

Aus dem Institut für neurorehabilitative Forschung (InFo)  
der BDH-Klinik Hessisch Oldendorf gGmbH,  
Assoziiertes Institut der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

# Einfluss paroxysmaler vegetativ-sympathischer Hyperaktivität (PSH) auf den Rehabilitationsverlauf neurologischer Frührehabilitanden

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
in der Medizinischen Hochschule Hannover  
vorgelegt von Alan Totikov  
aus Charkiw, Ukraine

Hannover 2019

Angenommen vom Senat: 24.07.2020

|                              |                                     |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Präsident/Präsidentin:       | Professor Dr. med. Michael P. Manns |
| Wissenschaftliche Betreuung: | Professor Dr. med. Jens D. Rollnik  |
| 1. Referent / Referentin:    | Professor Dr. med. Florian Wegner   |
| 2. Referent / Referentin:    | Professor Dr. med. Stefan Engeli    |

Tag der mündlichen Prüfung: 24.07.2020

Prüfungsausschuss

|            |  |
|------------|--|
| Vorsitz:   | Professor Dr. med. Hermann Müller-Vahl |
| 1. Prüfer: | Professor Dr. med. Marc Ziegenbein     |
| 2. Prüfer: | Professor Dr. med. Frank Schuppert     |

## Inhaltsverzeichnis

|  |     |
|--|-----|
| Publikation .....  | I   |
| Zusammenfassung.....   | XII |
| 1. Einleitung.....   | 1   |
| 1.1. Epidemiologie .....   | 1   |
| 1.2. Pathophysiologie .....  | 1   |
| 1.3. Differenzialdiagnosen .....                                       | 2   |
| 1.4. Therapie.....   | 3   |
| 2. Methoden .....  | 5   |
| 2.1. Studienteilnehmer.....  | 5   |
| 2.2. Studiendesign und -durchführung .....                             | 5   |
| 2.3. Datenerhebung.....  | 8   |
| 2.4. Statistische Analysen.....  | 10  |
| 3. Ergebnisse .....  | 11  |
| 3.1. Deskriptive Ergebnisse.....                                       | 11  |
| 3.2. PSH-Symptomatik.....  | 12  |
| 3.3. Hauptdiagnose .....   | 13  |
| 3.4. Unabhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL)..... | 14  |
| 3.5. ICF- Fähigkeiten und Beeinträchtigungen .....                     | 15  |
| 3.6. Weaning und Versorgung mit Trachealkanüle.....                    | 16  |
| 3.7. Verweildauer auf Intensiv-, Überwachung und Normalstation.....    | 18  |
| 3.8. Komplikationen, Komorbidität und Mortalität .....                 | 19  |
| 3.9. Outcome-Analyse.....  | 20  |
| 4. Diskussion.....   | 22  |
| 4.1. Limitierungen .....   | 25  |
| 4.2. Schlussfolgerung .....  | 26  |
| 5. Literaturverzeichnis .....  | 26  |
| 6. Abbildungsverzeichnis.....  | 33  |
| 7. Tabellenverzeichnis .....   | 33  |
| 8. Persönliche Angaben .....   | 34  |
| 9. Danksagung.....   | 35  |
| 10. Erklärung.....   | 36  |

## **Publikation**

Totikov, A, Boltzmann, M, Schmidt, SB, Rollnik, JD (2019). Influence of paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) on the functional outcome of neurological early rehabilitation patients: a case control study. BMC Neurology. DOI: 10.1186/s12883-019-1399-y

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Influence of paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) on the functional outcome of neurological early rehabilitation patients: a case control study



Alan Totikov, Melanie Boltzmann<sup>\*</sup> , Simone B. Schmidt and Jens D. Rollnik

## Abstract

**Background:** Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity (PSH) is a frequently observed condition among critically ill patients on intensive care units. According to different studies, PSH is associated with worse recovery and increased mortality in acute-care facilities. In this monocentric, retrospective case-control study, we investigated whether this association also applies to post-acute neurological early rehabilitation.

**Methods:** The study included  $n = 387$  patients, admitted to an intensive care or intermediate care unit within 1 year (2016). Among these, 97 patients showed clinical signs of PSH. For each patient with PSH, a patient without PSH was identified, controlling for age, gender, functional and respiratory status upon admission. However, for 25 patients with PSH, there was no suitable control patient fulfilling all defined matching criteria. Primary outcome was type of discharge, dichotomized into favorable (follow-up rehabilitation) and unfavorable outcome (all others). Secondary outcome measures were functional and respiratory status, number of secondary diagnoses, duration of treatment interruptions and length of stay at discharge.

**Results:** About 25% of neurological early rehabilitation patients showed clinical signs of PSH. A young age (OR = 0.94; CI = 0.91–0.97) and less severe PSH symptoms (OR = 0.79; CI = 0.69–0.90) were independent predictors of a favorable outcome. In addition, severity of PSH symptoms was associated with weaning duration, while the occurrence of PSH symptoms alone had no influence on most secondary outcome variables. The treatment on intermediate care units proved to be longer for patients with PSH symptoms, only.

**Conclusions:** Patients with PSH represent a large group of neurological early rehabilitation patients. Overall, we did not find PSH-related differences in most of the examined outcome measures. However, severe PSH symptoms seem to be associated with poorer outcome and longer treatment on intermediate care units, in order to prevent possible complications.

**Keywords:** Neurological early rehabilitation, Paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH), Outcome, Case control study

\* Correspondence: m.boltzmann@nkho.de

BDH-Clinic Hessisch Oldendorf, Institute for Neurorehabilitation Research, Associated Institute of the Hannover Medical School, Greitstraße 18-28, 31840 Hessisch Oldendorf, Germany



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Background

Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity (PSH) is a frequently observed condition during neurological early rehabilitation. Major symptoms include tachycardia, hyperthermia, arterial hypertension, tachypnea, excessive sweating, flexion or extension synergisms with increased muscle tone [1, 2]. Occasionally, further minor symptoms such as myoclonus [1, 2], mydriasis [3], abdominal disorders (constipation or diarrhea) [4], hypersalivation, increased bronchial secretion, hyperactivity, psychomotor agitation [5], blood sugar and metabolic fluctuations [6], as well as flush and goose skin may be observed [2]. Due to this variety of symptoms, various terms have been used to describe this pathology over the last 25 years. Autonomic dysfunction syndrome, autonomic or sympathetic storming, dysautonomia, brainstem attack, hyperpyrexia associated with muscle contraction, hypothalamic-midbrain dysregulation syndrome, acute midbrain syndrome, diencephalic seizure, paroxysmal autonomic instability with dystonia or sympathetic hyperactivity [5, 7, 8] are common terms for PSH. In this paper, the unifying term “Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity” is used, which was proposed by an expert consensus group [1].

Currently, the most commonly proposed pathophysiological mechanism causing PSH is a functional disruption or an unbalanced activation of systems subserving autonomic control [9]. Early studies focused on increased diencephalic activity [4, 7, 8], either by direct activation or disinhibition. Most recently, Baguley and colleagues [10] proposed the Excitatory Inhibitory Ratio (EIR) model. This model provides an explanation for the hypersensitive reactions to external stimuli in patients with PSH [9]. Afferents from the spinal cord may disturb the equilibrium through inputs, such as external stimuli [10–12]. The EIR model suggests that the afferent stimuli from the spine have an allodynic tendency (i.e. pain outlasts the external stimulus), which is normally controlled by tonic inhibitory activity of diencephalic structures. A disturbance of these inhibitory structures or of the inhibitory influence on mesencephalic structures could disrupt the control of the allodynic tendency. Once the tonic inhibitory cycle is impaired, there is a positive feedback loop that causes sympathetic overactivity to afferent input [11].

According to several studies, symptoms of PSH occur predominantly among young and male patients with traumatic brain injuries (TBI) (79%) [13, 14]. Although existing publications reported an incidence of PSH between 7.7 and 33% [9], the real incidence of PSH is probably much higher. Baguley and colleagues [11] report that PSH is mainly present within the first week after admission (92%) to the intensive care unit (ICU) and declining during the second week (24%) and beyond that period (8%). However, existing publications do not necessarily reflect the true incidence of PSH.

The aim of the present study is to determine the incidence of PSH in patients during neurological early

rehabilitation and to investigate the influence of PSH on the outcome of these patients in dependence of severity of PSH.

## Methods

The study was conducted at the BDH-Clinic Hessisch Oldendorf, a neurological rehabilitation center in Northern Germany with a large intensive care unit (24 beds), three intermediate care units (38 beds) and five peripheral wards (104 beds). The center offers treatment in all phases of neurological rehabilitation under one roof, ranging from acute care treatment (phase A), neurological early rehabilitation (phase B), subsequent rehabilitation (phase C and D) to occupational rehabilitation (phase E).

Neurological early rehabilitation is a specialized treatment for patients suffering from severe neurological disorders of the central and peripheral nervous systems. In the German phase model of neurological rehabilitation [15], neurological early rehabilitation corresponds to phase B, in which intensive care treatment options are still required. Phase B begins as soon as the acute medical treatment (phase A) is over. In case of substantial functional improvements, patients enter subsequent inpatient rehabilitation. When there is no functional gain for a couple of weeks (maximum observation period 2 months), early rehabilitation ends and the patient is discharged to home care or a nursing home.

## Data collection

All neurological early rehabilitation patients admitted to an intensive care or intermediate care unit within 1 year were enrolled in the study ( $n = 387$ ). Each patient was screened for the presence of PSH symptoms using the PSH-Assessment Measure (PSH-AM) proposed by Baguley and colleagues [1], which consists of two subscales. In the Clinical Feature Scale (CFS), specific clinical features of PSH (heart rate, respiratory rate, systolic blood pressure, temperature, sweating and posturing) are examined and assigned 0 to 3 points (see Table 1). Subsequently, the sum of the Clinical Feature Scale for the six features is used to determine a severity score (0 = nil; 1–6 = mild; 7–12 = moderate;  $\geq 13$  = severe). The Diagnosis Likelihood Tool (DLT), addressing the specificity of the diagnosis, consists of 11 diagnostic items. The presence of an item is

**Table 1** Clinical Feature Scale [1]

| Value                              | 0    | 1       | 2        | 3           |
|------------------------------------|------|---------|----------|-------------|
| Heart rate (bpm)                   | <100 | 100–119 | 120–139  | $\geq 140$  |
| Respiratory rate (respiration/min) | <18  | 18–23   | 24–29    | $\geq 30$   |
| Systolic blood pressure (mm Hg)    | <140 | 140–159 | 160–179  | $\geq 180$  |
| Temperature (°C)                   | <37  | 37–37.9 | 38–38.9  | $\geq 39.0$ |
| Sweating                           | nil  | mild    | moderate | severe      |
| Posturing                          | nil  | mild    | moderate | severe      |

scored as one, while the absence is scored as zero. Finally, the sum of both scores (CFS + DLT) is calculated and used to determine the likelihood of PSH (< 8 = unlikely; 8–16 = possible; ≥17 = probable).

For  $n = 97$  patients clinical signs of PSH were identified (25% of all phase B patients admitted to intensive care or intermediate care units). In a next step, control patients without clinical signs of PSH (PSH-) were identified for each patient with PSH symptoms (PSH+). The following criteria were used for the matching process: age ( $\pm 15$  years), gender, Early Rehabilitation Index ( $\pm 50$  points), Barthel Index ( $\pm 10$  points) and mechanical ventilation (yes/no) upon admission. In total, 72 matched pairs were created. Thus, 144 patients were included in the study. For 25 patients with PSH, no suitable control patient fulfilling all defined matching criteria could be found. Especially the combination of low (< 30 years) or high (> 75 years) ages with low functional status upon admission proved to be a difficult match criterion.

Patient data, including demographic data (age, sex) and main diagnosis were retrospectively extracted from electronic patient records. To assess the functional status, the Barthel Index [16] and the Early Rehabilitation Index [17] were determined upon admission and at the end of phase B treatment. The Barthel Index, a measure for activities of daily life, is one of the most common scores in neurological rehabilitation. The functional independence is assessed with ten ordinal-scaled items resulting in a score of 0 to 100 (with 0 being completely dependent and 100 being completely independent from nursing). As an extension to the Barthel Index, the Early Rehabilitation Index addresses aspects important among neurological early rehabilitation patients. In particular, the following criteria are rated: intensive care supervision, tracheostoma, mechanical ventilation, orientation disorder, behavioral disorder endangering oneself or others, severe impairment of communication, and dysphagia. If a criterion is fulfilled, -25 points (communication impairment) or -50 points (all other criteria) are assigned (range: -325 to 0 points).

In addition to these scales, an ICF core set consisting of 20 ICF items was used (see Table 2). The core set was developed and validated by Rollnik [18] as proposal for an ICF-compliant documentation of functional status, as well as for the definition and planning of therapeutic goals in neurological rehabilitation. The severity of each item was scored zero ("no impairment") to four ("complete impairment") upon admission and at the end of phase B treatment. ICF data upon admission were only analyzed in  $n = 138$  cases when scores from PSH+ and the according PSH- patient were available ( $n = 69$  for each group). ICF data at the end of phase B treatment were analyzed in  $n = 50$  cases (25 in each group). The main reason for missing endpoint ICF data is that ICF items are only filled out in case of planned discharges. Thus, patients who were transferred to acute hospitals or who died did not have an endpoint ICF assessment. In addition, patients entering subsequent rehabilitation have not been assessed with ICF, either. In these cases, an ICF assessment is done at the end of subsequent rehabilitation (phase C or D) and thus are not comparable to patients at the end of phase B treatment.

#### Outcome measures

For the primary outcome measure, the type of discharge was dichotomized into favorable (follow-up rehabilitation) vs. unfavorable (acute care hospital, nursing at home, nursing home, in-hospital death) outcome. Secondary outcomes included functional improvements (Early Rehabilitation Index, Barthel Index), respiratory status, number of secondary diagnoses (as measure for comorbidity), duration of treatment interruptions as well as length of stay at the end of phase B treatment.

#### Statistical analyses

For statistical analyses, the SPSS software package (version 24.0) was used. Since most of the data was not normally distributed, non-parametric statistical methods were used. Group differences were evaluated with the Mann-Whitney U test for metric data and with  $\chi^2$  tests

**Table 2** ICF core set proposed by Rollnik [18] for use in neurological rehabilitation

| Code | Part 1: Body Functions                | Code | Part 2: Activities and Participation             |
|------|---------------------------------------|------|--|
| b110 | Consciousness functions               | d310 | Communicating with - receiving - spoken messages |
| b114 | Orientation functions                 | d330 | Speaking   |
| b126 | Temperament and personality functions | d440 | Fine hand use                                    |
| b130 | Energy and drive functions            | d445 | Hand and arm use                                 |
| b140 | Attention functions                   | d450 | Walking  |
| b144 | Memory functions                      | d465 | Moving around using equipment                    |
| b152 | Emotional functions                   | d550 | Eating   |
| b156 | Perceptual functions                  | d560 | Drinking   |
| b164 | Higher-level cognitive functions      | d599 | Self-care, unspecified                           |
| b440 | Respiration functions                 | d850 | Remunerative employment                          |

for categorical data. Differences between outcome measures upon admission and at the end of phase B treatment were tested with the non-parametric Wilcoxon test for dependent samples. The Spearman correlation coefficient was used to detect linear relationships. Binary logistic regression models were used to examine which factors predict favorable outcome. All variables available upon admission (age, gender, time since injury, respiratory and functional status and main diagnosis) as well as the score of the clinical feature scale as indicator of PSH severity were tested by forward binary logistic regression for their predictive value of the primary outcome measure (favorable vs. unfavorable outcome).

While categorical variables are presented as percentages, continuous variables are expressed as medians (Md) and interquartile ranges ([IQR], 25th and 75th percentiles). For graphical representations, mean values and standard errors are used. Two-tailed *p* value <.05 was considered significant.

## Results

Baseline characteristics for the total study group and both study groups are presented in Table 3. One hundred forty-four patients with a median age of 58 years (IQR = 49–66) were enrolled in the study (39 female, 105 male). The most frequent main diagnosis was intracerebral hemorrhage (*n* = 40; 27.8%), followed by traumatic brain injury (*n* = 31; 21.5%), stroke (*n* = 25; 17.4%) and hypoxic encephalopathy (*n* = 18; 12.5%). Other diagnoses, such as polyneuropathies, tumors, inflammatory diseases and epilepsy were summarized in the category “other” due to the low number of cases in each category (*n* = 30; 20.8%). The distribution of main diagnoses differed between both groups ( $\chi^2 = 16.306$ , *p* = .003). While

more patients without PSH symptoms were diagnosed with stroke ( $\chi^2 = 8.180$ , *p* = .004) or assigned to the category “other” ( $\chi^2 = 4.211$ , *p* = .040), patients with PSH symptoms tended to suffer more frequently from traumatic brain injuries ( $\chi^2 = 3.330$ , *p* = .068). The median time from brain injury to admission was 21 days (IQR = 15–29). One hundred twenty patients were admitted to the intensive care unit (83.3%) and 24 patients (16.7%) to an intermediate care unit. There were no differences in terms of age, gender, ventilation and functional status (Early Rehabilitation Index and Barthel Index) upon admission (Table 3).

## PSH symptoms

Table 4 presents results of the Clinical Feature Scale separately for PSH+ and PSH- group. In the PSH+ group, the median heart rate was 122 bpm (IQR = 102–139), respiratory rate 37/min (IQR = 30–45), systolic blood pressure 178 mmHg (159–197) and temperature 38.1 °C (IQR = 37.4–38.7). The most frequent clinical features were severe tachypnea (*n* = 57; 79.2%) and hypertension (*n* = 34; 47.5%), followed by moderate hyperthermia (*n* = 27; 37.5%) and tachycardia (*n* = 24; 38.3%), excessive sweating (*n* = 26; 36.1%) and severe flexion or extension synergisms with increased muscle tone (*n* = 12; 16.7%). Median values of patients in the PSH- group were significantly different for each category (see Table 4). The following symptoms, which are less frequently described in the literature, were also present in the PSH+ group: abdominal disorders (*n* = 51; 70.8%), electrolyte imbalances (*n* = 49; 68.1%), psychomotor agitation (*n* = 38; 52.8%), hypersalivation (*n* = 35; 48.6%), blood sugar fluctuations (*n* = 24; 33.3%) and myoclonus (*n* = 17; 23.9%).

