

INNLEVERING AV BACHELOROPPGAVEN VED
OsloMet – storbyuniversitetet
Fakultet for helsevitenskap

STUDIEPROGRAM:	Bachelor i fysioterapi – studieretning fysioterapi
EMNEKODE OG EMNENAVN:	FYSIO3900 Bacheloroppgave
KULL/KLASSE:	Kull 2018-2021, A-klassen
INNLEVERINGSDATO:	9. juni 2021
VEILEDER:	Nils Gunnar Landsverk
EMNEANSVARLIG:	Kristi Elisabeth Heiberg Therese Brovold
NORSK TITTEL:	Diagnostisk nøyaktighet av HINTS-undersøkelsen for å predikere slag - en kvantitativ litteraturstudie.
ENGELSK TITTEL:	Diagnostic accuracy of the HINTS examination to predict stroke - a quantitative literature review.
KANDIDATNUMMER:	122 og 127
ANTALL SIDER INKLUDERT FORSIDE/ EVT.ANTALL ORD	9842

Sammendrag

Tittel: Diagnostisk nøyaktighet av HINTS-undersøkelsen for å predikere slag - en kvantitativ litteraturstudie.

Formål: Formålet med denne litteraturstudien er å se på forskningen gjort på feltet rundt HINTS-undersøkelsen, og mer spesifikt hvor nøyaktig HINTS er til å predikere slag hos pasienter med akutt vestibulært syndrom (AVS).

Problemstilling: Er HINTS-undersøkelsen et nøyaktig testbatteri for å predikere hjerneslag hos pasienter med AVS?

Metode: En systematisk oversiktsstudie ble gjennomført basert på tre tverrsnittstudier. Metodiske litteratursøk ble gjennomført i Medline, PubMed, EMBASE og CINAHL. Den metodiske kvaliteten til de inkluderte studiene ble vurdert ved hjelp av Helsebibliotekets (2018) sjekklister for diagnosestudier.

Resultat: De inkluderte studiene fant at HINTS hadde høy sensitivitet (96-100%) og relativt høy spesifisitet (80-94.4%) for å predikere slag ved AVS.

Konklusjon: Resultatene tyder på at HINTS-undersøkelsen kan være et nøyaktig testbatteri for å predikere slag hos AVS-pasienter. Det er dog behov for mer forskning for å understøtte resultatene.

Nøkkelord: HINTS, akutt vestibulært syndrom, slag, diagnostisk nøyaktighet, spesifisitet, sensitivitet, MR, svimmelhet, vertigo

Abstract

Title: Diagnostic accuracy of the HINTS examination to predict stroke - a quantitative literature review.

Purpose: To review the current literature within the field of the HINTS examination, and more specifically seek answers regarding the accuracy of HINTS to predict stroke in patients with acute vestibular syndrome (AVS).

Research question: Is the HINTS examination an accurate clinical tool to predict stroke in patients with AVS?

Methods: A systematic review was conducted based on three cross-sectional studies. The search was performed in Medline, PubMed, EMBASE and CINAHL. The quality of the included studies was evaluated using Helsebibliotekets (2018) quality checklist for diagnostic studies.

Results: The included studies found that HINTS had a high sensitivity (96-100%) and a relatively high specificity (80-94.4%) for predicting stroke in patients with AVS.

Conclusion: The results indicate that the HINTS examination can be an accurate clinical tool in predicting stroke for patients with AVS. More research on this subject is needed to validate these findings.

Keywords: HINTS, acute vestibular syndrome, stroke, diagnostic accuracy, specificity, sensitivity, MRI, dizziness, vertigo

Begrepsavklaringer

Afferent	Noe som leder innover, eller inn til.
AVS	Akutt vestibulært syndrom
Diagnostisk nøyaktighet	Vurdert med utfallsmål sensitivitet, spesifisitet, positiv prediktiv verdi, negativ prediktiv verdi, positiv sannsynlighetsratio og negativ sannsynlighetsratio.
Efferent	Noe som leder utover, eller bort fra.
HINTS	Akronym for et testbatteri bestående av hodeimpulstest (HI), nystagmustest (N) og test for vertikal skjeling (TS)
Hyperakutt MR	MR tatt innen 24 timer etter innleggelse
IQR	Inter quartile range = interkvartilbredde. Avstanden mellom øvre og nedre kvartil.
KI (95%)	Konfidensintervall. Intervall rundt estimert verdi av en parameter der vi med 95% sikkerhet kan si at sann verdi befinner seg.
LR+	Positiv sannsynlighetsratio
LR-	Negativ sannsynlighetsratio
MR	Magnetisk resonans/magnettomografi
NPV	Negativ prediktiv verdi
PPV	Positiv prediktiv verdi
Reliabilitet	Betegnelse for hvorvidt resultatene er pålitelige, om de kan reproduseres.
Sensitivitet	Sannsynligheten for at en syk pasient får riktig testresultat (positivt)
Spesifisitet	Sannsynligheten for at en frisk pasient får riktig testresultat (negativt)
SD	Standardavvik. Et mål på spredning for kontinuerlige variabler.
Validitet	Betegnelse på hvor godt man klarer å måle det man ønsker å måle.
VOR	Vestibulo-okulær refleks

