

HINTS to Diagnose Stroke in the Acute Vestibular Syndrome

Three-Step Bedside Oculomotor Examination More Sensitive Than Early MRI Diffusion-Weighted Imaging

Jorge C. Kattah, MD; Arun V. Talkad, MD; David Z. Wang, DO; Yu-Hsiang Hsieh, PhD, MS; David E. Newman-Toker, MD, PhD

Abstract

Background and Purpose— Acute vestibular syndrome (AVS) is often due to vestibular neuritis but can result from vertebrobasilar strokes. Misdiagnosis of posterior fossa infarcts in emergency care settings is frequent. Bedside oculomotor findings may reliably identify stroke in AVS, but prospective studies have been lacking.

Methods— The authors conducted a prospective, cross-sectional study at an academic hospital. Consecutive patients with AVS (vertigo, nystagmus, nausea/vomiting, head-motion intolerance, unsteady gait) with ≥ 1 stroke risk factor underwent structured examination, including horizontal head impulse test of vestibulo-ocular reflex function, observation of nystagmus in different gaze positions, and prism cross-cover test of ocular alignment. All underwent neuroimaging and admission (generally <72 hours after symptom onset). Strokes were diagnosed by MRI or CT. Peripheral lesions were diagnosed by normal MRI and clinical follow-up.

Results— One hundred one high-risk patients with AVS included 25 peripheral and 76 central lesions (69 ischemic strokes, 4 hemorrhages, 3 other). The presence of normal horizontal head impulse test, direction-changing nystagmus in eccentric gaze, or skew deviation (vertical ocular misalignment) was 100% sensitive and 96% specific for stroke. Skew was present in 17% and associated with brainstem lesions (4% peripheral, 4% pure cerebellar, 30% brainstem involvement; χ^2 , $P=0.003$). Skew correctly predicted lateral pontine stroke in 2 of 3 cases in which an abnormal horizontal head impulse test erroneously suggested peripheral localization. Initial MRI diffusion-weighted imaging was falsely negative in 12% (all <48 hours after symptom onset).

Conclusions— Skew predicts brainstem involvement in AVS and can identify stroke when an abnormal horizontal head impulse test falsely suggests a peripheral lesion. A 3-step bedside oculomotor examination (HINTS: Head-Impulse—Nystagmus—Test-of-Skew) appears more sensitive for stroke than early MRI in AVS.

背景と目的 急性の前庭症候群は、多くの場合前庭神経炎であることが多いが、椎骨脳底動脈の脳梗塞や脳出血によることもある。救急での後頭蓋窩の梗塞の誤診は比較的多い。ベッドサイドでの眼球運動所見は急性前庭症候群において脳梗塞や脳出血を発見する有効な方法であるが、前向き研究が不足している。

方法 大学病院において、前向き横断的研究を行った。急性前庭症候群（めまい、眼振、嘔気、嘔吐、頭位性めまい、ふらつき）で経過観察されている、脳卒中のリスクファクターが1以上の患者において、前庭眼反射の機能評価である horizontal head impulse test (HIT)、注視眼振、眼位のプリズムカバー試験を含めた精査を行った。全例、入院（多くの症例で発症より72時間以内）頭部画像精査も行った。病因診断は、一般MRIと臨床経過により行った。

結果 101人のハイリスク症例のうち末梢前庭障害は25例、中枢障害は76例（脳梗塞69例、脳出血4例、その他3例）だった。HIT、注視眼振、skew deviation（垂直眼位偏位）は脳卒中では感度96%、特異度100%であった。Skewは17%で異常であり、脳卒中に関連していた（4%末梢、4%中枢、30%脳卒中関連； χ^2 , $P=0.003$ ）。Skewは、外側橋梗塞を3例中2例で正確に予測し、水平HITのみでは末梢由来の疾患と誤って判断する虞があった。初期のMRIの拡散強調像では12%で偽陰性だった（発症より48時間以内）。

まとめ Skewにより急性前庭症候群での脳疾患を推定し、HITにより末梢前庭障害が推定される場合であっても、脳卒中を特定できる。ベッドサイドでの3ステップ眼運動検査（HINTS：head impulse、眼振、skewテスト）は急性期においてMRIよりも鋭敏に脳卒中を見つけられる。