The median score of the Clinical Feature Scale was 10 (IQR = 7–13) in the PSH+ group. According to the

**Table 3** Baseline characteristics stratified by PSH group

|                               | Total            | PSH+             | PSH-             | <i>p</i> value     |
|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
| Number of subjects            | 144              | 72               | 72               |                    |
| Age, y (Md; IQR)              | 58 (49–66)       | 57 (48–66)       | 60 (50–67)       | .421 <sup>a</sup>  |
| Male sex (n; %)               | 106 (73.6%)      | 53 (73.6%)       | 53 (73.6%)       | 1.000 <sup>b</sup> |
| Tracheal cannula (n; %)       | 136 (94.4%)      | 68 (94.4%)       | 68 (94.4%)       | 1.000 <sup>b</sup> |
| Ventilated (n; %)             | 116 (80.6%)      | 58 (80.6%)       | 58 (80.6%)       | 1.000 <sup>b</sup> |
| Time post-injury, d (Md; IQR) | 21 (15–29)       | 19 (14–29)       | 23 (16–30)       | .119 <sup>a</sup>  |
| Main diagnosis (n; %)         |                  |                  |                  |                    |
| Intracerebral hemorrhage      | 40 (27.8%)       | 24 (33.3%)       | 16 (22.2%)       | .137 <sup>b</sup>  |
| Traumatic brain injury        | 31 (21.5%)       | 20 (27.8%)       | 11 (15.3%)       | .068 <sup>b</sup>  |
| Stroke                        | 25 (17.4%)       | 6 (8.3%)         | 19 (26.4%)       | .004 <sup>b</sup>  |
| Hypoxic encephalopathy        | 18 (12.5%)       | 12 (16.7%)       | 6 (8.3%)         | .131 <sup>b</sup>  |
| Other                         | 30 (20.8%)       | 10 (13.9%)       | 20 (27.8%)       | .040 <sup>b</sup>  |
| ERI (median; IQR)             | –150 (–175;–150) | –150 (–175;–150) | –150 (–175;–150) | .650 <sup>a</sup>  |
| BI (median; IQR)              | 10 (10–10)       | 10 (10–10)       | 10 (10–10)       | .631 <sup>a</sup>  |

<sup>a</sup>Mann-Whitney U test; <sup>b</sup> $\chi^2$  test. ERI=Early Rehabilitation Index; BI=Barthel Index

**Table 4** Results of the Clinical Feature Scale (CFS) [1] stratified by PSH group

|                                   | PSH+             | PSH-             | <i>p</i> value     |
|-----------------------------------|------------------|------------------|--------------------|
| Heart rate (Md, IQR)              | 122 (102–139)    | 103 (89–111)     | <.001 <sup>a</sup> |
| Respiratory rate (Md, IQR)        | 37 (30–45)       | 21 (16–25)       | <.001 <sup>a</sup> |
| Systolic blood pressure (Md, IQR) | 178 (159–197)    | 144 (125–165)    | <.001 <sup>a</sup> |
| Temperature (Md, IQR)             | 38.1 (37.4–38.7) | 37.5 (37.1–38.0) | .002 <sup>a</sup>  |
| Sweating (n,%)                    |                  |                  |                    |
| 1: mild                           | 8 (11.1)         | 13 (18.1%)       | <.001 <sup>b</sup> |
| 2: moderate                       | 14 (19.4)        | 4 (5.6%)         |                    |
| 3: severe                         | 26 (36.1)        | –                |                    |
| Posturing (n,%)                   |                  |                  |                    |
| 1: mild                           | 7 (9.7)          | 7 (9.7)          | .002 <sup>b</sup>  |
| 2: moderate                       | 7 (9.7)          | 3 (4.2%)         |                    |
| 3: severe                         | 12 (16.7)        | –                |                    |
| Clinical Feature Scale (Md, IQR)  | 10 (7–13)        | 5 (3–6)          | <.001 <sup>a</sup> |

<sup>a</sup>Mann-Whitney U test; <sup>b</sup>χ<sup>2</sup> test

classification of Baguley and colleagues [2], 16 patients (22.2%) showed mild, 34 patients (47.2%) moderate and 22 patients (30.6%) severe clinical signs of PSH. Table 5 shows the results of the Diagnosis Likelihood Tool. Patients of the PSH+ group exhibited on average eight symptoms (IQR = 6–9). The median sum of the Clinical Feature Scale and the Diagnosis Likelihood Tool was 18 (IQR = 13–22) in the PSH+ group. Thus, 29 PSH+ patients (40.3%) had a “possible” and 43 PSH+ patients (59.7%) a “probable” likelihood of PSH.

#### Primary outcome measure

The primary outcome parameter of the study was the type of discharge at the end of neurological early rehabilitation, dichotomized into favorable vs. unfavorable outcome. Patients were assigned to the favorable outcome group when they entered subsequent inpatient rehabilitation due to functional improvements (*n* = 33; 22.9%). Patients who died (*n* = 7, 4.9%), those who were transferred to an acute-care

hospital (*n* = 21; 14.6%) or a nursing home (*n* = 72; 50.0%) were assigned to unfavorable outcome group. Discharge to nursing at home was also considered as unfavorable outcome (*n* = 11; 7.6%). Thus, *n* = 33 patients (22.9%) were considered to have a positive outcome and *n* = 111 patients (77.1%) to have a negative outcome at the end of phase B treatment. In the whole group, occurrence of PSH symptoms had no influence on the discharge type. In a binary regression model with all variables available upon admission (see Table 3), a low age (OR = 0.94; CI = 0.91–0.97) and a low PSH severity (OR = 0.79; CI = 0.69–0.90) independently predicted a favorable outcome. However, these variables explain 24.5% of the variance of the outcome parameter (*Nagelkerkes*  $R^2 = 0.245$ ; *p* < .001), only.

#### Secondary Outcome Measures

Table 6 presents data of secondary outcome measures for the total study group and both PSH groups. PSH during neurological early rehabilitation was not associated with

**Table 5** Results of the Diagnosis Likelihood Tool (DLT) [1] for patients with PSH symptoms

| Symptom  | <i>n</i> (%) |
|--|--------------|
| Clinical features occur simultaneously                                   | 66 (91.7)    |
| Episodes are paroxysmal in nature  | 42 (58.3)    |
| Sympathetic over-reactivity to normally non painful stimuli              | 48 (66.7)    |
| Features persist ≥3 consecutive days                                     | 25 (34.7)    |
| Features persist ≥2 weeks post-brain injury                              | 66 (91.7)    |
| Features persist despite treatment of alternative differential diagnosis | 49 (68.1)    |
| Medication administered to decrease sympathetic features                 | 70 (97.2)    |
| ≥2 episodes daily  | 27 (37.5)    |
| Absence of parasympathetic features during episodes                      | 29 (40.3)    |
| Absence of other presumed cause of features                              | 50 (69.4)    |
| Antecedent acquired brain injury   | 66 (91.7)    |

increased complications, higher comorbidity, and mortality. One hundred thirty-six patients (94.4%) had a tracheal cannula (68 patients in each group) for a median duration of 34 days (IQR = 20–52). Weaning from tracheal cannula was successful in 31 cases (43.1%) in the PSH+ group and in 33 cases (45.8%) of the PSH- group ( $Z = 0.118$ ;  $p = .731$ ). Mechanical ventilation lasted 280 h on average (IQR = 137–521). The duration of mechanical ventilation was influenced by the severity of PSH symptoms ( $Z = 6.685$ ,  $p = .035$ ). In detail, mild PSH symptoms (Md = 136 h; IQR = 109–285) were associated with a shorter ventilation period than moderate (Md = 308 h; IQR = 138–567;  $Z = -2.060$ ,  $p = .038$ ) and severe (Md = 369 days; IQR = 231–602;  $Z = -2.630$ ,  $p = .007$ ) PSH symptoms. Weaning from mechanical ventilation was successful in 90 cases (80.6%). The longer patients were dependent on mechanical ventilation, the longer they stayed on ICU ( $r = 0.851$ ,  $p < .001$ ). This relationship, however, was influenced by age: A younger age was associated with a shorter ventilation period ( $r = 0.246$ ,  $p = .003$ ), which in turn shortened the length of stay on ICU ( $r = 0.200$ ;  $p = .016$ ).

In total, patients were treated for 75 days (IQR = 46–108) in phase B rehabilitation. A detailed analysis separately for the different wards revealed that PSH symptoms were associated with prolonged length of stays on intermediate care units ( $Z = -2.083$ ;  $p = .037$ ). While most patients were treated continuously ( $n = 89$ ; 61.8%), 55 patients (38.2%) had at least one interruption (one interruption:  $n = 41$ ; two interruptions:  $n = 12$ ; three interruptions:  $n = 1$ ). Median duration of all interruptions was 7 days (IQR = 5–14). In all cases, patients were transferred to acute-care hospitals. Main reasons were implantations of shunts or drug pumps, replacement of bone flap (skull), wound management or treatment of other complications.

Figure 1 shows that the functional status of both groups (PSH+/PSH-) improved during phase B treatment. Group differences, however, were not observed at the end of phase B treatment. Due to these results, ICF

data were studied for a deeper analysis of the course of rehabilitation, although they were not used as criteria for the formation of matched pairs. Unfortunately, patients with PSH had significantly worse scores in about half of all items upon admission (Fig. 2). However, both groups showed significant improvements in most variables. At the end of phase B treatment, no group differences were observed anymore.

#### Subgroup analysis for patients with severe PSH symptoms

A severity-related analysis revealed that patients with severe PSH symptoms ( $n = 22$ ) were more likely to have an unfavorable outcome compared to control patients ( $\chi^2 = 9.778$ ,  $p = .002$ ). This was due to the fact that few control patients ( $n = 8$ ) entered subsequent rehabilitation (Fig. 3). In addition, patients with severe symptoms of PSH were treated significantly longer on intermediate care units (54 vs. 26 days;  $Z = -2.009$ ;  $p = .045$ ) and showed less progress in functional measures (Barthel Index: 5 vs. 22 points;  $Z = -2.548$ ,  $p = .016$ ) than controls. Time until withdrawal of tracheal cannula was longer for patients with severe PSH symptoms (59 days) than patients with moderate PSH symptoms (34 days;  $Z = -2.101$ ,  $p = .036$ ). The severity of symptoms was also associated with age ( $Z = 10.789$ ,  $p = .005$ ). Patients with severe PSH symptoms were younger (48 years) than patients with mild (56 years;  $Z = -2.485$ ,  $p = .012$ ) and moderate (60 years;  $Z = -3.097$ ,  $p = .002$ ) symptoms. Other measures upon admission (gender, main diagnosis, ventilation, time post-injury, functional status) were not modulated by the severity of PSH symptoms.

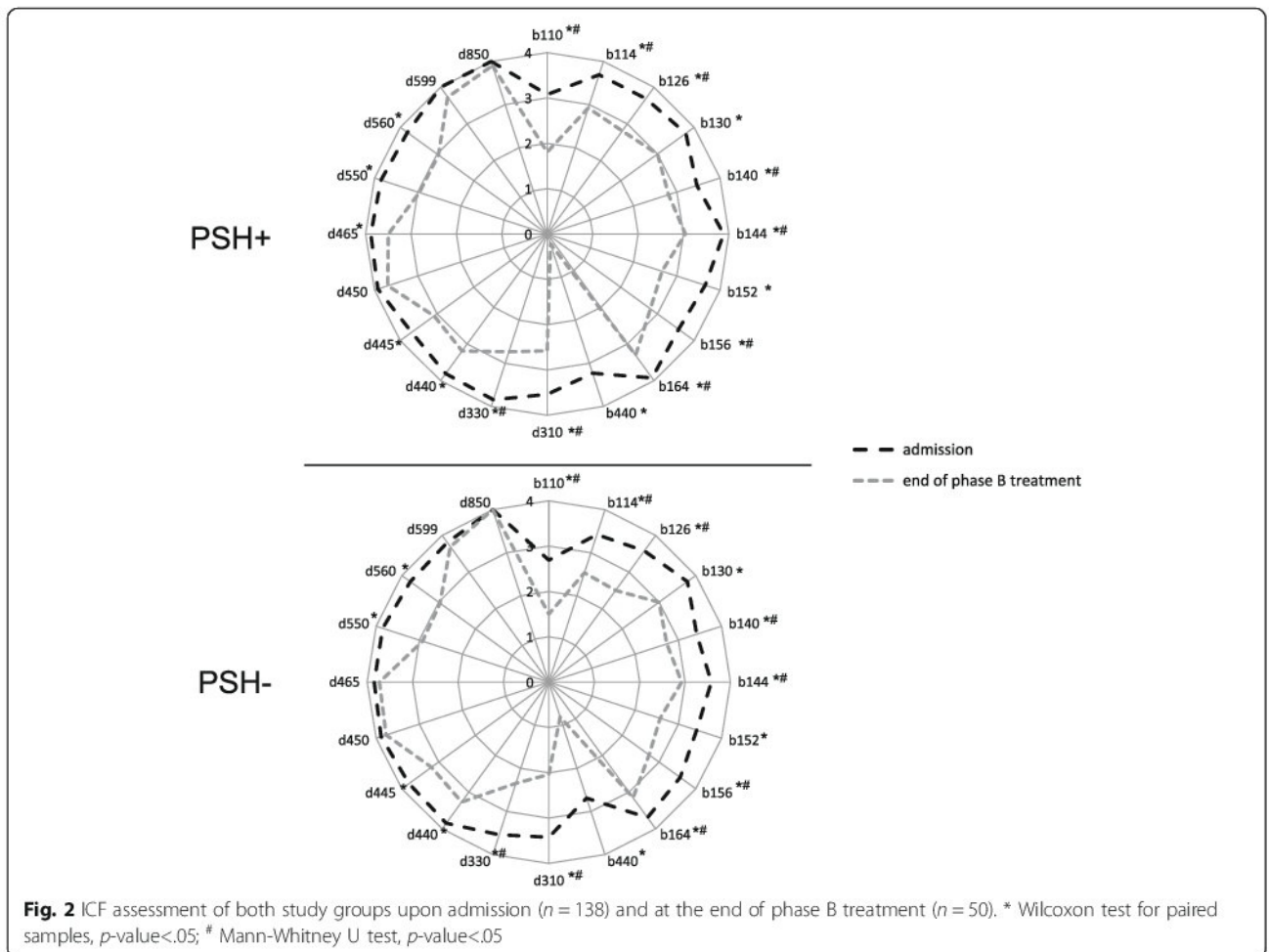
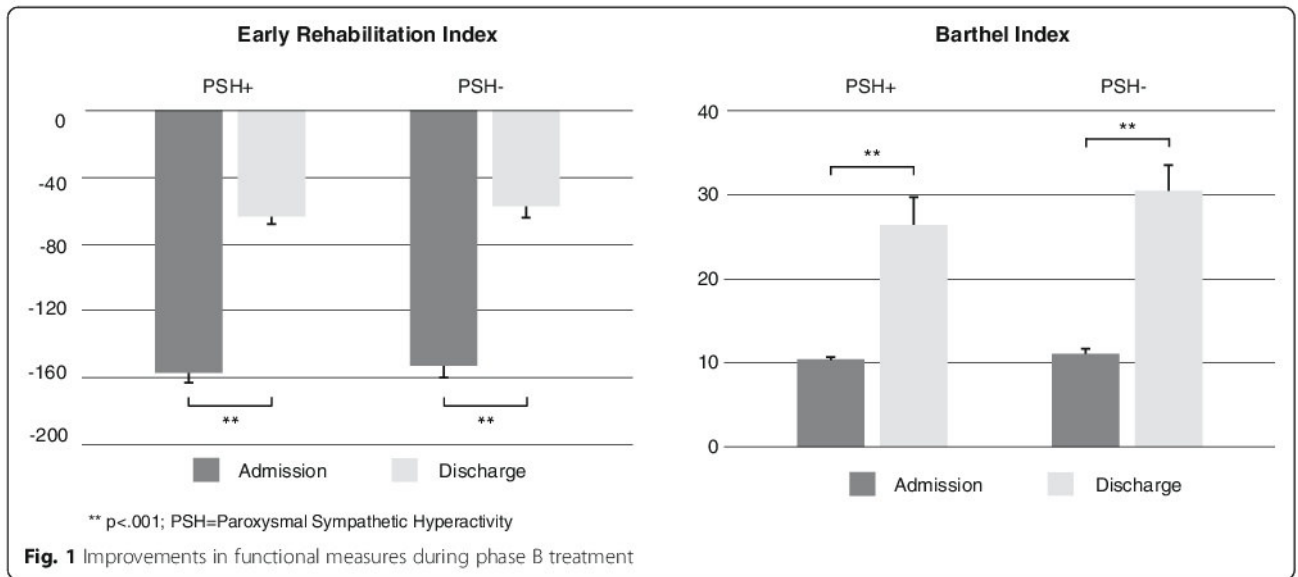
#### Discussion

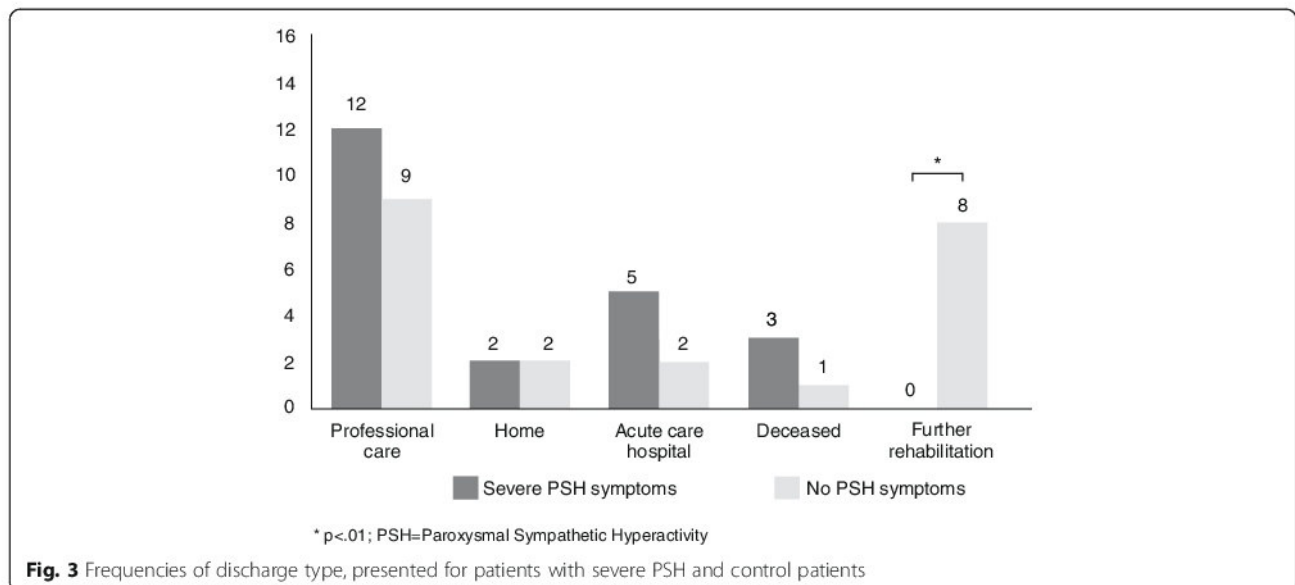
The aim of this study was to investigate the influence of PSH symptoms on different outcome measures and whether this association is influenced by the severity of PSH symptoms. For this purpose, patients with and without PSH symptoms were studied in a matched case-

**Table 6** Secondary outcome measures stratified by PSH group

|   | Total         | PSH+          | PSH-          | <i>p</i> value     |
|---|---------------|---------------|---------------|--------------------|
| Number of subjects                        | 144           | 72            | 72            |                    |
| Duration of tracheal cannula, d (Md; IQR) | 34 (20–52)    | 35 (25–49)    | 27 (14–55)    | .182 <sup>a</sup>  |
| Duration of ventilation, h (Md; IQR)      | 280 (137–521) | 296 (131–519) | 268 (139–667) | .947 <sup>a</sup>  |
| Successful weaning (n; %)                 | 90 (62.5%)    | 45 (62.5%)    | 45 (62.5%)    | 1.000 <sup>b</sup> |
| Secondary diagnoses, n (Md; IQR)          | 32 (27–36)    | 33 (27–35)    | 32 (25–37)    | .792 <sup>a</sup>  |
| Duration of interruptions, d (Md; IQR)    | 7 (5–14)      | 7 (5–13)      | 7 (4–15)      | .841 <sup>a</sup>  |
| Length of stay, d (Md; IQR)               | 75 (46–108)   | 77 (56–110)   | 73 (42–103)   | .303 <sup>a</sup>  |
| ΔERI, points (Md; IQR)                    | 100 (50–150)  | 100 (50–150)  | 75 (25–150)   | .988 <sup>a</sup>  |
| ΔBI, points (Md; IQR)                     | 5 (5–22.5)    | 5 (5–10)      | 5 (5–28)      | .113 <sup>a</sup>  |

<sup>a</sup>Mann-Whitney U test; <sup>b</sup> $\chi^2$  test. ERI=Early Rehabilitation Index; BI=Barthel Index





control design. The prevalence of PSH among all patients enrolled in the study was 25% ( $n = 97$ ). However, in 72 cases, only, a suitable control subject fulfilling all matching criteria could be identified. In this subgroup, a lower age and a lower PSH severity independently predicted the primary outcome measure (favorable vs. unfavorable outcome). A favorable outcome was defined as entering subsequent in-house rehabilitation, while an unfavorable outcome comprised long-term nursing care, transfer to acute-care hospitals or in-hospital deaths. With respect to secondary outcome variables, length of stay on intermediate care units only proved to be longer for patients with clinical signs of PSH. In contrast, length of stay on the intensive care unit and peripheral wards were not associated with the presence or severity of PSH. This result is in line with the study of Baguley and colleagues [2]. The study showed that patients with PSH symptoms had significantly longer rehabilitation, while length of stay on intensive care units was not different. Fernández-Ortega and colleagues [6] report longer stay on intensive care units of patients suffering from acute dysautonomic crises. Comparing these studies, however, should be interpreted carefully due to different study designs (e.g., acute vs. post-acute setting; traumatic only vs. traumatic and non-traumatic etiologies).

