

学位論文（博士）

頭部外傷例における Paroxysmal sympathetic
hyperactivity の実態
-山口大学脳神経外科の経験-

氏名 藤山 雄一

所属 山口大学大学院医学系研究科

システム統御医学系専攻 脳神経外科学講座

令和3年1月

目次

1. 要旨	1
2. 研究の背景	1
3. 目的	2
4. 方法	2
(1) 対象	2
(2) 方法	2
(3) 解析	4
5. 結果	4
6. 考察	6
7. 結語	8
8. 謝辞	8
9. 参考文献	9

1. 要旨

Paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) は、重症脳損傷後に発作性に生じる頻脈・高血圧・過呼吸・高体温・発汗などの交感神経亢進症状と、過度の筋緊張亢進を特徴とする症候群である。しかし、頭部外傷に続発する PSH の本邦での報告は少ないため、当科における PSH 症例の実態を検討した。

2013 年 1 月から 2018 年 5 月までに、当科へ入院した頭部外傷例を対象とした。頭部外傷の治療経過中に、交感神経亢進症状や筋緊張亢進が見られた症例に対して、Baguley IJ らの基準[1] に準じて PSH を診断し、十分な鎮痛・鎮静と全身管理、及びプロモクリプチンあるいはバクロフェンの投与が行われた。PSH 発症に関わる因子及び受傷後 3 ヶ月後の転帰に関連する因子については、臨床的特徴、生理・生化学、画像のパラメーターに基づき、多変量解析を用いて検討した。

対象患者 97 名中 PSH 発症群は 11 人で、発症率は 11.3%であった。受傷後 134±96.4 時間 (5.6 日) で診断されていた。Traumatic Coma Data Bank (TCDB)分類では、focal injury 7 例、diffuse injury 4 例で、magnetic resonance imaging (MRI)で診断された間脳/脳幹病変は 2 例であった。PSH 発症群のうち、手術例は 8 例だった。PSH 発症群は非発症群と比較し、若年者、GCS 低値、凝固線溶異常例、頭蓋内圧高値例に有意に多かった。病変は focal injury が PSH 発症群に有意に多かった。Glasgow coma scale (GCS) 低値、PSH 発症群、diffuse injury が、独立した受傷 3 ヶ月後の転帰不良因子であった。

当科の PSH の特徴は、これまでの報告と異なり focal injury に多く発症していた。受傷 3 ヶ月後の転帰に関しては、PSH の発症が重症度と独立して転帰不良に関連していた。

2. 研究の背景

Paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) は、2007 年に Rabinstein[2]により提唱された疾患概念で、頻脈・高血圧・過呼吸・高体温・発汗などの多彩な自律神経緊張症状と、過度の筋緊張亢進が発作性・断続的に持続する病態である。通常は発作性の交感神経興奮状態と理解されている。原因疾患としては重症頭部外傷後や低酸素脳症後などでの報告が多いが、脳卒中後に発症した症例も報告されている。Perkes[3]らの 349 例をまとめた総説によると、PSH の原因として、頭部外傷が 277 例 (79.4%)、低酸素脳症が 34 例 (9.7%)、脳卒中が 19 例 (5.4%)、水頭症が 9 例 (2.6%)、中枢神経系感染症が 1 例 (0.3%)、低血糖が 1 例 (0.3%)、未分類が 6 例 (1.8%)であったとの報告がある。頭部外傷に限れば 10-32%の頻度で起こるとされる[4, 5]。しかし、本邦での報告は少なく、その臨床的特徴、病態、転帰は不明である。

PSH の歴史は、1929 年に Penfield[6]が同様の病態を diencephalic autonomic seizures として提唱した後、dysautonomia, central autonomic dysfunction, sympathetic storm, autonomic storm などと多様な名称で報告されていたが、現在は「発作性に、交感神経が、興奮する」臨床所見に最も合致したものとして PSH と呼称することが多い[1, 2, 7]。この PSH は喀痰吸引刺激や体位交換などの軽微な刺激が発作の引き金となり、短時間持続する発作を繰り返すため、医師ばかりではなく看護師等、多職種スタッフの報告から気付くことも多い。遷延化する場合には、二次的な脳損傷や循環動態の変動による二次障害などを来しやすく、転帰不良な状

態であることが示されており，頭部外傷において PSH は転帰推定だけでなく，転帰を左右する治療のターゲットになり得ると考えられる[3, 6].

