basalrate zu Therapiebeginn und zum Todeszeitpunkt, sowie mit der Sedierungsdauer

Die Korrelation (Spearman) zwischen Dosis zu Beginn bzw. Ende der Therapie, sowie der Sedierungsdauer mit der Sedierungstiefe war nicht signifikant mit sehr schwachen Korrelationskoeffizienten (s. Tab. 14).



		Maximale Sedierungstiefe mit Midazolam (RASS-Score 0 bis -5)
Midazolam	r	0,160
Dauerinfusion Basalrate zum Start	p	0,184
	N	71
Midazolam	r	-0,070
Dauerinfusion Basalrate zum Todeszeitpunkt	p	0,562
	N	71
Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis	r	-0,042
Tod	p	0,730
	N	71

Tab. 14: Korrelierung von maximaler Sedierungstiefe (RASS-Score 0 bis -5) mit Midazolam-Basalrate zu Therapiebeginn und zum Todeszeitpunkt, sowie mit Sedierungsdauer (nicht signifikant)

### 3.8.3. Zusammenhang der Sedierungsdauer mit Delir

Die Sedierungsdauer wurde zwischen den Gruppen Delir ja/nein verglichen. Mit dem Mann-Whitney-U-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $Z = -2,31$ ;  $p = 0,021$ ), mit längerer Sedierungsdauer bei den Patienten mit Delir,  $MW = 72,08$  ( $SD = 71,69$ ) im Vergleich zu ohne,  $MW = 36,36$  ( $SD = 46,92$ ) (s. Tab. 15).

Delir	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod		
ja	N	Gültig	18
		Fehlend	12
	Mittelwert		72,083
	Median		42,450
	Standardabweichung		71,6905
	Minimum		3,0
	Maximum		240,8
	Perzentile	25	19,075
50		42,450	
75		125,900	
nein	N	Gültig	60
		Fehlend	91
	Mittelwert		36,357
	Median		22,500
	Standardabweichung		46,9202
	Minimum		1,3
	Maximum		293,3
	Perzentile	25	5,475
50		22,500	
75		56,125	

Tab. 15: Zusammenhang der Sedierungsdauer mit Delir: Bei Patienten mit Delir war die Sedierungsdauer signifikant länger (Mann-Whitney-U-Test:  $Z = -2,31$ ;  $p = 0,021$ )

#### 3.8.4. Zusammenhang der Sedierungsdauer mit Mitbetreuung durch Psychoonkologin

Die Sedierungsdauer wurde zwischen den Gruppen mit und ohne Mitbetreuung durch eine Psychoonkologin verglichen. Der Mann-Whitney-U-Test ergab für Patienten mit einer längeren Sedierungsdauer eine tendenziell häufigere Mitbetreuung durch eine Psychoonkologin ( $Z = -1,77$ ;  $p = 0,077$ ). Bei Mitbetreuung durch eine Psychoonkologin ergab sich zudem eine längere Sedierungsdauer im Vergleich zu der Gruppe ohne Mitbetreuung (s. Tab. 16).

Psychoonkologin	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod		
ja	N	Gültig	59
		Fehlend	53
	Mittelwert		51,905
	Median		32,000
	Standardabweichung		60,8825
	Minimum		1,4
	Maximum		293,3
	Perzentile	25	10,000
	50	32,000	
	75	63,800	
nein	N	Gültig	19
		Fehlend	50
	Mittelwert		21,921
	Median		17,300
	Standardabweichung		19,7560
	Minimum		1,3
	Maximum		61,0
	Perzentile	25	6,300
	50	17,300	
	75	34,000	

Tab. 16: Zusammenhang der Mitbetreuung durch eine Psychoonkologin mit der Sedierungsdauer (Mann-Whitney-U-Test:  $Z = -1,77$ ;  $p = 0,077$ )

### 3.8.5. Zusammenhang der Sedierungsdauer mit übrigen Faktoren

Alle übrigen Testergebnisse waren nicht signifikant (s. Tab. 17 und Anh. Tab. DD bis VV).

<b>Variable</b>	<b>Z</b>	<b>p</b>
Geschlecht	-0,364894545	0,715190127
Onkologisch	-0,177504117	0,859112431
Sedierungsgründe	Kein Signifikanztest aufgrund kleiner Gruppengröße	
Therapie: Angehörigengespräche	Kein Signifikanztest aufgrund kleiner Gruppengröße	
Therapie: Musiktherapie	-1,513661146	0,130111804
Therapie: Beruhigende Einreibungen	-0,611911264	0,540596469
Therapie: Seelsorge	-0,960521418	0,336792857
Therapie: Atemtherapie	-0,151572996	0,879523733
Therapie: Hospiz-Helfer	-0,850542807	0,395023371
Therapie: Physiotherapie	-0,753109537	0,451384094
Delir Risikofaktor: Alter > 65	-0,348941134	0,727133503
Delir Risikofaktor: Kognitive Störung	-0,12028228	0,904259541
Delir Risikofaktor: Exsikkose	-0,165382346	0,868643049
Delir Risikofaktor: Sehstörungen	Kein Signifikanztest aufgrund kleiner Gruppengröße	
Delir Risikofaktor: Schlafentzug	-1,561090597	0,118502376
Delir Risikofaktor: Narkose	-1,363911406	0,172595451
Delir Risikofaktor: Abusus	Kein Signifikanztest aufgrund kleiner Gruppengröße	
Delir Risikofaktor: Multimorbidität	-0,244068357	0,807177879

*Tab. 17: Vergleich Sedierungsdauer mit übrigen Faktoren: laut Mann-Whitney-U-Test ergab sich bei den o.g. Faktoren kein signifikanter Zusammenhang.*

### 3.9. Zusammenhang Delir und Anzahl Risikofaktoren

Im Schnitt haben die Patienten mit Delir einen Delir-Risikofaktor mehr, nämlich 3,5 versus 2,5. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant. T-Test:  $t(61,290) = 5,725$ ;  $p < 0,001$  (s. Tab. 18).

Delir			Anzahl der Risikofaktoren
ja	N	Gültig	30
		Fehlend	0
	Mittelwert		3,5000
	Median		4,0000
	Standardabweichung		0,77682
	Minimum		2,00
	Maximum		5,00
	Perzentile	25	3,0000
		50	4,0000
75		4,0000	
nein	N	Gültig	151
		Fehlend	0
	Mittelwert		2,5099
	Median		3,0000
	Standardabweichung		1,21583
	Minimum		0,00
	Maximum		5,00
	Perzentile	25	2,0000
		50	3,0000
75		3,0000	

Tab. 18: Zusammenhang Delir und Anzahl Delir-Risikofaktoren: Im Schnitt haben die Patienten mit Delir einen Risikofaktor mehr als Patienten ohne Delir. Dies ist statistisch signifikant. T-Test:  $t(61,290) = 5,725$ ;  $p < 0,001$ .

### 3.10. Zusammenhang kontinuierliche Sedierung und Anzahl Risikofaktoren

Hier wurde kein signifikanter Unterschied gefunden:  $t(179) = 0,340$ ;  $p = 0,734$ . In den Mittelwerten und Medianen ist nur ein geringer bzw. kein Unterschied ersichtlich. Auch im Minimum und Maximum unterscheiden sich die Gruppen nicht (s. Tab. 19).

kontinuierliche Sedierung vs. Übrige			Anzahl der Risikofaktoren
kontinuierliche Sedierung	N	Gültig	79
		Fehlend	0
	Mittelwert		2,7089
	Median		3,0000
	Standardabweichung		1,30238
	Minimum		0,00
	Maximum		5,00
	Perzentile	25	2,0000
50		3,0000	
75		4,0000	
keine kontinuierliche Sedierung	N	Gültig	102
		Fehlend	0
	Mittelwert		2,6471
	Median		3,0000
	Standardabweichung		1,14015
	Minimum		0,00
	Maximum		5,00
	Perzentile	25	2,0000
50		3,0000	
75		3,2500	

Tab. 19: Zusammenhang kontinuierliche Sedierung und Anzahl Delir-Risikofaktoren: Die Anzahl der Risikofaktoren hat keinen signifikanten Einfluss darauf, ob eine kontinuierliche Sedierung durchgeführt wurde oder nicht. T-Test:  $t(179) = 0,340$ ;  $p = 0,734$ .

### 3.11. Zusammenhang kontinuierliche Sedierung und Anzahl ergänzender Therapien

In der Anzahl der ergänzenden Therapien zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit kontinuierlicher Sedierung und der Gruppe ohne kontinuierliche Sedierung:  $t(179) = 3,099$ ;  $p = 0,002$ . Dabei hatte die Gruppe mit kontinuierlicher Sedierung höhere Werte (MW = 5,29) als die Gruppe ohne kontinuierliche Sedierung (MW = 4,43) (s. Tab. 20).

kontinuierliche Sedierung vs. Übrige			Anzahl Therapien
kontinuierliche Sedierung	N	Gültig	79
		Fehlend	0
	Mittelwert		5,2911
	Median		6,0000
	Standardabweichung		1,91587
	Minimum		1,00
	Maximum		8,00
	Perzentile	25	4,0000
		50	6,0000
75		7,0000	
ohne kontinuierliche Sedierung	N	Gültig	102
		Fehlend	0
	Mittelwert		4,4314
	Median		5,0000
	Standardabweichung		1,79939
	Minimum		0,00
	Maximum		8,00
	Perzentile	25	3,0000
		50	5,0000
75		6,0000	

Tab. 20: Zusammenhang kontinuierliche Sedierung und Anzahl Therapien: Patienten mit einer kontinuierlichen Sedierung erhielten signifikant mehr ergänzende Therapien als Patienten ohne kontinuierliche Sedierung. T-Test:  $t(179) = 3,099$ ;  $p = 0,002$ .

## 4. Diskussion

In dieser Arbeit wurde auf einer Palliativstation die Sedierungstherapie am Lebensende und ihre Begleitumstände untersucht.

In der retrospektiven Studie am Interdisziplinären Zentrum für Palliativmedizin des Universitätsklinikums Würzburg wurde das Augenmerk besonders auf die leitliniengerechte Therapie gelegt, die Abgrenzung von Sedierung und aktiver Sterbehilfe, die Rolle des Delirs im Rahmen der palliativen Sedierung, sowie der Identifikation von weiteren Einflussfaktoren auf die Sedierungstherapie.

Hierzu wurden die Daten aller 181 Patienten ausgewertet, die in dem Zeitraum vom 01.02.2015 bis zum 31.03.2016 auf der Palliativstation des Universitätsklinikums Würzburg verstorben waren.

### 4.1. Leitliniengerechte Palliative Sedierung

Eine leitliniengerechte Sedierung sollte nach einer zugrundeliegenden Struktur erfolgen, um Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit zu gewährleisten. In den bisherigen Leitlinien sind klare Strukturvorgaben nur unzureichend enthalten. Auf der Basis der in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse, die weiter unten ausgeführt werden, ist folgende Vorgehensweise empfehlenswert:

- a) Festlegen der Symptomlast
- b) Bestimmen des Unruhegrades nach RASS
- c) Delirassessment mit Hilfe der Confusion Assessment Method (CAM)
- d) Prüfen des Vorhandenseins eines Sedierungsgrundes nach der EAPC-Leitlinie
- e) Eruierung und Dokumentation des Patientenwillens
- f) Wenn notwendig, Aufklärung des Patienten zur Sedierungstherapie
- g) Einhaltung der Proportionalität bei der Dosierung der Sedierungstherapie
- h) Dokumentation und Überwachung der Sedierung mit Anwendung der RASS



#### *4.1.1. Festlegen der Symptomlast*

Bei der Durchführung einer sedierenden Therapie ist es zunächst notwendig, das Ausmaß der Symptomlast festzulegen.

Das führende Symptom im Rahmen der Sedierungstherapie ist die Unruhe. Unruhe wurde in dieser Studie in 71,3 % der Fälle dokumentiert. Dies ist nicht häufiger als in der Literatur, da in der vorliegenden Arbeit unter Unruhe auch die Symptome Angst und Anspannung subsummiert wurden. Hopprich et al. fanden bei 56 % der Patienten Zeichen einer terminalen Unruhe (Hopprich et al., 2016), in der Leitlinie der Royal Dutch Medical Association sind bei 36 % der Patienten Zeichen der Verwirrtheit und bei 31 % Zeichen der Angst beschrieben worden (Royal Dutch Medical Association, 2009).

#### *4.1.2. Bestimmen des Unruhegrades nach RASS*

Der Unruhegrad wurde mit Hilfe von RASS (Sessler et al., 2002) festgelegt. Diese Skala wurde ausgewählt, da sie sowohl die Ermittlung des Schweregrades der Unruhe bzw. des Delirs (RASS-Score +1 bis +4) als auch die Bestimmung der Sedierungstiefe (RASS-Score -1 bis -5) ermöglicht. In der vorliegenden Studie kamen hinsichtlich der Unruhe nur RASS-Score +1 und +2 vor.

Im Rahmen der Literaturrecherche zur Anwendung der RASS fiel vor allem die Arbeit von Bush et al. auf. Darin wurde die Anwendung einer adaptierten Skala im palliativmedizinischen Kontext untersucht, genannt RASS-PAL. Darin wurde die Validität nachgewiesen bei der Durchführung einer Sedierung sowie zum Festlegen des Unruhelevels. Die Validität bei der Behandlung des Delirs müsse jedoch noch weiter untersucht werden (Bush et al., 2014).

De la Cruz et al. bestimmten bei Krebspatienten in der Hospizversorgung in den letzten 7 Lebenstagen die Schwere von Symptomen mit verschiedenen Einschätzungsskalen. Die Studie zeigte die Notwendigkeit einer regelmäßigen Anwendung von Einschätzungsskalen, um die Betreuung der Patienten zu verbessern (De la Cruz et al., 2015).

#### *4.1.3. Delirassessment mit Hilfe der Confusion Assessment Method (CAM)*

Ein Delir erschwert den klinischen Verlauf und verschlechtert die Prognose. Es geht mit einer erheblich erhöhten Betreuungsintensität einher. Daher sollte dem Detektieren eines Delirs besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Um der Bedeutung dieses Sachverhalts gerecht zu werden, wird darauf ausführlich in dem Unterpunkt 4.2. eingegangen.

#### *4.1.4. Prüfen des Vorhandenseins eines Sedierungsgrundes nach der EAPC-Leitlinie*

Im Rahmen der vorliegenden Studie waren der häufigste Sedierungsgrund refraktäre Symptome (91,6 % der Patienten mit einer kontinuierlichen Sedierung).

In der Literatur konnten keine vergleichbaren Studien gefunden werden, welche die Sedierungsgründe nach den sieben Kategorien der EAPC-Leitlinie aufschlüsseln. Jedoch beschreiben Morita et al. umfangreich die Symptome, die zur Sedierung geführt haben. 67 % der Patienten hätten geäußert, dass die Symptome unerträglich seien. 30 % der Patient hätten sich wegen kognitiver Einschränkungen nicht selber äußern können, daher seien Angehörige befragt und in die Entscheidungsfindung mit einbezogen worden (Morita et al., 2005).

Ein besonderes Augenmerk muss auf den Sedierungsgrund „existentielles Leid“ gerichtet werden, da dessen Behandlung kontrovers diskutiert wird. Der Sedierungsgrund „existentielles Leid“ lag in dieser Studie in 3,2 % der Fälle vor. Porta-Sales zeigt den proportionalen Anteil dieses Sedierungsgrundes in 10 weiteren Studien auf. Der Anteil lag dort zwischen 2 % und 40 % (Porta-Sales, 2013). Somit bewegen sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie eher im unteren Prozentbereich.