Severity-related analyses revealed that patients with severe PSH symptoms were more likely to have an unfavorable outcome than control patients. This finding was mainly caused by better improvements among controls (Barthel Index) allowing them to enter subsequent in-house rehabilitation. In contrast, none of severe PSH patients entered subsequent rehabilitation. Previous studies demonstrated that PSH is associated with a worse functional outcome compared to patients without PSH symptoms. For example, PSH patients showed worse scores on the Glasgow Coma Scale compared

to non-PSH patients at the end of treatment [2, 6, 19]. This finding is in line with the results of the present study, because a worse functional outcome was only observed in severe PSH- patients. Although the results suggest that patients with severe PSH symptoms did not benefit from in-patient rehabilitation as much as patients with mild and moderate PSH symptoms, several other variables (i.e., etiology, location of brain damage) and thus the level of consciousness and impairments (cognitive-, motoric-, speech-) have an impact on outcome. The current study used the Barthel Index and Early Rehabilitation Index upon admission as match criteria to homogenize the functional status of both groups at study entry. However, a recent study [20] investigating clinical factors influencing the weaning of phase B patients, showed that successfully and non-successfully weaned patients did not differ in Early Rehabilitation Index, but in other assessment scales (i.e. the Glasgow Coma Scale and Functional Ambulation Categories) upon admission. This suggests that functional status might be better evaluated by other assessment scores, which was also confirmed by the fact that ICF scores differed between both groups upon admission, although Barthel Index and Early Rehabilitation Index did not (both were used as match criteria).

To reliably detect, monitor and treat PSH symptoms it is recommended to implement diagnostic tools (e.g., PSH-AM) in early rehabilitation settings. Effective treatment, however, can be challenging. A clear association between specific symptoms and drug selection may help to avoid over-/underdosing and side effects, decline the clinical status and hamper improvements during early rehabilitation. A combination of drugs from different classes [9] with rehabilitation interventions is supposed to be most effective. Most PSH symptoms occur as an allodynic response to external stimuli, such as pain, urinary retention, or movements.

When such triggers may be identified, it is reasonable to either treat or to avoid them. Opioids, morphine, and other sedatives (e.g. midazolam) are used as first-line drugs to suppress the allodynic response in PSH patients [21]. Non-pharmacologically, the avoidance of external stimulation and maintaining comfortable room temperatures are of major importance.

Another important issue was to examine whether the presence of PSH has an impact on the weaning process (i.e. withdrawal from mechanical ventilation). The analysis revealed that the duration of mechanical ventilation was not related to PSH. The median weaning duration is consistent with the results of previous studies investigating the outcome of neurological early rehabilitation patients [22, 23]. A currently published guideline on weaning [24] has not reported any specific effect of PSH on the weaning process. In contrast, the present study showed an influence of PSH severity on weaning duration. However, several other factors such as the need of dialysis or colonization with multi-drug-resistant bacteria are associated with weaning failure during phase B treatment [20]. Additionally, the presence of PSH symptoms and PSH severity had no influence on length of stay at the ICU. This result supports the finding that weaning duration was comparable in both groups, since patients are usually transferred to an intermediate care unit as soon as they are successfully weaned from mechanical ventilation. In contrast to ICU, however, patients with PSH symptoms were treated longer on intermediate care units than control patients. This relationship particularly applied to patients with severe PSH symptoms. Most likely, these patients stayed longer on intermediate care units because they needed more time for the withdrawal of the tracheal cannula.

### Limitations

Comparisons of the present results to international studies are difficult [25]. One reason is that neurological early rehabilitation is a special treatment for patients with severe brain injuries in Germany. In addition, international studies frequently focus on one etiology, only (e.g., stroke, traumatic brain injury or intracerebral hemorrhage). However, the current study aimed to predict outcome of early rehabilitation patients consecutively admitted to intensive care or intermediate care units, irrespective of main diagnosis. Unfortunately, this approach resulted in a different distribution of main diagnoses for both study groups (PSH+/PSH-). Each main diagnosis has an impact on the rehabilitation process and may influence PSH symptoms in an individual manner, potentially biasing the results. Thus, the main diagnosis should be used as match criterion in future studies. Nevertheless, since we used a multivariate binary regression model controlling for potential effects of other variables (e.g., main diagnosis), age and PSH

severity may be considered as independent predictor of favorable outcome.

In addition, in 25 PSH cases, no suitable controls were available fulfilling all matching criteria. Thus, the true number of patients with clinical signs of PSH was limited due to the study design. Since the combination of low or high age and low functional status upon admission proved to be a difficult match criterion, especially patients with severe functional impairments had to be excluded from the study. This might be important for the present results, as this group tends to be most adversely affected by PSH symptoms.

### Conclusion

The study contributes knowledge showing that the prevalence of PSH in neurological early rehabilitation is similar to acute-care settings. In summary, this study revealed that the occurrence of PSH symptoms was not associated with more complications, higher comorbidity or mortality. PSH-related differences were observed for length of stay on intermediate care units, only. Patients with severe PSH symptoms, however, were more likely to suffer from worse outcome compared to control patients. These results are significant for the diagnosis, monitoring and treatment of PSH symptoms.

### Abbreviations

ICF: International Classification of Functioning, Disability, and Health; ICU: Intensive Care Unit; PSH: Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity; PSH-AM: PSH-Assessment Measure; TBI: Traumatic Brain Injury

### Acknowledgements

The authors thank Diana Gibanjek, Franka Meyer and Megan Süper for their support in preparing the data for analysis.

### Authors' contributions

AT conceived the study, collected the data, performed the data analysis, and drafted the manuscript. SBS and MB supervised the study and made substantial contributions to data analysis and manuscript writing. JDR critically revised the article and gave final approval for the paper to be published. All authors read and approved the final manuscript.

### Funding

No funding.

### Availability of data and materials

The datasets used during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### Ethics approval and consent to participate

The study was designed and performed according to the principles of Good Clinical Practice Guidelines laid down in the Declaration of Helsinki. Consent to participate was not explicitly obtained for the study, since data were acquired as part of routine care in neurological early rehabilitation and patients gave their consent to evaluate these data for research. The Committee for Clinical Ethics of the Hannover Medical School approved the study protocol (3559–2017).

### Consent for publication

Not applicable.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 11 December 2018 Accepted: 9 July 2019  
Published online: 17 July 2019

## References

1. Baguley IJ, Perkes IE, Fernandez-Ortega J-F, Rabinstein AA, Dolce G, Hendricks HT. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria. *J Neurotrauma*. 2014;31:1515–20. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3301>.
2. Baguley IJ, Nicholls JL, Felmingham KL, Crooks J, Gurka JA, Wade LD. Dysautonomia after traumatic brain injury: a forgotten syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:39–43.
3. Turner MS. Early use of intrathecal baclofen in brain injury in pediatric patients. *Acta Neurochir Suppl*. 2003;87:81–3.
4. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7:1091–8. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2).
5. Blackman JA, Patrick PD, Buck ML, Rust RS. Paroxysmal autonomic instability with dystonia after brain injury. *Arch Neurol*. 2004;61:321–8. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.3.321>.
6. Fernández-Ortega JF, Prieto-Palmino MA, Muñoz-López A, Lebron-Gallardo M, Cabrera-Ortiz H, Quesada-García G. Prognostic influence and computed tomography findings in dysautonomic crises after traumatic brain injury. *J Trauma*. 2006;61:1129–33. <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000197634.83217.80>.
7. Bullard DE. Diencephalic seizures: responsiveness to bromocriptine and morphine. *Ann Neurol*. 1987;21:609–11. <https://doi.org/10.1002/ana.410210617>.
8. Rabinstein AA. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in the neurological intensive care unit. *Neurol Res*. 2007;29:680–2. <https://doi.org/10.1179/016164107X240071>.
9. Choi HA, Jeon S-B, Samuel S, Allison T, Lee K. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acute brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13:370. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0370-3>.
10. Baguley IJ. The excitatory/inhibitory ratio model (EIR model): an integrative explanation of acute autonomic overactivity syndromes. *Med Hypotheses*. 2008;70:26–35. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.04.037>.
11. Baguley IJ, Nott MT, Slewa-Younan S, Heriseanu RE, Perkes IE. Diagnosing dysautonomia after acute traumatic brain injury: evidence for overresponsiveness to afferent stimuli. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90:580–6. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.10.020>.
12. Baguley IJ, Heriseanu RE, Nott MT, Chapman J, Sandanam J. Dysautonomia after severe traumatic brain injury: evidence of persisting overresponsiveness to afferent stimuli. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009;88:615–22. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181aeab96>.
13. Meyer KS. Understanding paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury. *Surg Neurol Int*. 2014;5:2. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.144632>.
14. Perkes IE, Menon DK, Nott MT, Baguley IJ. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: a review of diagnostic criteria. *Brain Inj*. 2011;25:925–32. <https://doi.org/10.3109/02699052.2011.589797>.
15. Schönle PW. Neurological rehabilitation in Germany: The phase model. In: Christensen A-L, Uzzell BP, editors. *International handbook of neuropsychological rehabilitation*. New York, London: Springer; 2000. p. 327.
16. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61–5.
17. Schönle PW. The early rehabilitation Barthel index—an early rehabilitation-oriented extension of the Barthel index. *Rehabilitation*. 1995;34:69–73.
18. Rollnik JD. The hessian Oldendorf ICF-assessment (HOIA). *Akt Neurol*. 2014; 41:328–34. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370228>.
19. Baguley IJ, Slewa-Younan S, Heriseanu RE, Nott MT, Mudaliar Y, Nayyar V. The incidence of dysautonomia and its relationship with autonomic arousal following traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2007;21:1175–81. <https://doi.org/10.1080/02699050701687375>.
20. Schmidt SB, Boltzmann M, Bertram M, Bucka C, Hartwich M, Jöbges M, et al. Factors influencing weaning from mechanical ventilation in neurological and neurosurgical early rehabilitation patients. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018;54:939–46. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.18.05100-6>.
21. Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. *Lancet Neurol*. 2017;16:721–9. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30259-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30259-4).
22. Rollnik JD, Berlinghof K, Lenz O, Bertomeu A. Mechanical ventilation in neurological early rehabilitation. *Akt Neurol*. 2010;37:316–8. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248595>.
23. Oehmichen F, Ketter G, Merti-Rotzer M, Platz T, Puschendorf W, Rollnik JD, et al. Weaning from prolonged mechanical ventilation in neurological weaning units: an evaluation of the German working group for early neurorehabilitation. *Nervenarzt*. 2012;83:1300–7. <https://doi.org/10.1007/s00115-012-3600-z>.
24. Rollnik JD, Adolphsen J, Bauer J, Bertram M, Brocke J, Dohmen C, et al. Prolonged weaning during early neurological and neurosurgical rehabilitation: S2k guideline published by the weaning Committee of the German Neurorehabilitation Society (DGNR). *Nervenarzt*. 2017;88:652–74. <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0332-0>.
25. Pohl M, Bertram M, Bucka C, et al. Course of rehabilitation in early neurological/neurosurgical rehabilitation. Results of a 2014 Multicenter evaluation in Germany. *Nervenarzt*. 2016;87(6):634–44. <https://doi.org/10.1007/s00115-016-0093-1>.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



## **Zusammenfassung**

Das Ziel dieser Studie war, den Einfluss einer paroxysmaler vegetativ-sympathischer Hyperaktivität (PSH) auf verschiedene Outcome-Parameter sowie den Einfluss des Schweregrads der PSH-Symptome zu untersuchen. Dazu wurden zunächst aus der Klinik-Datenbank neurologische Frührehabilitanden ausgewählt, die im Jahr 2016 in der BDH-Klinik Hessisch Oldendorf zur weiteren Rehabilitation und Therapie aus einem Akutkrankenhaus aufgenommen wurden. Anschließend wurden Patienten mit PSH-Symptomen identifiziert und geeignete Kontroll-Patienten gesucht (Matchkriterien: Alter, Geschlecht, Frühreha-Barthelindex bei Aufnahme, Beatmungsstatus bei Aufnahme). Zur Beurteilung des Outcomes wurden der Frühreha-Index, der Barthelindex, Frühreha-Barthelindex und das Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (International Classification of Function [ICF])-Assessment (jeweils bei Aufnahme und Entlassung) sowie Daten zur Entwöhnung vom Respirator (Weaning) und von der Trachealkanüle (Dekanülierung) erhoben. Darüber hinaus wurden die Auswirkungen einer PSH auf den Rehabilitationsverlauf analysiert, indem die Verweildauer, Komorbiditäten, Komplikationen, Mortalität und Entlassungsarten zwischen beiden Studiengruppen mit einander verglichen wurden.

Etwa 25% der neurologischen Frührehabilitanden, die auf der Intensiv- oder Überwachungsstation aufgenommen wurden, wiesen eine PSH während der ersten Phase der Frührehabilitation auf. Die PSH war dabei nicht mit einer erhöhten Komplikations-, Mortalitäts- oder Komorbiditätsrate verbunden. PSH-assoziierte Unterschiede zeigten sich nur innerhalb der Aufenthaltsdauer auf den Überwachungsstationen. Patienten mit schweren PSH-Symptomen hatten ein höheres Risiko für ein negatives Outcome. Zudem wurde das Weaning durch die Schwere der PSH-Symptomatik beeinflusst. In einem multivariaten Modell erwiesen sich ein niedriges Alter und ein geringer PSH-Schweregrad als unabhängige Prädiktoren für ein positives Outcome.

Die Studie zeigt, dass die Prävalenz einer PSH in der neurologischen Frührehabilitation vergleichbar mit akuten Behandlungsphasen ist. Patienten mit PSH stellen eine große Gruppe innerhalb der neurologischen Frührehabilitanden dar, die einen erheblichen medizinischen Betreuungsaufwand verursachen. Trotz der ausgeprägten pathologischen, multiorganischen Symptomatik und des nicht einfachen medizinischen Verlaufs besteht dennoch die Chance das Outcome, durch eine neurologische Frührehabilitation, zu verbessern.

## **1. Einleitung**

Die paroxysmale vegetativ-sympathische Hyperaktivität (PSH) stellt eine wichtige Komplikation in der neurologischen Frührehabilitation dar. Zu den wichtigsten Symptomen zählen Tachykardie ( $>120 \text{ min}^{-1}$ ), Hyperthermie ( $>38,5^\circ\text{C}$ ), Hypertonie ( $>160 \text{ syst. mmHg}$ ), Tachypnoe ( $>24 \text{ min}^{-1}$ ), Hyperhidrose, Beuge- oder Streck-Synergismen mit erhöhtem Muskeltonus, Myoklonien [1–9], Mydriasis [9], abdominelle Störungen (Verstopfung oder Diarrhö) [3], Hypersalivation, erhöhte Bronchialsekretion, Hyperaktivität und psychomotorische Unruhe [4, 10], Blutzucker- und Stoffwechselschwankungen [11] sowie Erröten und Gänsehaut [1].

Seit mehr als 25 Jahren werden für dieses Syndrom verschiedene Begriffe verwendet, wie z.B. autonomes Dysfunktionssyndrom (autonomic dysfunction syndrome) [12,13], autonomer oder sympathischer Sturm (autonomic or sympathetic storming) [13–15], Dysautonomie (dysautonomia) [8,15], Hirnstammattache (brainstem attack) [16], Hyperreflexie mit Muskelkontraktion (hyperpyrexia associated with muscle contraction) [17], Hypothalamus-Mittelhirn-Dysregulationssyndrom (hypothalamic-midbrain dysregulation syndrome)[18], akutes Mittelhirnsyndrom (acute midbrain syndrome) [19], diencephaler Anfall (diencephalic seizure) [20, 21], paroxysmale autonome Instabilität mit Dystonie (paroxysmal autonomic instability with dystonia) [22] oder sympathische Hyperaktivität (sympathetic hyperactivity) [10]. Nachfolgend wird der Begriff „paroxysmale vegetativ-sympathische Hyperaktivität“ (PSH) verwendet [1].

### **1.1. Epidemiologie**

Studien zufolge tritt die PSH überwiegend bei jüngeren, männlichen Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT) (79%), hypoxischer Enzephalopathie (9,7%), zerebralen Ischämien (5,4%), Hydrozephalus (2,6%), Tumoren (0,6%) und sonstigen Erkrankungen (2,4%) auf [10,22–24]. Baguley und Kollegen (2007) berichten, dass die PSH bei 92% der Patienten innerhalb der ersten Woche der Akutbehandlung auf der Intensivstation (ITS) auftritt, bei 24% der Patienten in der zweiten Woche, und dass bei 8% der Patienten die Symptome über diesen Zeitraum hinaus bestehen [1]. Rabinstein (2007) beschreibt Zeichen einer PSH bei 7,7% bis 33% der Patienten mit traumatischer Hirnverletzung [22].