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	i
Abstract	ii
Begrepsavklaringer	iii
Tabelloversikt	vi
Figuroversikt	vi
1. Innledning	1
1.1 Bakgrunn for problemstilling.....	2
1.2 Problemstilling.....	2
2. Teori	3
2.1 Svimmelhet.....	3
2.1.1 Klassifikaasjon av svimmelhet.....	4
2.2 Balansesystemet.....	5
2.3 Det vestibulære systemet.....	5
2.3.1 Den perifere delen.....	6
2.3.2 Den sentrale delen.....	6
2.4 Akutt vestibulært syndrom (AVS).....	7
2.4.1 Perifere årsaker til AVS - vestibularisnevritt.....	7
2.4.2 Sentrale årsaker til AVS - hjerneslag.....	8
2.5 HINTS.....	9
2.5.1 Hodeimpulstest.....	9
2.5.2 Nystagmus-undersøkelse.....	10
2.5.3 Test for vertikal skjeling.....	10
2.6. Referansestandard: MR.....	10
2.7 Utfallsmål.....	11
2.7.1 Sensitivitet og spesifisitet.....	11
2.7.2 Positiv og negativ prediktiv verdi.....	12
2.7.3 Sannsynlighetsratio.....	12
3. Metode	13
3.1 Valg av metode.....	13
3.2 Kriterier for inklusjon og eksklusjon av studier.....	13
3.2.1 Inklusjonskriterier.....	14

3.2.2 Eksklusjonskriterier	14
3.3 Søkeprosessen	14
3.4 Kritisk vurdering av artikler.....	15
3.5 Ethiske overveielser, kildebruk og metodekritikk	16
4. Resultater	17
4.1 Utvelgelse av studier.....	17
4.2 Newman-Toker et al. (2013).....	20
4.3 Carmona et al. (2016)	21
4.4 Sankalia et al. (2021)	22
4.5 Oppsummering av resultatene.....	23
5. Diskusjon	25
5.1 Metodediskusjon	25
5.1.1 Intern validitet	25
5.1.2 Ekstern validitet	27
5.2 Resultatdiskusjon	30
5.2.1 Diagnostisk nøyaktighet for HINTS	30
5.2.2 Diagnostisk nøyaktighet for hyperakutt MR.....	31
5.2.3 HINTS og betydning for klinisk praksis.....	32
6. Konklusjon	33
7. Referanser	34
8. Vedlegg	42
Vedlegg 1 – Søkelogg.....	42
Vedlegg 2 – Kvalitetsvurdering av tre inkluderte studier.....	44
Vedlegg 3 – Kvalitetsvurdering av fire ekskluderte studier.	46

Tabelloversikt

<i>Tabell 1: Svimmelhet kategorisert etter ICD-11.....</i>	4
<i>Tabell 2: Skjematisk beskrivelse av sensitivitet og spesifisitet.....</i>	11
<i>Tabell 3: PICO-skjema.....</i>	14
<i>Tabell 4: Søketermer benyttet for databasesøk.....</i>	15
<i>Tabell 5: Oversikt over inkluderte studier.....</i>	19
<i>Tabell 6: Diagnostisk nøyaktighet for å påvise sentral årsak til vertigo for HINTS (95% KI).....</i>	24
<i>Tabell 7: Diagnostisk nøyaktighet for å påvise sentral årsak til vertigo for MR.....</i>	24

Figuroversikt

<i>Figur 1: Flytskjema.....</i>	18
---------------------------------	----

1. Innledning

Å være svimmel kan alle oppleve fra tid til annen. Svimmelhet i seg selv er ikke en diagnose, men snarere et symptom som kan ha mange ulike årsaker (Jansen & Winther, 2018). I følge tall fra Statistisk Sentralbyrå i 2019, oppgir 16% av befolkningen å ha hatt plager med svimmelhet eller dårlig balanse de siste tre månedene (Statistisk Sentralbyrå, 2020). Det er anslått av svimmelhet koster det norske samfunnet om lag 500 millioner kroner i året, i form av sykepenger utbetalt av NAV (Wilhelmsen et al., 2020, s. 20-21).