PSH の機序は，いまだ不明確な部分が多いが，2 つの機序が考えられている．1 つは，交感神経中枢である視床下部や脳幹の障害により，大脳皮質・皮質下からのコントロールから離れ交感神経興奮状態となる機序[3, 8, 9]，もう一つは脊髄に入る求心性刺激を抑制できず，全身の自律神経系の過剰反応が生じるという機序[10]である．PSH を生じた症例に対しては，低酸素や高体温による二次性脳損傷を避けるため，十分な鎮痛・鎮静といった全身管理が重要である．加えて，PSH 自体に対する治療としては，モルヒネ， β 遮断薬，バクロフェン (γ -aminobutyric acid (GABA)-B 受容体アゴニスト)，ガバペンチン (GABA 誘導体)，プロモクリプチン (ドパミンアゴニスト)が使用される[3, 7, 8].

3. 目的

本研究では，当科での PSH 症例を基に，PSH と転帰との関連，頭部外傷後の PSH 発症の臨床的特徴，PSH 発症の危険因子を後ろ向きに検討した．

4. 方法

(1) 対象

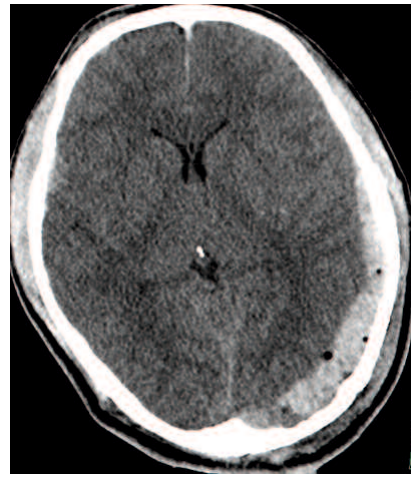
2013 年 1 月～2018 年 5 月に，山口大学医学部附属病院脳神経外科へ入院した頭部外傷 97 例を対象とした．

(2) 方法

診療録から以下の情報を後方視的に収集した．年齢及び性別，来院時の GCS[11]，外科的治療の有無，頭蓋内圧センサーで測定した症例の初期頭蓋内圧 (Initial intracranial pressure: initial ICP)，体温管理の状況，PSH 発症時期，受傷 3 ヶ月後の Glasgow outcome scale (GOS)[12] である．来院時の頭部 CT は，下記の Traumatic Coma Data Bank (TCDB)分類[13]を用いて，びまん性脳損傷 I～IV を diffuse injury，占拠性病変術後・占拠性病変を focal injury として分類した (表 1).

表 1 Traumatic Coma Data Bank (TCDB) 分類 (文献 13 を改変)

カテゴリー	CT所見
びまん性脳損傷 I (明らかな病的変化なし)	CT上，頭蓋内に明らかな病変を認めない
びまん性脳損傷 II	脳槽は認められ，正中構造の偏位が0-5mm，25ml以上の高または混合吸収域を認めない．骨片や異物を認めてもよい
びまん性脳損傷 III (脳腫脹)	脳槽が圧排または消失し，正中構造の偏位が0-5mm，25ml以上の高または混合吸収域を認めない
びまん性脳損傷 IV (脳偏位)	正中構造の偏位が5mm以上，25ml以上の高または混合吸収域を認めない
占拠性病変術後	外科的に除去された病巣
占拠性病変	25ml以上の高または混合吸収域，外科的に除去されない