### **1.2. Pathophysiologie**

Da die Pathophysiologie der PSH noch nicht vollständig geklärt ist, werden nur die schlüssigsten Theorien vorgestellt. Zurzeit wird als pathophysiologischer Mechanismus eine funktionale Trennung oder eine asymmetrische Aktivierung des autonomen Systems angenommen.

In einer frühen Theorie wurde eine epileptische Genese vermutet [2,14,25], aber weitere EEG-Untersuchungen und die Gabe antiepileptischer Medikamente ergaben negative Befunde [7,15,17,18,20, 26–28]. Von Baguley und Kollegen wurde zuletzt das Excitatory Inhibitory Ratio (EIR)-Modell vorgeschlagen [29]. Dieses Modell bietet eine Erklärung für hypertensive Reaktionen, die bei PSH-Patienten nach externer Reizung zu beobachten sind [30]. Das systemische Gleichgewicht kann von externen Reizen afferent durch das Rückenmark unterbrochen werden [29,31,32]. Die afferenten Reize haben, laut dem EIR-Modell, eine Allodynie-tendenz, die normalerweise durch Tonisierung des Inhibitorsystems in diencephalischen Strukturen kontrolliert wird. Die Unterbrechung dieses Inhibitorsystems oder der Inhibitorwirkung auf mesenzephalen Niveau kann die Kontrollstörung (Allodynie) provozieren. Wenn die Tonisierung im inhibitorischen System unterbrochen wird, kommt es zu einer Induktion der sympathischen Hyperaktivität auf afferente Reize [31].

### **1.3. Differenzialdiagnosen**

Tabelle 1 vergleicht die klinischen Symptome der PSH mit differentialdiagnostisch zu erwägenden Krankheitsbildern [10]. Die „maligne Hyperthermie“ ist eine Skelettmuskelerkrankung, die als eine Reaktion nach Anwendung eines inhalativen Anästhetikums (z.B. Halothan) oder einem depolarisierenden Muskelrelaxans (z.B. Succinylcholin) auftritt [32]. Durch die genetisch determinierte Fehlregulation im kontraktionsvermittelnden Calcium-System kommt es zu einer Stoffwechselentgleisung [33–35]. Die Symptomatik der malignen Hyperthermie ist sehr variabel. Frühe Zeichen sind eine Hyperkapnie mit Hypoxämie, Tachykardie, Hypotonie, Tachypnoe, Hyperthermie, generalisierte Muskelrigidität, kombinierte respiratorische und metabolische Azidose mit Laktatazidose, Rhabdomyolyse mit extremer Erhöhung von Kreatinkinase und Myoglobin im Blut [36,37]. Bei Verdacht auf maligne Hyperthermie muss die Gabe der Anästhetika bzw. Muskelrelaxantien sofort beendet werden und eine Dantrolen-Therapie parallel mit symptomatischer Therapie begonnen werden. Dantrolen ist der einzige verfügbare Wirkstoff, der eine kausale Therapie ermöglicht [38,39].

Das „maligne neuroleptische Syndrom“ ist ein seltenes, aber lebensbedrohliches Krankheitsbild, das vor allem durch Neuroleptikagabe ausgelöst wird [40]. Als Ursache wird generell ein Dopaminmangel durch eine postsynaptische D2-Blockade vermutet [41]. Die Symptomatik besteht aus Hyperthermie, Muskelrigor, Tachykardie, Hypertonie, Blutdruckschwankungen, Vigilanzveränderung sowie Erhöhung von Kreatinkinase [42]. Bei frühzeitigem Beginn der

Therapie, die vor allem aus der Beendigung der Gabe von Neuroleptika und einer symptomatischen Behandlung besteht, ist die Mortalität gering [40, 42, 43].

Andere lebensbedrohliche Zustände sind die Sepsis und das Systemische Inflammatorische Response-Syndrom (SIRS) [23]. Bei SIRS handelt es sich um ein Krankheitsbild, das einer Sepsis ähnelt, ohne dass eine Infektion nachweisbar ist. Ursächlich können Verletzungen, Verbrennungen, schwere Blutungen, Ischämien, Anaphylaxie oder eine hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis sein [44]. Die klinische Trias des SIRS sind erhöhte Temperatur, sowie erhöhte Herz- und Atemfrequenz. Allerdings tritt im Gegensatz zur PSH eher eine Hypotonie auf. Darüber hinaus haben die pathophysiologischen Veränderungen bei Sepsis und SIRS im Vergleich zu PSH einen anderen Verlauf [1,4,5,23].

**Tabelle 1:** Vergleich von klinischen Zeichen bei verschiedenen Erkrankungen [5].

|  | <b>PSH</b> | <b>MH</b> | <b>MNS</b> | <b>SIRS</b> | <b>MI</b> |
|--|------------|-----------|------------|-------------|-----------|
| Vigilanzniveau   | ↓          | ↓         | ↓          | ±↓          | ±↓        |
| Temperatur   | ↑          | ↑         | ↑          | ↑           | NA        |
| Herzfrequenz   | ↑          | ↑         | ↑          | ↑           | ↑         |
| Blutdruck  | ↑          | ±↓        | ↑↓         | ±↓          | NA        |
| Atemfrequenz   | ↑          | ↑         | ↑          | ↑           | ↑         |
| Pupillengröße  | ↑          | NA        | NA         | NA          | ↑         |
| Diaphoresis  | +          | NA        | +          | ±           | +         |
| Agitation  | +          | NA        | NA         | NA          | +         |
| Beuge- oder Strecksynergismen mit erhöhtem Muskeltonus | ↑          | + > -     | +          | NA          | NA        |

PSH: Paroxysmale vegetativ-sympathische Hyperaktivität, MH: Maligne Hyperthermie; MNS: Malignes neuroleptisches Syndrom; SIRS: Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom; MI: Medikamentöse Intoxikation; NA: nicht anwendbar;

#### 1.4. Therapie

Aufgrund der unklaren Ätiologie der PSH erfolgt die Therapie vor allem symptomatisch. Aufgrund des nicht immer klaren klinischen Bildes müssen im Rahmen der symptomatischen Therapie potenzielle Differenzialdiagnosen bedacht werden (z.B. Sepsis, medikamentöse Intoxikationen, maligne Hyperthermie, malignes neuroleptisches Syndrom) [1,5,23].

Die symptomatische Heterogenität der PSH erfordert einen umfassenden Behandlungsansatz. Durch Wahl der richtigen Medikamente und der korrekten Dosis können Kumulations- bzw. Nebenwirkungen vermieden werden, die wiederum das klinische Bild verschlechtern und Behandlungsfortschritte verzögern können [1,2,10]. Häufig müssen mehrere Medikamente miteinander kombiniert werden, um bessere Effekte in der neurologischen Frührehabilitation zu erreichen. Die entscheidende pharmakologische Wirkung haben Opiodrezeptor-Agonisten, Alpha2-Rezeptor-Agonisten, GABA-Rezeptor-Agonisten, nicht-selektive  $\beta$ -Blocker und Dopamin-Rezeptor-Agonisten [2,5]. Das oft verwendete „first-line“ Medikament Clonidin ist ein Alpha2-Rezeptor-Agonist mit zentraler sympathischer Dämpfungswirkung auf den Hypothalamus und die ventrolaterale Medulla oblongata [22,45]. Clonidin hat eine positive Wirkung auf das Hauptsymptom der PSH, nämlich die hypertensive Entgleisung. Das Medikament reduziert die Katecholaminkonzentration im Blutplasma bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma und kontrolliert gleichzeitig andere Zeichen der PSH [46]. Dexmedetomidin als weiterer Alpha2-Rezeptor-Agonist zeigt zudem zusätzliche Effekte wie Blutdruck- und Herzfrequenzsenkung und einen ausgedehnteren sedierenden Effekt.  $\beta$ -Blocker hemmen die Effekte von Katecholaminen und sind bei Tachykardie und Hypertonie indiziert [47]. Zusätzlich zu kardiovaskulären Effekten kann Propranolol als  $\beta$ -Blocker noch bei Hyperthermie und übermäßigem Schwitzen verwendet werden [17,48]. Eine Opioid-Gabe kann durch analgetische und cholinerge Effekte hilfreich bei Hypertonie, Tachykardie und Agitation sein [15,20]. Eine intravenöse Gabe von Morphin oder Fentanyl sollten bei Therapiebeginn der oralen Gabe vorgezogen werden [49].

Benzodiazepine haben als GABA-Rezeptor-Agonisten eine gute Wirkung auf Agitiertheit, Hypertonie sowie Tachykardie und werden oft bei der PSH verwendet. Kurzwirkende Benzodiazepine werden in der initialen Therapiephase eingesetzt, während langfristig wirkende Benzodiazepine bei therapieresistenter PSH empfohlen werden [1,5,50]. GABA-Rezeptor-Agonisten, wie Baclofen und Gabapentin, können bei Beuge- oder Streck-Synergismen mit erhöhtem Muskeltonus verwendet werden [26,51]. Bromocriptin ist ein synthetischer Dopamin-Agonist. Seine Wirkung kann nur in Kombination mit Morphin erreicht werden [2,20,49]. Die anderen Symptome (abdominale Störungen, Hypersalivation, übermäßiges Schwitzen, Blutzucker- und Elektrolytschwankungen) werden mit anderen symptomatisch wirkenden Medikamenten therapiert.

Die Mehrzahl der PSH-Symptome tritt bei externen Reizen wie Schmerz, Harnretention, Physiotherapie, Baden und Absaugen aus der Trachealkanüle oder dem Tubus auf [1,10,22]. Sol-

che Trigger müssen identifiziert und vermieden werden. In der nicht-pharmakologischen Behandlung sind die Vermeidung externer Reize und die Aufrechterhaltung der normalen Augentemperatur von zentraler Bedeutung [49].

## **2. Methoden**

In der vorliegenden Studie wird der Einfluss der PSH auf das Outcome von neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitanden untersucht.

### **2.1. Studienteilnehmer**

Die Studie wurde an der BDH-Klinik Hessisch Oldendorf gGmbH, einer neurologischen Fachklinik mit einer großen Intensivstation (24 Betten), drei Überwachungsstationen (38 Betten) und fünf Normalstationen (104 Betten), durchgeführt. Die Klinik bietet alle Phasen der Rehabilitationsbehandlung unter einem Dach, von der Akutbehandlung (Phase A) über die neurologische Frührehabilitation (Phase B), die nachfolgende Rehabilitation (Phase C und D) bis zur beruflichen Rehabilitation (Phase E). Die Studie wurde nach den Grundsätzen der Leitlinien für gute klinische Praxis der Deklaration von Helsinki konzipiert und durchgeführt. Es liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover zur Durchführung der Studie vor (3559-2017).

Die neurologische Frührehabilitation ist eine spezielle Therapie für Patienten mit schweren Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems. Im Phasenmodell der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) [52] entspricht die neurologische Frührehabilitation der Phase B, in der noch eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich ist. Die Phase B beginnt unmittelbar nach Abschluss der Akutbehandlung (Phase A). Wenn der Patient wesentliche funktionelle Fortschritte im Rahmen der Rehabilitation erzielt, wird er in anschließende Rehabilitationsphasen verlegt. Wenn keine funktionalen Zugewinne über einen Zeitraum von mehreren Wochen (maximal zwei Monate) erreicht werden, wird die stationäre neurologische Rehabilitation beendet und der Patient in eine Pflegeeinrichtung oder nach Hause entlassen.

### **2.2. Studiendesign und -durchführung**

Die Patienten, die innerhalb eines Jahres auf die Intensiv- oder eine der Überwachungsstationen aufgenommen wurden (n=387), wurden hinsichtlich des Auftretens einer PSH gescreent. Jeder Patient wurde nach der in Tabelle 2 dargestellten PSH-Symptomskala, die von Baguley

und Kollegen vorschlagen wurde und aus zwei Subskalen besteht, auf die klinischen Symptome einer PSH hin eingeschätzt [2]. In der „klinischen Symptomskala“ (Clinical Feature Scale [CFS]) werden Parameter wie Herzfrequenz, Atemfrequenz, systolischer Blutdruck, Temperatur, Schwitzen und Flexions- oder Extensionssynergismen mit erhöhtem Muskeltonus getestet und mit Punkten zwischen 0 und 3 bewertet (Tabelle 2). Anschließend wurden die Patienten anhand der Summe der CFS-Skala einer der folgenden Untergruppen zugewiesen: 0=keine; 1-6=leichte; 7-12=mäßige;  $\geq 13$ =schwere PSH-Symptome. Die „Diagnostikskala zur Wahrscheinlichkeit von PSH“ (Diagnosis Likelihood Tool [DLT]) erfasst die klinischen Zeichen einer PSH und besteht aus 11 klinischen Parametern. Bei Vorhandensein eines Items wird jeweils ein Punkt vergeben. Anhand der Summe der beiden Skalen (CFS+DLT) wird die Wahrscheinlichkeit der PSH bestimmt ( $< 8$ =unwahrscheinlich; 8-16=möglich;  $\geq 17$  wahrscheinlich).

Für jeden eingeschlossenen Patienten mit einer PSH (PSH+) (n=97) wurde ein Kontrollpatient ohne PSH (PSH-) gematcht. Folgende Kriterien wurden bei der Zuordnung berücksichtigt: Alter ( $\pm 15$  Jahre), Geschlecht, Frühreha-Index ( $\pm 50$  Punkte), Barthelindex ( $\pm 10$  Punkte) und Beatmung bei Aufnahme (ja/nein). Insgesamt konnten 72 Kontroll-Paare (Matched Pairs) gebildet werden. Es wurden 144 Patienten in die Studie eingeschlossen. Für 25 Patienten mit PSH konnten keine passenden Kontrollpatienten gefunden werden, weil nicht alle Matchkriterien erfüllt waren. Die Kombination aus einem niedrigem ( $< 30$  Jahre) oder hohem ( $> 75$  Jahre) Alter mit niedrigem funktionellem Status bei der Aufnahme erwies sich als besonders schwierig in der Paarbildung.

**Tabelle 2:** Symptomskala zur PSH [2].

| <b>Klinische Symptomskala (CFS)</b>                                       |                  |         |              |        |       |
|---|------------------|---------|--------------|--------|-------|
|   | 0                | 1       | 2            | 3      | Punkt |
| Herzfrequenz  | <100             | 100-119 | 120-139      | ≥140   |       |
| Atemfrequenz  | <18              | 18-23   | 24-29        | ≥30    |       |
| Systolischer Blutdruck  | <140             | 140-159 | 160-179      | ≥180   |       |
| Temperatur  | <37              | 37-37.9 | 38-38.9      | ≥39.0  |       |
| Schwitzen   | kein             | leicht  | mittel       | schwer |       |
| Flexions- oder Extensionssynergismen mit erhöhtem Muskeltonus             | kein             | leicht  | mittel       | schwer |       |
| CFS (Summe):  |                  |         |              |        |       |
| Klinischer Symptomsschwergrad   | kein             |         | 0            |        |       |
|   | leicht           |         | 1-6          |        |       |
|   | mittel           |         | 7-12         |        |       |
|   | schwer           |         | ≥13          |        |       |
| <b>Diagnostikskala zur Wahrscheinlichkeit von PSH (DLT)</b>               |                  |         |              |        |       |
| Symptome treten gleichzeitig auf  |                  |         |              |        |       |
| Episoden sind paroxysmal  |                  |         |              |        |       |
| Sympathetische Überreaktion auf normalen nicht schmerzhaften Reiz         |                  |         |              |        |       |
| Symptome bestehen ≥3 aufeinanderfolgende Tage                             |                  |         |              |        |       |
| Symptome bestehen ≥2 Wochen nach Hirnverletzung                           |                  |         |              |        |       |
| Symptome bestehen trotz Behandlung von alternativen Differentialdiagnosen |                  |         |              |        |       |
| Medikamentöse Therapie, um Symptome zu reduzieren                         |                  |         |              |        |       |
| ≥2 Episoden pro Tag   |                  |         |              |        |       |
| Abwesenheit von parasymphathischen Symptomen während der Episoden         |                  |         |              |        |       |
| Abwesenheit von anderen mutmaßlichen Ursachen von Symptomen               |                  |         |              |        |       |
| Vorliegende Hirnschädigung  |                  |         |              |        |       |
| (1 Punkt für jedes klinisches Zeichen)                                    |                  |         | DLT (Summe): |        |       |
| Gesamtpunkte (CFS+DLT):   |                  |         |              |        |       |
| Diagnostische Wahrscheinlichkeit von PSH                                  | unwahrscheinlich |         | <8           |        |       |
|   | möglich          |         | 8-16         |        |       |
|   | wahrscheinlich   |         | <17          |        |       |

### 2.3. Datenerhebung

Patientendaten wie demografische Daten (Alter, Geschlecht), Hauptdiagnose, Behandlungsdauer und der Zustand bei Entlassung wurden für jeden Patienten dokumentiert. Um den Grad der Unabhängigkeit bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) zu beurteilen, wurde der Frühreha-Barthelindex (FRBI) verwendet, der sich aus dem Barthelindex (BI) [53] und dem Frühreha-Index (FRI) [54] zusammensetzt. Der BI ist eine der am häufigsten verwendeten Skalen in der neurologischen Rehabilitation. Die funktionelle Selbstständigkeit des Patienten wird mittels zehn ordinal skalierten Items bewertet (Tabelle 4). Der Wertebereich liegt zwischen 0 und 100, wobei 0 „vollständig abhängig (von pflegerischer Hilfe)“ und 100 „vollständig unabhängig“ bedeutet [53]. Als Erweiterung des BI erfasst der FRI wichtige Aspekte, die in der neurologischen Frührehabilitation relevant sind: Intensivmedizinisch überwachungspflichtiger Zustand, absaugpflichtiges Tracheostoma, maschinelle Beatmung, Orientierungsstörung, Verhaltensstörung mit Selbst-/Fremdgefährdung, schwere Kommunikationsstörung und Schluckstörung (Tabelle 3) [54]. Wenn ein Kriterium erfüllt ist, werden -25 Punkte (schwere Kommunikationsstörung) oder -50 Punkte (alle anderen Kriterien) zugewiesen (Bereich: -325 bis 0 Punkte). Die Summe von BI und FRI ergibt den FRBI mit einer Spannweite von -325 bis 100 Punkten.