Vestibulære sykdommer er den vanligste årsaken til svimmelhet (Obermann et al., 2015, s. 2083). Disse kan være av enten perifer eller sentral opprinnelse (Goplen, 2020, s. 111). Det er viktig å kunne differensialdiagnostisere ulike årsaker til svimmelhet for å sikre riktig behandling, og ved å se på WHO's ICD-klassifisering kan man få et bedre bilde på hvilke sykdommer som er aktuelle (Wilhelmsen et al., 2020, s. 18). Hovedsakelig skiller man mellom akutte, episodiske og kroniske tidsforløp (Goplen, 2009, kap. 4.2.1).

Innenfor gruppen med akutte forløp finner vi blant akutt vestibulær syndrom (AVS). AVS innebærer akutt innsettende vertigo som kan vare fra dager til uker, der det også er tegn på pågående vestibulær dysfunksjon (Goplen & Nordahl, 2019, s. 496). Vestibulær dysfunksjon kan vise seg som oppkast, kvalme, nystagmus, rotasjonsfølelse og uttalt ustøhet (Goplen & Nordahl, 2019, s. 496). Årsakene til AVS kan være sentrale eller perifere, og alvorligheten kan variere fra ufarlige til livstruende tilstander (Goplen & Nordahl, 2009, s. 496). Hjerneslag er et eksempel på en sentral og potensiell livstruende tilstand. Isolert vertigo kan være det eneste symptomet på slag i bakre kretsløp, og en vesentlig andel av disse tilfellene oppdages ikke i akutte situasjoner (Mandge et al., 2020). Dersom isolert vertigo er eneste symptom, er sannsynligheten for feildiagnostisering betraktelig høyere, særlig ettersom bildediagnostisering ikke alltid fanger opp slag i hyperakutt fase (Kaski, 2020, s. 1867).

Med dette tatt i betraktning, er det viktig at man har gode verktøy for å skille mellom perifere og sentrale årsaker til AVS (Goplen & Nordahl, 2019, s. 496). En av undersøkelsene som kan brukes til dette er HINTS-undersøkelsen. Den benyttes ved akutt oppstått svimmelhet, og består av testene hodeimpulstest, nystagmustest og test av vertikal skjeling (Kattah et al., 2009, s. 3505).

1.1 Bakgrunn for problemstilling

Som fysioterapeut kan man møte pasienter plaget med akutt svimmelhet både i primær- og spesialisthelsetjenesten. Gode kliniske verktøy er viktig for å diagnostisere og sikre riktig behandling. Det er utarbeidet en prosedyre for undersøkelse av akutt svimle pasienter ved norske sykehus, som blant annet inneholder HINTS-undersøkelsen. Prosedyren gjelder både for leger og fysioterapeuter (Oslo Universitetssykehus, 2016).

I akutte situasjoner er tid av betydning, spesielt ved indikasjon på slag. Selv om MR er sett på som gullstandard for å diagnostisere hjerneslag (Savitz & Caplan, 2005, s. 2621), har MR tatt innen 48 timer etter at slaget har oppstått vist seg å være mindre sensitiv enn HINTS-undersøkelsen til å predikere slag (Kattah et al., 2009, s. 3506). Fordi HINTS potensielt kan indikere sentrale, livstruende tilstander, ønsker vi å se nærmere på HINTS-undersøkelsen som klinisk verktøy til bruk på AVS-pasienter.

1.2 Problemstilling

Med bakgrunn i dette har vi kommet frem til følgende problemstilling:

- Er HINTS-undersøkelsen et nøyaktig testbatteri for å predikere hjerneslag hos pasienter med AVS?

Videre i denne kvantitative litteraturstudien presenteres teori relevant for temaet. Deretter følger et metodekapittel som beskriver søkeprosess og kvalitetsvurdering av studier, før resultatene fra de inkluderte enkeltstudiene presenteres i resultatkapittelet. Metode og resultater vil så drøftes i lys av teori i diskusjonskapittelet. Oppgaven som helhet oppsummeres til slutt i en konklusjon.