Paulina Taboada widmet in ihrem Buch „Sedation at the End-of-life: An Interdisciplinary Approach“ ein ganzes Kapitel diesem Thema: „The Use of a Palliative Sedation to Treat Existential Suffering: A Reconsideration“. In diesem Kapitel werden u.a. verschiedene Definitionen von existentiellm Leid aufgeführt. Die Unterschiedlichkeit der Definitionen sei verständlich, da es keine allgemein akzeptierten Kriterien zur Definition

von existentiellem Leid gebe. Der Einsatz der palliativen Sedierung in diesem Kontext würde in den verschiedenen Ländern stark schwanken, was wohl auch durch kulturelle Unterschiede bedingt sei. Existentielles Leid werde als Indikation für eine palliative Sedierung anerkannt u.a. von der Royal Dutch Medical Association, der European Association of Palliative Care, der NHPCO (National Hospice and Palliative Care Organization) und durch einen international consensus panel. Dieses Vorgehen werde jedoch nicht von der American Medical Association befürwortet, welche aufzeige, dass existentielles oder emotionales Leid mit anderen Mitteln behandelt werden sollte. Des Weiteren wird dargelegt, dass bis Ende des 20. Jahrhundert die palliative Sedierung durchgeführt wurde zur Behandlung von physischen Symptomen, dass mit dem Beginn des 21. Jahrhunderts eine steigende Tendenz zu verzeichnen sei für den Einsatz zur Behandlung psychischer Symptome (Paulina Taboada, 2015).

In einer weiteren Studie haben van Deijck et al. die Anwendung einer kontinuierlichen Sedierung im Rahmen von existentiellem Leid untersucht („The Practice of Continuous Palliative Sedation in Long-Term Care for Frail Patients with Existential Suffering“). Dabei lag in diesem speziellen Kontext bei 26,4 % der Patienten existentielles Leid vor. Multivariate Analysen zeigten dabei, dass folgende Variablen positiv mit der Anwendung einer kontinuierlichen palliativen Sedierung korrelierten: männliches Geschlecht, im Vorfeld geäußertes Wunsch nach aktiver Sterbehilfe, Vorliegen einer Erkrankung des zentralen Nervensystems oder Vorliegen einer anderen Diagnose. Es wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass diesen Vorbedingungen bei Vorhandensein von existentiellem Leid mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte (van Deijck et al., 2015).

Auf der anderen Seite wird z.B. von der American Medical Association empfohlen, dass die Sedierung bei existentiellem Leid nur in Ausnahmesituationen erfolgen sollte. Es sollten andere Therapiemöglichkeiten angewandt/ausgeschöpft werden (s.o.).

Alt-Epping et al. weisen in dem Artikel „Palliative Sedierung und ihre ethischen Implikationen“ darauf hin, dass das existentielle Leid eines Betroffenen kaum von einem Außenstehenden beurteilt werden könne: „[D]ie ärztliche Fremdbeurteilung der

subjektiv empfundenen Unerträglichkeit von Leid mutet jedoch anmaßend an. Hinzu kommt die Wahrnehmung von Unerträglichkeit seitens der Angehörigen, die in der Definition von Palliativmedizin und Palliative Care [...] neben dem Patienten selbst als eigene, explizite Zielpersonen therapeutischen Handelns benannt werden, sodass deren Perspektive in palliativmedizinisch relevanten Therapieentscheidungen nicht außer Acht gelassen werden kann“ (Alt-Epping et al., 2016).

Die Anwendung einer kontinuierlichen Sedierung bei existentiellm Leid stellt auch aus meiner Sicht eine Ausnahmesituation wie auch eine Herausforderung dar. Da es sich bei existentiellm Leid um die subjektive Wahrnehmung des Patienten handelt, sollte zuerst versucht werden, diese Wahrnehmung mit den verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten jenseits der Sedierung zu beeinflussen. Wenn ein Patient dazu kognitiv in der Lage ist, lässt sich z.B. über psychoonkologische Gesprächstherapie und Maßnahmen zur Steigerung des Wohlbefindens (Massagen, Musiktherapie, etc.) eine Linderung des subjektiven Leides erreichen.

Dies erscheint aber nur in einem Teil der Fälle möglich, da es in der Sterbephase zum einen zu einer Abnahme des Bewusstseins kommt – entweder auf physiologischem Weg oder aufgrund der notwendigen Medikation, welche zur Behandlung von physischen Symptomen notwendig ist. Zum anderen kann es durch zahlreiche andere Ursachen (Fieber, Gehirntumoren, Elektrolytentgleisungen, etc.) zu einer Einschränkung der Kognition kommen, wodurch die Behandlungsmöglichkeiten des existentiellen Leids deutlich eingeschränkt werden. Trotz Einschränkungen von Bewusstsein und kognitiver Fähigkeiten kann jedoch ein erhebliches existentielles Leid auftreten, das durch beobachtbare äußere Zeichen (Unruhe, belasteter Gesichtsausdruck, Schreien, Stöhnen, Weinen, etc.) erkannt werden kann.

Dieser komplexen Herausforderung sollte daher angemessen begegnet werden durch intensiven Austausch im gesamten multidisziplinären Team und ggf. auch durch das Hinzuziehen des Ethikrates. Dies wird nicht nur bei Differenzen bei der Entscheidungsfindung empfohlen, sondern auch bei sehr schweren Entscheidungen zur Unterstützung des therapeutischen Teams und auch der Angehörigen.

Die in den Leitlinien geforderte Refraktärität der Symptome in der Finalphase stellt ein Dilemma dar, da der Zeitraum zur Erprobung verschiedener Therapien begrenzt ist und das Ausschöpfen der Therapieoptionen abgewogen werden muss gegen den Einsatz einer „indizierten und wirksamen Maßnahme“ (Alt-Epping et al., 2016).

#### *4.1.5. Eruiierung und Dokumentation des Patientenwillens*

Zunächst ist es notwendig, den Patientenwillen zu eruiieren bzgl. des therapeutischen Prozederes. Dabei ist eine Patientenverfügung hilfreich, deren Vorliegen überprüft werden sollte. Bei Nichtvorhandensein einer Patientenverfügung sollte, sofern der Patient dazu in der Lage ist, eine solche erstellt werden. Falls der Patient nicht in der Lage sein sollte, seinen Willen zu äußern, muss das Vorliegen einer Vorsorgevollmacht, Generalvollmacht bzw. gesetzlichen Betreuung geprüft werden.

#### *4.1.6. Wenn notwendig, Aufklärung des Patienten zur Sedierungstherapie*

Aus rechtlichen Gründen, aber auch aus Respekt vor dem Selbstbestimmungsrecht des Patienten, muss vor Beginn einer Sedierungstherapie die Aufklärung des Patienten erfolgen. Wenn dieser nicht einwilligungsfähig sein sollte, muss die Aufklärung mit den vorsorgebevollmachtigten Angehörigen oder amtlichen Betreuern erfolgen. Daher ist empfehlenswert, bereits zu Beginn der stationären Behandlung zu klären, wer im Falle einer Einwilligungsunfähigkeit des Patienten die weiteren Entscheidungen im Sinne des Patienten treffen darf. In 8,3 % bzw. 9,4 % der Fälle konnte den Dokumentationen im Rahmen dieser Studie nicht entnommen werden, ob eine Vorsorgevollmacht vorlag oder eine Patientenverfügung. In 49,5 % der Fälle konnte keine Dokumentation über die Aufklärung in den Unterlagen gefunden werden.

#### *4.1.7. Einhaltung der Proportionalität bei der Dosierung der Sedierungstherapie*

Es konnte gezeigt werden, dass die Midazolamdosierung bei Start der Sedierungstherapie mit  $M = 0,5 \text{ mg/h}$  überwiegend niedrig war, sowie bis zum Zeitpunkt des Todes meist nur gering erhöhet wurde ( $M = 1,0 \text{ mg/h}$ ). Das Prinzip der Proportionalität, das in der Leitlinie

der Royal Dutch Medical Association betont wird, wurde eingehalten. Die vorliegende Studie ergab weiterhin, dass die kontinuierliche Sedierung leitliniengerecht mit Midazolam durchgeführt wurde (Royal Dutch Medical Association, 2009).

#### 4.1.7.1. Sedierungsdauer

Die vorliegende Untersuchung ergab, dass bei 43,6 % der Patienten eine kontinuierliche Sedierung durchgeführt wurde. Damit lag der Anteil höher als bei Hopprich et al., welche eine Studie unter ähnlichen Bedingungen durchgeführt haben. Dort wurde bei 34 % der Patienten eine kontinuierliche Sedierung dokumentiert (Hopprich et al., 2016). Möglicherweise wurde bei den Patienten der vorliegenden Studie eher mit einer milden (proportionierten) Sedierung begonnen.

Laut Literatur liegt das durchschnittliche Überleben während kontinuierlicher Sedierung bei 1-6 Tagen (Claessens et al., 2008). Bei Porta-Sales fand sich eine mittlere Sedierungsdauer von 2,5 Tagen (Porta-Sales, 2001). In der Untersuchung von Rietjens et al. starben 38 % innerhalb von 24h, 96 % innerhalb 1 Woche (Rietjens et al., 2006). Im Vergleich dazu die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit: 46,8 % (37) der kontinuierlich sedierten Patienten starben innerhalb von 24 Stunden, 94,9 % (75) innerhalb von 1 Woche. Die durchschnittliche Überlebenszeit liegt bei dieser Studie im Rahmen anderer Veröffentlichungen. Die höhere Todesrate in den ersten 24 Stunden könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei der Auswahl der Patienten zur Aufnahme schwerstkranke bzw. sterbende Patienten bevorzugt wurden.

Es gibt zahlreiche Studien, welche die Frage untersuchen, ob die kontinuierliche Sedierung die Lebensdauer verkürze. Die große Anzahl der Untersuchungen hat diese Frage verneint (z.B. Chiu et al., 2001; Sykes and Thorns, 2003a; Maltoni et al., 2009). Jedoch haben Rady und Verheijde aufgezeigt, dass es eine Anzahl von Mechanismen bei der kontinuierlichen tiefen Sedierung gebe, welche die Lebensdauer verkürzen könnten: Bei hypoxischen und dehydrierten Patienten könne es zu einem Effekt auf die Zirkulation und die Atmung kommen, auf den Tonus im Bereich der Atemwege und des Pharynx, auf die Fähigkeit zu Schlucken oder zu Husten, wodurch insgesamt die

Wahrscheinlichkeit steige für eine Aspiration oder eine Hypoxie (Rady and Verheijde, 2010).

#### 4.1.7.2. Sedierungstiefe

Im Rahmen der vorliegenden Studie waren die häufigste Sedierungstiefen nach RASS -1 (53,2 %) und -2 (31,6 %). Ein RASS-Score von 0 lag in 2,5 % der Fälle vor, -3 nur in 1,3 %, -4 in 2,5 % der Fälle (dabei lagen jeweils Krisensituationen vor, z.B. eine unstillbare Blutung). In 8,9 % der durchgeführten Sedierungen war keine Sedierungstiefe dokumentiert. Damit liegen mindestens 87,3 % der Patienten nicht im Bereich der kontrovers diskutierten tiefen kontinuierlichen Sedierung, bei der keine Kontaktaufnahme mit dem Patienten mehr möglich ist. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Leitlinien innerhalb des Beurteilungszeitraumes dieser Studie beachtet wurden.

RASS-Score -3 und -4 ergeben zusammen die Anzahl der Patienten mit kontinuierlicher tiefer Sedierung in dieser Studie, also 3,8 %. Miccinesi et al. fanden heraus, dass 2,5 % bis 8,5 % verstorbener Patienten in sechs unterschiedlichen europäischen Ländern eine kontinuierliche tiefe Sedierung erhielten (Miccinesi et al. 2006). Im Vergleich bewegt sich die vorliegende Studie hier also im unteren Bereich.

Die Bestimmung der Sedierungstiefe ist neben der Anwendung der RASS auch mit Hilfe anderer Skalen möglich, z.B. Glasgow Coma Scale, Communication Capacity Scale, Consciousness Scale for Palliative Care. Alle Testskalen haben jedoch einen gemeinsamen Nachteil: Die Bestimmung des Bewusstseinsgrades erfordert, dem Patienten einen Schmerzreiz zuzufügen. Ein möglicher Ausweg wäre die Bestimmung der Sedierungstiefe durch eine Elektrodenableitung mit Monitoring, wie z.B. mittels BIS (Bispectral Monitoring Index). Der Einsatz eines solchen Gerätes ist auf einer Intensivstation sinnvoll, jedoch für den Praxisalltag auf einer Palliativstation wenig praktikabel. Hier stellen zusätzliche Monitore und Elektroden sowohl einen möglichen Störfaktor für den Sterbenden, als auch v.a. eine Barriere für Angehörige dar.

#### 4.1.7.3. Notwendigkeit einheitlicher Definitionen

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gibt es uneinheitliche Definitionen der palliativen Sedierungstherapie. Die Einigung auf eine einheitliche Definition der palliativen Sedierung würde zu Vergleichbarkeit führen und dadurch die Forschungsmöglichkeiten verbessern, würde für Transparenz sorgen und auch die klare Abgrenzung von der aktiven Sterbehilfe unterstützen.

Im Rahmen der vorliegenden Studie erscheint folgende Einteilung praktikabel:

- Ordinary Sedation (Gewöhnliche Sedierung)
- Proportionate Palliative Sedation (Proportionierte Palliative Sedierung)
- Palliative Sedation to Unconsciousness (Palliative Sedierung bis zur Bewusstlosigkeit)

Diese Einteilung ist im Kapitel „Palliative sedation, consciousness and personhood“ (Holahan et al., 2013) des Buches „Continuous Sedation at the End of Life“ (Sterckx et al., 2013) enthalten.

Unter „Ordinary Sedation“ wird eine Symptomlinderung verstanden ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins, so wie sie in der täglichen klinischen Praxis angewandt werde. In der vorliegenden Studie handelt es sich um die bedarfsorientierte Gabe von Lorazepam bzw. einzelne subkutane Midazolamgaben.

Die „Proportionate Palliative Sedation“ könne angewendet werden im Falle eines therapierefraktären Leidens. Dabei werde ein Sedativum verabreicht, das schrittweise in der Dosierung gesteigert werde, bis eine Symptomlinderung erzielt werde. Das Ziel dabei sei die niedrigste mögliche Dosis des Sedativums. Die „Proportionate Palliative Sedation“ umfasst in dieser Studie den überwiegenden Anteil der palliativen kontinuierlichen Sedierung (RASS 0, -1 und -2).

Die „Palliative Sedation to Unconsciousness“ komme zum Einsatz, wenn bei einem sterbenden Patienten die Symptome so schwergradig seien, dass nur die



Bewusstlosigkeit eine Linderung verschaffen könne. Diese Sedierungart lag in der vorliegenden Studie nur in 3,8 % der Fälle vor (RASS -3 und -4).

#### 4.1.7.4. Sedierung vs. aktive Sterbehilfe

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wird der palliativen Sedierung immer wieder eine Nähe zur aktiven Sterbehilfe nachgesagt. Es wird unterstellt, dass die Sedierung die verbliebene Lebenszeit verkürzen würde. Dies konnte in der Literatur nicht eindeutig bestätigt werden.