**Tabelle 3:** Kriterien des Barthelindex [53].

| <b>Kriterien</b>  | <b>Punkte</b> |
|---|---------------|
| Essen   | 0-10          |
| Baden   | 0-5           |
| Körperpflege (Rasieren, Kämmen, Zähneputzen)                        | 0-5           |
| An- und Auskleiden (einschließlich Schuhe binden, Knöpfe schließen) | 0-10          |
| Stuhlkontrolle  | 0-10          |
| Urinkontrolle   | 0-10          |
| Toilettenbenutzung  | 0-10          |
| Bett- bzw. Stuhltransfer  | 0-15          |
| Mobilität   | 0-15          |
| Treppensteigen  | 0-10          |

**Tabelle 4:** Kriterien des Frühreha-Index [54].

| <b>Kriterien</b>   | <b>Punkte</b> |
|--|---------------|
| Intensivmedizinisch überwachungspflichtiger Zustand                                | -50           |
| Absaugpflichtiges Tracheostoma   | -50           |
| Intermittierende Beatmung  | -50           |
| Beaufsichtigungspflichtige Orientierungsstörung (Verwirrtheit)                     | -50           |
| Beaufsichtigungspflichtige Verhaltensstörung (mit Eigen- und/oder Fremdgefährdung) | -50           |
| Schwere Verständigungsstörung  | -25           |
| Beaufsichtigungspflichtige Schluckstörung  | -50           |

Darüber hinaus wurde die Schwere der Aktivitäts- bzw. Teilhabestörung bei Aufnahme und am Ende der Rehabilitationsphase B mit einem Core-Set von 20 Items aus der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (International Classification of Function [ICF]) (Tabelle 5) beurteilt. Das Core-Set wurde von Rollnik [55] für eine ICF-kompatible Dokumentation des funktionellen Status entwickelt und validiert, um therapeutische Ziele in der neurologischen Rehabilitation zu definieren. Es handelt sich um eine Skala mit zwanzig Items, wobei jedes Item mit einem Wert von 0 ("keine Beeinträchtigung") bis 4 ("vollständige Beeinträchtigung") eingeschätzt werden kann. Die ICF ist in zwei Teile gegliedert, wobei sich Teil 1 auf die körperliche Funktionsfähigkeit und Beeinträchtigung bezieht, und Teil 2 auf Faktoren der Aktivitäten und Teilhabe eingeht. ICF-Daten wurden nur analysiert, wenn die Daten von beiden Patienten eines Fall-Kontroll-Paares (PSH+/PSH-) verfügbar waren (Aufnahme: n=138; Entlassung: n=50). Der Hauptgrund der fehlenden ICF-Enddaten besteht darin, dass die ICF-Skala nur im Fall der geplanten Entlassung ausgefüllt wird. Daher lagen keine ICF-Enddaten bei Patienten vor, die in Akutkrankenhäuser verlegt wurden oder verstorben sind. Beim Übergang in andere Rehabilitationsphasen wird das ICF-Assessment ebenfalls nicht ausgefüllt.

Weiterhin wurden Komplikationen im Rehabilitationsverlauf (die Notwendigkeit einer Rückverlegung auf eine Intensiv- oder Überwachungsstation, Transfer in ein Akutkrankenhaus) sowie die Komorbidität auf der Basis des im DRG-System verwendeten Klinischen Komplexitätsgrades (Patient Clinical Complexity Level [PCCL, 56]) (Tabelle 6), die Mortalität und die Entlassungsart analysiert.

**Tabelle 5:** ICF-Core Set [55].

| Item | Körperliche Funktionsfähigkeit | Item | Aktivität und Teilhabe                   |
|------|--------------------------------|------|--|
| b110 | Bewusstsein                    | d310 | Kommunizieren als Empfänger              |
| b114 | Orientierung                   | d330 | Kommunizieren als Sender                 |
| b126 | Temperament, Persönlichkeit    | d440 | Feinmotorischer Handgebrauch             |
| b130 | Antrieb                        | d445 | Hand- und Armgebrauch                    |
| b140 | Aufmerksamkeit                 | d450 | Gehen                                    |
| b144 | Gedächtnis                     | d465 | Fortbewegung mit Hilfen                  |
| b152 | Affekt (Depression)            | d550 | Essen                                    |
| b156 | Wahrnehmung                    | d560 | Trinken                                  |
| b164 | Höhere kognitive Funktionen    | d599 | Selbstversorgung, nicht näher bezeichnet |
| b440 | Atmung                         | d850 | Bezahlte Tätigkeit                       |

**Tabelle 6:** Der patientenbezogene Gesamtschweregrad (PCCL) [56].

| Wert | Beschreibung  |
|------|---|
| 0    | Keine Komplikation oder Komorbidität oder enge Verbindung mit der Hauptdiagnose |
| 1    | Leichte Komplikation oder Komorbidität  |
| 2    | Mäßig schwere Komplikation oder Komorbidität                                    |
| 3    | Schwere Komplikation oder Komorbidität  |
| 4    | Äußerst schwere Komplikation oder Komorbidität                                  |

Um den Behandlungsverlauf genauer zu untersuchen, wurden die Notwendigkeit der maschinellen Beatmung bei Aufnahme und Entlassung, die Beatmungsdauer, die Dauer der Versorgung mit Trachealkanüle, die Gesamtbehandlungsdauer sowie die Behandlungsdauer auf der Intensiv-, Überwachungs- und Normalstation analysiert.

Nach der Auswertung der Gesamtgruppe wurden die Subgruppen mit leichten, mäßigen und schweren Symptomen der PSH getrennt untersucht.

## 2.4. Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mit dem Softwarepaket SPSS 24.0 durchgeführt. Da der Großteil der Daten nicht normal verteilt war, wurden nicht-parametrische Auswertungsverfahren verwendet. Die Gruppenunterschiede wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test für metrische Daten und mit  $\chi^2$ -Tests für kategoriale Daten ausgewertet. Die Unterschiede zwischen den Outcome-Maßen bei Aufnahme und am Ende der Rehabilitationsphase B wurden mit dem

nicht-parametrischen Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben untersucht. Der Spearman-Korrelationskoeffizient wurde verwendet, um lineare Beziehungen zu untersuchen. Bei einem Fehler erster Art von  $p < 0,05$  wurden die Unterschiede als signifikant gewertet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Deskriptive Ergebnisse

Von den 387 Patienten, die im Jahr 2016 auf der Intensiv- (ITS) oder Überwachungsstation (Intermediate Care [IMC]) aufgenommen wurden, wiesen 97 Patienten (25%) eine PSH auf. Die Charakteristika der Gesamtgruppe und der beiden Studiengruppen (PSH+/PSH-) sind in Tabelle 7 dargestellt.

Jede Studiengruppe umfasste 53 Männer (73,6%) und 19 Frauen (26,4%) mit einem mittleren Alter von 57 Jahren (Interquartilabstand [IQR]=48-66) in der Gruppe PSH+ und 58 Jahren (IQR=50-67) in der Gruppe PSH-. Die mittlere Dauer zwischen dem Ereignis und der Aufnahme in der neurologischen Rehabilitationseinrichtung betrug 21 Tage (IQR=15-29). 120 Patienten (83,3%) wurden auf der ITS und 24 Patienten (16,7%) auf einer IMC aufgenommen. Es wurden keine Gruppenunterschiede hinsichtlich des Alters, Geschlechts, Beatmungs- und funktionellem Status (FRI und BI) bei der Aufnahme festgestellt, siehe Tabellen 7 und 9.

**Tabelle 7:** Patientencharakteristika der Gesamtgruppe und der beiden Studiengruppen.

|                                    | <b>Gesamt</b> | <b>PSH+</b> | <b>PSH-</b> | <b>p-Wert</b>      |
|------------------------------------|---------------|-------------|-------------|--------------------|
| Anzahl                             | 144           | 72          | 72          |                    |
| Alter, Jahr (Md; IQR)              | 58 (49-66)    | 57 (48-66)  | 60 (50-67)  | ,421 <sup>a</sup>  |
| Geschlecht (n; %):                 |               |             |             |                    |
| Männlich                           | 106 (73,6%)   | 53 (73,6%)  | 53 (73,6%)  | 1,000 <sup>b</sup> |
| Weiblich                           | 38 (26,4%)    | 19 (26,4%)  | 19 (26,4%)  | 1,000 <sup>b</sup> |
| Zeit nach Ereignis, Tage (Md; IQR) | 21 (15-29)    | 19 (14-29)  | 23 (16-30)  | ,119 <sup>a</sup>  |
| Aufnahmestation (n; %):            |               |             |             |                    |
| ITS                                | 120 (83,3%)   | 60 (83,3%)  | 60 (83,3%)  | 1,000 <sup>b</sup> |
| IMC                                | 24 (16,7%)    | 12 (16,7%)  | 12 (16,7%)  | 1,000 <sup>b</sup> |
| Trachealkanüle (n; %)              | 136 (94,4%)   | 68 (94,4%)  | 68 (94,4%)  | 1,000 <sup>b</sup> |
| Beatmung (n; %)                    | 116 (80,6 %)  | 58 (80,6%)  | 58 (80,6%)  | 1,000 <sup>b</sup> |

<sup>a</sup>Mann-Whitney-U-Test; <sup>b</sup> $\chi^2$ -Test; ITS-Intensivstation; IMC=Intermediate Care; Md=Median; IQR= Interquartilabstand.

### 3.2. PSH-Symptomatik

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der klinischen Symptomskala (CFS) für die beiden Studiengruppen (PSH+/PSH-) dargestellt. In der Gruppe PSH+ betrug der Median der Herzfrequenz  $122 \text{ min}^{-1}$  (IQR=102-139), die Atemfrequenz  $37 \text{ min}^{-1}$ , der systolische Blutdruck 178 mmHg (IQR=159-197) und die Temperatur  $38,1^\circ \text{C}$  (IQR=37,4-38,7). Das am häufigsten beobachtete klinische Symptom war dabei die Tachykardie (n=59; 82%), gefolgt von Blutdruckschwankungen (n=58; 81%), Tachypnoe (n=54, 75%), Hyperthermie (n=43; 60%), übermäßigem Schwitzen (n=39, 54%), psychomotorischer Unruhe (n=38; 53%), Flexions- oder Extensions- synergismen mit erhöhtem Muskeltonus (n=19, 26%) und Myoklonien (n=17; 24%). Patienten mit PSH- unterschieden sich signifikant in allen Kategorien von Patienten mit PSH+ ( $p < ,001$ ).

**Tabelle 8:** Übersicht über klinische PSH-Symptome in den beiden Studiengruppen.

|   |           | PSH+             | PSH-             | p-Wert             |
|---|-----------|------------------|------------------|--------------------|
| Herzfrequenz (Md, IQR)  |           | 122 (102-139)    | 103 (89-111)     | <,001 <sup>a</sup> |
| Atemfrequenz (Md, IQR)  |           | 37 (30-45)       | 21 (16-25)       | <,001 <sup>a</sup> |
| Systolischer Blutdruck (Md, IQR)                                    |           | 178 (159-197)    | 144 (125-165)    | <,001 <sup>a</sup> |
| Temperatur (Md, IQR)  |           | 38,1 (37,4-38,7) | 37,5 (37,1-38,0) | ,002 <sup>a</sup>  |
| Schwitzen (n,%)   | 1: leicht | 8 (11,1%)        | 13 (18,1%)       | <,001 <sup>b</sup> |
|   | 2: mäßig  | 14 (19,4%)       | 4 (5,6%)         |                    |
|   | 3: schwer | 26 (36,1%)       | ---              |                    |
| Flexions- oder Extensionssynergismen mit erhöhtem Muskeltonus (n,%) | 1: leicht | 7 (9,7%)         | 7 (9,7%)         | ,002 <sup>b</sup>  |
|   | 2: mäßig  | 7 (9,7%)         | 3 (4,2%)         |                    |
|   | 3: schwer | 12 (16,7%)       | ---              |                    |
| Klinische Symptomskala (CFS) (Md, IQR)                              |           | 10 (7-13)        | 5 (3-6)          | <,001 <sup>a</sup> |

Md=Median; IQR=Interquartilabstand; <sup>a</sup>Mann-Whitney-U-Test; <sup>b</sup> $\chi^2$ -Test;

Folgende Symptome, die seltener in der Literatur genannt werden, wurden ebenfalls nachgewiesen: abdominelle Störungen (n=51; 71%), Elektrolytstörungen (n=49; 68%), Hypersalivation (n=35; 49%) und Blutzuckerschwankungen (n=24; 33%). Der Median der CFS-Skala betrug 10 (IQR=7-13) in der Gruppe PSH+. Laut Klassifikation von Baguley und Kollegen [2] zeigten 16 Patienten (22,2%) leichte, 34 Patienten (47,2%) mäßige und 22 Patienten (30,6%) schwere klinische Symptome einer PSH.

Tabelle 9 gibt die Ergebnisse des Assessments zur diagnostischen Wahrscheinlichkeit von PSH (DLT) wieder. Die Patienten mit PSH wiesen durchschnittlich acht Symptome (IQR= 6-

9) auf. Die durchschnittliche Summe von CFS und DLT betrug 18 (IQR= 13-22). Darüber hinaus hatten 29 PSH-Patienten (40,3%) eine „mögliche“ und 43 PSH-Patienten (59,7%) eine „wahrscheinliche“ PSH.

**Tabelle 9:** Diagnostische Wahrscheinlichkeit von PSH.

| Symptom   | n (%)      |
|---|------------|
| Symptome treten gleichzeitig auf  | 66 (91,7%) |
| Episoden sind paroxysmal  | 42 (58,3%) |
| Sympathische Überreaktion auf normalen nicht-schmerzhaften Reiz           | 48 (66,7%) |
| Symptome bestehen $\geq 3$ aufeinanderfolgende Tage                       | 25 (34,7%) |
| Symptome bestehen $\geq 2$ Wochen nach Hirnverletzung                     | 66 (91,7%) |
| Symptome bestehen trotz Behandlung von alternativen Differentialdiagnosen | 49 (68,1%) |
| Medikamentöse Therapie, um Symptome zu reduzieren                         | 70 (97,2%) |
| $\geq 2$ Episode pro Tag  | 27 (37,5%) |
| Abwesenheit von parasympathischen Symptomen während der Episoden          | 29 (40,3%) |
| Abwesenheit von anderen mutmaßlichen Ursachen                             | 50 (69,4%) |
| Vorliegende Hirnschädigung  | 66 (91,7%) |

### 3.3. Hauptdiagnose

Die häufigsten Hauptdiagnosen der Stichprobe waren intrazerebrale Blutungen (ICB) (n=40; 27,8%), Schädel-Hirn-Traumata (SHT) (n=31; 21,5%), Schlaganfälle (n=25; 17,4%) und hypoxische Enzephalopathien (n=18; 12,5%). Diagnosen, wie Polyneuropathien, Tumore, entzündliche Erkrankungen und Epilepsien wurden aufgrund der geringen Fallzahlen in der Gruppe „Sonstige“ (n=30; 20,8%) zusammengefasst (Tabelle 10). Die Verteilung der Hauptdiagnosen unterschied sich in den beiden Untersuchungsgruppen ( $\chi^2=16,306$ ;  $p=,003$ ): In der Gruppe mit PSH wiesen tendenziell mehr Patienten die Hauptdiagnose eines SHT als in der Kontrollgruppe ( $\chi^2=3,330$ ;  $p=,068$ ). Demgegenüber wiesen Kontrollpatienten häufiger die Hauptdiagnosen „Schlaganfall“ ( $\chi^2=8,180$ ;  $p=,004$ ) und „Sonstige“ ( $\chi^2=4,211$ ;  $p=,040$ ) auf.

**Tabelle 10:** Verteilung der Hauptdiagnosen in der Gesamtgruppe und den beiden Studiengruppen.

|                               | <b>Gesamt</b> | <b>PSH+</b> | <b>PSH-</b> | <b>p-Wert</b>     |
|-------------------------------|---------------|-------------|-------------|-------------------|
| <b>Anzahl</b>                 | <b>144</b>    | <b>72</b>   | <b>72</b>   |                   |
| Hauptdiagnose (n; %):         |               |             |             |                   |
| Intrazerebrale Blutung        | 40 (27,8%)    | 24 (33,3%)  | 16 (22,2%)  | ,137 <sup>a</sup> |
| Schädel-Hirn-Trauma           | 31 (21,5%)    | 20 (27,8%)  | 11 (15,3%)  | ,068 <sup>a</sup> |
| Schlaganfall                  | 25 (17,4%)    | 6 (8,3%)    | 19 (26,4%)  | ,004 <sup>a</sup> |
| Hypoxische<br>Enzephalopathie | 18 (12,5%)    | 12 (16,7%)  | 6 (8,3%)    | ,131 <sup>a</sup> |
| Sonstiges                     | 30 (20,8%)    | 10 (13,9%)  | 20 (27,8%)  | ,040 <sup>a</sup> |

<sup>a</sup> $\chi^2$ -Test.

### 3.4. Unabhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL)

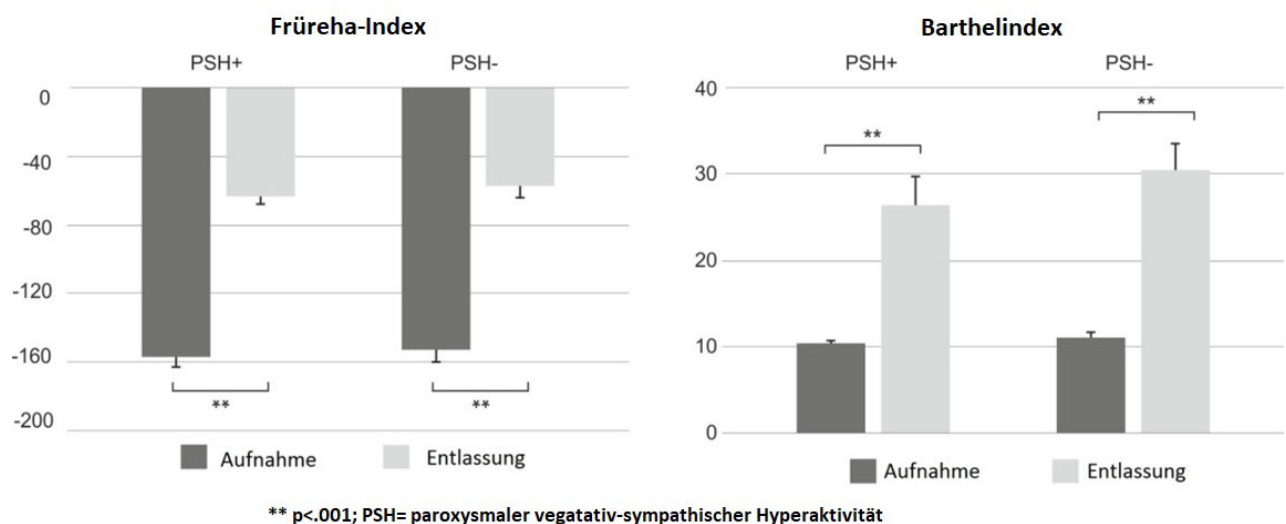
Wie der Tabelle 11 zu entnehmen ist, zeigen die Werte des FRI und BI bei Aufnahme keinen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne PSH-Symptomatik. Es konnten ebenfalls keine Unterschiede in den Differenzen der Scores (Entlassungswert minus Aufnahmewert) sowie am Ende von Phase B zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (siehe Tabelle 11). Die Subgruppenanalyse nach Schweregrad zeigte hingegen Unterschiede zwischen Patienten mit einer schweren PSH-Symptomatik und ihren Kontrollpatienten: Patienten mit schweren PSH-Symptomen zeigten eine geringere Verbesserung im funktionellen Status (Barthelindex: 5 vs. 22 Punkte;  $\chi^2=-2,548$ ,  $p=,016$ ) als die Kontrollpatienten.