2. Teori

For å forstå mer om hva svimmelhet er og hva som kan forårsake det, er det nødvendig å se nærmere på balansesystemet. Dette inkluderer en grundigere kikk på det vestibulære systemet og organer og strukturer som inngår her. Det er viktig å få en viss forståelse av anatomen og fysiologien som ligger bak, både for å kunne gi årsaksforklaringer til svimmelhet, og ikke minst for å vise til hvorfor HINTS-undersøkelsen kan bidra til å diagnostisere sykdommer som fremkaller svimmelhet. Dette kapittelet tar derfor for seg anatomi og fysiologi relatert til svimmelhet og slag, samt noe patofysiologi. Til slutt vil det gis en mer detaljert beskrivelse av HINTS-undersøkelsen og hva denne innebærer, samt noe om MR-undersøkelser. I tillegg presenteres det utfallsmål relevante for problemstillingen.

2.1 Svimmelhet

Svimmelhet kan defineres som “opplevelsen av forstyrret eller svekket romlig orienteringsevne uten en falsk eller forvrengt opplevelse av bevegelse” (Bisdorff et al., 2009, s. 7). Det kan ikke måles eller observeres direkte, og er en subjektiv, men ofte forbigående, opplevelse (Goplen & Nordahl, 2019, s. 490; Wilhelmsen et al., 2020, s. 5). Videre kan vertigo defineres som “opplevelsen av egenbevegelse uten at bevegelse skjer, eller en forvrengt opplevelse av egenbevegelse i forbindelse med normal hodebevegelse” (Bisdorff et al., 2009, s. 5). Furman og Barton (2021, avsn. 4) viser til at vertigo er en type svimmelhet, mens Wilhelmsen et al. (2020, s. 17) hevder at svimmelhet og vertigo kan sies å være sidestilte symptomer som dekker forskjellige opplevelser. Goplen (2009, kap. 4.1) påpeker dog at skillet mellom vertigo og svimmelhet ikke bør tillegges for stor vekt, da det også internasjonalt har vært strid om begrepene er to sider av samme sak. I denne oppgaven blir hovedsakelig begrepet vertigo benyttet, da dette er mer relevant for vår problemstilling. Det er også dette begrepet som oftest benyttes i litteraturen.

Den vanligste formen for vertigo er rotatorisk, en rotasjonsfølelse som om du er i en karusell. En annen form er nautisk vertigo, som er en gyngefølelse som på en båt. Vestibulære sykdommer kjennetegnes av vertigo, ustøhet og kvalme. Hørselstap og tinnitus kan også forekomme på grunn av anatomisk nærhet til likevekt- og hørselsorganene (Goplen & Nordahl, 2019, s. 490).

Det kan være mange årsaker til svimmelhet, men hos om lag 50% av de som oppsøker helsevesenet på grunn av svimmelhet skyldes det en vestibulær årsak (Obermann et al., 2015,

s. 2083). Videre er det viktig å være klar over at svimmelhet kan arte seg ulikt og mange pasienter finner det vanskelig å forklare svimmelheten de føler på. Derfor frarådes det å basere en diagnose på svimmelhetsfølelsen alene (Goplen & Nordahl, 2019, s. 490).

2.1.1 Klassifikasjon av svimmelhet

WHO's International Classification of Diseases, ICD-10, er et mye benyttet klassifikasjonssystem. Det har også kommet en nyere versjon (ICD-11) som er planlagt å ta i bruk i Norge i nær fremtid (Goplen, 2009, kap. 4; Wilhelmsen et al., 2020, s. 18). ICD klassifiserer skade, sykdom eller andre helseårsaker, og årsak til kontakt med helsevesenet. I den nye versjonen, ICD-11, er det oppdaterte diagnoser på vestibulære sykdommer (Wilhelmsen et al., 2020, s. 18). Her klassifiseres de fleste vestibulære sykdommer innenfor kategoriene akutte, episodiske og kroniske (Goplen, 2009, kap. 4.2). Tabell 1 under beskriver hva som kjennetegner de ulike kategoriene, og er basert på WHO's ICD-11-statistikk tilgjengelig på nett (WHO, 2020).

Tabell 1: Svimmelhet kategorisert etter ICD-11.

Type	Kjennetegn	Varighet	Inkluderer
Akutt	Akutt, pågående vertigo. Nye tegn på vestibulær dysfunksjon (kvalme, nystagmus, uttalt ustøhet). Kan ha symptomer på dysfunksjon i cochlear- eller nervesystem.	Dager/uker	Vestibularisnevritt, labyrintitt, andre (u)spesifiserte AVS, slag.
Episodisk	Episodisk vertigo, svimmelhet eller ustøhet. Tegn på midlertidig, kortvarig vestibulær dysfunksjon (kvalme, nystagmus, falltendens). Kan ha symptomer på dysfunksjon i cochlear- eller nervesystem. Ofte flere tilbakevendende anfall.	Sekunder/ timer/dager	Ménieres sykdom, vestibulær migrene, BPPV, buegangsdehiscens, trykkfallsyke, autoimmun sykdom i indre øret, m.fl.
Kronisk	Kronisk vertigo, svimmelhet eller ustøhet. Tegn på vedvarende vestibulær dysfunksjon (oscillopsi, nystagmus, ustødig gange). Kan ha symptomer på dysfunksjon i cochlear- eller nervesystem. Betegnes ofte som progressiv forverrende, men kan også være stabil, ukomplett gjenoppretelse etter et vestibulært event, eller persisterende og dvelende mellom episodiske anfall.	Måneder/år	PPS, kronisk bilateral vestibulopati, vestibularisschwannom m.fl.