Wie in der Einleitung bereits aufgeführt, ist ein weiterer Vorwurf, dass durch die Sedierung dem Patienten das Bewusstsein genommen und er daher den „sozialen Tod“ sterben würde (s.o., Sterckx et al., 2013). In der vorliegenden Studie war nur bei 3,8 % der Fälle eine Sedierungstiefe -3 oder -4 nach RASS notwendig. Alle anderen Patienten, die eine kontinuierliche Sedierung erhielten, waren kontaktierbar. Und bei diesen 3,8 % der Patienten lagen Krisensituationen vor, welche ohne eine kontinuierliche tiefe Sedierung weder aus ethischer noch aus medizinischer Sicht hätten bewältigt werden können.

Laut EAPC Leitlinie (Cherny et al., 2009) wird durch die Sedierungstherapie eine Symptomlinderung „durch Abnahme des Bewusstseins“ angestrebt. Diese Formulierung erscheint ungünstig, da sie die Sichtweise bestärkt, dass den Patienten das Bewusstsein genommen würde, im Sinne eines Vorwurfes der aktiven Sterbehilfe. Daher wäre eine Änderung dieser Sichtweise zu empfehlen: Eine Sedierung erfolgt zur Symptomlinderung und auch nur genau so tief, wie es zur Linderung notwendig ist – eine Bewusstseinsminderung ist Nebeneffekt, und nicht das Ziel (siehe auch Alt-Epping et al., 2016).

Durch den anhaltenden Fortschritt in der Medizin wird es den Patienten ermöglicht, länger mit ihrer Erkrankung zu leben. Dadurch erleben sie jedoch auch fortgeschrittenere Krankheitsstadien, als es früher möglich gewesen wäre. In der Terminalphase kann es dadurch zu einer erheblichen Symptomlast kommen, die oft unzureichend auf Therapien anspricht, insbesondere nicht in der Kürze der noch zur

Verfügung stehenden Zeit. Für die schwerkranken Patienten ist die Vorstellung einer ungenügenden Symptomkontrolle mit erheblichen Ängsten verbunden, woraus bei manchen der Wunsch resultiert, „in die Schweiz zu gehen“. Diesem Wunsch kann dadurch begegnet werden, dass bei anhaltender Symptomlast rechtzeitig eine sedierende Therapie in Erwägung gezogen und auch durchgeführt wird.

Diese Therapie sollte, wie oben aufgeführt, verantwortungsvoll durchgeführt werden, mit Bestimmung der Symptomlast (z.B. nach RASS), Feststellen des Patientenwillens (mit Aufklärung), bei Einwilligungsunfähigkeit Einbeziehen bzw. Einrichten eines Stellvertreters (Vorsorgebevollmächtigter, amtlicher Betreuer), Anwendung ergänzender Therapien, ggf. Festlegen eines Sedierungsgrundes, leitliniengerechtem Einsatz der sedierenden Medikation (Proportionalität), sowie Feststellen und Verlaufsdocumentation der Sedierungstiefe.

Diese Art verantwortungsvoller Sedierungstherapie ist die geeignete Antwort auf Forderungen mancher Patienten nach aktiver Sterbehilfe. Sie signalisiert dem Patienten auch, dass er auf dem letzten Weg nicht alleine gelassen wird.

In der vorliegenden Arbeit konnte bei mindestens 87,3 % der Patienten ein symptomkontrollierter Verlauf in der Terminalphase erreicht werden (RASS 0 bis -2). Berücksichtigt man, dass bei 8,9% der Patienten in dieser Studie keine Dokumentation der Sedierungstiefe vorlag, könnte dieser Anteil bei bis zu 96,2 % liegen. Gleichzeitig wird die Sedierungstherapie durch die leitliniengerechte Anwendung transparent und nachvollziehbar, wodurch der Vorwurf der aktiven Sterbehilfe nicht mehr zu halten ist.

Bei der Durchführung der Sedierungstherapie können verschiedene Checklisten und Diagramme hilfreich sein, zum Beispiel die „SOP – Palliative Sedierung“ von Öchsle et al. Sie enthält Flussdiagramme zur Unterstützung bei der Entscheidungsfindung (Öchsle et al., 2015).

Im „Oxford Textbook of Palliative Medicine 5th Edition“ ist auch das Kapitel “Sedation at the end of life” (Krakauer, 2015) zu finden. Es enthält praktische Empfehlungen zur palliativen Sedierung, mit einer Art Checkliste, wann bzw. unter welchen Umständen eine palliative Sedierung in Betracht gezogen werden sollte. Es sind ebenfalls genau die

Verantwortlichkeiten des Arztes und des Pflegepersonals bei der Durchführung einer solchen Therapie festgelegt (Cherny et al., 2015).

#### *4.1.8. Dokumentation und Überwachung der Sedierung mit Anwendung der RASS*

Um leitliniengerecht zu handeln, fortlaufende Qualität zu sichern und wissenschaftliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten, ist eine geregelte, transparente und nachvollziehbare Dokumentation der Sedierungstherapie unabdingbar.

Gemäß der SOP Palliative Sedierung des Universitätsklinikums Würzburg soll „ein RASS-Assessment und Messung der Atemfrequenz in der Einstellungsphase und bei Anpassung nach oben/unten einmal pro Stunde [durchgeführt werden], ansonsten während der Sedierung einmal pro Schicht (Punktwert RASS und Atemfrequenz pro Minute). In der Sterbephase Messung der Atemfrequenz beenden“ (Interne SOP des Universitätsklinikums Würzburg).

Während des Untersuchungszeitraumes wurde noch keine RASS-Einschätzung durchgeführt, es wurden nur vereinzelt Atemfrequenzen dokumentiert. Zum Zeitpunkt dieser Arbeit (Frühjahr 2018) finden am Universitätsklinikum Würzburg erste Schulungen zu o.g. SOP statt, mit dem Ziel mithilfe kontinuierlicher Schulungen die Umsetzung der SOP zu gewährleisten.

#### *4.2. Palliative Sedierung und Delir*

Bei palliativer Sedierung geht es v.a. um die Behandlung des Symptoms Unruhe, welches bei einem Delir in ausgeprägten Maße vorkommt und daher möglicherweise einen Einfluss auf die Sedierungshäufigkeit und Medikamenten-Dosierungen hat. Daher ist das Symptom Delir im Kontext der palliativen Sedierung hoch relevant.

Lorenzl et al. haben eine umfangreiche Übersichtsarbeit über „Verwirrtheitszustände im Alter“ erstellt. Darin zeigen die Autoren der Studie die verschiedenen Delirformen auf (postoperatives Delir, Entzugsdelir, etc.), des Weiteren sei zwischen dem hyperaktiven und dem hypoaktiven Delir zu unterscheiden. Das Delir sei das dritthäufigste Symptom, an dem Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen leiden würden, gleich

hinter Schmerzen und Kachexie. Während das ICD-10 Delirien nach ihrer Komplexität und dem Schweregrad einteile, beschränke sich DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) auf die neuropsychologischen Hauptsymptome des Delirs. Dadurch würden mitunter mit ICD-10 weniger Delirien diagnostiziert. Gerade bei alten Menschen sei das Auftreten eines Delirs als Komplikation mit einer Verschlechterung der Prognose einzustufen. Auch der Verlust an Lebensqualität sei belegbar (Lorenzl et al. 2012).

Aufgrund dieser Tatsache sind die Zahlen über die Häufigkeit des Auftretens eines Delirs in der Literatur schwer vergleichbar. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wurde in der vorliegenden Arbeit die auf der ICD-10 basierende Diagnose des Delirs verwendet.

Bei 16,6 % (30) der Patienten in der Sterbephase wurde in unserer retrospektiven Datenauswertung ein Delir diagnostiziert. Von diesen 16,6 % der Patienten erhielten 70,0 % eine Therapie mit Haloperidol. Bei 18,8 % (3 von 16) der Patienten mit intermittierender Midazolam-Sedierung wurde ein Delir diagnostiziert sowie bei 22,8 % (18 von 79) der Patienten mit kontinuierlicher Midazolamsedierung. Es konnten anhand der mir vorliegenden Unterlagen nur die hyperaktiven Delirformen identifiziert werden. Hypoaktive Delirformen waren nicht dokumentiert worden, so dass keine Aussagen zu Häufigkeit eines hypoaktiven Delirs getroffen werden können. Im Vergleich fanden Fainsinger et al. heraus, dass auf Palliativstationen am häufigsten wegen agitiertem Delir sediert wurde (15,2 % der Patienten, verglichen z.B. mit 6,5 % wegen Luftnot oder nur 1,8 % wegen Schmerzen). Die Sedierungstherapie bei agitiertem Delir machte 53,3 % aller applizierten Sedierungen aus (Fainsinger et al., 2000). Bei Hopprich et al. kam es bei 9 % der Patienten auf einer universitären Palliativstation zu einem agitiertem Delir (Hopprich et al., 2016).

In der Literatur sind ausführliche Informationen über die Ursachen, Risikofaktoren und die Behandlung eines Delirs in der „S3-Leitlinie Demenzen“ zu finden (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde & Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016).

Da das Auftreten eines Delirs mit einem erschwerten Krankheitsverlauf verbunden ist, wurde in der vorliegenden Studie versucht, anhand einer retrospektiven Datenanalyse einige Risikofaktoren für das Auftreten eines Delirs zu detektieren. Es zeigte sich, dass diejenigen Faktoren, die (fremd-)anamnestisch erhoben werden müssten, wie z.B. Narkose in den letzten 4 Wochen, Abusus von Alkohol oder Drogen (ohne Nikotin), das Vorliegen einer Sehstörung (z.B. das Vorhandensein einer Brille), nur unzureichend dokumentiert wurden. Auch bei einer Exsikkose ist eine Korrelation mit Delir zu erwarten, jedoch war das Vorliegen einer Exsikkose in den Aufnahmebefunden teilweise nicht dokumentiert.

Das Erheben der Risikofaktoren sollte nach meiner Ansicht fest in das Aufnahmeverfahren auf die Palliativstation integriert werden, da hiermit möglicherweise einer deliranten Entwicklung frühzeitig entgegengewirkt werden könnte. Dadurch würden sowohl für den Patienten wie auch für die begleitenden Angehörigen sehr belastende Situationen abgemildert oder gar vermieden.

Die möglichen Ursachen eines Delirs sind vielfältig. Eine ursächliche Therapie (z.B. das Ausgleichen von Elektrolytstörungen oder auch das Ausgleichen einer Exsikkose) ist in der Sterbephase häufig schwierig. Die Verabreichung von Medikamenten ist oft auf die s.c.-Gabe reduziert. Zudem reicht das zeitliche Fenster für eine ursächliche Therapie häufig nicht aus bzw. die Therapie (z.B. Flüssigkeitsgabe) wäre mit einer zusätzlichen Belastung bzw. Verschlechterung der Symptome für den Patienten verbunden. Da das therapeutische Ziel in der Sterbephase die bestmögliche Symptomlinderung ist, sollte auch auf Verlaufskontrollen wie z.B. wiederholte Blutentnahmen soweit wie möglich verzichtet werden.

In der vorliegenden Studie erhielten die Patienten bei Vorliegen von Halluzinationen gemäß der „S3-Leitlinie Demenzen“ Haloperidol (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde & Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016).

Agar et al. veröffentlichten jedoch 2017, dass bei Patienten im stationären Hospiz bzw. auf Palliativstationen mit leichtem und mittelschwerem Delir kein Vorteil von oralem

Risperidon und Haloperidol nachgewiesen werden konnte. Stattdessen seien dabei vor allem das Management individueller Auslöser sowie supportive Strategien wie ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Seh- und Hörhilfe, Anwesenheit der Familie, Orientierungshilfen wirksam (Agar et al., 2017).

Die Wirksamkeit von nicht-pharmakologischen Delir-Interventionen wurde auch von Hshieh et al. dargelegt. Mit Hilfe des evidenzbasierten „Hospital Elder Life Program“ (HELP) führen interdisziplinäre Teams und angeleitete Freiwillige praktische Interventionen durch, wie z.B. Orientierungshilfen, frühzeitige Mobilisation, therapeutische Aktivitäten, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Ernährung, Schlafstrategien und Hör- und Sehhilfen. Diese Maßnahmen hätten sich als kosteneffektiv und wirksam bei der Vermeidung von Delir und funktionellem Abbau erwiesen (Hshieh et al., 2015).

Auch in der „NICE clinical guideline cg42: Dementia“ finden sich zahlreiche Hinweise auf nicht-medikamentöse Behandlungsmaßnahmen (National Institute for Health and Care Excellence, 2014). Dazu zählt das Einbeziehen der Angehörigen, Schaffen von vertrauter Umgebung (bekannte Stimmen, vertraute Gerüche, etc.), möglichst konstante Umgebung, ausreichend Bewegung, ausreichendes Essen und Trinken, etc.

Manche dieser Empfehlungen sind in der Sterbephase nur schwer umsetzbar, trotzdem werden einige auf der Palliativstation des Universitätsklinikums Würzburg regelmäßig angewandt:

- Die Angehörigen werden soweit wie möglich einbezogen.
- Es besteht die Möglichkeit, dass die Angehörigen sogar im Zimmer des Patienten übernachten.
- Es wird versucht, dass möglichst wenig Wechsel bei der Betreuung durch das Pflegepersonal erfolgt – soweit dies im Rahmen des Schichtdienstes möglich ist.
- Es wird für eine Orientierungsmöglichkeit gesorgt (im Blickfeld des Patienten hängen eine Uhr und ein Kalender).

Die frühzeitige Diagnosestellung eines Delirs (und damit der frühzeitige Therapiebeginn) gestaltet sich oft schwierig, da es bei einem Patienten in der Sterbephase mehrere Differentialdiagnosen für Unruhe geben kann und daher die delirante Entwicklung ggf. nicht als Delir diagnostiziert wird. Zudem kann in der letzten Lebensphase manchmal schwer unterschieden werden, ob es sich bei dem Unruhezustand bereits um ein terminales Delir/terminale Unruhe handelt oder um eine intermittierende delirante Phase.

Bush et al. veröffentlichten „End-of-life delirium: issues regarding recognition, optimal management and the role of sedation in the dying phase.“ Die Symptome insbesondere des agitierten Delirs seien oft refraktär und daher sei eine palliative Sedierung oft notwendig. Es fehle jedoch ein hoher Evidenzgrad für das Management in der Terminalphase, insbesondere auch bezüglich des Einsatzes der Medikamente, wie z.B. typische (z.B. Haloperidol) und atypische Antipsychotika (z.B. Olanzapin, Risperidon), sedierende Antipsychotika wie Levomepromazin und niedrig-dosierte kurzwirksame Benzodiazepine wie Midazolam (Bush et al., 2014).

Vertiefend geht der Artikel „Delirium in patients with cancer: assessment, impact, mechanism and management“ darauf ein: Medikamentöse Behandlung zur Symptomkontrolle ist bei den meisten Patienten mit Delir indiziert. Antipsychotika sind die Medikamente der Wahl. Jedoch könnten einige Patienten mit refraktärem und irreversiblen Delir eine tiefe kontinuierliche Sedierung benötigen mit Mitteln wie Midazolam (Lawlor & Bush, 2015).