Beide Gruppen (PSH+/PSH-) zeigten eine Verbesserung des funktionellen Status im Verlauf der Phase-B-Behandlung (Abbildung 1). Ein jüngeres Alter war mit einem höheren FRI bei Aufnahme ( $r=-0,235$ ;  $p=,005$ ) assoziiert. In der Subgruppenanalyse zeigte sich dieser Zusammenhang besonders bei den Patienten mit mittelgradigen PSH-Symptomen ( $r=-0,450$ ;  $p<,001$ ). Ein Zusammenhang des Alters mit den Werten des FRI, BI und FRBI am Ende der Phase B konnte nicht beobachtet werden.

**Tabelle 11:** Aufnahme, Ende der Phase B und Differenzen der FRI- und BI-Scores der beiden Studiengruppen.

|                                   | PSH +               | PSH-              | p-Wert            |
|-----------------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| FRI bei Aufnahme (Md; IQR)        | -150 (-175; -150)   | -150 (-175; -150) | ,650 <sup>a</sup> |
| BI bei Aufnahme (Md; IQR)         | 10 (10-10)          | 10 (10-10)        | ,631 <sup>a</sup> |
| FRI am Ende von Phase B (Md, IQR) | -50,00 (-100; 0,00) | -50(-100; 0,00)   | ,379 <sup>a</sup> |
| BI am Ende von Phase B (Md, IQR)  | 15 (15; 20)         | 15 (15; 35)       | ,058 <sup>a</sup> |
| ΔFRI (Differenz) (Md, IQR)        | 100 (50; 150)       | 75 (25; 150)      | ,988 <sup>a</sup> |
| ΔBI (Differenz) (Md, IQR)         | 5 (5; 10)           | 5 (5; 28)         | ,113 <sup>a</sup> |

<sup>a</sup>Mann-Whitney-U-Test; FRI=Frühreha-Index; BI=Barthelindex; Md = Median; IQR= Interquartilabstand;



**Abbildung 1:** Funktioneller Status der beiden Studiengruppen.

### 3.5. ICF- Fähigkeiten und Beeinträchtigungen

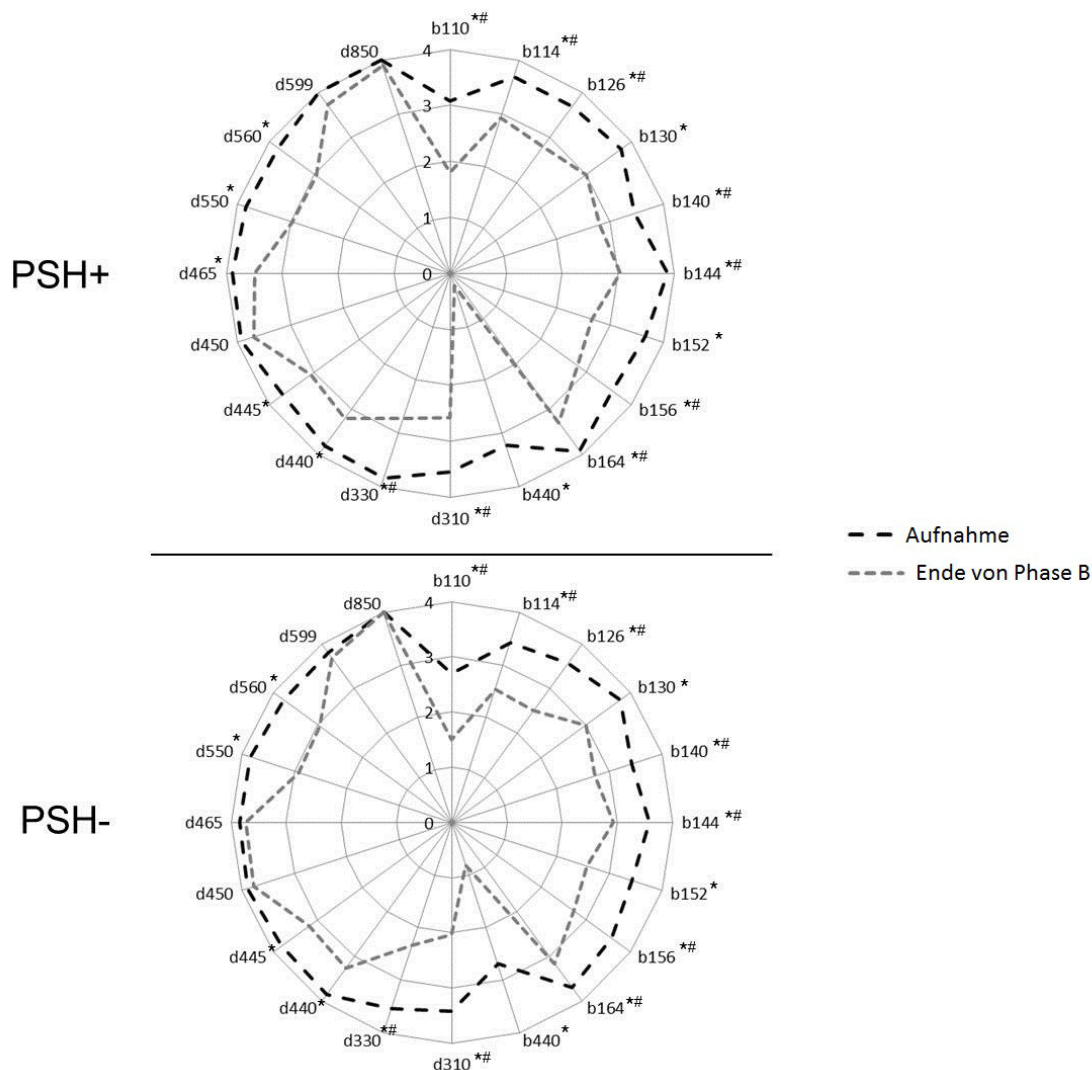
Da zwischen beiden Gruppen am Ende der Rehabilitation keine Unterschiede in den Aktivitäten des täglichen Lebens auftraten, wurden zusätzlich die ICF-Daten für eine genauere Analyse des Rehabilitationsverlaufs untersucht (obwohl die ICF-Daten nicht als Kriterium für die Kontrollpaarbildung dienten). Beide Studiengruppen zeigten signifikante Verbesserungen in den zahlreichen ICF-Items (Abbildung 2). Allerdings wies die PSH+ Gruppe in etwa der Hälfte aller Items zu Studienbeginn schlechtere Werte auf: b110 „Bewusstsein“ ( $\chi^2=-3,154$ ;  $p<,01$ ), b114 „Orientierung“ ( $\chi^2=-3,283$ ;  $p<,01$ ), b126 „Temperament und Persönlichkeit“ ( $\chi^2=-2,946$ ;  $p<,01$ ), b140 „Aufmerksamkeit“ ( $\chi^2=-2,415$ ;  $p=,016$ ), b144 „Gedächtnis“ ( $\chi^2=-$

3,010;  $p < ,01$ ), b156 „Wahrnehmung“ ( $\chi^2 = -5,556$ ;  $p = ,011$ ), b164 „Höhere kognitive Funktionen“ ( $\chi^2 = -2,631$ ;  $p < ,01$ ), d310 „Kommunizieren als Empfänger“ ( $\chi^2 = -2,230$ ;  $p = ,026$ ) und d330 „Kommunizieren als Sender“ ( $\chi^2 = 2,387$ ;  $p = ,011$ ). Am Ende der Phase B konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mehr nachgewiesen werden.

In der ICF-Analyse, der nach Schweregrad getrennten Subgruppen, wurden in den Gruppen mit leichten und mäßigen PSH-Symptomen keine signifikanten Gruppenunterschiede detektiert. Patienten mit einer schweren Symptomatik erhielten hingegen bei etwa einem Viertel der Items eine signifikant schlechtere Bewertung. Bei der Aufnahme waren bei Patienten mit schweren PSH-Symptomen die ICF-Items b110 „Bewusstsein“ ( $\chi^2 = -2,228$ ;  $p = ,026$ ), b114 „Orientierung“ ( $\chi^2 = -2,806$ ;  $p = ,005$ ), b126 „Temperament und Persönlichkeit“ ( $\chi^2 = -2,485$ ;  $p = ,013$ ), b140 „Aufmerksamkeit“ ( $\chi^2 = -2,009$ ;  $p = ,045$ ), b156 „Wahrnehmung“ ( $\chi^2 = -2,085$ ;  $p = ,037$ ), und d445 „Hand- und Armgebrauch“ ( $\chi^2 = -2,507$ ;  $p = ,012$ ) signifikant schlechter bewertet als bei den Kontrollpatienten. Zum Zeitpunkt der Entlassung zeigte diese Gruppe ebenfalls schlechtere Werte in den ICF-Items b114 „Orientierung“ ( $\chi^2 = -2,196$ ;  $p = ,028$ ), b126 „Temperament und Persönlichkeit“ ( $\chi^2 = -2,096$ ;  $p = ,036$ ), und b152 „Affekt“ ( $\chi^2 = -2,118$ ;  $p = ,034$ ) als die Kontrollpatienten.

### **3.6. Weaning und Versorgung mit Trachealkanüle**

68 Patienten pro Gruppe waren mit einer Trachealkanüle versorgt (Md=34 Tage, IQR=20-52), siehe Tabelle 10. Die Entwöhnung von der Trachealkanüle war für PSH+ in 31 Fällen (43,1%) und für PSH- in 33 Fällen (45,8%) erfolgreich ( $Z = 0,118$ ;  $p = ,731$ ). Die maschinelle Beatmung hatte eine Dauer von Md=280 Stunden (IQR=137-521). Das Weaning (Entwöhnung von der Beatmung) war in 90 Fällen (80,6%) erfolgreich (45 pro Gruppe jeweils).



\*Wilcoxon Test,  $p < ,05$ ; #Mann-Whitney U Test,  $p < ,05$

**Abbildung 2:** ICF-Bewertung in beiden Studiengruppen bei Aufnahme (n=138) und am Ende von Phase B (n=50).

**Tabelle 12:** Weaning und Versorgung mit Trachealkanüle der Gesamtgruppe und der beiden Studiengruppen.

|   | Gesamt        | PSH+          | PSH-          | p-Wert             |
|---|---------------|---------------|---------------|--------------------|
| Versorgung mit Trachealkanüle, Tage (Md; IQR) | 34 (20-52)    | 35 (25-49)    | 27 (14-55)    | ,182 <sup>a</sup>  |
| Beatmungsdauer, Stunden (Md; IQR)             | 280 (137-521) | 296 (131-519) | 268 (139-667) | ,947 <sup>a</sup>  |
| Erfolgreiches Weaning (n; %)                  | 90 (62,5%)    | 45 (62,5%)    | 45 (62,5%)    | 1,000 <sup>b</sup> |

<sup>a</sup>Mann-Whitney-U-Test; <sup>b</sup> $\chi^2$ -Test; FRI=Frühreha-Index; BI=Barthelindex;

Md=Median; IQR=Interquartilabstand;

Das Weaning wurde durch die Schwere der PSH-Symptomatik beeinflusst ( $\chi^2=6,685$ ;  $p=,035$ ). Patienten mit leichten PSH-Symptomen (Md=136 h; IQR=109-285) wiesen eine kürzere Beatmungsdauer auf als Patienten mit mäßigen (Md=308 h; IQR=138-567;  $\chi^2=2,060$ ,  $p=,038$ ) und schweren PSH-Symptomen (Md=369 h; IQR=231- 602;  $\chi^2=2,630$ ;  $p=,007$ ), siehe Tabelle 13.

Patienten mit schweren PSH-Symptomen waren darüber hinaus länger mit einer Trachealkanüle versorgt als Patienten mit mäßigen PSH-Symptomen (59 vs. 34 Tage;  $\chi^2=2,101$ ,  $p=,036$ ). Zudem waren sie länger maschinell beatmet als Patienten mit leichten oder mäßigen PSH-Symptomen ( $\chi^2=6,685$ ;  $p=,035$ ). Patienten, die länger maschinell beatmet werden mussten, wurden zudem länger auf der ITS behandelt ( $r=0,851$ ;  $p<,001$ ). Dieser Zusammenhang wurde allerdings durch das Alter der Patienten beeinflusst: Ein jüngeres Alter war mit einer kürzeren Beatmungsdauer assoziiert ( $r=0,246$ ;  $p=,003$ ), was wiederum zu einem kürzeren ITS-Aufenthalt führte ( $r=0,200$ ;  $p=,016$ ).

**Tabelle 13:** Dauer von Trachealkanüle und Beatmung bei Patienten mit leichten, mittleren und starken PSH-Symptomen.

|                                   | Leicht        | Mittel             | Stark              |
|-----------------------------------|---------------|--------------------|--------------------|
| Versorgung mit TK, Tage (Md, IQR) | 33,50 (19-44) | 34 (25,5-43,5)     | 62,5 (40-82,25)    |
| Beatmungsdauer, Stunden (Md, IQR) | 136 (109-285) | 308 (137,5-601,75) | 369,5 (231-601,75) |

TK=Trachealkanüle; Md =Median; IQR=Interquartilabstand;

### 3.7. Verweildauer auf Intensiv-, Überwachungs- und Normalstation

Die Studienpatienten wurden mit einem Median von 75 Tagen stationär in der neurologischen Frührehabilitation behandelt (IQR=46-108). Eine differenzierte Betrachtung der jeweiligen Verweildauer auf der ITS-, IMC- und Normalstation zeigte jedoch, dass Patienten mit PSH-Symptomatik tendenziell länger auf den IMC-Stationen verweilen als Patienten ohne PSH-Symptomatik (40 versus 29 Tage;  $\chi^2=1,885$ ;  $p=,059$ ).

In einer getrennten Analyse für die einzelnen Stationen wurde eine Assoziation zwischen PSH-Symptomen und einem längeren Aufenthalt auf der IMC nachgewiesen ( $\chi^2=2,083$ ;  $p=,037$ ), siehe Tabelle 14. Patienten mit schweren PSH-Symptomen hatten zusätzlich einen

längeren Aufenthalt auf der IMC (54 vs. 26 Tage;  $Z=-2,009$ ;  $p=,045$ ) als die Kontrollpatienten (Tabelle 14).

**Tabelle 14:** Subgruppenanalysen für den Stationsaufenthalt.

|                                    | <b>Leicht</b> | <b>Mittel</b> | <b>Stark</b> |
|------------------------------------|---------------|---------------|--------------|
| Dauer ITS, Tag (Md, IQR)           | 14 (2-16)     | 21 (9-35)     | 22 (13-47)   |
| Dauer IMC, Tag (Md, IQR)           | 28 (15-48)    | 28 (0-47)     | 46 (0-87)    |
| Dauer Normalstation, Tag (Md, IQR) | 24 (0-42)     | 6 (0-37)      | 0 (0-27)     |

ITS=Intensivstation; IMC=Intermediate Care; Md=Median; IQR=Interquartilabstand;

### 3.8. Komplikationen, Komorbidität und Mortalität

Während der neurologischen Frührehabilitation wurde keine Assoziation zwischen der PSH-Symptomatik und vermehrten Komplikationen, erhöhter Komorbidität oder Mortalität festgestellt. Der Großteil der Patienten ( $n=89$ ; 61,8%) wurde kontinuierlich behandelt, während bei  $n=55$  Patienten (38,2%) die Behandlung aufgrund eines erneuten Aufenthalts in der Akutklinik unterbrochen werden musste (eine Unterbrechung:  $n=41$ ; zwei Unterbrechungen:  $n=12$ ; drei Unterbrechungen:  $n=1$ ), siehe Tabelle 15. Die durchschnittliche Dauer aller Unterbrechungen betrug sieben Tage (IQR=5-14). Die Hauptursachen für die Verlegungen waren Implantationen von Shunts oder Medikamentenpumpen, Knochendeckelreimplantationen, Wundrevisionen und andere Komplikationen. Während des Rehabilitationsverlaufs kam es bei drei Patienten mit PSH-Symptomen und sechs Kontrollpatienten zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, sodass eine Rückverlegung von der Normalstation auf die ITS- oder IMC-Station erforderlich wurde ( $\chi^2=1,067$ ;  $p=0,302$ ). Die Mortalität war in beiden Studiengruppen vergleichbar (PSH+:  $n=4$ ; 5,5%; PSH-:  $n=3$ ; 4,2%). In den Subgruppen ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Der Median des PCCL-Wertes der Gesamtgruppe betrug 4 Punkte (IQR 3-4), der PSH+ Gruppe 4 Punkte (IQR 3-4) und der Kontrollgruppe 4 Punkte (IQR 4-4), sodass kein signifikanter Unterschied in der Komorbidität der beiden Studiengruppen beobachtet werden konnte ( $\chi^2=3,975$ ;  $p=,116$ ).