Diffuse injury: びまん性脳損傷II

Focal injury: 占拠性病変術後

PSHの診断には、同様の症状を呈する感染症や循環器系疾患、甲状腺疾患、悪性症候群などの他疾患の除外が重要であるため[3, 7, 14], PSHが疑われた段階で採血や画像検査を行い、他疾患の検索を行った。PSHの診断は心拍数、呼吸数、収縮期血圧、体温、発汗、筋緊張異常を元にしたPSH Assessment Measure (PSH-AM)[1](表2)に準じて点数化した。これは2014年にBaguleyらが中心として提唱した診断基準であり、心拍数、呼吸数、収縮期血圧、体温、発汗、筋緊張異常をスコアリングしたClinical Feature Scale (CFS)と、PSHによく見られる症状の個数をスコアリングし、他病態との鑑別を目的としたDiagnosis Likelihood Tool (DLT)との合計で行うものである。29点満点中0-7点でunlikely PSH, 8-16点でpossible PSH, 17点以上でprobable PSHであり、本研究では入院期間中にprobable PSHとなった症例をPSHと診断し、PSH(+)群とした。

表2 Paroxysmal sympathetic hyperactivity Assessment measure (文献.1)[1]

<i>Clinical Feature Scale (CFS)</i>					
	0	1	2	3	Score
Heart rate	<100	100-119	120-139	≥140	
Respiratory rate	<18	18-23	24-29	≥30	
Systolic blood pressure	<140	140-159	160-179	≥180	
Temperature	<37	37-37.9	38-38.9	≥39.0	
Sweating	Nil	Mild	Moderate	Severe	
Posturing during episodes	Nil	Mild	Moderate	Severe	
			CFS subtotal		
			Nil	0	
			Mild	1-6	
			Moderate	7-12	
			Severe	≥13	
Severity of clinical features					

Diagnosis Likelihood Tool (DLT)	
Clinical features occur simultaneously	
Episodes are paroxysmal in nature	
Sympathetic over-reactivity to normally non-painful stimuli	
Features persist ≥ 3 consecutive days	
Features persist ≥ 2 weeks post-brain injury	
Features persist despite treatment of alternative differential diagnoses	
Medication administered to decrease sympathetic features	
≥ 2 episodes daily	
Absence of parasympathetic features during episodes	
Absence of other presumed cause of features	
Antecedent acquired brain injury	
(Score 1 point for each feature present)	DLT subtotal
Combined total (CFS+DLT)	
PSH diagnostic likelihood	Unlikely < 8
	Possible 8-16
	Probable > 17

(3) 解析

PSH(+群)と PSH(-群)の 2 群間で、年齢、来院時の GCS、D-dimer、fibrinogen、頭蓋内圧の差異を検討した。また、2 群間の病変の差異を focal injury と diffuse injury、及び間脳/脳幹病変の有無で検討した。2 群間の差の検定には t-test、Mann-Whitney's u test、Fisher exact test を用い、受傷後 3 ヶ月後の転帰に関連する因子の検討は、ロジスティック回帰分析を用いて行った。性別、年齢：50 歳を cut off 値にした若年・高齢の 2 群、来院時 GCS：重症群 (3-8)；中等症～軽症群 (9-15)、PSH の有無、TCDB 分類：focal injury と diffuse injury の 2 群を説明変数とした。検討の有意水準は 5%とした。統計解析ソフトは、BellCurve for Excel (Ver. 3.02)、(Social Survey Research Information Co., Ltd.) を使用した。

5. 結果

頭部外傷 97 例中、PSH(+群) 11 例、PSH(-群) 86 例、当施設での PSH 発症率は 11.3%であった。全 97 症例中、年齢は 1 歳から 93 歳で、中央値は 70 歳であった。PSH 発症例の一覧を表 3 に示す。

表 3 Paroxysmal sympathetic hyperactivity Assessment measure 11 例のまとめ

	Age	Sex	Cause	GCS	Lesion			TCDB	Meds	GOS 3M
					Diencephalon/Brainstem	OPE	TTM			
Case 1	29	F	Traffic accident	8	-	-	+	Diffuse injury	Bromocriptine	SD
Case 2	4	F	Traffic accident	6	-	+	+	Focal injury	Bromocriptine	GR
Case 3	8	M	Traffic accident	7	-	+	+	Diffuse injury	Baclofen	VS
Case 4	9	M	Traffic accident	7	-	+	+	Focal injury	Baclofen	SD
Case 5	16	M	Traffic accident	3	+	+	+	Focal injury	Bromocriptine	VS
Case 6	25	M	Traffic accident	7	+	+	+	Focal injury	Bromocriptine	MD
Case 7	68	F	Traffic accident	8	-	+	+	Focal injury	Bromocriptine	SD
Case 8	48	M	Traffic accident	7	-	-	+	Diffuse injury	Bromocriptine	SD
Case 9	54	M	Tumble	9	-	+	-	Focal injury	Bromocriptine	D
Case 10	90	F	Traffic accident	9	-	+	-	Focal injury	Bromocriptine	D
Case 11	25	F	Suicide (Fall down)	3	-	-	-	Diffuse injury	Bromocriptine	D