2.2 Balansesystemet

Balansesystemet består av det proprioceptive systemet, det visuelle systemet og det vestibulære systemet (Molvær et al., 2020, s. 25). Gjennom et komplekst samspill mellom viljestyrte prosesser og reflekser sørger balansesystemet for at vi alltid holder oss i balanse (Goplen, 2009, kap. 1.1). Det proprioceptive systemet gir informasjon om leddenes stilling og bevegelse, og signaler sendes fra både mekanoreseptorer og hudreseptorer (Molvær et al., 2020, s. 42). Videre er det visuelle systemet viktig for romorientering, da det gir informasjon om hodets stilling og bevegelse (Goplen & Nordahl, 2019, s. 490). Synssansen og den vestibulære sansen er tett integrert, og hjernen kan i ulike situasjoner vektlegge hvilket av systemene som gir mest pålitelig informasjon (Molvær et al., 2020, s. 36). En viktig del av synet er den vestibulookulære refleksjonen (VOR). Denne refleksjonen gjør at vi selv ved hodebevegelser kan opprettholde et skarpt og stabilt bilde av omgivelsene (Goplen & Nordahl, 2019, s. 492). Forstyrrelse av VOR kan komme til syne ved nystagmus, som er ufrivillige, repetitive øyebevegelser (Molvær et al., 2020, s. 36-39). Som regel kjennetegnes de av jevn bevegelse i én retning som avbrytes av en rask bevegelse i motsatt retning, og det er den raske fasen som definerer nystagmusens retning (Ljøstad et al., 2019, avsn. 10). Både perifere og sentrale vestibulære sykdommer kan gi nystagmus, men av ulik karakteristikk. Det er i akutt fase av svimmelheten at nystagmus tydeligst kan observeres. Ved langvarig svimmelhet vil den gradvis bli mindre tydelig, eventuelt opphøre helt (Nordahl et al., 2020, s. 86).

Vi har nå sett på to av delene i balansesystemet, og vil videre gå nærmere inn på den delen som er mest relevant for vår oppgave; det vestibulære systemet.

2.3 Det vestibulære systemet

Det vestibulære systemet består av en perifer del og en sentral del. Vestibularisapparatet og balansenerven som går inn til hjernestammen er den *perifere delen*. Hovedfunksjonen er å gi hjernen rask og presis informasjon av hodets stilling og bevegelser. Vestibulariskjernene i hjernestammen og deres forbindelser til lillehjernen, ryggmargen og andre deler av sentralnervesystemet utgjør den *sentrale delen* (Goplen & Nordahl, 2019, s. 490). Hovedfunksjonen til den sentrale delen er å produsere raske og hensiktsmessige responser gjennom øyebevegelser og endring i sanseinntrykk og kroppsholdning (Goplen, 2009, kap. 1.2).

2.3.1 Den perifere delen

Vestibularisapparatet befinner seg i det indre øret, og består av to otlittorganer og tre bueganger (Sand et al., 2014, s. 213). De er innleiret i tinningbenet, og skilt fra dette ved en væske kalt perilymfe (Brodal, 2012, s. 277). Otolittorganene er følsomme for stillinger som sidebøyning av hodet samt fleksjon og ekstensjon av nakken (Brodal, 2012, s. 479).

Buegangene er følsomme for rotasjon av hodet. Fordi vi har tre par bueganger som står loddrett på hverandre, vil enhver rotasjonsbevegelse av hodet registreres (Brodal, 2012, s. 277-278; Goplen & Nordahl, 2019, s. 492). Inne i buegangene finnes det endolymfe, som ved bevegelse også vil bevege sansehårene inne i buegangene. Disse vil registrere denne stimulien og sende informasjon via balansenerven til vestibulariskjernene som tolker denne informasjonen og sender den videre til hjernebarken (Brodal, 2012, s. 277-278).