**Tabelle 15:** Subgruppenanalysen von Komplikationen.

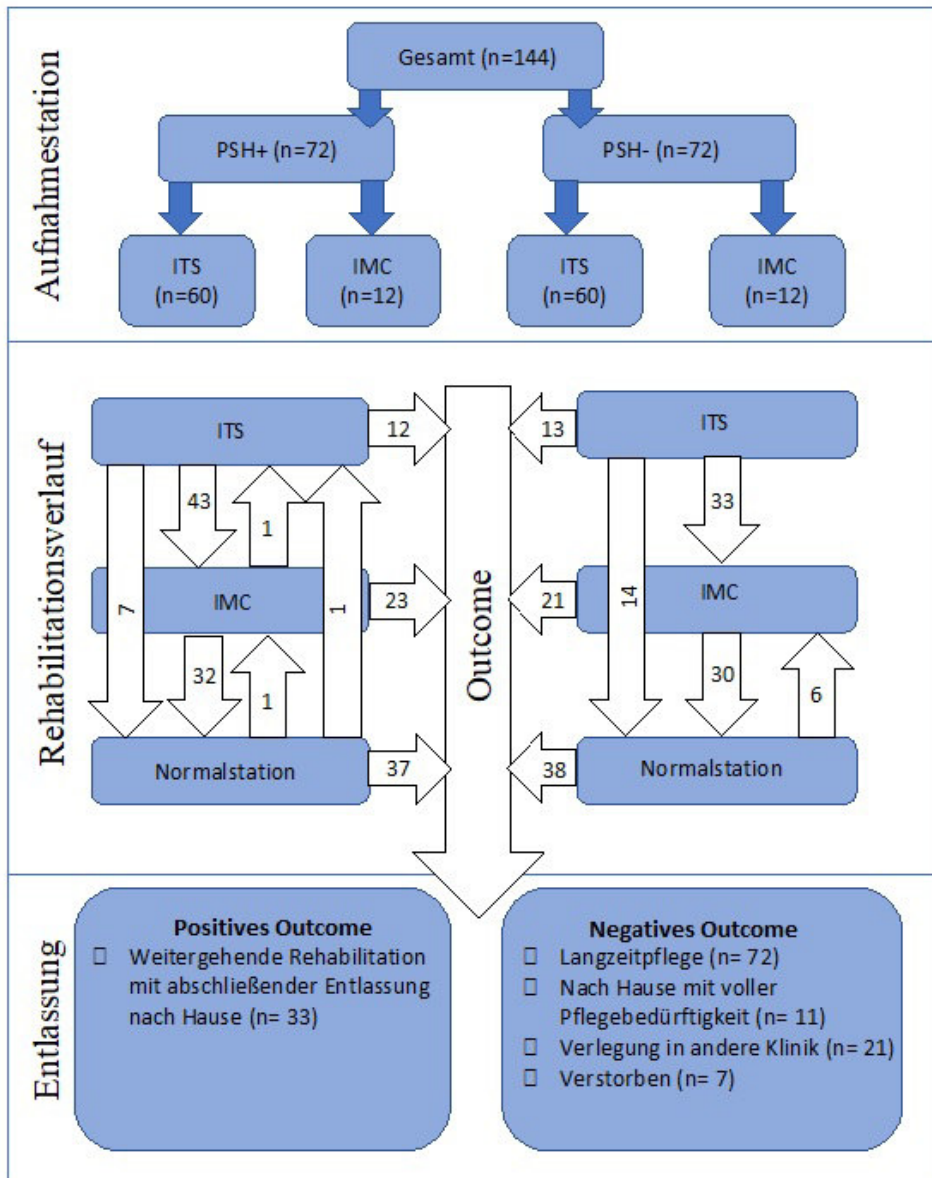
|   | <b>Gesamt</b> | <b>PSH+</b> | <b>PSH-</b> | <b>p-Wert</b>     |
|---|---------------|-------------|-------------|-------------------|
| Sekundäre Diagnosen, n (Md; IQR)          | 32 (27-36)    | 33 (27-35)  | 32 (25-37)  | ,792 <sup>a</sup> |
| Dauer von Unterbrechungen, Tage (Md; IQR) | 7 (5-14)      | 7 (5-13)    | 7 (4-15)    | ,841 <sup>a</sup> |

<sup>a</sup>Mann-Whitney-U-Test; <sup>b</sup> $\chi^2$ -Test; Md = Median; IQR= Interquartilabstand;

### 3.9. Outcome-Analyse

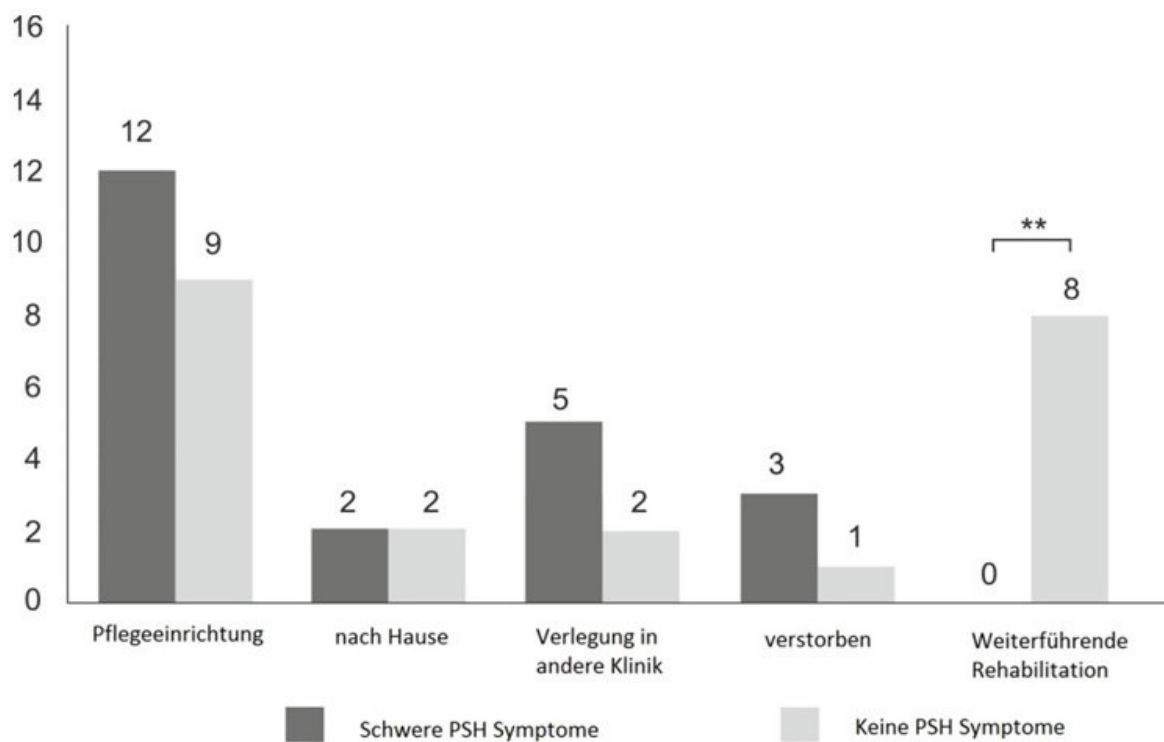
Als Outcome-Parameter wurde die Entlassungsart nach Rehabilitationsabschluss (Phase B), dichotomisiert in ein positives und ein negatives Outcome, definiert. Patienten, die am Ende der Phase-B-Behandlung eine funktionelle Verbesserung aufwiesen (n= 33; 22,9%), wurden der positiven Outcome-Gruppe zugeordnet, siehe Abbildung 3. Verstorbene Patienten (n=7; 4,9%) oder Patienten, die in eine Akutklinik (n=21; 14,6%) sowie eine Pflegeeinrichtung (n=72; 50,0%) verlegt wurden, wurden der negativen Outcome-Gruppe zugeordnet. Patienten mit einer Entlassung nach Hause mit voller Pflegebedürftigkeit wurden ebenso der negativen Outcome-Gruppe zugeordnet (n= 11; 7,6%). Insgesamt haben n=33 Patienten (22,9%) ein positives und n=111 Patienten (77,1%) ein negatives Outcome am Ende der Phase-B-Behandlung gezeigt. In beiden Gruppen wurde kein Einfluss der PSH-Symptomatik auf die Entlassungsart nachgewiesen. In einem binär- logistischen Regressionsmodell mit allen bei Aufnahme verfügbaren Variablen (siehe Tabelle 7), erwiesen sich ein niedriges Alter (OR=0,94; CI=0,91-0,97) und ein niedriger PSH-Schweregrad (OR=0,79; KI=0,69-0,90) als unabhängige Prädiktoren für ein positives Outcome. Diese Prädiktoren konnten 24,5% der Varianz des Outcome-Parameters erklären (Nagelkerkes  $R^2=0,245$ ;  $p<0,001$ ).

Patienten mit schweren PSH-Symptomen (n=22) wiesen im Vergleich zu der Kontrollgruppe ein höheres Risiko für ein schlechtes Outcome auf ( $\chi^2=9,778$ ;  $p=,002$ ). Dies war darauf zurückzuführen, dass ausschließlich Kontrollpatienten (n=8) eine anschließende Rehabilitationsphase erreichten, siehe Abbildung 4. Zudem gab es einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der PSH-Symptome und dem Alter der Patienten ( $Z=10,789$ ;  $p=,005$ ): Patienten mit schweren PSH-Symptomen waren jünger (48 Jahre) als Patienten mit mäßigen (60 Jahre;  $Z=-3,097$ ;  $p=,002$ ) und leichten PSH-Symptomen (56 Jahre;  $Z=-2,485$ ;  $p=,012$ ). Die anderen Parameter (Geschlecht, Hauptdiagnose, Beatmung, Zeit seit Ereignis, funktioneller Status) waren nicht mit dem Schweregrad der PSH-Symptome assoziiert.



ITS=Intensivstation; IMC=Intermediate Care

**Abbildung 3:** Rehabilitationsverlauf und Entlassungsart für Patienten mit und ohne PSH.



\*\* p<.001; PSH= paroxysmaler vegetativ-sympathischer Hyperaktivität

Abbildung 4: Häufigkeiten der Entlassungsart, dargestellt für Patienten mit schweren PSH-Symptomen und den dazugehörigen Kontrollpatienten

#### 4. Diskussion

Das Ziel dieser Studie bestand darin, den Einfluss der PSH auf verschiedene Outcome-Parameter sowie den Einfluss des Schweregrads der PSH-Symptome zu untersuchen. Dazu wurden in dieser monozentrischen, retrospektiven Fall-Kontroll-Studie Patienten mit und ohne PSH-Symptomatik verglichen. Etwa 25% der neurologischen Frührehabilitanden (n=97), die auf Intensiv- oder Überwachungsstationen aufgenommen wurden, wiesen eine PSH während der neurologischen Frührehabilitation (Phase B) auf. Allerdings konnten nur für 72 Fälle geeignete Kontrollpatienten identifiziert werden, die alle Match-Kriterien erfüllten. Ein junges Alter und ein niedriger PSH-Schweregrad erwiesen sich als günstige Prognosefaktoren für das Outcome. Ein positives Outcome wurde als Übergang in eine weitere Rehabilitationsphase definiert, während eine langfristige Pflegebedürftigkeit, Verlegung in ein Akutkrankenhaus oder der Tod des Patienten als negatives Outcome-bewertet wurde.

Die Patienten mit und ohne PSH unterschieden sich in der Verteilung der Hauptdiagnosen. Während in der PSH+ Gruppe jeweils ein Drittel der Patienten eine intrazerebrale Blutung

oder ein Schädel-Hirn-Trauma aufwiesen, litt die Mehrheit der Patienten ohne PSH-Symptomatik an den Folgen einer Hirnischämie oder an „sonstigen“ Diagnosen. Verschiedene Studien stehen im Einklang mit diesen Ergebnissen [23,24]; dennoch ist das Vorhandensein von PSH-Symptomen bei anderen Erkrankungen (z.B. Polyneuropathien, entzündliche Erkrankungen und Epilepsien) nicht ausgeschlossen.

Die Anzahl der Patienten, die während der neurologischen Rehabilitation wegen einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf die ITS- oder IMC-Station zurückverlegt werden mussten, war in der Kontrollgruppe leicht erhöht. Trotz der Verschlechterung des Allgemeinzustandes und der Wiederaufnahme auf der ITS oder IMC konnte jedoch keine längere allgemeine Verweildauer nachgewiesen werden. Die Anzahl von Rehabilitationsunterbrechungen war in beiden Gruppen ebenfalls identisch. Bezüglich der sekundären Outcome-Parameter wurde ein längerer Aufenthalt auf den IMC-Stationen für Patienten mit PSH-Symptomatik nachgewiesen. Im Gegensatz dazu war die Aufenthaltsdauer der Patienten auf der ITS- oder Normalstation nicht mit der Anwesenheit oder dem Schweregrad von PSH-Symptomen assoziiert. Dieser Befund steht soweit in Einklang mit einer Studie von Baguley und Kollegen [2], die zwar signifikant längere Rehabilitationszeiten bei PSH-Patienten aufzeigte; sich der Aufenthalt auf der ITS jedoch wie in der aktuellen Studie nicht unterschied. Fernández-Ortega und Kollegen [9] berichten hingegen einen längeren Aufenthalt auf der ITS von Patienten mit akuten dysautonomischen Krisen (acute dysautonomic crises). Der Vergleich dieser Studien mit der aktuellen Untersuchung muss aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns unter Vorbehalt betrachtet werden (z.B. akutes versus postakutes Setting; nur traumatische versus traumatische und nicht-traumatische Ätiologien).

In der Subgruppenanalyse der PSH-Schwergrade wurde nachgewiesen, dass die Patienten mit schweren PSH-Symptomen ein höheres Risiko für ein negatives Outcome hatten als Kontrollpatienten. Dieses Ergebnis ist in erster Linie darauf zurückzuführen, dass die Kontrollpatienten mehr funktionelle Verbesserungen aufwiesen (Barthelindex), die dazu führten, dass sie in nachfolgende Rehabilitationsphasen wechseln konnten. Im Gegensatz zu den Kontrollpatienten erreichte kein Patient mit schweren PSH-Symptomen eine weiterführende Rehabilitationsphase. Für eine umfangreichere Analyse des Rehabilitationsverlaufs wurden zusätzlich ICF-Daten herangezogen, die jedoch nicht als Kriterien für die Bildung der Matched-Pairs genutzt wurden. Hier wurden signifikant schlechtere ICF-Werte bei Patienten mit PSH bei Aufnahme festgestellt. Dies betraf insbesondere die Bereiche Bewusstsein, Orientierung, Temperament und Persönlichkeit, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Wahrnehmung, höhere kog-

nitive Funktionen, Kommunizieren als Empfänger und Kommunizieren als Sender. Auch bei den ICF-Daten wurden getrennte Analysen nach dem Schweregrad durchgeführt. Erneut gab es keine Unterschiede zwischen Kontrollpatienten und Patienten mit leichten und mittelgradigen PSH-Symptomen in den ICF-Werten bei der Entlassung. Patienten mit schweren PSH-Symptomen hingegen waren bei Entlassung noch deutlich schwerer betroffen als die Vergleichsgruppe. Frühere Studien bestätigen, dass eine PSH-Symptomatik mit einem schlechteren funktionellen Outcome verbunden ist. Zum Beispiel zeigten PSH-Patienten im Vergleich mit Patienten ohne PSH-Symptome am Ende der Behandlung schlechtere Werte in der Glasgow Coma Scale [2,9,57]. Dieses Ergebnis stimmt mit den Daten der aktuellen Studie überein, da ein schlechtes funktionelles Outcome nur bei Patienten mit schweren PSH-Symptomen beobachtet wurde. Obwohl die Ergebnisse nahelegen, dass Patienten mit schweren PSH-Symptomen nicht im gleichen Umfang von der stationären Behandlung profitiert haben, wie Patienten mit leichten und mittleren PSH-Symptomen, sollten auch andere Faktoren berücksichtigt werden. Beispielsweise haben die Ätiologie, der Ort der Hirnschädigung, der Bewusstseinsgrad und verschiedene Beeinträchtigungen (z.B. kognitive, motorische und sprachliche Defizite) einen entscheidenden Einfluss auf das Outcome. In der aktuellen Studie wurden der Barthelindex und der Frühreha-Index bei der Aufnahme als Kriterien verwendet, um den funktionellen Status der beiden Gruppen bei Studieneintritt zu homogenisieren. Eine aktuelle Studie [58], die den Einfluss klinischer Faktoren auf die Beatmungsentwöhnung von Phase-B-Patienten untersuchte, zeigte allerdings, dass sich erfolgreich und nicht-erfolgreich entwöhnte Patienten nicht im Frühreha-Index, stattdessen aber in anderen Skalen unterscheiden (z.B. Glasgow Coma Scale, Functional Ambulation Categories). Dies legt nahe, dass der funktionelle Status durch andere Assessment-Skalen besser abgebildet werden kann. Diese Annahme wird auch dadurch bestätigt, dass sich die ICF-Werte zwischen beiden Studiengruppen bei Aufnahme unterschieden, obwohl Barthelindex und Frühreha-Index als Matchkriterien verwendet wurden.

Eine weitere wichtige Fragestellung der Studie war, ob die Anwesenheit von PSH-Symptomen einen Einfluss auf die Entwöhnung von der Beatmung hat. Die mittlere Entwöhnungsdauer von der Beatmung entsprach den Ergebnissen früherer Studien, die zur Untersuchung des Outcomes von neurologischen Frührehabilitanden im Jahr 2009 in der BDH-Klinik Hessisch Oldendorf durchgeführt wurden [59,60]. In einer aktuell veröffentlichten Leitlinie zum Weaning [61] wurde ebenfalls von keiner spezifischen Wirkung der PSH auf den Weaningprozess berichtet. Im Gegensatz zu den o.g. Studien hatte in der aktuellen Untersuchung der PSH-Schweregrad einen Einfluss auf die Beatmungsdauer. Es gibt jedoch mehrere

andere Faktoren, wie die Notwendigkeit einer Dialyse oder die Besiedlung mit multiresistenten Erregern, die eine erfolgreiche Beatmungsentwöhnung gefährden [58]. Im ICF-Item „Atmung“ hatten die Patienten aus beiden Gruppen sowohl bei der Aufnahme als auch bei der Entlassung keinen unterschiedlichen Status. Darüber hinaus hatte die Anwesenheit von PSH-Symptomen und der PSH-Schwergrad keinen Einfluss auf die Aufenthaltsdauer auf der ITS. Dieser Befund stützt die Annahme, dass die Beatmungsentwöhnung in beiden Gruppen vergleichbar war, da Patienten in der Regel nur dann von der ITS verlegt werden, wenn sie von der Beatmung entwöhnt sind. Im Gegensatz zur vergleichbaren Aufenthaltsdauer auf der ITS, wurden Patienten mit PSH-Symptomen signifikant länger auf einer IMC-Station behandelt als die Kontrollpatienten. Dieser Zusammenhang ist bei Patienten mit schweren PSH-Symptomen besonders ausgeprägt. Vermutlich blieben die Patienten länger auf der IMC-Station, da sie mehr Zeit zur Entwöhnung von der Trachealkanüle benötigten.

Die Analyse der Mortalität oder Komorbidität ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne PSH-Symptome. Im Vergleich mit einer anderen Studie [50], die im Jahr 2009 an der BDH-Klinik Hessisch Oldendorf durchgeführt wurde, fällt die Mortalität in der Gesamtgruppe und in beiden Subgruppen geringer aus. Allerdings hatten drei von vier verstorbenen PSH-Patienten eine schwere PSH-Symptomatik. Trotzdem führte das Vorhandensein von PSH-Symptomen während der neurologischen Frührehabilitation weder zu einer erhöhten Anzahl an Verlaufskomplikationen, noch zu einer erhöhten Mortalität oder Komorbidität.

#### **4.1. Limitierungen**

Ein Vergleich der aktuellen Ergebnisse mit internationalen Studien ist schwierig [62]. Ein Grund dafür ist, dass die neurologische Frührehabilitation in Deutschland eine besondere Therapieform für Patienten mit schweren Hirnschädigungen darstellt. Darüber hinaus fokussieren sich internationale Studien oft auf eine einheitliche Ätiologie (z.B. Schlaganfall, traumatische Hirnschädigung oder intrazerebrale Blutung). Die aktuelle Studie versucht, Rehabilitationsergebnisse unabhängig von der Hauptdiagnose für neurologische Frührehabilitanden insgesamt vorherzusagen, die auf der ITS oder IMC aufgenommen wurden. Aufgrund dieses Ansatzes gibt es jedoch eine unterschiedliche Verteilung der Hauptdiagnosen in beiden Gruppen (PSH+/PSH-). Da jede Hauptdiagnose einen Einfluss auf den Rehabilitationsverlauf hat und die PSH-Symptomatik individuell beeinflussen kann, könnten die Studienergebnisse verfälscht sein. Die Hauptdiagnose sollte daher in zukünftigen Studien als ein Matchkriterium für

die Bildung von Kontrollpaaren herangezogen werden. Da in der vorliegenden Untersuchung aber ein multivariablen binäres Regressionsmodell berechnet wurde, wurden mögliche Effekte anderer Variablen (u.a. die Hauptdiagnose) statistisch kontrolliert. Somit können Alter und PSH-Schweregrad als unabhängige Prädiktoren für ein positives Outcome betrachtet werden.