OPE: surgical operation, TTM: Targeted temperature management, TCDB: Traumatic Coma Data Bank, Meds: medications, GOS: Glasgow outcome scale, GR: good recovery, MD: moderate disability, SD: severe disability, VS: vegetative state

PSH(+群)の年齢は4歳から90歳で、受傷機転は交通事故9例、墜落(自殺企図)1例、転倒1例であり、男性6例、女性5例であった。PSHと診断された時期は、受傷後5.6±4.0日目(平均±標準偏差)であった。TCDB分類では、diffuse injury 4例、focal injury 7例で、MRIで診断された間脳/脳幹病変は2例に認めた。手術は8例に施行され、その8例には全例で手術の際、頭蓋内圧センサーを留置し、初期値を記録した。PSH(+群)の全例に十分な鎮痛・鎮静と全身管理、及びプロモクリプチンあるいはバクロフェンの内服が行われた。低体温療法あるいは積極的平温療法は8例に行われ、残り3例は他部位の外傷を伴う超重症例で、循環等不安定なため体温管理療法は見送られた。

PSH(+群)とPSH(-群)の年齢、来院時GCS、D-dimer、fibrinogen、頭蓋内圧初期値を表4Aに示す。PSH(+群)の年齢は34.2±27.6(平均±標準偏差)歳、PSH(-群)は62.5±25.4歳であり、PSH(+群)は有意に年齢が低かった。PSH(+群)の来院時GCSの中央値は7点、PSH(-群)は12点であり、PSH(+群)は有意にGCSが低かった。更に、D-dimer、頭蓋内圧初期値ともにPSH(+群)で有意に高値を示し、fibrinogenは有意に低値を示した(表4A)。また、TCDB分類による病変ではfocal injuryの割合がPSH(+群)で有意に多く、間脳/脳幹病変の有無は2群間に差が無かった(表4B)。受傷3ヶ月後の転帰については、50歳をカットオフとした年齢、性別、軽症から中等症(GCS 9-15点)と重症(GCS 3-8点)で分けた来院時GCS、PSH発症の有無、TCDB分類の5つの因子を検討し、来院時GCS低値、PSH発症あり、diffuse injuryが、それぞれ独立して有意に転帰不良と関連していた(表5)。

表4 Paroxysmal symptomatic hyperreactivityの特徴

A: 年齢、来院時GCS、D-dimer、Fibrinogen、頭蓋内圧初期値

	PSH +	PSH -	P-value		
Age (y.o)	34.2±27.6	62.5±25.4	<0.001	mean±SD	t test
GCS (pts)	7 (6.5-8.5)	12 (10-15)	<0.001	median (IQRs)	MWU test
D-dimer (µg/ml)	62.4 (45.1-139.1)	11.3 (3.4-52.9)	<0.001	median (IQRs)	MWU test
Fibrinogen (mg/dl)	208 (174-221)	260 (214-319)	0.0051	median (IQRs)	MWU test
Initial ICP (mmHg)	25.0 (20-39.5)	7 (4.5-16)	0.0042	median (IQRs)	MWU test

B : TCDB 分類, 間脳・脳幹病変の有無, 受傷3ヶ月後の転帰

		PSH +	PSH -	P-value *
TCDB	Focal injury	7 (63.6%)	23 (26.7%)	0.0318
	Diffuse injury	4 (36.4%)	63 (73.3%)	
Diencephalon/Brain stem lesion	Yes	2 (18.2%)	10 (11.6%)	0.6225
	No	9 (81.8%)	76 (88.4%)	
Outcome at 3 months	Poor outcome	9 (81.8%)	17 (19.8%)	<0.001
	Favourable outcome	2 (18.2%)	69 (80.2%)	
				* two-taild test

PSH: paroxysmal sympathetic hyperactivity, GCS: Glasgow coma scale, ICP: intra-cranial pressure, TCDB: Traumatic Coma Data Bank, SD: standard deviation, IQRs: inter-quartile ranges, MWU test: Mann-Whitney's U test, Fisher: Fisher's exact Test (two tailed).