Balansenerven utgjør sammen med hørselsnerven den 8. hjernenerve. Balansenerven innnerverer hele vestibularisapparatet gjennom to hovedgrener. Nerven går gjennom indre øregang og inn mellom lillehjernen og hjernebroen. Deretter går den videre inn i hjernestammen (Molvær et al., 2020, s. 33-34).

2.3.2 Den sentrale delen

Det finnes fire store og minst syv små vestibulariskjerner (Molvær et al., 2020, s. 34).

Vestibulariskjernene er sentrum og kommandosenter i balansesystemet, og er lokalisert i hjernestammen. Kjernene mottar afferent informasjon fra vestibularisapparatet, ryggmargen, lillehjernen, hjernestammen og hjernebarken, og sender efferent informasjon til ryggmargen, lillehjernen og øyemuskelkjernene (Brodal, 2012, s. 281-282; Molvær et al., 2020, s. 25).

Særlig hjernestammen, lillehjernen og ryggmargen er viktige strukturer i den sentrale delen av det vestibulære systemet (Molvær et al., 2020, s. 26). Hjernestammen kontrollerer livsviktige funksjoner, blant annet åndedrett og bevissthet (Brodal, 2012, s. 408-410). I tillegg styrer den øyebevegelser og ansiktsmuskler, samt reflekser tilknyttet syn (Brodal, 2012, s. 390-392; Jansen & Holck, 2020, avsn. 2). Lillehjernen viktigste oppgaver inkluderer motorisk kontroll og koordinasjon av viljestyrte bevegelser (Brodal, 2012, s. 369). Den bidrar også til kontroll av øyebevegelser (Brodal, 2012, s. 393). En liten del av lillehjernen, kalt vestibulocerebellum, har toveis forbindelse med vestibularisapparatet og vestibulariskjernene (Brodal, 2012, s. 370). Afferent informasjon om hodets stilling og bevegelser sendes fra disse to strukturene til vestibulocerebellum (Brodal, 2012, s. 372). Lillehjernen mottar også

forbindelser fra vestibularisnerven (Pompeiano, 1974, i Hotson & Baloh, 1998, s. 680). Motsatt vei sender vestibulocerebellum efferente signaler til vestibulariskjernene, og disse bidrar til kontroll av posturale reflekser og øyebevegelser (Brodal, 2012, s. 372).

2.4 Akutt vestibulært syndrom (AVS)

Akutt vestibulært syndrom er “akutt innsettende vertigo som vedvarer i dager til uker, og som inkluderer tegn på pågående vestibulær dysfunksjon, for eksempel kvalme, oppkast, nystagmus, rotasjonsfølelse og uttalt ustøhet” (Goplen & Nordahl, 2019, s. 496; Hotson & Baloh, 1998, s. 680). Den vanligste årsaken til AVS er vestibularisnevritt, men slag i bakre skallegrup kan også i mange tilfeller vise seg som AVS (Tarnutzer et al., 2011, s. 571; Nordahl & Goplen, 2019, s. 497). Hos denne pasientgruppen er det visse faktorer som indikerer høyere risiko for at symptomene skyldes alvorlig, underliggende sykdom, som slag. Disse er alder over 60 år, diabetes, hypertensjon og kjent karsykdom (Goplen & Nordahl, 2019, s. 496).

Tarnutzer et al. (2011) estimerer i sin oversikt at 10-20% av pasienter som oppsøker akuttmottak i USA med svimmelhet har AVS (Tarnutzer et al., 2011, s. 573). De viser også til data som indikerer at blant alle besøk på akuttmottak som skyldes svimmelhet, får 6% diagnosen AVS med perifer årsak (Newman-Toker et al., 2009, s. 973), mens 4% får diagnosen AVS med cerebrovaskulær årsak (Newman-Toker et al., 2008, s. 769).

2.4.1 Perifere årsaker til AVS - vestibularisnevritt

Som nevnt er vestibularisnevritt den vanligste årsaken til AVS (Tarnutzer et al., 2011, s. 571; Goplen & Nordahl, 2019, s. 497). Vestibularisnevritt rammer balansenerven i det indre øret (Goplen, 2020, s. 111). Symptomer er rotatorisk vertigo som forverres ved hodebevegelse, kvalme, ustøhet og falltendens til syk side og spontan horisontal-rotatorisk nystagmus mot frisk side (Fetter, 2014, s. 52). Nerven lammes og gir asymmetrisk aktivitet i vestibulariskjernene. Dette gir symptomer på grunn av vestibulariskjernes forbindelser til hjernebarken, brekningscenteret i hjernestammen, ryggmargen og øyemuskelkjernene (Goplen, 2009, kap. 6.18). Symptomene oppstår akutt og varer i minst 24 timer, og avtar deretter gradvis (Goplen & Nordahl, 2019, s. 497). Symptomene kan lindres ved å ligge helt i ro, men forsvinner ikke før etter noen dager (Goplen, 2020, s. 112). Hørselen påvirkes ikke og det forekommer ikke nevrologiske utfall (Goplen & Nordahl, 2019, s. 497).