In 25 Fällen wurden keine passenden Kontrollpatienten identifiziert, die alle Matchkriterien erfüllen konnten. Aufgrund des verwendeten Studiendesigns könnte die wahre Anzahl von Patienten mit PSH-Symptomen somit unterschätzt worden sein. Da eine Kombination aus einem hohen Alter und einem niedrigen funktionellem Status bei der Aufnahme sich als besonders schwierig für die Bildung von Fall-Kontrollpaaren erwies, wurden v.a. Patienten mit niedrigem funktionellem Status aus der Studie ausgeschlossen. Dies ist wichtig für die Interpretation der aktuellen Ergebnisse, da diese Gruppe besonders durch PSH-Symptome betroffen ist.

#### **4.2. Schlussfolgerung**

Die Studie zeigt, dass die Prävalenz einer PSH in der neurologischen Frührehabilitation vergleichbar mit akuten Behandlungsphasen ist. Die PSH ist weder mit mehr Komplikationen noch mit einer höheren Mortalität oder Komorbidität verbunden. PSH-assoziierte Unterschiede konnten nur in der Aufenthaltsdauer auf der IMC-Station nachgewiesen werden. Patienten mit schweren PSH-Symptomen hingegen haben ein höheres Risiko für ein negatives Outcome. Die Ergebnisse sind für die Diagnose, das Monitoring und die Therapie von PSH-Symptomen von Bedeutung.

### **5. Literaturverzeichnis**

1. Baguley, I. J., Nicholls, J. L., Felmingham, K. L., Crooks, J., Gurka, J. A., & Wade, L. D. (1999). Dysautonomia after traumatic brain injury: a forgotten syndrome?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67(1), 39-43.
2. Baguley, I. J., Perkes, I. E., Fernandez-Ortega, J. F., Rabinstein, A. A., Dolce, G., Hendricks, H. T., & Consensus Working Group. (2014). Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria. *Journal of Neurotrauma*, 31(17), 1515-1520.
3. Dalmau, J., Gleichman, A. J., Hughes, E. G., Rossi, J. E., Peng, X., Lai, M., ... & Lynch, D. R. (2008). Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1091-1098.

4. Hendricks, H. T., Geurts, A. C. H., van Ginneken, B. C., Heeren, A. J., & Vos, P. E. (2007). Brain injury severity and autonomic dysregulation accurately predict heterotopic ossification in patients with traumatic brain injury. *Clinical Rehabilitation*, 21(6), 545-553.
5. Blackman, J. A., Patrick, P. D., Buck, M. L., & Rust Jr, R. S. (2004). Correction: Paroxysmal autonomic instability with dystonia after brain injury. *Archives of Neurology*, 61(3), 980.
6. Turner, M. S. (2003). Early use of intrathecal baclofen in brain injury in pediatric patients. In *Neurosurgical Re-Engineering of the Damaged Brain and Spinal Cord* (S. 81-83). Springer, Vienna.
7. Krach, L. E., Kriel, R. L., Morris, W. F., Warhol, B. L., & Luxenberg, M. G. (1997). Central autonomic dysfunction following acquired brain injury in children. *Journal of Neurologic Rehabilitation*, 11(1), 41-45.
8. Fearnside, M. R., Cook, R. J., McDougall, P., & McNeil, R. J. (1993). The Westmead Head Injury Project outcome in severe head injury. A comparative analysis of pre-hospital, clinical and CT variables. *British Journal of Neurosurgery*, 7(3), 267-279.
9. Fernández-Ortega, J. F., Prieto-Palomino, M. A., Muñoz-López, A., Lebron-Gallardo, M., Cabrera-Ortiz, H., & Quesada-García, G. (2006). Prognostic influence and computed tomography findings in dysautonomic crises after traumatic brain injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 61(5), 1129-1133.
10. Blackman, J. A., Patrick, P. D., Buck, M. L., & Rust Jr, R. S. (2004). Paroxysmal autonomic instability with dystonia after brain injury. *Archives of Neurology*, 61(3), 321-328.
11. Stubbe, H. (2012). Wölfer J. Schädel-Hirn-Trauma beim Erwachsenen. *Intensivmed Up2date*, 8, 253-269.
12. Rossitch, E., & Bullard, D. E. (1988). The autonomic dysfunction syndrome: aetiology and treatment. *British Journal of Neurosurgery*, 2(4), 471-478.
13. Scott, J. S., Ockey, R. R., Holmes, G. E., & Varghese, G. (1997). Autonomic dysfunction associated with locked-in syndrome in a child. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 76(3), 200-203.
14. Ropper, A. H. (1993). *Acute autonomic emergencies and autonomic storm. Clinical autonomic disorders*. Boston: Little Brown, 747-56.

15. Boeve, B. F., Wijdicks, E. F., Benarroch, E. E., & Schmidt, K. D. (1998, February). Paroxysmal sympathetic storms (“diencephalic seizures”) after severe diffuse axonal head injury. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 73, No. 2, pp. 148-152). Elsevier.
16. Strich, S. J. (1956). Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 19(3), 163.
17. Sneed, R. C. (1995). Hyperpyrexia associated with sustained muscle contractions: an alternative diagnosis to central fever. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 76(1), 101-103.
18. Pranzatelli, M. R., Pavlakis, S. G., Gould, R. J., & De Vivo, D. C. (1991). Hypothalamic-midbrain dysregulation syndrome: hypertension, hyperthermia, hyperventilation, and decerebration. *Journal of Child Neurology*, 6(2), 115-122.
19. Klug, N., Hoffmann, O., Zierski, J., Buss, K., Laun, A., & Agnoli, A. L. (1984). Decerebrate rigidity and vegetative signs in the acute midbrain syndrome with special regard to motor activity and intracranial pressure. *Acta Neurochirurgica*, 72(3-4), 219-233.
20. Bullard, D. E. (1987). Diencephalic seizures: responsiveness to bromocriptine and morphine. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 21(6), 609-611.
21. Solomon, G. E. (1973). Diencephalic autonomic epilepsy caused by a neoplasm. *The Journal of Pediatrics*, 83(2), 277-280.
22. Rabinstein, A. A. (2007). Paroxysmal sympathetic hyperactivity in the neurological intensive care unit. *Neurological Research*, 29(7), 680-682.
23. Perkes, I. E., Menon, D. K., Nott, M. T., & Baguley, I. J. (2011). Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: a review of diagnostic criteria. *Brain Injury*, 25(10), 925-932.
24. Meyer, K. S. (2014). Understanding paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury. *Surgical Neurology International*, 5(Suppl 13), S490.
25. Penfield, W., & Boldrey, E. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 60(4), 389-443.

26. Cuny, E., Richer, E., & Castel, J. P. (2001). Dysautonomia syndrome in the acute recovery phase after traumatic brain injury: relief with intrathecal baclofen therapy. *Brain Injury*, 15(10), 917-925.
27. Goddeau, R. P., Silverman, S. B., & Sims, J. R. (2007). Dexmedetomidine for the treatment of paroxysmal autonomic instability with dystonia. *Neurocritical Care*, 7(3), 217-220.
28. Lemke, D. M. (2007). Sympathetic storming after severe traumatic brain injury. *Critical Care Nurse*, 27(1), 30-37.
29. Baguley, I. J. (2008). The excitatory: inhibitory ratio model (EIR model): an integrative explanation of acute autonomic overactivity syndromes. *Medical Hypotheses*, 70(1), 26-35.
30. Choi, H. A., Jeon, S. B., Samuel, S., Allison, T., & Lee, K. (2013). Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acute brain injury. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(8), 370.
31. Baguley, I. J., Nott, M. T., Slewa-Younan, S., Heriseanu, R. E., & Perkes, I. E. (2009). Diagnosing dysautonomia after acute traumatic brain injury: evidence for overresponsiveness to afferent stimuli. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 90(4), 580-586.
32. Baguley, I. J., Heriseanu, R. E., Nott, M. T., Chapman, J., & Sandanam, J. (2009). Dysautonomia after severe traumatic brain injury: evidence of persisting overresponsiveness to afferent stimuli. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 88(8), 615-622.
33. Pollock, N., Hodges, M., & Sendall, J. (1992). Prolonged malignant hyperthermia in the absence of triggering agents. *Anaesthesia and Intensive Care*, 20(4), 520-523.
34. Feuerman, T., Gade, G. F., & Reynolds, R. (1988). Stress-induced malignant hyperthermia in a head-injured patient: case report. *Journal of Neurosurgery*, 68(2), 297-299.
35. Isaacs, H., & Barlow, M. B. (1970). The genetic background to malignant hyperpyrexia revealed by serum creatine phosphokinase estimations in asymptomatic relatives. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 42(12), 1077-1084.
36. Strazis, K. P., & Fox, A. W. (1993). Malignant hyperthermia: a review of published cases. *Anesthesia and Analgesia*, 77(2), 297-304.

37. Britt, B. A., & Kalow, W. (1970). Malignant hyperthermia: a statistical review. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*, 17(4), 293-315.
38. Kalow, W., Britt, B. A., Terreau, M. E., & Haist, C. (1970). Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. *The Lancet*, 296(7679), 895-898.
39. McPherson, E. W., Taylor Jr, C. A., & Opitz, J. M. (1981). The King syndrome: malignant hyperthermia, myopathy, and multiple anomalies. *American Journal of Medical Genetics*, 8(2), 159-165.
40. Pearlman, C. A. (1986). Neuroleptic malignant syndrome: a review of the literature. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 6(5), 257-273.
41. Shaw, A., & Matthews, E. E. (1995). Postoperative neuroleptic malignant syndrome. *Anaesthesia*, 50(3), 246-247.
42. Friedman, J. H., Feinberg, S. S., & Feldman, R. G. (1985). A neuroleptic malignantlike syndrome due to levodopa therapy withdrawal. *JAMA*, 254(19), 2792-2795.
43. COUTEUR, D. L., & Kay, T. (1995). Delayed neuroleptic malignant syndrome following cessation of prolonged therapy with metoclopramide. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, 25(3), 261-261.
44. Committee, A. H. C. P., Greydanus, D. E., Pratt, H. D., Greydanus III, S. E., Hofmann, A. D., & Tsegaye-Spates, C. R. (1992). Corporal punishment in schools: A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *Journal of Adolescent Health*, 13(3), 240-246.
45. Lowenthal, D. T., Matzek, K. M., & MacGregor, T. R. (1988). Clinical pharmacokinetics of clonidine. *Clinical Pharmacokinetics*, 14(5), 287-310.
46. Baguley, I. J., Heriseanu, R. E., Felmingham, K. L., & Cameron, I. D. (2006). Dysautonomia and heart rate variability following severe traumatic brain injury. *Brain Injury*, 20(4), 437-444.
47. Welle, S., Schwartz, R. G., & Statt, M. (1991). Reduced metabolic rate during  $\beta$ -adrenergic blockade in humans. *Metabolism*, 40(6), 619-622.
48. Chioléro, R. L., Breitenstein, E. R. I. C., Thorin, D., Christin, L., Freeman, J., Jéquier, E., & Schutz, Y. (1989). Effects of propranolol on resting metabolic rate after severe head injury. *Critical Care Medicine*, 17(4), 328-334.

49. Samuel, S., Allison, T. A., Lee, K., & Choi, H. A. (2016). Pharmacologic management of paroxysmal sympathetic hyperactivity after brain injury. *Journal of Neuroscience Nursing*, 48(2), 82-89.
50. Becker, R., Benes, L., Sure, U., Hellwig, D., & Bertalanffy, H. (2000). Intrathecal baclofen alleviates autonomic dysfunction in severe brain injury. *Journal of Clinical Neuroscience*, 7(4), 316-319.
51. Dworkin, R. H., O'connor, A. B., Backonja, M., Farrar, J. T., Finnerup, N. B., Jensen, T. S., ... & Portenoy, R. K. (2007). Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*, 132(3), 237-251.
52. Schönle P.W. Neurological rehabilitation in Germany: The phase model. In: Christensen, A.-L., Uzzell, B.P., editors. *International handbook of neuropsychological rehabilitation*. New York, London: Springer; 2000.
53. Mahoney, F.I. & Barthel, D.W. Functional evaluation: The Barthel-Index. *Maryland State Medical Journal*. 1965;14:61–5.
54. Schönle P.W. The Early Rehabilitation Barthel-Index-an early rehabilitation-oriented extension of the BarthelIndex. *Rehabilitation*. 1995;34:69–73.
55. Rollnik J.D. Das Hessisch Oldendorfer ICF-Assessment (HOIA). *Aktuelle Neurologie*. 2014;41:328–34. doi:10.1055/s-0034-1370228.
56. Rollnik, J. D., & Janosch, U. (2010). Current trends in the length of stay in neurological early rehabilitation. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107(16), 286.
57. Baguley, I. J., Slewa-Younan, S., Heriseanu, R. E., Nott, M. T., Mudaliar, Y., & Nayyar, V. (2007). The incidence of dysautonomia and its relationship with autonomic arousal following traumatic brain injury. *Brain Injury*, 21(11), 1175-1181.
58. Schmidt, S. B., Boltzmann, M., Bertram, M., Bucka, C., Hartwich, M., Joebges, M., ... & Platz, T. (2018). Factors influencing weaning from mechanical ventilation in neurological and neurosurgical early rehabilitation patients. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 54(6), 939-946.
59. Rollnik, J. D., Berlinghof, K., Lenz, O., Bertomeu, A. Beatmung in der neurologischen Frührehabilitation. *Aktuelle Neurologie*. 2010;37:316–8. doi:10.1055/s-0030-1248595.

60. Oehmichen, F., Ketter, G., Mertl-Rotzer, M., Platz, T., Puschendorf, W., Rollnik, J. D., et al. Beatmungsentwöhnung in neurologischen Weaningzentren. *Nervenarzt*. 2012;83:1300–7. doi:10.1007/s00115-012-3600-z.
61. Rollnik, J. D., Adolphsen, J., Bauer, J., Bertram, M., Brocke, J., Dohmen, C., et al. Prolongiertes Weaning in der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation. S2k-Leitlinie herausgegeben von der Weaning-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation e. V. (DGNR). *Nervenarzt*. 2017;88:652–74. doi:10.1007/s00115-017-0332-0.
62. Pohl, M., Bertram, M., Bucka, C., Hartwich, M., Jöbges, M., Ketter, G., ... & Rollnik, J. D. (2016). Rehabilitationsverlauf von Patienten in der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation. *Der Nervenarzt*, 87(6), 634-644.

## 6. Abbildungsverzeichnis

|                     |  |    |
|---------------------|--|----|
| <b>Abbildung 1:</b> | Funktioneller Status der beiden Studiengruppen. ....   | 15 |
| <b>Abbildung 2:</b> | ICF-Bewertung in beiden Studiengruppen bei Aufnahme (n=138) und<br>am Ende von Phase B (n=50).....                                     | 17 |
| <b>Abbildung 3:</b> | Rehabilitationsverlauf und Entlassungsart für Patienten mit und ohne<br>PSH. ....  | 21 |
| <b>Abbildung 4:</b> | Häufigkeiten der Entlassungsart, dargestellt für Patienten mit schweren<br>PSH-Symptomen und den dazugehörigen Kontrollpatienten ..... | 22 |

## 7. Tabellenverzeichnis

|                    |  |    |
|--------------------|--|----|
| <b>Tabelle 1:</b>  | Vergleich von klinischen Zeichen bei verschiedenen Erkrankungen [5].....                                       | 3  |
| <b>Tabelle 2:</b>  | Symptomskala zur PSH [2]. ....   | 7  |
| <b>Tabelle 3:</b>  | Kriterien des Barthelindex [53]. ....  | 8  |
| <b>Tabelle 4:</b>  | Kriterien des Frühreha-Index [54]. ....  | 9  |
| <b>Tabelle 5:</b>  | ICF-Core Set [55]. ....  | 10 |
| <b>Tabelle 6:</b>  | Der patientenbezogene Gesamtschweregrad (PCCL) [56]. ....  | 10 |
| <b>Tabelle 7:</b>  | Patientencharakteristika der Gesamtgruppe und der beiden Studiengruppen. .                                     | 11 |
| <b>Tabelle 8:</b>  | Übersicht über klinische PSH-Symptome in den beiden Studiengruppen. ....                                       | 12 |
| <b>Tabelle 9:</b>  | Diagnostische Wahrscheinlichkeit von PSH. ....   | 13 |
| <b>Tabelle 10:</b> | Verteilung der Hauptdiagnosen in der Gesamtgruppe und den beiden<br>Studiengruppen.....                        | 14 |
| <b>Tabelle 11:</b> | Aufnahme, Ende von Phase B und Differenzen der FRI- und BI-Scores der<br>beiden Studiengruppen. ....           | 15 |
| <b>Tabelle 12:</b> | Weaning und Versorgung mit Trachealkanüle der Gesamtgruppe und<br>beiden Studiengruppen. ....                  | 17 |
| <b>Tabelle 13:</b> | Dauer von Trachealkanüle und Beatmung bei Patienten mit leichten,<br>mittleren und starken PSH-Symptomen. .... | 18 |
| <b>Tabelle 14:</b> | Subgruppenanalysen für den Stationsaufenthalt. ....  | 19 |
| <b>Tabelle 15:</b> | Subgruppenanalysen von Komplikationen.....   | 20 |

## **9. Danksagung**

In erster Linie möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Jens D. Rollnik, dem Wissenschaftlichen Leiter des Instituts für Neurorehabilitative Forschung (InFo) der BDH-Klinik Hessisch Oldendorf, für seine kontinuierliche Unterstützung bei der Durchführung und Ausarbeitung dieser wissenschaftlichen Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt zudem Frau Dr. Melanie Boltzmann und Frau Dr. Simone Schmidt für die vielfältige Unterstützung bei der Erstellung und der statistischen Auswertung der Daten, die Anteilnahme und fortwährende Rezension.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinen Eltern und meiner Ehefrau Anna für ihre unglaublich hilfreiche Unterstützung.

## **10. Erklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „Einfluss paroxysmaler sympathischer Hyperaktivität (PSH) auf den Rehabilitationsverlauf neurologischer Frührehabilitanden“ im Institut für neurorehabilitative Forschung (InFo) der BDH-Klinik Hessisch Oldendorf unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Jens D. Rollnik ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Die Ergebnisse der Dissertation wurden am 17.07.2019 zur Publikation in der Fachzeitschrift „BMC Neurology“ angenommen.

Hannover, 20.10.2019

---

Alan Totikov