急性前庭症候群(AVS)は、発症から数秒から数時間でめまい、嘔気、嘔吐、歩行障害、頭位めまい、眼振の症状があり、数日から数週間続く。多くの場合、ウイルス等による前庭神経炎や迷路炎によるもので、急性末梢前庭障害(APV)としても分類される。アメリカでは、めまいやふらつきで救急を受診する患者は毎年 260 万人おり、急性末梢前庭障害は 15 万人いる。急性のめまいを訴える患者の中には危険な脳卒中が隠れていることがあり、いくつかの観察研究では AVS のうち 25%以上で脳後方循環障害があるとしている。CT は急性期の梗塞については感度が低く (16%程度)、特に後頭蓋窩ではわかりにくい。加えて、MRI は撮影できないこともある。いくつかの研究では、急性期の椎骨脳底動脈の梗塞では、MRI での偽陰性があることも分かっている。以上の理由からベッドサイドでの診察が急性の中枢性めまいの鑑別に重要と考えられる。

古典的には、錐体路徴候等による病巣診断が重要視されていたが、AVS のうち四肢運動失調、構音障害、明らかな神経学的所見が見られるのは半分以下で、眼球運動の検査が AVS の中で脳卒中を鑑別できる方法と考えられる。最も重要と考えられているのが、水平 (h) HIT で前庭動眼反射 (VOR) を試験する方法である (Video 1a/b)。1988 年に Halmagyi と Curthoys により初めて発表され、AVS の中で脳卒中を鑑別するのによい方法と言われている。最近の研究では、h-HIT が正常であれば中枢性が強く疑われるし、VOR が異常であれば末梢前庭障害を強く疑うというエビデンスが発表されている。ただ、VOR 異常の患者の中にも外側橋梗塞が紛れ込んでいることがあり、h-HIT は完全な鑑別方法にはならない。

他のベッドサイドでの診察方法では、眼振が重要である。AVS では多くの場合非方向交代性の水平眼振を伴っていることが多く、急速相と同方向への注視で増大する。垂直や純回旋性の眼振は中枢性病変を強く疑うが、多くの脳卒中では、末梢前庭障害と同様の水平のみの眼振を呈する。この場合でも、注視眼振により、中枢性の病変を鑑別できることが多い (Video 2a/b)。

3 番目の診察方法は skew deviation と言って、垂直方向の眼位の左右の差をテストする方法である。左右の前庭の神経発火頻度の差に応じて眼位が変化し、特に耳石器からの入力による。臨床的には skew deviation、head tilt、ocular counterroll が重要である。Skew は、規定されたプリズム偏位を使用した alternate cover test (Video 3) により検査する。末梢前庭障害の患者でも報告されているが、ocular tilt reaction での skew は基本的に中枢性、特に外側橋が病巣であることが多い。脳底動脈の梗塞の評価で重要という報告もある。最近の後ろ向きケースコントロール研究では、末梢前庭障害と脳卒中とを比較して skew deviation が中枢性めまいの特徴的な徴候であると報告している。

今回の研究では、AVS において脳卒中を鑑別する上での skew deviation の診断精度を調べ、h-HIT と比較した。また、head impulse、眼振、skew テストの 3 つの組み合わせによりどれだけ精度かについても調べた。

Video 1a/b: Horizontal Head Impulse Test of Vestibulo-Ocular Reflex Function

(description adapted from Newman-Toker DE, Kattah JC, Alvernia JE, Wang DZ. Normal head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis. *Neurology*. 2008;70:2378–2385)

VOR 機能検査である(h-)HIT は、原法では、中心位から側方 (10° ~20°) へ他動的に頭方向を動かし、視線は中心を見つめたままである方法である。変法では、頭の方向を動かす前から側方の移動させておき、中心位置に戻すという方法もあり、この方法だと、椎骨動脈を痛める可能性が低く、手技もやりやすいし、眼球運動も観察しやすいのでおすすめである。前庭機能は始めの位置は関係なく、加速度のみに影響があるので、機能評価には問題ないと考えられる。どちらの方法をとるにしても、頭部の運動は受動的であることに留意すること。正常反応例では、眼球位置は固定して動かないが、異常例では、前庭病巣側に頭部を回転させた時に反応が生じる。この時、VOR の経路は皮質は経由しない。VOR の入力に迷路からの情報が入らないと、頭部回転によって注視が不能となり、回転運動が停止した時点で中止位置の補正が必要となり、これが h-HIT 陽性の反応となる。急性前庭症候群では自発眼振があることが多いので、HIT を行うときはこれと区別する必要がある。**Video 1a** は末梢前庭障害で、左向き眼振、定方向性眼振、右向き h-HIT 陽性である。症例は 54 歳男性、DM に対して食餌療法中であり、24 時間前からのめまい、右に落ちるようなふらつき、嘔気、嘔吐を訴えて受診。蝸牛症状はなし。自発眼振、定方向性眼振、左向き時に増強する眼振は、右末梢前庭障害を示唆する。左向き HIT では陰性、右向き HIT では異常反応陽性であった。MRI では 4mm 大の白質病変が見つかったが、DWI では急性の梗塞はなかった。**Video 1b** は前庭障害のようだが HIT 正常であることから脳卒中が示唆された例。71 歳高血圧の患者で、2 時間前から歩行障害、嘔気、嘔吐を呈する。蝸牛症状無し。立位時左に倒れる。右向き注視時右向き眼振、左向き注視時眼振なし。自発眼振は右向き眼振で、末梢性の眼振に類似する。HIT では異常反応がなく、中枢性病変が示唆される。このビデオは 12 時間後に撮影された物で、左向き時は正常だが、右向き時は saccadic pursuits が認められる。自発で下向きの眼振もあるが、水平右向き眼振が主である。頭部 CT では右小脳の梗塞を認め、腫脹により第四脳室が狭小化していた。一ヶ月後の MRI では脳軟化症を認め、CT に矛盾しない結果であった。