Mit dem Screeninginstrument „Confusion Assessment Method“ (CAM) (Ely et al., 2001) kann eine delirante Entwicklung frühzeitig erkannt werden. Dadurch kann frühzeitig mit einer Therapie begonnen und sowohl die Intensität als auch die Dauer des Delirs vermindert werden.

## Confusion Assessment Method (CAM)

**Delir wenn 1. und 2. vorhanden, sowie zusätzlich 3. oder 4.**

Diagnostische Merkmale	Definitionen und Eigenschaften
<b>1. Akuter Beginn und fluktuierender Verlauf</b>	Gibt es Belege für eine akute Veränderung des geistigen Zustandes des Patienten gegenüber seinem Normalverhalten? Gibt es während des Tages Schwankungen dieses Verhaltens, verändert sich der Schweregrad?
<b>2. Aufmerksamkeitsstörung</b>	Hat der Patient Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren? Ist er leicht ablenkbar? Hat er Schwierigkeiten, einem Gespräch zu folgen?
<b>3. Denkstörungen</b>	Sind die Gedanken des Patienten unstrukturiert oder unzusammenhängend, z.B. ungebremster Redefluss, belanglose Gesprächsthemen, unklarer/unlogischer Ideenfluss, oder unvorhersehbares Springen von Thema zu Thema
<b>4. Veränderter Bewusstseinszustand</b>	Bewusstseinszustände - aufmerksam (normal), wachsam (hyper-aufmerksam), lethargisch (schläfrig aber leicht zu wecken), Stupor (schwer zu wecken) oder Koma (nicht zu wecken)

*Abb. 13: Confusion Assessment Method (CAM) nach Inouye et al., 1990.*

Ggf. sollte bei beginnender Unruhe/Agitiertheit noch frühzeitiger leitliniengerecht Risperidon eingesetzt werden, als es bisher der Fall ist (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde & Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). Einschränkend kommt jedoch hinzu, dass die orale Einnahme in der Sterbephase oft schwierig ist, wenn das Schlucken nicht mehr möglich ist. Alternativ könnte weiterhin Haloperidol s.c. im off-label-use eingesetzt werden (die intravenöse Gabe von Medikamenten ist in der Sterbephase oft wegen sehr schlechter Venenverhältnisse nicht mehr möglich). Dies ist jedoch nur dann leitliniengerecht, wenn neben dem Symptom Unruhe bzw. Agitiertheit auch Halluzinationen vorliegen.

In der Sterbephase bleibt daher als Therapieoption oft der Einsatz von Midazolam s.c. Der rechtzeitige Einsatz von Midazolam könnte möglicherweise hilfreich sein, weil dann ggf. nur geringere Dosierungen notwendig wären. Dadurch bliebe die



Kommunikationsfähigkeit der Patienten – insbesondere auch mit den Angehörigen – erhalten. Diese Überlegung sollte in weiteren prospektiven Studien untersucht werden.

#### 4.3. Abnahme des Bewusstseins – physiologischer Prozess oder Sedierungseffekt?

Im Rahmen der Auswertung der Dosierungen der Basalrate zu Beginn der Sedierungstherapie und zum Todeszeitpunkt fiel auf, dass zu Beginn der Therapie nur sehr niedrige Midazolamdosierungen notwendig waren, welche bis zum Tod nur moderat oder nicht gesteigert werden mussten (Midazolam-Basalrate zu Therapiebeginn Median 0,5 mg/h, Midazolam-Basalrate zum Zeitpunkt des Todes Median 1,0 mg/h). Bereits in der niedrigen Dosierung wurden Sedierungstiefen von bis zu RASS -2 dokumentiert.

In dem Buch "Continuous sedation at the end of life" von Sterckx, Raus und Mortier wird in dem Kapitel „Assessing the depth of palliative sedation“ (Sykes, 2013) auf diese Thematik eingegangen: Es gebe in diesem Zusammenhang zwei Studien (Fainsinger et al., 1998; Kohara et al., 2005), die zu einem ähnlichen Ergebnis führten. In der Palliativversorgung wurde untersucht, wie hoch der Anteil an Patienten in der letzten Lebenswoche war, die spontan wach oder erweckbar waren. Dabei wurde der Anteil der Patienten mit und ohne Sedierung verglichen. Erwartungsgemäß wiesen in beiden Studien sowohl die sedierte, als auch die nicht-sedierte Gruppe einen abfallenden Bewusstseinsgrad über die letzte Lebenswoche auf. Auffallend war jedoch, dass der Anteil wacher/erweckbarer Patienten bei der nicht-sedierten Gruppe anfangs nur ca. 10-15 % höher war als bei der sedierten Gruppe und es in den letzten 48-72 Stunden des Lebens sogar zu einer Angleichung der Anteile beider Gruppen kam. Es gab also keinen Unterschied mehr in den Bewusstseinsgraden sedierter und nicht-sedierter Patienten.

Diese Studien belegen, dass es im Rahmen des Sterbeprozesses neben der sedierenden Therapie auch auf physiologische Weise zu einer Abnahme des Bewusstseins kommt.

Thier und Kollegen fanden in einer Studie mit Glioblastompatienten heraus, dass in den letzten 10 Lebenstagen bei 95 % der Patienten ein verminderter Bewusstseinsgrad vorlag, ohne dass die Patienten eine sedierende Therapie erhielten (Thier et al., 2016).

In der vorliegenden Studie wurde die Sedierungstiefe im Rahmen der Dosiskontrolle der Sedierungstherapie dokumentiert, d.h. entweder 24 Stunden nach Sedierungsbeginn oder mindestens 30 Minuten nach der letzten Dosisanpassung. Bei konstanter Sedierungsdosis erfolgte keine weitere Dokumentation des Bewusstseinsgrades. Aus diesem Grund liegen keine Werte zu festgelegten Zeitpunkten vor dem Tod vor, mit denen die weitere Abnahme des Bewusstseins dokumentiert werden könnte.

Welches Ausmaß der physiologische Sterbeprozess an der Abnahme des Bewusstseins hat, bleibt unklar. Daher kann auch der Effekt von sedierender Medikation und ergänzenden Maßnahmen nicht sicher eingeschätzt werden. Es kann ebenfalls nur schwer abgeschätzt werden, inwieweit die ergänzenden bzw. nicht-medikamentösen Maßnahmen zu einer Einsparung an sedierender Medikation führen könnten.

Daraus resultieren aus meiner Sicht zwei Überlegungen:

Zum einen erscheint es sinnvoll, in der Verlaufskontrolle der Sedierung z.B. nach RASS von einem Bewusstseinsgrad zu sprechen und nicht von einem Sedierungsgrad, denn bei manchen Patienten mit abnehmendem Bewusstsein liegt gar keine Sedierung vor.

Zum anderen könnten im Rahmen weiterer Studien die Bewusstseinsgrade vor dem Tod in regelmäßigen Abständen standardisiert dokumentiert und in Bezug gesetzt werden zu der etwaigen Sedierungsdosis. Möglicherweise könnten so genauere Erkenntnisse über die Abnahme des Bewusstseins im Rahmen des Sterbeprozesses unter kontinuierlicher Sedierung gewonnen werden.

#### 4.4. Weitere Einflussfaktoren auf Sedierung

Im Folgenden werden die signifikanten Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) und die Ergebnisse mit einer Tendenz zur Signifikanz ( $p < 0,1$ ) zusammengefasst, die im Rahmen dieser Studie erzielt worden sind.

- Patienten mit Unruhe erhielten signifikant häufiger eine Behandlung durch die Musiktherapeutin, Psychoonkologin, eine Begleitung durch den Seelsorger und Hospizhelfer.

Dies zeigt das erhöhte Maß an Behandlungsnotwendigkeit dieser Patienten bzw. zeigt den Signalcharakter von Unruhe für diese therapeutischen Maßnahmen.

Es kann spekuliert werden, dass durch die Hinzunahme dieser nichtmedikamentösen Maßnahmen bei den sedierten Patienten weitere Steigerungen der Sedierungsmedikation vermieden bzw. die Anzahl der notwendigen Boli verringert werden konnten. Dieser Kontext wurde in dieser Studie nicht explizit untersucht, erscheint aus der klinischen Beobachtung jedoch wahrscheinlich und sollte in weiteren Studien beleuchtet werden.

- Die Patienten erhielten signifikant häufiger eine Musiktherapie beim RASS-Score +1 als beim RASS-Score +2.

Auch hier kann vermutet werden, dass bei den sedierten Patienten die notwendige Steigerung der Sedierungsmedikation vermieden bzw. die Anzahl der notwendigen Boli vermindert werden konnte.

Eine weitere Interpretation könnte auch sein, dass die Patienten mit einem RASS-Score +2 weniger geeignet waren für eine Musiktherapie, da sie zu unruhig waren. Auch dieser Zusammenhang wurde nicht explizit untersucht und ergibt sich nur aus der Interpretation der signifikanten Ergebnisse. Ggf. könnte man auch dies im Rahmen einer weiteren Studie untersuchen.

- Wenn bei einem vorliegenden Delir die Gabe von Haloperidol notwendig wurde, zeigte sich ein Trend zu einer häufiger notwendigen kontinuierlichen Sedierung.

Bei Patienten mit Delir begann die Sedierung signifikant früher vor dem Tod.

Beide Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung des Delirs in der letzten Lebensphase.

- Patienten mit einer längeren Sedierungsdauer wurden tendenziell häufiger durch eine Psychoonkologin mitbetreut. Das zeigt die erhöhte Betreuungsintensität der Patienten mit einer längeren Sedierung.
- Patienten mit Delir haben im Schnitt einen Delir-Risikofaktor mehr als Patienten ohne Delir (3,5 vs. 2,5 Risikofaktoren). Zu den Delir-Risikofaktoren zählen: Alter > 65 Jahre, vorbekannte kognitive Störung, Exsikkose, Sehstörung, Schlafentzug

während des stationären Aufenthaltes auf der Palliativstation, Narkose in den letzten vier Wochen vor dem stationären Aufenthalt, Alkohol- und Drogenabusus, Multimorbidität. Dieses Ergebnis ist signifikant. Es zeigt die Bedeutung der Erhebung der Risikofaktoren bereits bei der Aufnahme des Patienten auf Station, um der Entwicklung eines Delirs frühzeitig entgegenwirken zu können.

- Patienten mit einer kontinuierlichen Sedierung hatten einen signifikant höheren Anteil an ergänzenden Therapiemaßnahmen (MW = 5,29) als die Gruppe ohne kontinuierliche Sedierung (MW = 4,43).

Dies zeigt den höheren Behandlungsbedarf der Patienten und dass diese Patienten auch tatsächlich intensiver behandelt wurden.

#### 4.5. Schlussfolgerungen

Anhand der vorliegenden Studie ergeben sich für die Palliativstation am Universitätsklinikum Würzburg folgende Schlussfolgerungen:

- Die Aufklärung über die Sedierungstherapie und deren Dokumentation sollten vollständig durchgeführt werden. Dies sollte aus juristischen Gründen, aus Respekt vor dem Selbstbestimmungsrecht der Patienten und zur Erleichterung zukünftiger Datenerhebungen für Studien erfolgen.
- Risikofaktoren für das Auftreten eines Delirs sollten bereits bei Aufnahme auf Station erfasst werden, um ggf. eine Delirentwicklung zu verhindern bzw. frühzeitig darauf reagieren zu können.
- Nicht-medikamentöse Maßnahmen sollten weiterhin additiv durchgeführt werden, da deren Wirksamkeit zur Linderung der Delirsymptomatik bereits belegt wurde (Agar et al., 2017).
- Die Diagnose des Delirs sollte im Team durch den behandelnden Arzt kommuniziert werden, damit Klarheit besteht und eine konsequente Therapie erfolgen kann.

- Bei Verwendung der RASS sollte von Bewusstseinsgraden und nicht von Sedierungsgraden gesprochen werden, weil am Lebensende eine Abnahme des Bewusstseins auch aufgrund des physiologischen Sterbeprozesses auftritt (Fainsinger et al., 1998; Kohara et al., 2005).
- Die RASS sollte zur Bestimmung der Unruhe- wie auch der Bewusstseinsgrade eingeführt werden.
- Die Confusion Assessment Method (CAM) sollte standardmäßig eingeführt werden zum effektiven Detektieren eines Delirs.
- Es sollten einheitliche Definitionen erarbeitet werden zur Erhöhung der Transparenz und der Vergleichbarkeit. Dies betrifft die Begriffe „palliative Sedierung“, „existentielles Leid“ und „Delir“.
- Es sollten Schulungen über die Sedierungstherapie für Ärzte und Pflegepersonal erfolgen, damit es für alle Beteiligten zu einer Vereinheitlichung und zu einer Transparenz des therapeutischen Vorgehens kommt.
- Weitere, v.a. prospektive, Studien sollten durchgeführt werden, unter anderem bzgl. des abnehmenden Bewusstseinsgrades im Sterbeprozess, um die tatsächliche Notwendigkeit für kontinuierliche tiefe Sedierung besser bestimmen zu können.

#### 4.6. Limitationen

Die Limitationen der vorliegenden Studie bestehen in der monozentrischen Datenerhebung und dem retrospektiven Charakter. Die erfassten Daten waren nicht für die Erhebung einer Studie vorgesehen. Die Verfasserin musste durch Interpretation der vorliegenden Dokumentationen die Unruhegrade wie auch die Bewusstseinsgrade unter Sedierungstherapie festlegen, da die RASS zum Zeitpunkt der Studie noch nicht auf Station eingeführt war. Dadurch besteht eine quantitativ nicht genau zu erfassende, subjektive Komponente bei der Datenerhebung. Des Weiteren ist der Vergleich mit anderen Studien schwierig, da im Beobachtungszeitraum der Studie die Anwendung der RASS nicht regelhaft erfolgt war und daher die Daten nicht exakt verglichen werden konnten. Vor Ableitung klinischer Konsequenzen wäre daher eine Überprüfung der

Thesen mittels prospektiver Studien in größerem Rahmen empfehlenswert, da durch die beschriebenen Limitationen und die verhältnismäßig kleinen Fallzahlen eine relevante Verzerrung nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

## 5. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie sollte die palliative Sedierung am Lebensende auf einer universitären Palliativstation umfassend beleuchtet werden. Für die Sedierungstherapie wurde bereits 2012 eine SOP mit Midazolam als Standardmedikament eingeführt. Für die Umsetzung dieser SOP bzw. der Leitlinien zur palliativen Sedierung waren keine Standards etabliert, die über die übliche Symptom- und Therapiedokumentation in der Patientenkurve hinausgingen.

Zur Evaluation und Optimierung des Vorgehens wurde Folgendes untersucht:

- 1) Wie häufig, mit welchen Indikationen und auf welche Weise wurde eine Sedierungstherapie durchgeführt und wie wurde die Aufklärung gehandhabt?
- 2) Welche Bedeutung hatten delirante Zustände am Lebensende, insbesondere im Zusammenhang mit der Sedierung und wie wurden diese therapiert?
- 3) Wie zielgerichtet werden ergänzende Therapiemaßnahmen eingesetzt?
- 4) Finden sich Hinweise auf eine missbräuchliche Anwendung der Sedierung, d.h. wurde bei der Sedierungstherapie leitliniengerecht das Prinzip der Proportionalität eingehalten und lagen leitliniengerecht Sedierungsgründe vor?

Die Stichprobe umfasste alle 181 Patienten, die in dem Zeitraum vom 01.02.2015 bis zum 31.03.2016 auf der Palliativstation des Universitätsklinikums Würzburg verstorben waren. Ausgewertet wurden die schriftlich geführten Patientenakten sowie die Datensätze der elektronischen Patientendokumentation.