Vestibularisnevritt har lignende symptomer som både BPPV og AVS med sentral årsak

(Goplen & Nordahl, 2019, s. 497). Sentral årsak, som lillehjerneinfarkt, kan klinisk være vanskelig å skille fra vestibularisnevritt, og terskel for sykehusinnleggelse bør derfor være lav ved mistanke om vestibularisnevritt (Goplen, 2009, kap. 6.18).

2.4.2 Sentrale årsaker til AVS - hjerneslag

Ulike studier har rapportert at andelen AVS-pasienter hvor slag i bakre kretsløp er årsaken, varierer fra 5% (Kim et al., 2013) til 25% (Norrving et al., 1995). For en del pasienter vil slag i bakre kretsløp presentere seg med et likt symptom bilde som ved vestibularisnevritt (Goplen, 2020, s. 124). Strukturer som forsynes av det bakre kretsløpet i hjernen er affisert i omtrent 20% av alle iskemiske hendelser (Caplan, 2019, 1. avsn.). Selv om dette utgjør en stor andel av alle slagtilfeller, har denne typen slag tidligere fått lite oppmerksomhet (Schulz & Fischer, 2016, s. 45). Diagnostisering av slag i bakre kretsløp har blitt ansett som vanskelig på grunn av det atypiske eller fraværende symptom bildet som ofte følger et slikt slag (Schulz & Fischer, 2016, s. 45). Feildiagnostisering av denne typen slag er fortsatt en stor utfordring i akutte settinger (Tarnutzer et al., 2017, s. 1472-1473; Kuruvilla et al., 2011, s. 526). Et lillehjerneslag kan i verste fall gi kompresjon av hjernestammen dersom lillehjernen svulmer opp, og kan føre til død om det ikke behandles raskt (Hornig et al., 1994, s. 372). Selv om studier har funnet relativt lav dødelighet (3.6-11%) rett etter et slag i bakre kretsløp, er det en vesentlig årsak til nedsatt funksjon (Glass et al., 2002; Akhtar et al., 2009). Etter et slag er det også funnet en viss risiko (11.7%-18.2%) for tilbakevendende slag (Khanevski et al., 2019, s. 5; Amarenco et al., 2016, s. 1539). Tidlig diagnostisering er derfor av stor betydning.

Symptomer og funn ved slag

Slag i bakre kretsløp kan gi skade av vestibulariskjernene, sensoriske og motoriske baner og av cerebellum, hvor svimmelhet ofte er et ledsagende symptom (Dahl et al., 2010, s. 352). Symptomer og tegn som forekommer ved vestibularisnevritt, som akutt vertigo, kvalme, ustøhet og nystagmus, kan også forekomme ved isolerte slag i lillehjernen (Goplen, 2020, s. 124). Sparaco et al. (2019) rapporterer i sin oversiktsartikkel om lignende symptomer hos pasienter med slag i bakre kretsløp; svimmelhet, kvalme og oppkast, hodepine og varierende grad av bevissthet (Sparaco et al., 2019, s. 2000). Ljøstad et al. (2019) beskriver også de samme symptomene i sin oversiktsartikkel, i tillegg til intoleranse for hodebevegelse (Ljøstad et al., 2019, tabell 1). Ved et iskemisk infarkt i bakre kretsløp kan det indre øret rammes av infarkt, hvilket kan gi symptomer som vertigo og hørselstap (Lee, 2014, s. 125). Under

halvparten av AVS-pasienter har typiske nevrologiske tegn på slag som ataksi i ekstremiteter og dysartri (Kattah et al., 2009, s. 3504).

2.5 HINTS

De tre testene som inngår i HINTS-undersøkelsen er som nevnt hodeimpulstest, nystagmus test og test av vertikal skjeling (Kattah et al., 2009, s. 3505). Kattah et al. (2009) var de første til å se på disse tre testene som et samlet testbatteri, og de vurderte i sin studie sensitivitet og spesifisitet for å skille mellom sentral og perifer årsak hos pasienter med AVS. De klassifiserte funnene fra HINTS som enten “ufarlige” eller “farlige”, hvor ufarlig HINTS presenterte seg som abnormal hodeimpulstest, horisontal retningsfiksert nystagmus og fravær av vertikal skjeling, mens farlig viste seg som tilstedeværelse eller ikke testbar normal hodeimpulstest, horisontal blikkretningsnystagmus eller vertikal skjeling. Dersom ett eller flere av de farlige funnene er til stede, er det høy sannsynlighet for at det foreligger en sentral årsak (Kattah et al., 2009). Videre i oppgaven vil derfor farlig HINTS indikere slag, og benevnes som positivt testutslag. Motsatt vil ufarlig HINTS indikere perifer skade, og benevnes som negativt testutslag.