表5 受傷3ヶ月後の転帰に関わる因子

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Age: 0-50y.o vs. 51y.o-	1.14 (0.4171-3.1154)	0.7984		
Sex: Male vs. Female	1.47 (0.5614-3.8235)	0.4352		
GCS: Mild-moderate (9-15pts) vs. Severe (3-8pts)	9.76 (3.4668-27.4772)	<0.001	4.65 (1.4272-15.1229)	0.0108
PSH: No vs. Yes	18.26 (3.6092-92.4300)	<0.001	8.60 (1.4848-49.8383)	0.0164
TCDB: Focal injury vs. Diffuse injury	6.51 (2.4379-17.4068)	<0.001	3.53 (1.1162-11.1811)	0.0318

PSH: paroxysmal sympathetic hyperactivity, GCS: Glasgow coma scale, OR: odds ratio, CI: confidence interval, TCDB: Traumatic Coma Data Bank

6. 考察

本研究では頭部外傷97例中11例にPSHを認め、本邦における頭部外傷後のPSHの検討においては最も症例数が多く、多数知見を有すると考えられる。以下に本研究におけるPSH症例11例の特徴につき考察する。

疫学と成因

PSH症例の原因は多様であり、低酸素脳症の影響も示唆されているものの、報告例の約80%は頭部外傷である[3]。重症頭部外傷に限れば10-32%の頻度、特に10%前後とする報告が多い[4, 5, 15, 16]。当施設でのPSH発症率は11.3%であり、概ねこれまでの報告の範疇にあった。本邦での報告はこれまで少なかったが、近年、頭部外傷のみならず間脳に好発あるいは進展する脳内出血に合併する症例[17-19]が散見されるようになった。これはPSHの成因として間脳/脳幹障害が想定されている[3, 7]ことと良く符合している。これまで、頭部外傷においても、間脳/脳幹に損傷の多いとされるdiffuse injuryを有する患者で頻度が高いこと[16, 20]がPSHの発症を予見可能とする重要なポイントと考えられてきた。しかし、本研

究では全例 MRI で詳細に検討しているにも関わらず、PSH(+)群 11 例中で間脳/脳幹病変を認めた症例は 2 例に過ぎず、また PSH(+)群では PSH(-)群と比べ focal injury の割合が有意に多い結果となった。症例が蓄積されてきた年代と海外の MRI 機器の普及度を勘案すると、これまでに報告されてきた症例で MRI が施行された例は少ないと考えられるため、間脳/脳幹損傷を原因とするこれまでの仮説の再検証が必要であり、更に十分な MRI 施行症例の蓄積が必要と考えられる。

本研究では、PSH(+)群で来院時の重症度を示す GCS が有意に低値であり、これまでの報告[3]と同様であった。更に、PSH(+)群では初期頭蓋内圧も有意に高値であり、また有意な凝固線溶異常 (D-dimer 高値及び fibrinogen 低値) も認めたが、頭蓋内圧や凝固線溶異常は頭部外傷の重症度と相関すると報告されており[21-23]、本研究においても PSH は重症例で発症していると言える。また、PSH(+)群の年齢は 34.2 ± 27.6 歳であり、若年の患者に多く発症しており、これまでの報告と同様であった[2, 14, 24]。ただし、小児に関しては、頭部外傷の 10%と高率に PSH が認められる報告はあるが[25]、18 歳以下の頭部外傷 36 例を集めた研究では、より年長者が有意に多く PSH を発症しており[26]、PSH は小児に好発というよりは若年者に好発すると考えたほうが良いかもしれない。