Erhoben wurden Unruhe und Sedierungstiefe, eingestuft nach RASS (Sessler et al., 2002), verschiedene Sedierungsformen (intermittierend, kontinuierlich), Sedierungsgründe differenziert nach der Leitlinie der EAPC (Cherny et al., 2009), Sedierungsdauer, Midazolamdosierung zu Therapiebeginn und zum Zeitpunkt des Todes, das Vorliegen eines Delirs, Risikofaktoren für ein Delir, Durchführung ergänzender Therapien und das Vorliegen von Vorsorgevollmacht und/oder Patientenverfügung.

Die Studie zeigte, dass Unruhe (inklusive Angst und Anspannung) bei 129 von 181 Patienten der Gesamtstichprobe vorlag (71,3 %), davon 95 von 129 Patienten mit RASS-Score +1 (73,6 %) und 34 von 129 Patienten mit RASS-Score +2 (26,4 %). Ein Delir trat bei 30 von 181 Patienten der Gesamtstichprobe auf (16,5 %). Es wurde nur das hyperaktive Delir berücksichtigt, da das hypoaktive Delir auf Basis der vorliegenden Dokumentation nicht als solches identifiziert werden konnte. Dabei war die Anzahl der ermittelten Risikofaktoren für ein Delir prädiktiv: Patienten, die ein Delir entwickelten, hatten im Mittel 3,5 Delir-Risikofaktoren vs. 2,5 Risikofaktoren bei den Patienten ohne Delir,  $t(61,290) = 5,725$ ;  $p < 0,001$ ). 21 Patienten wurden wegen eines Delirs in der letzten Lebensphase medikamentös behandelt (21 von 30, 70,0 %, Medikament: Haloperidol). 15 von 21 Patienten, die wegen eines Delirs Haloperidol erhielten, wurden auch kontinuierlich sediert (71,4 %).

95 Patienten erhielten eine Sedierungstherapie mit Midazolam (95 von 181, 52,5 % aller Patienten der Gesamtstichprobe), darunter 79 Patienten mit einer kontinuierlichen Sedierung (79 von 181, 43,6 % aller Patienten der Gesamtstichprobe), 13 Patienten mit bedarfsorientierter intermittierender Sedierung (13 von 181, 7,2 % aller Patienten der Gesamtstichprobe) und 3 Patienten mit Sedierung zur Sicherung des Nachtschlafs (3 von 181, 1,7 % aller Patienten der Gesamtstichprobe). 18 Patienten willigten selbst in die Sedierung ein (18 von 95, 18,9 % der sedierten Patienten), in 17 Fällen wurde die Sedierungstherapie mit den Angehörigen besprochen (17 von 95, 17,8 %). Bei 47 kontinuierlich oder regelmäßig intermittierend sedierten Patienten fanden sich keine Hinweise auf Aufklärungsgespräche in der Patientenakte (47 von 95, 49,5 %).

79 (von 181) Patienten der Gesamtstichprobe erhielten eine kontinuierliche Sedierung mit Midazolam. Die häufigste Indikation dafür war refraktäre Unruhe mit/ohne hyperaktivem Delir (74 von 79 Patienten, 93,7 %). 3 Patienten wurden wegen psychischen oder existentiellen Leids sediert (3 von 79, 3,8 % der kontinuierlich sedierten Patienten bzw. 3 von 181, 1,6 % aller Patienten der Gesamtstichprobe), 1 Patient im Zusammenhang mit einer Notfallsituation (1 von 79, 1,3 % der kontinuierlich sedierten Patienten) und 1 Patient über einen längeren Zeitraum zur Erholung von



anderweitig belastenden Zuständen (1 von 79, 1,3 % der kontinuierlich sedierten Patienten).

Von den 79 kontinuierlich sedierten Patienten war die überwiegende Mehrheit so milde sediert, dass eine Kontaktaufnahme möglich war, darunter auch die 3 Patienten, die wegen psychischen oder existentiellen Leids sediert wurden (RASS-Score -1 oder -2, 3 von 79, 3,8 %). Ein Patient war moderat sediert, d.h. Bewegungen bei Ansprache ohne Blickkontakt (RASS-Score -3, 1 von 79, 1,3 %) und 2 Patienten waren tief sediert, d.h. keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegungen auf physikalische Reize (RASS-Score -4, 2 von 79, 2,5 %). 65,8 % der Patienten verstarben innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Sedierung, 93,7 % verstarben innerhalb von einer Woche (Mittelwert 44,6 h, Median 26,8 h, Spannweite 1,3 - 293,3 h). Bei Patienten mit Delir musste aufgrund der Schwere der Symptomatik früher mit der Sedierung vor dem Tod begonnen werden als bei den übrigen Patienten (Median 42,4 h vs. 22,5h,  $Z = -2,31$ ,  $p = 0,0021$ ). Der Median der Basalrate Midazolam lag bei 0,5 mg/h (Dosisbereich 0,1 - 20 mg/h), der Median zum Todeszeitpunkt bei 1 mg/h (Dosisbereich 0,1 - 22 mg/h).

Ergänzende Therapieverfahren (Angehörigengespräche, Psychoonkologie, Musiktherapie, Atemtherapie, beruhigende Einreibungen, Seelsorge, Hospizhelfer, Physiotherapie) wurden allen unruhigen Patienten angeboten. Bei unruhigen Patienten kamen folgende Maßnahmen signifikant häufiger zum Einsatz als bei den übrigen Patienten: Musiktherapie (62,0 % vs. 34,6 %,  $p = 0,001$ , Cramers  $V = 0,249$ ), Psychoonkologie (68,2 % vs. 46,2 %,  $p = 0,007$ , Cramers  $V = 0,206$ ), Seelsorge (66,7 % vs. 46,2 %,  $p = 0,0012$ , Cramers  $V = 0,019$ ) und Hospizhelfer (73,6 % vs. 51,9 %,  $p = 0,008$ , Cramers  $V = 0,210$ ). Musiktherapie kam insbesondere bei Patienten mit RASS-Score +1 zum Einsatz (67,4 % vs. 47,1 % bei RASS-Score +2,  $p = 0,042$ , Cramers  $V = 0,184$ ).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Sedierungstherapie mit Midazolam eine oft erforderliche Maßnahme zur Symptomlinderung auf der Palliativstation ist. Eine einheitliche Definition der ethisch kontrovers diskutierten palliativen Sedierung ist unbedingt erstrebenswert. Die Sedierungstherapie auf der Palliativstation war medizinisch indiziert und erfolgte zur Linderung von Unruhe

und/oder zur Symptomlinderung eines Delirs. Die Sedierung wurde in niedriger Dosierung verabreicht, um die Kontaktfähigkeit zur Evaluation der erreichten Symptomlinderung zu erhalten. Bei der Anwendung der Sedierungstherapie wird ein verantwortungsvolles Vorgehen anhand folgender Schritte empfohlen: Festlegen der Symptomlast, Bestimmen des Unruhegrades nach RASS, Delirassessment mit Hilfe der Confusion Assessment Method (CAM), Prüfen des Vorhandenseins eines Sedierungsgrundes nach der EAPC-Leitlinie, Eruiierung und Dokumentation des Patientenwillens, ggf. Aufklärung des Patienten zur Sedierungstherapie, Einhaltung der Proportionalität bei der Dosierung, sowie Dokumentation und Überwachung der Sedierung mit Anwendung der RASS.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Anh.	Anhang
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CAM	Confusion Assessment Method
EAPC	European Association for Palliative Care
et al.	et alii
etc.	et cetera
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde(n)
inkl.	inklusive
i.v.	intravenös
mg	Milligramm
MIDOS	Minimales Dokumentationssystem
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
s.	siehe
S.	Seite
s.c.	subkutan
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SOP	Standard Operating Procedure
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
u.a.m.	und anderes mehr
v.a.	vor allem
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

## 7. Anhang


<b>PBA-Station/Überleitungsbogen PMD</b>		<small>Interdisziplinäres Zentrum Palliativmedizin</small> 	
stat. Aufn., Datum: _____		bisherige Station: _____	
Tel.nr. für Abrufen: _____			
Name, Vorname:		Geb.:	
PLZ:	Ort:	Strasse:	
Tel.:	Religion:	Krankenkasse:	
Hausarzt:		Facharzt:	
Sozialdienst UKW:	CCC Psychologie:	SAPV:	
<b>Familienstand:</b> <input type="checkbox"/> ledig <input type="checkbox"/> verheiratet <input type="checkbox"/> Partnerschaft <input type="checkbox"/> verwitwet <input type="checkbox"/> geschieden <input type="checkbox"/> getrennt <b>Kinder:</b> _____ <b>Migrationshintergrund:</b> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, <b>Sprachverständnis:</b> versteht deutsch <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> bedingt    spricht deutsch <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> bedingt <b>Wohnsituation:</b> <input type="checkbox"/> alleine <input type="checkbox"/> mit Angehörigen <input type="checkbox"/> Pflegeheim <input type="checkbox"/> betreutes Wohnen <input type="checkbox"/> Sonstiges <b>Beruf:</b> _____ <b>Pflegegrad:</b> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> beantragt <input type="checkbox"/> Grad 1 <input type="checkbox"/> Grad 2 <input type="checkbox"/> Grad 3 <input type="checkbox"/> Grad 4 <input type="checkbox"/> Grad 5 <b>Ansprechpartner:</b> <input type="checkbox"/> Partner <input type="checkbox"/> Kind <input type="checkbox"/> Eltern(teil) <input type="checkbox"/> Freunde <input type="checkbox"/> Sonstige <input type="checkbox"/> keine			
<input type="checkbox"/> Patientenverfügung	<input type="checkbox"/> Kopie in Akte	<input type="checkbox"/> PMD /	<input type="checkbox"/> Palliativstation /
<input type="checkbox"/> Vorsorgevollmacht	<input type="checkbox"/> Kopie in Akte	<input type="checkbox"/> PMD /	<input type="checkbox"/> Palliativstation /
<input type="checkbox"/> Notfallplan	<input type="checkbox"/> Kopie in Akte	<input type="checkbox"/> PMD /	<input type="checkbox"/> Palliativstation /
<input type="checkbox"/> Amtliche Betreuung	<input type="checkbox"/> Betreuer/in	<input type="checkbox"/> Kopie in Akte	<input type="checkbox"/> PMD /
Name: _____			
<b>Palliativmedizinisch relevante Diagnosen:</b> _____			
<b>Funktionsstatus ECOG:</b> <input type="checkbox"/> normale Aktivität <input type="checkbox"/> Gehfähig, leichte Arbeit möglich <input type="checkbox"/> nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50 % WZ aufstehen <input type="checkbox"/> begrenzte Selbstversorgung, über 50% Wachzeit (WZ) bettl. <input type="checkbox"/> Pflegebedürftig, permanent bettlägerig <b>Selbstversorger:</b> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein    Hilfe bei: <input type="checkbox"/> Waschen <input type="checkbox"/> Essen vorbereiten <input type="checkbox"/> Essen <input type="checkbox"/> Mobilisation			
<b>Zu- und Ableitungen:</b> <input type="checkbox"/> DK <input type="checkbox"/> Suprapub. Kath. <input type="checkbox"/> Port <input type="checkbox"/> ZVK <input type="checkbox"/> PEG / PEJ <input type="checkbox"/> Enterostoma <input type="checkbox"/> PCN <input type="checkbox"/> Tracheostoma <input type="checkbox"/> Sonstige: _____			
<b>Keimträger:</b> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar: _____			
<b>Info's zur Zimmerwahl:</b> _____			
<b>Informiertheit über Schwere und Bedeutung der Krankheit</b>			
<b>Patient:</b> <input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> teilweise <input type="checkbox"/> verdrängt <input type="checkbox"/> nicht gewünscht <input type="checkbox"/> nicht möglich. (somnolent/verwirrt)			
<b>Angehörige:</b> <input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> teilweise <input type="checkbox"/> verdrängen <input type="checkbox"/> nicht informiert <input type="checkbox"/> nicht vorhanden			
<b>Hauptprobleme:</b> _____			
<b>Palliativer Behandlungsauftrag:</b> _____			

Abb. A: Palliativmedizinisches Basisassessment

			Unruhe		Gesamt
			ja	nein	
Kontinuität der Midazolam-Sedierung	intermittierend	Anzahl	16	0	16
		% innerhalb von Kontinuität der Midazolam-Sedierung	100,0%	0,0%	100,0%
	kontinuierlich	Anzahl	77	2	79
		% innerhalb von Kontinuität der Midazolam-Sedierung	97,5%	2,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	93	2	95
		% innerhalb von Kontinuität der Midazolam-Sedierung	97,9%	2,1%	100,0%

Tab. A: Zusammenhang Kontinuität der Midazolam-Sedierung mit Unruhe (Fishers Exakter Test:  $p > 0,999$ ; Cramers  $V = 0,06$ )

			RASS-Score		Gesamt
			+1	+2	
Kontinuität der Midazolam-Sedierung	intermittierend	Anzahl	13	3	16
		% innerhalb von Kontinuität der Midazolam-Sedierung	81,3%	18,8%	100,0%
	kontinuierlich	Anzahl	53	24	77
		% innerhalb von Kontinuität der Midazolam-Sedierung	68,8%	31,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	66	27	93
		% innerhalb von Kontinuität der Midazolam-Sedierung	71,0%	29,0%	100,0%

Tab. B: Zusammenhang Kontinuität der Midazolam-Sedierung mit Unruhegrad (RASS-Score +1 bis +4) (Fishers Exakter Test: ( $p = 0,381$ ; Cramers  $V = 0,103$ ))

			Delir		Gesamt
			ja	nein	
Kontinuität der Midazolam-Sedierung	intermittierend	Anzahl	3	13	16
		% innerhalb von Kontinuität der Midazolam-Sedierung	18,8%	81,3%	100,0%
	kontinuierlich	Anzahl	18	61	79
		% innerhalb von Kontinuität der Midazolam-Sedierung	22,8%	77,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl		21	74	95
	% innerhalb von Kontinuität der Midazolam-Sedierung		22,1%	77,9%	100,0%

Tab. C: Zusammenhang Kontinuität der Midazolam-Sedierung mit Delir (Fishers Exakter Test:  $p > 0,999$ ; Cramers  $V = 0,036$ )

Grund für Midazolam-Sedierung (laut EAPC Leitlinie 2009)

			zur Behandlung anderweitig refraktärer Symptome in der Finalphase	Notfall- situation	zur Erholung von belasten- den Zuständen	bei psychi- schen und existen- ziellen Krisen	Gesamt
Kontinui- tät der Mida- zolam- Sedierung	Inter- mittier- end	Anzahl % innerhalb von Kontinuität der Midazolam- Sedierung	13 81,3%	0 0,0%	3 18,8%	0 0,0%	16 100,0%
	Kon- tinu- ierlich	Anzahl % innerhalb von Kontinuität der Midazolam- Sedierung	74 93,7%	1 1,3%	1 1,3%	3 3,8%	79 100,0%
Gesamt	Anzahl		87	1	4	3	95
	% innerhalb von Kontinuität der Midazolam- Sedierung		91,6%	1,1%	4,2%	3,2%	100,0%

*Tab. D: Zusammenhang Kontinuität der Midazolam-Sedierung mit Sedierungsgründen (Cramers V = 0,338; kein Signifikanztest wegen zu schwacher Zellbesetzung)*