Video 2a/b: Examination for Nystagmus in Different Gaze Positions

末梢前庭障害での典型的な自発眼振は定方向性水平眼振で、眼振向き注視で増強し、反対向き注視で減弱する。このパターンは Alexander's law に合致する (**Video 2a** 急性末梢前庭障害での定方向性左向き眼振)。中枢の障害では、中枢由来の抑制の障害により、注視方向への眼振が生じる。この場合、眼振は方向交代性となる (**Video 2b** 注視時方向交代性の眼振、左向き自発眼振、急性脳梗塞)。

Video 3: Alternate Cover Test for Vertical Ocular Misalignment (skew deviation)

注視しているとき、正常であれば、左右どちらかの目を交互に覆い隠しても (alternate cover test)、眼球運動は見られない。しかし、異常例では、覆いを取った後に refixation saccade が見られる。Refixation saccade は、斜視か両眼視時の眼運動異常の結果生じる。この偏位はプリズム補正により計測できる。**Video 3** は、外側延髄の梗塞により急性のめまいを発症した症例で、垂直方向の眼位の偏位を認める (=skew deviation)。右目は hypotropic (上向き refixation saccade) で、左目は hypertropic (下向き refixation saccade) であり、右外側延髄の梗塞に矛盾しない。

Table 1. Key Clinical Features in Patients With Peripheral Versus Central AVS

Symptoms, Signs, and Imaging at Presentation	PAVS (n=25)	CAVS (n=76)	NLR Central (95% CI)
Associated symptoms	12%	41%	0.67 (0.53–0.85)*
Acute auditory symptoms	0%†	3%	0.97 (0.94–1.01)
Headache or neck pain	12%	38%	0.70 (0.56–0.88)*
General neurological signs (including truncal ataxia)	0%	51%	0.49 (0.39–0.61)*
Facial palsy	0%	1%	0.99 (0.96–1.01)
Hemisensory loss	0%	3%	0.97 (0.94–1.01)
Crossed sensory loss	0%	3%	0.97 (0.94–1.01)
Dysphagia/dysarthria	0%	3%	0.97 (0.94–1.01)
Limb ataxia	0%	5%	0.95 (0.90–1.00)
Mental status abnormality (lethargy)	0%	7%	0.93 (0.88–0.99)
Hemiparesis (including UMN facial weakness)	0%	11%	0.89 (0.83–0.97)
Severe truncal instability (cannot sit unassisted)	0%	34%	0.66 (0.56–0.77)*
Obvious oculomotor signs	0%	32%	0.68 (0.59–0.80)*
Dominantly vertical or torsional nystagmus	0%	12%	0.88 (0.81–0.96)
Oculomotor paralysis (3–4–6, INO, gaze palsy)	0%	21%	0.79 (0.70–0.89)*
Subtle oculomotor signs	4%	100%	0.00 (0.00–0.11)*
Direction-changing horizontal nystagmus	0%	20%	0.80 (0.72–0.90)*
Skew deviation present or untestable	4%‡	25%§	0.78 (0.67–0.91)*
h-HIT normal or untestable	0%	93%	0.07 (0.03–0.15)*
Initial imaging abnormal¶	92%	97%	0.33 (0.05–2.22)
Acute infarct or hemorrhage±chronic lesions	0%	86%	0.14 (0.08–0.25)*
Other acute pathology±chronic lesions	0%	1%	0.99 (0.96–1.01)
Only chronic lesions (leukoaraiosis)¶	92%	11%	11.18 (2.95–42.35)*