転帰と早期診断・治療

来院時の GCS 低値が頭部外傷の重症度を反映する一方で、PSH も頭部外傷重症例に多発することが報告されており[4, 5, 15, 16]、本研究においても PSH は来院時 GCS 低値である重症頭部外傷例で多く発症していた。更に、頭部外傷 3 ヶ月後の転帰に関連する因子として、来院時 GCS と PSH 発症はそれぞれ独立した因子であった。この結果は非常に重要と考えられる。すなわち、来院時 GCS と PSH 発症が独立した転帰不良の関連因子であったことは、来院時 GCS の低い重症頭部外傷例でも PSH の早期認知と診断を行うことで、転帰を改善しうることを示唆している。PSH の合併症としては、高熱、脱水、筋肉量減少、筋拘縮等があり、これらが転帰に影響を与える[4, 15, 27, 28]と報告されている。この合併症は PSH の早期認知と診断で回避可能とされているが[3, 29-31]、本疾患の存在自体を認知することが最も重要である[14, 29]。Hughes らの報告[23]では、入院から診断までの平均期間は 8.3 日であったことを考慮すると、我々の発見日の 5.6 日は決して遅くはないが、更に早期の認知に努力を重ねる必要がある。また敗血症、肺塞栓症、悪性症候群等の交感神経が緊張状態となる疾患と共に、PSH が存在する可能性を神経集中治療に携わる医師が知っていることが最も重要と考える。薬物治療は α ブロッカー、 β ブロッカー、モルヒネ、ベンゾジアゼピン、ガバペンチン、バクロフェン、ブロモクリプチン等、多様な薬剤の報告がある[3, 7, 29, 30]。我々はブロモクリプチン、バクロフェンを使用した。しかし、バクロフェンの胃内投与は無効である報告[3]や、ガバペンチンを強く推奨する報告もある[31]。我々はまた、PSH 期間中の体温上昇や血圧上昇による二次的脳損傷リスクを勘案して、体温管理を含めた厳重な全身管理を行った。治療に関して、今後更に症例を蓄積し、エビデンスを構築する必要があると考えられる。

7. 結語

当院の頭部外傷症例にて、本邦の報告の中では最も多い11例のPSH発症症例を経験した。当科におけるPSH発症群は、これまでの報告と異なり間脳/脳幹病変が少なく、focal injuryに多く発症していた。頭部外傷の転帰に関しては、PSHの発症が来院時GCS低値と独立して転帰不良に関連していた。すなわち、来院時GCSが低い重症例であっても、PSHを早期に認知して治療介入することにより、転帰改善を図れる可能性がある。また、PSHが存在する可能性を神経集中治療に携わる医師が知ることが最も重要と考える。

8. 謝辞

本稿に際して、御助言いただいた新百合ヶ丘総合病院脳神経外科 鈴木倫保先生、山口大学大学院医学系研究科医学統計学分野 下川元継先生、国際医療福祉大学脳神経外科 末廣栄一先生、山口大学大学院医学系研究科脳神経外科 野村貞宏先生に深謝いたします。

また、御協力いただきました関係各位に深謝いたします。

9. 参考文献

1. Baguley, I.J., et al., *Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria*. J Neurotrauma, 2014. **31**(17): p. 1515-20.
2. Rabinstein, A.A., *Paroxysmal sympathetic hyperactivity in the neurological intensive care unit*. Neurol Res, 2007. **29**(7): p. 680-2.
3. Perkes, I., et al., *A review of paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury*. Ann Neurol, 2010. **68**(2): p. 126-35.
4. Perkes, I.E., et al., *Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: a review of diagnostic criteria*. Brain Inj, 2011. **25**(10): p. 925-32.
5. Choi, H.A., et al., *Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acute brain injury*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2013. **13**(8): p. 370.
6. PENFIELD, W., *DIENCEPHALIC AUTONOMIC EPILEPSY*. Archives of Neurology & Psychiatry, 1929. **22**(2): p. 358-374.
7. Baguley, I.J., *Autonomic complications following central nervous system injury*. Semin Neurol, 2008. **28**(5): p. 716-25.
8. Boeve, B.F., et al., *Paroxysmal sympathetic storms ("diencephalic seizures") after severe diffuse axonal head injury*. Mayo Clin Proc, 1998. **73**(2): p. 148-52.
9. Bullard, D.E., *Diencephalic seizures: responsiveness to bromocriptine and morphine*. Ann Neurol, 1987. **21**(6): p. 609-11.
10. Baguley, I.J., *The excitatory:inhibitory ratio model (EIR model): An integrative explanation of acute autonomic overactivity syndromes*. Med Hypotheses, 2008. **70**(1): p. 26-35.
11. Teasdale, G. and B. Jennett, *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale*. Lancet, 1974. **2**(7872): p. 81-4.