			Delir		Gesamt
			ja	nein	
Sedierung mit Midazolam	Dauerinfusion bei Unruhe/Anspannung	Anzahl	18	61	79
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	22,8%	77,2%	100,0%
	Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes	Anzahl	2	1	3
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	66,7%	33,3%	100,0%
keine	keine	Anzahl	1	12	13
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	7,7%	92,3%	100,0%
keine	keine	Anzahl	9	77	86
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	10,5%	89,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	30	151	181
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	16,6%	83,4%	100,0%

Tab. E: Zusammenhang Sedierungsart mit Delir (Cramers  $V = 0,243$ ; kein Signifikanztest wegen zu schwacher Zellbesetzung)



			Unruhe		Gesamt
			ja	nein	
Sedierung mit Midazolam	Dauerinfusion bei Unruhe/Anspannung	Anzahl	77	2	79
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	97,5%	2,5%	100,0%
	Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes	Anzahl	3	0	3
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	100,0%	0,0%	100,0%
	Spritze(n)	Anzahl	13	0	13
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	100,0%	0,0%	100,0%
keine	Anzahl	36	50	86	
	% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	41,9%	58,1%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	129	52	181	
	% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	71,3%	28,7%	100,0%	

Tab. F: Zusammenhang Sedierungsart mit Unruhe (Cramers V = 0,619; kein Signifikanztest wegen zu schwacher Zellbesetzung)

			RASS-Score		Gesamt
			+1	+2	
Sedierung mit Midazolam	Dauerinfusion bei Unruhe/Anspannung	Anzahl	53	24	77
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	68,8%	31,2%	100,0%
	Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes	Anzahl	1	2	3
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	33,3%	66,7%	100,0%
	Spritze(n)	Anzahl	12	1	13
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	92,3%	7,7%	100,0%
	keine	Anzahl	29	7	36
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	80,6%	19,4%	100,0%
Gesamt	Anzahl	95	34	129	
	% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	73,6%	26,4%	100,0%	

Tab. G: Zusammenhang Sedierungsart mit Unruhegrad (RASS-Score +1 bis +4; RASS +3 und +4 kamen in dieser Studie nicht vor)(Cramers V = 0,227; kein Signifikanztest wegen zu schwacher Zellbesetzung)

			Delir		Gesamt
			ja	nein	
Geschlecht	w	Anzahl	17	76	93
		% innerhalb von Geschlecht	18,3%	81,7%	100,0%
	m	Anzahl	13	75	88
		% innerhalb von Geschlecht	14,8%	85,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl	30	151	181	
	% innerhalb von Geschlecht	16,6%	83,4%	100,0%	

Tab. H: Zusammenhang Geschlecht mit Delir (Fishers Exakter Test:  $p = 0,555$ ; Cramers V = 0,047)

			Ergänzende Therapie: Angehörige		Gesamt
			ja	nein	
Unruhe	ja	Anzahl	126	3	129
		% innerhalb von Unruhe	97,7%	2,3%	100,0%
	nein	Anzahl	51	1	52
		% innerhalb von Unruhe	98,1%	1,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	177	4	181
		% innerhalb von Unruhe	97,8%	2,2%	100,0%

Tab. J: Zusammenhang Unruhe mit Ergänzender Therapie: Angehörigengespräche  
(Fishers Exakter Test:  $p > 0,999$ ; Cramers  $V = 0,012$ )

			Ergänzende Therapie: Beruhigende Einreibungen		Gesamt
			ja	nein	
Unruhe	ja	Anzahl	45	84	129
		% innerhalb von Unruhe	34,9%	65,1%	100,0%
	nein	Anzahl	18	34	52
		% innerhalb von Unruhe	34,6%	65,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	63	118	181
		% innerhalb von Unruhe	34,8%	65,2%	100,0%

Tab. K: Zusammenhang Unruhe mit Ergänzender Therapie: Beruhigende Einreibungen  
(außerhalb normaler Körperpflege) (Fishers Exakter Test:  $p > 0,999$ ; Cramers  $V = 0,003$ )

			Ergänzende Therapie: Atemtherapie		Gesamt
			ja	nein	
Unruhe	ja	Anzahl	42	87	129
		% innerhalb von Unruhe	32,6%	67,4%	100,0%
	nein	Anzahl	10	42	52
		% innerhalb von Unruhe	19,2%	80,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	52	129	181
		% innerhalb von Unruhe	28,7%	71,3%	100,0%

Tab. L: Zusammenhang Unruhe mit Ergänzender Therapie: Atemtherapie (Fishers Exakter Test:  $p = 0,102$ ; Cramers  $V = 0,133$ )

			Ergänzende Therapie: Physiotherapie		Gesamt
			ja	nein	
Unruhe	ja	Anzahl	101	28	129
		% innerhalb von Unruhe	78,3%	21,7%	100,0%
	nein	Anzahl	35	17	52
		% innerhalb von Unruhe	67,3%	32,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	136	45	181
		% innerhalb von Unruhe	75,1%	24,9%	100,0%

Tab. M: Zusammenhang Unruhe mit Ergänzender Therapie: Physiotherapie (Fishers Exakter Test:  $p = 0,132$ ; Cramers  $V = 0,115$ )

			Ergänzende Therapie: Angehörige		Gesamt
			ja	nein	
RASS-Score	+1	Anzahl	93	2	95
		% innerhalb von RASS-Score +1	97,9%	2,1%	100,0%
	+2	Anzahl	33	1	34
		% innerhalb von RASS-Score +2	97,1%	2,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl		126	3	129
	% innerhalb von RASS-Score +1 und +2		97,7%	2,3%	100,0%

Tab. N: Zusammenhang Unruhegrad (RASS-Score +1 bis +4) mit Ergänzender Therapie: Angehörigengespräche (RASS-Score +3 und +4 kamen in der Studie nicht vor) (Fishers Exakter Test:  $p > 0,999$ ; Cramers  $V = 0,024$ )

			Ergänzende Therapie: Beruhigende Einreibungen		Gesamt
			ja	nein	
RASS-Score	+1	Anzahl	34	61	95
		% innerhalb von RASS-Score +1	35,8%	64,2%	100,0%
	+2	Anzahl	11	23	34
		% innerhalb von RASS-Score +2	32,4%	67,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl		45	84	129
	% innerhalb von RASS-Score +1 und +2		34,9%	65,1%	100,0%

Tab. O: Zusammenhang Unruhegrad (RASS-Score +1 bis +4) mit Ergänzender Therapie: Beruhigende Einreibungen (außerhalb normaler Körperpflege) (RASS-Score +3 und +4 kamen in der Studie nicht vor) (Fishers Exakter Test  $p = 0,835$ ; Cramers  $V = 0,032$ )

			Ergänzende Therapie: Psychoonkologin		
			ja	nein	Gesamt
RASS-Score	+1	Anzahl	66	29	95
		% innerhalb von RASS-Score +1	69,5%	30,5%	100,0%
	+2	Anzahl	22	12	34
		% innerhalb von RASS-Score +2	64,7%	35,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl		88	41	129
	% innerhalb von RASS-Score +1 und +2		68,2%	31,8%	100,0%

Tab. P: Zusammenhang Unruhegrad (RASS-Score +1 bis +4) mit Ergänzender Therapie: Mitbegleitung durch Psychoonkologin (RASS-Score +3 und +4 kamen in der Studie nicht vor) (Fishers Exakter Test  $p = 0,670$ ; Cramers  $V = 0,045$ )

			Ergänzende Therapie: Seelsorge		
			ja	nein	Gesamt
RASS-Score	+1	Anzahl	63	32	95
		% innerhalb von RASS-Score +1	66,3%	33,7%	100,0%
	+2	Anzahl	23	11	34
		% innerhalb von RASS-Score +2	67,6%	32,4%	100,0%
Gesamt	Anzahl		86	43	129
	% innerhalb von RASS-Score +1 und +2		66,7%	33,3%	100,0%

Tab. Q: Zusammenhang Unruhegrad (RASS-Score +1 bis +4) mit Ergänzender Therapie: Begleitung durch einen Seelsorger (RASS-Score +3 und +4 kamen in der Studie nicht vor) (Fishers Exakter Test  $p > 0,999$ ; Cramers  $V = 0,012$ )

			Ergänzende Therapie: Atemtherapie		Gesamt
			ja	nein	
RASS-Score	+1	Anzahl	35	60	95
		% innerhalb von RASS-Score +1	36,8%	63,2%	100,0%
	+2	Anzahl	7	27	34
		% innerhalb von RASS-Score +2	20,6%	79,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	42	87	129
		% innerhalb von RASS-Score +1 und +2	32,6%	67,4%	100,0%

Tab. R: Zusammenhang Unruhegrad (RASS-Score +1 bis +4) mit Ergänzender Therapie: Atemtherapie (RASS-Score +3 und +4 kamen in der Studie nicht vor) (Fishers Exakter Test  $p = 0,092$ ; Cramers  $V = 0,153$ )

			Ergänzende Therapie: Hospiz Helfer		Gesamt
			ja	nein	
RASS-Score	+1	Anzahl	74	21	95
		% innerhalb von RASS-Score +1	77,9%	22,1%	100,0%
	+2	Anzahl	21	13	34
		% innerhalb von RASS-Score +2	61,8%	38,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	95	34	129
		% innerhalb von RASS-Score +1 und +2	73,6%	26,4%	100,0%

Tab. S: Zusammenhang Unruhegrad (RASS-Score +1 bis +4) mit Ergänzender Therapie: Begleitung durch einen Hospiz-Helfer (RASS-Score +3 und +4 kamen in der Studie nicht vor) (Fishers Exakter Test  $p = 0,074$ ; Cramers  $V = 0,161$ )

			Ergänzende Therapie: Physiotherapie		
			ja	nein	Gesamt
RASS-Score	+1	Anzahl	75	20	95
		% innerhalb von RASS-Score +1	78,9%	21,1%	100,0%
	+2	Anzahl	26	8	34
		% innerhalb von RASS-Score +2	76,5%	23,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl		101	28	129
	% innerhalb von RASS-Score +1 und +2		78,3%	21,7%	100,0%

Tab. T: Zusammenhang Unruhegrad (RASS-Score +1 bis +4) mit Ergänzender Therapie: Physiotherapie (RASS-Score +3 und +4 kamen in der Studie nicht vor) (Fishers Exakter Test  $p = 0,810$ ; Cramers  $V = 0,026$ )

			Patientenaufklärung bei Midazolam-Sedierung				
			mündlich mit Patient	mündlich mit Angehörigen	keine	nicht erforderlich	Gesamt
Sedierung mit Midazolam	Dauerinfusion bei Unruhe/Anspannung	Anzahl	17	16	46	0	79
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	21,5%	20,3%	58,2%	0,0%	100,0%
	Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes	Anzahl	1	1	1	0	3
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	33,3%	33,3%	33,3%	0,0%	100,0%
	Spritze(n)	Anzahl	0	0	0	13	13
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		18	17	47	13	95
	% innerhalb von Sedierung mit Midazolam		18,9%	17,9%	49,5%	13,7%	100,0%

Tab. U: Zusammenhang Sedierungsart mit Patientenaufklärung zur Sedierung (Cramers  $V = 0,710$ ; kein Signifikanztest wegen zu schwacher Zellbesetzung)



			Ergänzende Therapie: Angehörige		Gesamt
			ja	nein	
Sedierung mit Midazolam	Dauerinfusion bei Unruhe/ Anspannung	Anzahl	78	1	79
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	98,7%	1,3%	100,0%
	Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes	Anzahl	3	0	3
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	100,0%	0,0%	100,0%
	Spritze(n)	Anzahl	13	0	13
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	100,0%	0,0%	100,0%
	keine	Anzahl	83	3	86
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	96,5%	3,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	177	4	181	
	% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	97,8%	2,2%	100,0%	

*Tab. V: Zusammenhang Sedierungsart mit Ergänzender Therapie: Angehörigen-  
gespräche (Cramers V = 0,086; kein Signifikanztest wegen zu schwacher Zellbesetzung)*

			Ergänzende Therapie: Musiktherapie		Gesamt
			ja	nein	
Sedierung mit Midazolam	Dauerinfusion bei Unruhe/ Anspannung	Anzahl	47	32	79
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	59,5%	40,5%	100,0%
	Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes	Anzahl	2	1	3
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	66,7%	33,3%	100,0%
	Spritze(n)	Anzahl	9	4	13
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	69,2%	30,8%	100,0%
	keine	Anzahl	40	46	86
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	46,5%	53,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	98	83	181	
	% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	54,1%	45,9%	100,0%	

*Tab. W: Zusammenhang Sedierungsart mit Ergänzender Therapie (Cramers  $V = 0,154$ ; kein Signifikanztest wegen zu schwacher Zellbesetzung)*

			Ergänzende Therapie: Beruhigende Einreibungen		Gesamt
			ja	nein	
Sedierung mit Midazolam	Dauerinfusion bei Unruhe/ Anspannung	Anzahl	33	46	79
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	41,8%	58,2%	100,0%
	Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes	Anzahl	2	1	3
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	66,7%	33,3%	100,0%
	Spritze(n)	Anzahl	4	9	13
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	30,8%	69,2%	100,0%
	keine	Anzahl	24	62	86
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	27,9%	72,1%	100,0%
Gesamt	Anzahl	63	118	181	
	% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	34,8%	65,2%	100,0%	

*Tab. X: Zusammenhang Sedierungsart mit Ergänzender Therapie: Beruhigende Einreibungen (Cramers V = 0,165; kein Signifikanztest wegen zu schwacher Zellbesetzung)*

			Ergänzende Therapie: Psychoonkologin		Gesamt
			ja	nein	
Sedierung mit Midazolam	Dauerinfusion bei Unruhe/ Anspannung	Anzahl	60	19	79
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	75,9%	24,1%	100,0%
	Perfuser zur Sicherung des Nachtschlafes	Anzahl	2	1	3
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	66,7%	33,3%	100,0%
	Spritze(n)	Anzahl	6	7	13
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	46,2%	53,8%	100,0%
	keine	Anzahl	44	42	86
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	51,2%	48,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	112	69	181	
	% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	61,9%	38,1%	100,0%	

*Tab. Y: Zusammenhang Sedierungsart mit Ergänzender Therapie: Mitbegleitung durch eine Psychoonkologin (Cramers V = 0,260; kein Signifikanztest wegen zu schwacher Zellbesetzung)*

			Ergänzende Therapie: Seelsorge		Gesamt
			ja	nein	
Sedierung mit Midazolam	Dauerinfusion bei Unruhe/ Anspannung	Anzahl	57	22	79
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	72,2%	27,8%	100,0%
	Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes	Anzahl	0	3	3
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	0,0%	100,0%	100,0%
	Spritze(n)	Anzahl	7	6	13
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	53,8%	46,2%	100,0%
	keine	Anzahl	46	40	86
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	53,5%	46,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	110	71	181	
	% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	60,8%	39,2%	100,0%	

*Tab. Z: Zusammenhang Sedierungsart mit Ergänzender Therapie: Begleitung durch einen Seelsorger (Cramers V = 0,228; kein Signifikanztest wegen zu schwacher Zellbesetzung)*