* $P < 0.05$ for difference of proportion present in PAVS versus CAVS.
†Patients with recurrent peripheral audiovestibular disease were excluded from the study; therefore, the absence of auditory symptoms in PAVS may not represent an unbiased estimate.
‡Two patients with peripheral lesions developed skew deviation >1 week after symptom onset. These patients did not have skew at initial examination and are not counted here.
§Includes 3 patients with untestable skew deviation due to obvious oculomotor pathology.
||Includes 4 patients with untestable h-HIT due to lethargy or obvious oculomotor pathology.
¶All subjects were required to have at least one stroke risk factor, so it is not surprising that imaging would often show evidence of leukoaraiosis even in those with peripheral diagnoses.
PAVS indicates peripheral AVS; CAVS, central AVS; NLR, negative likelihood ratio; UMN, upper motor neuron; INO, internuclear ophthalmoplegia.

Table 3. Skew Deviation Relative to Neuroimaging in AVS Stratified by h-HIT Results

	No Stroke by Final Imaging (n)	Stroke by Final Imaging (n)	Other CNS Diagnosis
Skew deviation absent	24	51	6
Normal h-HIT	0	47	4
Abnormal (untestable) h-HIT	24 (0)	3 (1*)	0 (2†)
Skew deviation present	1	16	0
Normal h-HIT	0	14	0
Abnormal (untestable) h-HIT	1 (0)	2 (0)	0 (0)
Skew deviation untestable	0	2†	1†
Normal h-HIT	0	1	1
Abnormal (untestable) h-HIT	0 (0)	0 (1†)	0 (0)
Total	25	69	7

*Untestable due to lethargy.
†Untestable due to oculomotor pathology (gaze palsy, bilateral third nerve palsy, seesaw nystagmus).
CNS indicates central nervous system.

Table 4. Bedside Signs and Initial MRI With DWI Test Properties for Ischemic Stroke in AVS

	Sensitivity (n=69)	Specificity (n=25)	NLR Stroke (95% CI)
General neurological signs*	19%	100%	0.81 (0.72–0.91)
Obvious oculomotor signs	28%	100%	0.72 (0.63–0.84)
Severe truncal ataxia	33%	100%	0.67 (0.56–0.79)
Any obvious signs	64%†	100%	0.36 (0.27–0.50)
Initial MRI with DWI	88%‡	100%	0.12 (0.06–0.22)
Dangerous bedside HINTS	100%	96%	0.00 (0.00–0.12)

*Excluding severe truncal ataxia (this Table only).
†Of 25 ischemic strokes without obvious signs, 12 were pure cerebellar, 7 were lateral medullary, 5 were lateral pontine or middle peduncle, and one was a medial brainstem infarct.
‡False-negative initial MRI with DWI occurred in 5 patients with lateral medullary infarctions, one with lateral pontomedullary infarction, and 2 with middle cerebellar peduncle infarction.
NLR indicates negative likelihood ratio.

Table 2. Key Clinical Features in Central AVS Caused by Ischemic Stroke by Lesion Location

Symptoms and Signs at Initial Presentation	LM±C (n)	LP or MCP±C (n)	MP or MM (n)	MB (n)	CO (N+) (n)	CO (N–) (n)	Total (n)
Associated symptoms	5	2	0	1	6	14	28
Acute auditory symptoms	0	2	0	0	0	0	2
Headache or neck pain	5	0	0	1	6	14	26
General neurological signs	10	7	2	3	2	9	33
Limb ataxia	0	0	0	1	0	0	1
Crossed sensory loss	2	0	0	0	0	0	2
Dysphagia/dysarthria	2	0	0	0	0	0	2
Mental status abnormality (lethargy)	0	0	0	0	0	3	3
Hemiparesis (including UMN facial weakness)	0	3	1	1	0	0	5
Severe truncal instability (cannot sit unassisted)	6	4	1	1	2	9	23
Oculomotor signs	17	12	11	6	8	15	69
Dominantly vertical or torsional nystagmus	3	1	1	1	0	0	6
Oculomotor paralysis (3–4–6, INO, gaze palsy)	0	0	9	5	0	0	14
Direction-changing horizontal nystagmus	7	4	0	0	1	3	15
Skew deviation present	6	4	2	3*	0	1	16*
h-HIT normal	17	8	11	5*	8	13*	62*
Total ischemic strokes	17	12	11	6	8	15	69

*Does not count untestable cases (2 skew, 2 h-HIT; see Table 3).

LM indicates lateral medulla; C, cerebellum; LP, lateral pons; MCP, middle cerebellar peduncle; MP, medial pons; MM, medial medulla; MB, midbrain; CO, cerebellum only; (N+), nodulus involved; (N–), nodulus not involved; UMN, upper motor neuron; INO, internuclear ophthalmoplegia.