12. Jennett, B., et al., *Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1981. **44**(4): p. 285-93.
13. Marshall, L.F., et al., *A new classification of head injury based on computerized tomography*. Journal of Neurosurgery, 1991. **75**(Supplement): p. S14-S20.
14. Hughes, J.D. and A.A. Rabinstein, *Early diagnosis of paroxysmal sympathetic hyperactivity in the ICU*. Neurocrit Care, 2014. **20**(3): p. 454-9.
15. Fernandez-Ortega, J.F., et al., *Paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury: clinical and prognostic implications*. J Neurotrauma, 2012. **29**(7): p. 1364-70.
16. Hendricks, H.T., A.H. Heeren, and P.E. Vos, *Dysautonomia after severe traumatic brain injury*. Eur J Neurol, 2010. **17**(9): p. 1172-7.
17. Morinaga, Y., et al., *Efficacy of trazodone for treating paroxysmal sympathetic hyperactivity presenting after thalamic hemorrhage: A case report*. Drug Discov Ther, 2019. **13**(3): p. 168-171.
18. Inoue, D., et al., *[Two Case Reports of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity Following Craniotomy for Cerebral Hemorrhages]*. No Shinkei Geka. 2019. **47**(1): p. 79-84.
19. Yamada, H., et al., *Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity after Surgery for Cerebral Hemorrhagic Arteriovenous Malformation: A Case Report*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018. **27**(10): p. 2768-2769.
20. Lv, L.Q., et al., *Prognostic influence and magnetic resonance imaging findings in paroxysmal sympathetic hyperactivity after severe traumatic brain injury*. J Neurotrauma, 2010. **27**(11): p. 1945-50.
21. Nakae, R., et al., *Age-related differences in fibrinolytic parameters in patients with acute traumatic brain injury*. Surg Neurol Int, 2017. **8**: p. 214.
22. Suehiro, E., et al., *Probability of Soluble Tissue Factor Release Lead to the Elevation of D-dimer as a Biomarker for Traumatic Brain Injury*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2019. **59**(2): p. 63-67.
23. Hayakawa, M., et al., *Hyperfibrinolysis in severe isolated traumatic brain injury may occur without tissue hypoperfusion: a retrospective observational multicentre study*. Crit Care, 2017. **21**(1): p. 222.
24. van Eijck, M.M., et al., *The use of the PSH-AM in patients with diffuse axonal injury and autonomic dysregulation: A cohort study and review*. J Crit Care, 2019. **49**: p. 110-117.
25. Kirk, K.A., et al., *Dysautonomia after pediatric brain injury*. Dev Med Child Neurol, 2012. **54**(8): p. 759-64.
26. Alofisan, T.O., et al., *Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity After Severe Traumatic Brain Injury in Children: Prevalence, Risk Factors, and Outcome*. Pediatr Crit Care Med, 2019. **20**(3): p. 252-258.
27. Baguley, I.J., et al., *Dysautonomia after traumatic brain injury: a forgotten syndrome?* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999. **67**(1): p. 39-43.
28. Dolce, G., et al., *Dysautonomia and Clinical Outcome in Vegetative State*. J Neurotrauma, 2008.

29. Rabinstein, A.A. and E.E. Benarroch, *Treatment of paroxysmal sympathetic hyperactivity*. *Curr Treat Options Neurol*, 2008. **10**(2): p. 151-7.
30. Heffernan, D.S., et al., *Sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury and the role of beta-blocker therapy*. *J Trauma*, 2010. **69**(6): p. 1602-9.
31. Baguley, I.J., et al., *Gabapentin in the management of dysautonomia following severe traumatic brain injury: a case series*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. **78**(5): p. 539-41.