			Ergänzende Therapie: Atemtherapie		Gesamt
			ja	nein	
Sedierung mit Midazolam	Dauerinfusion bei Unruhe/ Anspannung	Anzahl	24	55	79
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	30,4%	69,6%	100,0%
	Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes	Anzahl	2	1	3
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	66,7%	33,3%	100,0%
	Spritze(n)	Anzahl	4	9	13
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	30,8%	69,2%	100,0%
keine	Anzahl	22	64	86	
	% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	25,6%	74,4%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	52	129	181	
	% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	28,7%	71,3%	100,0%	

*Tab. AA: Zusammenhang Sedierungsart mit Ergänzender Therapie: Atemtherapie (Cramers V = 0,121; kein Signifikanztest wegen zu schwacher Zellbesetzung)*

			Ergänzende Therapie: Hospiz-Helfer		Gesamt
			ja	nein	
Sedierung mit Midazolam	Dauerinfusion bei Unruhe/ Anspannung	Anzahl	58	21	79
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	73,4%	26,6%	100,0%
	Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes	Anzahl	3	0	3
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	100,0%	0,0%	100,0%
	Spritze(n)	Anzahl	10	3	13
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	76,9%	23,1%	100,0%
	keine	Anzahl	51	35	86
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	59,3%	40,7%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	122	59	181
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	67,4%	32,6%	100,0%

*Tab. BB: Zusammenhang Sedierungsart mit Ergänzender Therapie: Begleitung durch einen Hospiz-Helfer (Cramers V = 0,180; kein Signifikanztest wegen zu schwacher Zellbesetzung)*

			Ergänzende Therapie: Physiotherapie		Gesamt
			ja	nein	
Sedierung mit Midazolam	Dauerinfusion bei Unruhe/ Anspannung	Anzahl	61	18	79
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	77,2%	22,8%	100,0%
	Perfusor zur Sicherung des Nachtschlafes	Anzahl	3	0	3
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	100,0%	0,0%	100,0%
	Spritze(n)	Anzahl	10	3	13
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	76,9%	23,1%	100,0%
	keine	Anzahl	62	24	86
		% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	72,1%	27,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl	136	45	181	
	% innerhalb von Sedierung mit Midazolam	75,1%	24,9%	100,0%	

*Tab. CC: Zusammenhang Sedierungsart mit Ergänzender Therapie: Physiotherapie  
(Cramers V = 0,095; kein Signifikanztest wegen zu schwacher Zellbesetzung)*



Geschlecht	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod (in Stunden)		
	w	N	Gültig
Fehlend			53
Mittelwert			52,650
Median			25,300
Standardabweichung			68,8217
Minimum			1,4
Maximum			293,3
Perzentile		25	6,075
	50	25,300	
	75	59,725	
m	N	Gültig	38
		Fehlend	50
	Mittelwert		36,129
	Median		26,950
	Standardabweichung		34,8333
	Minimum		1,3
	Maximum		138,8
	Perzentile	25	8,700
	50	26,950	
	75	52,900	

Tab. DD: Zusammenhang Sedierungsdauer mit Geschlecht (Mann-Whitney-U-Test:  
Z = - 0,37; p = 0,0715)

Onkologisch	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod (in Stunden)		
	ja	N	Gültig
Fehlend			71
Mittelwert			46,159
Median			27,000
Standardabweichung			58,7855
Minimum			1,3
Maximum			293,3
Perzentile		25	9,000
	50	27,000	
	75	57,300	
nein	N	Gültig	15
		Fehlend	32
	Mittelwert		38,060
	Median		19,700
	Standardabweichung		37,6860
	Minimum		2,2
	Maximum		101,8
	Perzentile	25	5,000
	50	19,700	
	75	72,000	

Tab. EE: Zusammenhang Sedierungsdauer mit Vorliegen einer onkologischen Grunderkrankung (Mann-Whitney-U-Test:  $Z = -1,78$ ;  $p = 0,859$ )

Sedierungsgrund	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod (in Stunden)			
	N	Gültig		
.	N	Gültig	0	
		Fehlend	86	
kurzfristige Sedierung für belastende Behandlungen	N	Gültig	1	
		Fehlend	0	
	Mittelwert		27,000	
	Median		27,000	
	Minimum		27,0	
	Maximum		27,0	
	Perzentile	25		27,000
		50		27,000
75			27,000	
zur Behandlung anderweitig refraktärer Symptome in der Finalphase	N	Gültig	73	
		Fehlend	13	
	Mittelwert		45,137	
	Median		26,600	
	Minimum		1,3	
	Maximum		293,3	
	Perzentile	25		6,150
		50		26,600
75			59,000	
Standardabweichung			56,9433	
Notfallsituation	N	Gültig	1	
		Fehlend	0	
	Mittelwert		49,700	
	Median		49,700	
	Minimum		49,7	
	Maximum		49,7	
	Perzentile	25		49,700
		50		49,700
75			49,700	
zur Erholung von belastenden Zuständen	N	Gültig	0	
		Fehlend	4	
bei psychischen und existenziellen Krisen	N	Gültig	3	
		Fehlend	0	
	Mittelwert		35,733	
	Median		24,800	
	Minimum		22,5	
	Maximum		59,9	
	Perzentile	25		22,500
		50		24,800
75				
Standardabweichung			20,9605	

Tab. FF: Zusammenhang Sedierungsdauer mit Sedierungsgründen (kein Signifikanztest aufgrund kleiner Gruppengröße)

Ergänzende Therapie: Angehörigen-Gespräche	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod (in Stunden)		
ja	N	Gültig	77
		Fehlend	100
	Mittelwert		45,127
	Median		27,000
	Standardabweichung		55,4019
	Minimum		1,3
	Maximum		293,3
	Perzentile	25	8,150
		50	27,000
75		59,000	
nein	N	Gültig	1
		Fehlend	3
	Mittelwert		4,100
	Median		4,100
	Minimum		4,1
	Maximum		4,1
	Perzentile	25	4,100
		50	4,100
		75	4,100

*Tab. GG: Zusammenhang Sedierungsdauer mit Ergänzender Therapie: Angehörigen-Gespräche (kein Signifikanztest aufgrund kleiner Gruppengröße)*

Ergänzende Therapie: Musik	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod (in Stunden)		
	ja	N	Gültig
Fehlend			52
Mittelwert		49,687	
Median		30,500	
Standardabweichung		54,7704	
Minimum		1,4	
Maximum		240,8	
Perzentile		25	13,000
		50	30,500
		75	59,375
nein	N	Gültig	32
		Fehlend	51
	Mittelwert	37,291	
	Median	17,800	
	Standardabweichung	55,9501	
	Minimum	1,3	
	Maximum	293,3	
	Perzentile	25	4,850
		50	17,800
		75	48,925

Tab. HH: Zusammenhang Sedierungsdauer mit Ergänzender Therapie: Musik (Mann-Whitney-U-Test:  $Z = -1,51$ ;  $p = 0,130$ )

Ergänzende Therapie: Beruhigende Einreibungen	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod (in Stunden)		
	ja	N	Gültig
Fehlend			30
Mittelwert		51,912	
Median		32,000	
Standardabweichung		68,3846	
Minimum		1,4	
Maximum		293,3	
Perzentile		25	7,400
	50	32,000	
	75	61,500	
nein	N	Gültig	45
		Fehlend	73
	Mittelwert		39,240
	Median		26,600
	Standardabweichung		43,2303
	Minimum		1,3
	Maximum		200,8
	Perzentile	25	6,400
50		26,600	
75		57,800	

Tab. JJ: Zusammenhang Sedierungsdauer mit Ergänzender Therapie: Beruhigende Einreibungen (Mann-Whitney-U-Test:  $Z = -0,61$ ;  $p = 0,541$ )

Ergänzende Therapie: Seelsorge	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod (in Stunden)		
ja	N	Gültig	56
		Fehlend	54
	Mittelwert		48,961
	Median		28,150
	Standardabweichung		60,3298
	Minimum		1,4
	Maximum		293,3
	Perzentile	25	8,875
50		28,150	
75		59,725	
nein	N	Gültig	22
		Fehlend	49
	Mittelwert		33,505
	Median		17,800
	Standardabweichung		38,4077
	Minimum		1,3
	Maximum		138,7
	Perzentile	25	6,050
50		17,800	
75		41,150	

Tab. KK: Zusammenhang Sedierungsdauer mit Ergänzender Therapie: Seelsorge (Mann-Whitney-U-Test:  $Z = -0,96$ ;  $p = 0,337$ )

Ergänzende Therapie: Atemtherapie	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod (in Stunden)		
ja	N	Gültig	24
		Fehlend	28
	Mittelwert		49,129
	Median		28,400
	Standardabweichung		67,5848
	Minimum		1,4
	Maximum		293,3
	Perzentile	25	6,075
50		28,400	
75		58,600	
nein	N	Gültig	54
		Fehlend	75
	Mittelwert		42,589
	Median		26,800
	Standardabweichung		49,3669
	Minimum		1,3
	Maximum		240,8
	Perzentile	25	8,325
50		26,800	
75		59,075	

Tab. LL: Zusammenhang Sedierungsdauer mit Ergänzender Therapie: Atemtherapie  
(Mann-Whitney-U-Test:  $Z = -0,15$ ;  $p = 0,880$ )



Ergänzende Therapie: Begleitung d. Hospiz-Helfer	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod (in Stunden)		
ja	N	Gültig	57
		Fehlend	65
	Mittelwert		49,307
	Median		27,000
	Standardabweichung		60,9872
	Minimum		1,3
	Maximum		293,3
	Perzentile	25	
50			27,000
75			59,550
nein	N	Gültig	21
		Fehlend	38
	Mittelwert		31,829
	Median		22,500
	Standardabweichung		33,1341
	Minimum		1,8
	Maximum		138,8
	Perzentile	25	
50			22,500
75			48,150

Tab. MM: Zusammenhang Sedierungsdauer mit Ergänzender Therapie: Begleitung durch Hospiz-Helfer (Mann-Whitney-U-Test:  $Z = -0,85$ ;  $p = 0,395$ )

Ergänzende Therapie: Physiotherapie	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod (in Stunden)		
ja	N	Gültig	60
		Fehlend	76
	Mittelwert		44,750
	Median		27,400
	Standardabweichung		50,5671
	Minimum		1,4
	Maximum		240,8
	Perzentile	25	7,975
50		27,400	
75		59,725	
nein	N	Gültig	18
		Fehlend	27
	Mittelwert		44,106
	Median		20,400
	Standardabweichung		70,3201
	Minimum		1,3
	Maximum		293,3
	Perzentile	25	5,100
50		20,400	
75		48,650	

Tab. NN: Zusammenhang Sedierungsdauer mit Ergänzender Therapie: Physiotherapie  
(Mann-Whitney-U-Test:  $Z = -0,75$ ;  $p = 0,451$ )

Risikofaktor für Delir: Alter > 65	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod (in Stunden)		
ja	N	Gültig	45
		Fehlend	77
	Mittelwert		46,862
	Median		27,000
	Standardabweichung		59,0557
	Minimum		1,8
	Maximum		293,3
	Perzentile	25	7,050
		50	27,000
75		57,050	
nein	N	Gültig	33
		Fehlend	26
	Mittelwert		41,518
	Median		22,500
	Standardabweichung		50,2918
	Minimum		1,3
	Maximum		240,8
	Perzentile	25	8,000
		50	22,500
75		59,550	

Tab. 00: Zusammenhang Sedierungsdauer mit Risikofaktor für Delir: Alter > 65 (Mann-Whitney-U-Test:  $Z = -0,35$ ;  $p = 0,727$ )

Risikofaktor für Delir: Vorbekannte kognitive Störung	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod (in Stunden)		
ja	N	Gültig	36
		Fehlend	54
	Mittelwert		55,472
	Median		26,600
	Standardabweichung		72,8279
	Minimum		2,0
	Maximum		293,3
	Perzentile	25	5,325
50		26,600	
75		59,625	
nein	N	Gültig	42
		Fehlend	49
	Mittelwert		35,283
	Median		26,800
	Standardabweichung		31,7752
	Minimum		1,3
	Maximum		138,8
	Perzentile	25	9,750
50		26,800	
75		54,175	

Tab. PP: Zusammenhang Sedierungsdauer mit Risikofaktor für Delir: Vorbekannte kognitive Störung (Mann-Whitney-U-Test:  $Z = -0,12$ ;  $p = 0,904$ )

Risikofaktor für Delir: Exsikkose	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod (in Stunden)		
ja	N	Gültig	8
		Fehlend	11
	Mittelwert		35,175
	Median		17,350
	Standardabweichung		35,9815
	Minimum		2,5
	Maximum		101,8
	Perzentile	25	6,800
50		17,350	
75		63,100	
nein	N	Gültig	66
		Fehlend	81
	Mittelwert		46,176
	Median		27,150
	Standardabweichung		58,4644
	Minimum		1,3
	Maximum		293,3
	Perzentile	25	7,350
50		27,150	
75		56,925	
unbekannt	N	Gültig	4
		Fehlend	11
	Mittelwert		37,475
	Median		39,300
	Standardabweichung		29,5419
	Minimum		6,3
	Maximum		65,0
	Perzentile	25	9,300
50		39,300	
75		63,825	

Tab. QQ: Zusammenhang Sedierungsdauer mit Risikofaktor für Delir: Exsikkose (Mann-Whitney-U-Test:  $Z = -0,17$ ;  $p = 0,869$ )

Risikofaktor für Delir: Sehstörungen	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod (in Stunden)		
ja	N	Gültig	6
		Fehlend	4
	Mittelwert		53,750
	Median		48,350
	Standardabweichung		35,8564
	Minimum		15,0
	Maximum		119,5
	Perzentile	25	29,250
50		48,350	
75		72,850	
nein	N	Gültig	2
		Fehlend	5
	Mittelwert		70,800
	Median		70,800
	Standardabweichung		96,1665
	Minimum		2,8
	Maximum		138,8
	Perzentile	25	2,800
50		70,800	
75			
unbekannt	N	Gültig	70
		Fehlend	94
	Mittelwert		43,069
	Median		24,200
	Standardabweichung		56,1078
	Minimum		1,3
	Maximum		293,3
	Perzentile	25	6,225
50		24,200	
75		58,900	

*Tab. RR: Zusammenhang Sedierungsdauer mit Risikofaktor für Delir: Sehstörungen  
(kein Signifikanztest aufgrund kleiner Gruppengröße)*

Risikofaktor für Delir: Schlafentzug	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod (in Stunden)		
ja	N	Gültig	37
		Fehlend	21
	Mittelwert	50,624	
	Median	36,300	
	Standardabweichung	56,0107	
	Minimum	2,5	
	Maximum	240,8	
	Perzentile	25	13,900
	50	36,300	
	75	60,100	
nein	N	Gültig	41
		Fehlend	81
	Mittelwert	39,166	
	Median	22,500	
	Standardabweichung	54,6446	
	Minimum	1,3	
	Maximum	293,3	
	Perzentile	25	4,650
	50	22,500	
	75	57,800	
unbekannt	N	Gültig	0
		Fehlend	1

Tab. SS: Zusammenhang Sedierungsdauer mit Risikofaktor für Delir: Schlafentzug  
(Mann-Whitney-U-Test:  $Z = -1,56$ ;  $p = 0,119$ )

Risikofaktor für Delir: Narkose	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod (in Stunden)		
ja	N	Gültig	11
		Fehlend	9
	Mittelwert		24,200
	Median		17,200
	Standardabweichung		27,5345
	Minimum		2,2
	Maximum		88,5
	Perzentile	25	4,800
50		17,200	
75		38,300	
nein	N	Gültig	67
		Fehlend	94
	Mittelwert		47,951
	Median		27,500
	Standardabweichung		57,9998
	Minimum		1,3
	Maximum		293,3
	Perzentile	25	9,000
50		27,500	
75		59,900	

Tab. TT: Zusammenhang Sedierungsdauer mit Risikofaktor für Delir: Narkose (Mann-Whitney-U-Test:  $Z = -1,36$ ;  $p = 0,176$ )



Risikofaktor für Delir: Abusus	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod (in Stunden)		
ja	N	Gültig	1
		Fehlend	5
	Mittelwert		88,500
	Median		88,500
	Minimum		88,5
	Maximum		88,5
	Perzentile	25	88,500
		50	88,500
75		88,500	
nein	N	Gültig	75
		Fehlend	98
	Mittelwert		43,575
	Median		26,600
	Minimum		1,3
	Maximum		293,3
	Perzentile	25	7,800
		50	26,600
75		57,300	
Standardabweichung		55,2110	
unbekannt	N	Gültig	2
		Fehlend	0
	Mittelwert		61,150
	Median		61,150
	Minimum		2,8
	Maximum		119,5
	Perzentile	25	2,800
		50	61,150
75			
Standardabweichung		82,5194	

Tab. UU: Zusammenhang Sedierungsdauer mit Risikofaktor für Delir: Abusus (kein Signifikanztest aufgrund kleiner Gruppengröße)

Risikofaktor für Delir: Multimorbidität	Zeit von Midazolam Sedierungsbeginn bis Tod (in Stunden)		
ja	N	Gültig	67
		Fehlend	92
	Mittelwert		46,006
	Median		27,000
	Standardabweichung		58,5433
	Minimum		1,3
	Maximum		293,3
	Perzentile	25	
50			27,000
75			57,300
nein	N	Gültig	11
		Fehlend	9
	Mittelwert		36,045
	Median		22,500
	Standardabweichung		27,9169
	Minimum		2,0
	Maximum		93,5
	Perzentile	25	
50			22,500
75			59,200
unbekannt	N	Gültig	0
		Fehlend	2

Tab. VV: Zusammenhang Sedierungsdauer mit Risikofaktor für Delir: Multimorbidität  
(Mann-Whitney-U-Test:  $Z = -0,24$ ;  $p = 0,807$ )

## 8. Literaturverzeichnis

- Agar, M.R., Lawlor, P.G., Quinn, S., Draper, B., et al. (2017) Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care. *JAMA Internal Medicine*. [Online] 117 (1). Available from: doi:[10.1001/jamainternmed.2016.7491](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.7491).
- Alt-Epping, B., Schildmann, E. & Weixler, D. (2016) Palliative Sedierung und ihre ethischen Implikationen. *Der Onkologe*. [Online] (22), 852–859. Available from: doi:[10.1007/s00761-016-0102-9](https://doi.org/10.1007/s00761-016-0102-9).
- Anquinet, L., Rietjens, J.A., Seale, C., Seymour, J., et al. (2012) The practice of continuous deep sedation until death in Flanders (Belgium), the Netherlands, and the U.K.: a comparative study. *Journal of Pain and Symptom Management*. 44 (1), 33–43.
- Bilsen, J., Cohen, J., Chambaere, K., Pousset, G., et al. (2009) Medical end-of-life practices under the euthanasia law in Belgium. *The New England Journal of Medicine*. 361 (11), 1119–1121.
- Bush, S.H., Grassau, P.A., Yarmo, M.N., Zhang, T., et al. (2014a) The Richmond Agitation-Sedation Scale modified for palliative care inpatients (RASS-PAL): a pilot study exploring validity and feasibility in clinical practice. *BMC Palliative Care*. [Online] 13 (1), 17. Available from: doi:[10.1186/1472-684X-13-17](https://doi.org/10.1186/1472-684X-13-17).
- Bush, S.H., Leonard, M.M., Agar, M.R., Spiller, J.A., et al. (2014b) End-of-Life Delirium: Issues Regarding Recognition, Optimal Management, and the Role of Sedation in the Dying Phase. *Journal of Pain and Symptom Management*. 48 (2), 215–230.
- Cherny, N.I. & Radbruch, L. (Board of the European Association for Palliative Care) (2009) European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliative Medicine*. [Online] 23 (7), 581–593. Available from: doi:[10.1177/0269216309107024](https://doi.org/10.1177/0269216309107024).
- N.I. Cherny, M.T. Fallon, S. Kaasa, R.K. Portenoy, et al. (eds.) (2015) *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 5th edition. Oxford, Oxford University Press.
- Chiu, T.Y., Hu, W.Y., Lue, B.H., Cheng, S.Y., et al. (2001) Sedation for refractory symptoms of terminal cancer patients in Taiwan. *Journal of Pain and Symptom Management*. 21 (6), 467–472.
- Claessens, P., Menten, J., Schotsmans, P. & Broeckaert, B. (2008) Palliative sedation: a review of the research literature. *Journal of Pain and Symptom Management*. 36 (3), 310–333.
- de la Cruz, M., Noguera, A., San Miguel-Arregui, M.T., Williams, J., et al. (2015) Delirium, agitation, and symptom distress within the final seven days of life among cancer patients receiving hospice care. *Palliative & Supportive Care*. [Online] 13 (2), 211–216. Available from: doi:[10.1017/S1478951513001144](https://doi.org/10.1017/S1478951513001144).

- van Deijck, R.H., Hasselaar, J.G., Krijnsen, P.J., Gloude-mans, A.J., et al. (2015) The Practice of Continuous Palliative Sedation in Long-Term Care for Frail Patients with Existential Suffering. *Palliative Care*. 31 (3), 141–149.
- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), & Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)(Hrsg.) (n.d.) *S3 Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)*. [Online]. Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-012l\\_S3\\_Analgesie\\_Sedierung\\_Delirmanagement\\_Intensivmedizin\\_2015-08\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf) [Accessed: 21 January 2018].
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) & Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2016) *S3-Leitlinie Demenzen (Langversion Januar 2016)*. [Online]. 2016. Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/038-013l\\_S3-Demenzen-2016-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf) [Accessed: 31 January 2018].
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) (ed.) (2017) *ICD-10-GM 2017 Systematisches Verzeichnis*. Deutscher Ärzte-Verlag.
- Ely, E.W., Margolin, R., Francis, J., May, L., et al. (2001) Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Critical Care Medicine*. 29 (7), 1370–1379.
- Fainsinger, R.L., Waller, A., Bercovici, M., Bengston, K., et al. (2000) A multicentre international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients. *Palliative Medicine*. 14 (4), 257–265.
- den Hartogh, G.A. (2006) Het recht op inslapen - Richtlijn houdt onvoldoende rekening met opvatting 'goed sterven'. *Medisch Contact*. (61), 1463–1465.
- Holahan, T., Carrol, T., Gonzalez, C. & Quill, T.E. (2013) Palliative sedation, consciousness and personhood. In: *Continuous Sedation at the End of Life*. Cambridge, Cambridge University Press. pp. 202-217.
- Hopprich, A., Günther, L.D., Laufenberg-Feldmann, R., Reinholz, U., et al. (2016) Palliative Sedierung auf einer universitären Palliativstation. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. (141), e60–e66.
- Hshieh, T.T., Yue, J., Oh, E., Puella, M., et al. (2015) Effectiveness of multi-component non-pharmacologic delirium interventions: A Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. [Online] 175 (4), 512–520. Available from: doi:[10.1001/jamainternmed.2014.7779](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.7779).
- Inouye, S.K., van Dyck, C.H., Alessi, C.A., Balkin, S., et al. (1990) Clarifying Confusion: The Confusion Assessment Method: A New Method for Detection of Delirium. *Annals of*

- Internal Medicine*. 113 (12), 941–948. Available from: doi:[10.7326/0003-4819-113-12-941](https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-941).
- Kissane, D.W. (2012) The relief of existential suffering. *Archives of Internal Medicine*. 172 (19), 1501–1505.
- Krakauer, E.L. (2015) Sedation at the end of life. In: N.I. Cherny, M.T. Fallon, S. Kaasa, R.K. Portenoy, D.C. Currow (eds.). *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 5th edition. Oxford, Oxford University Press. p.
- Lawlor, P.G. & Bush, S.H. (2015) Delirium in patients with cancer: assessment, impact, mechanisms and management. *Nature Reviews Clinical Oncology*. [Online] 12 (2), 77–92. Available from: doi:[10.1038/nrclinonc.2014.147](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.147).
- Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) (ed.) (2015) *S3 Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung*. Stuttgart, Kohlhammer.
- Lorenzl, S., Füsgen, I. & Noachtar, S. (2012) Verwirrheitszustände im Alter: Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt International*. [Online] 109 (21), 391–400. Available from: doi:[10.3238/arztebl.2012.0391](https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0391).
- Maltoni, M., Pittureri, C., Scarpi, E., Piccinini, L., et al. (2009) Palliative sedation therapy does not hasten death: results from a prospective multicentre study. *Annals of Oncology*. 20 (7), 1163–1169.
- Miccinesi, G., Rietjens, J.A.C., Deliens, L., Paci, E., et al. (2006) Continuous deep sedation: physicians' experiences in six European countries. *Journal of Pain and Symptom Management*. 31 (2), 122–129.
- Morita, T., Chinone, Y., Ikenaga, M., Miyoshi, M., et al. (2005) Ethical validity of palliative sedation therapy: a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. *Journal of Pain and Symptom Management*. 30 (4), 308–319.
- Muller-Busch, H.C., Andres, I. & Jehser, T. (2003) Sedation in palliative care - a critical analysis of 7 years experience. *BMC Palliative Care*. 2 (1), 2.
- National Institute for Health and Care Excellence (2014) *Delirium in adults Quality standard [QS63]*. [Online]. 2014. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs63> [Accessed: 21 January 2018].
- National Institute for Health and Care Excellence (2016) *Dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care Clinical guideline [CG42]*. [Online]. 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg42> [Accessed: 21 January 2018].
- Oechsle, K., Radbruch, L., Wolf, C. & Ostgathe, C. (2017) SOP - Palliative Sedierung. *Der Onkologe*. 23 (6), 469–475.

- Pinna, M.Á.C., Correias, M.Á.S., Posadas, R.S., Prado, M.E.A., et al. (2005) *Sedación en Cuidados Paliativos*. [Online]. 2005. Available from: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/secpal-sedacion-01.pdf> [Accessed: 27 January 2018].
- Porta-Sales, J. (2001) Sedation and terminal care. *European Journal of Palliative Care*. 8 (3), 97–100.
- Porta-Sales, J. (2013) Palliative sedation: clinical, pharmacological and practical aspects. In: *Continuous Sedation at the End of Life*. Cambridge, Cambridge University Press. pp. 65–85.
- Portnoy, A., Rana, P., Zimmermann, C. & Rodin, G. (2015) The Use of Palliative Sedation to Treat Existential Suffering: A Reconsideration. In: P. Taboada (ed.). *Sedation at the End-of-life: An Interdisciplinary Approach*. Dordrecht, Springer. p.
- Quill, T.E., Lo, B., Brock, D.W. & Meisel, A. (2009) Last-resort options for palliative sedation. *Annals of Internal Medicine*. 151 (6), 421–424.
- Rady, M.Y. & Verheijde, J.L. (2010) Continuous deep sedation until death: palliation or physician-assisted death? *The American Journal of Hospice & Palliative Care*. 27 (3), 205–214.
- Rietjens, J.A.C., van Delden, J.J.M., van der Heide, A., Vrakking, A.M., et al. (n.d.) Terminal sedation and euthanasia: a comparison of clinical practices. *Archives of Internal Medicine*. 166 (7), 749–753.
- Roider-Schur, S., Weixler, D., Likar, R. & Watzke, H. (2017) Leitlinie der OPG zur Palliativen Sedierungstherapie. *Zeitschrift für Palliativmedizin*. (18), 60–63.
- Royal Dutch Medical Association (2009) *Guideline for Palliative Sedation*. [Online]. 2009. Available from: [https://palliativedrugs.com/download/091110\\_KNMG\\_Guideline\\_for\\_Palliative\\_sedation\\_2009\\_2\\_%5B1%5D.pdf](https://palliativedrugs.com/download/091110_KNMG_Guideline_for_Palliative_sedation_2009_2_%5B1%5D.pdf) [Accessed: 21 January 2018].
- Schildmann, E. & Bausewein, C. (2015) Ethische Herausforderungen in der Begleitung Schwerkranker und Sterbender. In: G. Marckmann (ed.). *Praxisbuch Ethik in der Medizin*. Berlin, Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. p.
- Schildmann, E. & Schildmann, J. (2014) Palliative sedation therapy: a systematic literature review and critical appraisal of available guidance on indication and decision making. *Journal of Palliative Medicine*. [Online] 17 (5), 601–611. Available from: doi:[10.1089/jpm.2013.0511](https://doi.org/10.1089/jpm.2013.0511).
- Schur, S., Weixler, D., Gabl, C., Kreye, G., et al. (2016) Sedation at the end of life – a nationwide study in palliative care units in Austria. *BMC Palliative Care*. [Online] Available from: doi:<https://doi.org/10.1186/s12904-016-0121-8>.

- Sessler, C.N., Gosnell, M.S., Grap, M.J., Brophy, G.M., et al. (2002) The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 166 (10), 1338–1344.
- S. Sterckx, K. Raus, & F. Mortier (eds.) (2013) *Continuous Sedation at the End of Life*. Cambridge, Cambridge University Press.
- Stiel, S., Matthes, M.E., Bertram, L., Ostgathe, C., et al. (2010) Validation of the new version of the minimal documentation system (MIDOS) for patients in palliative care: the German version of the edmonton symptom assessment scale (ESAS). *Der Schmerz*. (24), 596–604.
- Stone, P., Phillips, C., Spruyt, O. & Waight, C. (1997) A comparison of the use of sedatives in a hospital support team and in a hospice. *Palliative Medicine*. 11 (2), 140–144.
- Swart, S.J., van der Heide, A., van Zuylen, L., Perez, R.S., et al. (2012) Considerations of physicians about the depth of palliative sedation at the end of life. *Canadian Medical Association Journal*. 184 (7), E360-6.
- Sykes, N. & Thorns, A. (2003a) Sedative use in the last week of life and the implications for end-of-life decision making. *Archives of Internal Medicine*. 163 (3), 341–344.
- Sykes, N. & Thorns, A. (2003b) The use of opioids and sedatives at the end of life. *The Lancet Oncology*. 4 (5), 312–318.
- Sykes, N.P. (2013) Assessing the depth of palliative sedation. In: *Continuous Sedation at the End of Life*. Cambridge, Cambridge University Press. pp. 86–99.
- Thier, K., Calabek, B., Tinchon, A., Grisold, W., et al. (2016) The Last 10 Days of Patients with Glioblastoma: Assessment of Clinical Signs and Symptoms as well as Treatment. *The American Journal of Hospice & Palliative Care*. 33 (10), 985–988.

## 9. Danksagung

Besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. med. Birgitt van Oorschot, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit rückhaltlos unterstützt hat.

Dank gilt auch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. habil. Elmar-Marc Brede und Herrn Prof. Dr. med. Michael Flentje für die konstruktiven Korrekturlesungen.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Daniela Keller, Diplom-Mathematikerin, bedanken für die wertvolle Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

Zu guter Letzt danke ich meinem Mann Michael für seine unendliche Motivation und Unterstützung.