2.5.1 Hodeimpulstest

Hodeimpulstest kan hjelpe til med å skille mellom vertigo av sentral og perifer årsak ved å avdekke perifer vestibulær dysfunksjon (Nordahl et al., 2020, s. 91). Når det gjelder diagnostisering har den størst praktisk verdi for å påvise vestibularisnevritt, men den kan også brukes for å påvise andre årsaker til perifer hypofunksjon (Nordahl et al., 2020, s. 91). Testen undersøker den vestibulookulære refleksjonen, VOR (Oslo universitetssykehus, 2016). Den kan utføres på hver enkelt buegang (fremre, horisontale eller bakre) ved å teste i planet for den aktuelle buegangen (Nordahl et al., 2020, s. 91).

Utførelse: (horisontale buegang)

Pasienten sitter med hodet ca. 30 grader fremover, så buegangen er i horisontalplanet. Pasienten fikserer blikket på terapeutens nese, som beveger pasientens hode sakte fra side til side. Terapeuten gjennomfører så en plutselig bevegelse av hodet. Dette gjøres både fra høyre mot venstre og fra venstre mot høyre, og gjentas noen ganger. Testen er positiv når det oppstår en refikseringssakkade (korreksjonsbevegelse av øynene) ved bevegelse mot syk side, og viser derfor en sannsynlig svakhet i samme sides horisontale buegang (Nordahl et al.,

2020, s. 93). Dette er et tegn på hypofunksjon av VOR. Normal test vil si at pasientens blikk holder seg fiksert på terapeutens nese (Oslo universitetssykehus, 2016). Det er da ingen observerbar negativ korreksjonsbevegelse av øynene. Dette taler for mistanke om sentral skade hos pasienter med symptomer på AVS (Nordahl et al., 2020, s. 93).

2.5.2 Nystagmus-undersøkelse

Under testing av nystagmus skal pasienten helst sitte oppreist. Ideelt sett bør det benyttes for eksempel Frenzels briller for å forhindre at pasienten fikserer blikket, da blikkfiksering kan vanskeliggjøre differensialdiagnostisering (Nordahl et al., 2020, s. 86). Spontannystagmus testes først ved at pasienten ser rett frem, og her kan en eventuell spontannystagmus observeres. Pasienten ser deretter 20-30 grader til siden i 20-30 sekunder (gjøres til begge sider) for å teste blikkretningsnystagmus. Typisk vil man ved sentral skade observere ren vertikal, ren horisontal eller ren torsjonal nystagmus. I motsetning kan man ved perifer årsak ofte observere “blandet” nystagmus. Blikkretningsnystagmus ved sideblikk forekommer ved sentral skade, og den raske fasen vil da endre retning. Dette skjer ikke ved perifer årsak (Nordahl et al., 2020, s. 89). I tillegg vil sentral nystagmus ikke påvirkes av blikkfiksering, noe en perifer nystagmus vil (Nordahl et al., 2020, s. 88).

2.5.3 Test for vertikal skjeling

Testen benyttes for å se om det er indikasjon for sentral patologi (Nordahl et al., 2020, s. 86). Man ser da etter om pasienten har latent vertikal diplopi, altså skjeling. Testen utføres ved at pasienten sitter og fokuserer på ett punkt med øynene. Terapeuten dekker så til ett og ett øye vekselvis. Testen er positiv når det ene øyet forskyves vertikalt ved avdekking av øyet, en såkalt vertikal diplopi. Positiv test indikerer sentral skade (Nordahl et al., 2020, s. 86).

2.6. Referansestandard: MR

MR står for magnetisk resonans, og en MR-undersøkelse er et viktig diagnostisk verktøy for sykdommer eller skader. Det er en radiologisk undersøkelse for å fremstille detaljerte bilder av kroppens indre strukturer, og hvilken som helst del av kroppen kan undersøkes (Borthne & Brekke, 2019, avsn. 1-3). For å diagnostisere slag er MR gullstandard (Savitz & Caplan, 2005, s. 2621). Sensitiviteten til MR for å diagnostisere slag er meget god sammenlignet med CT (computertomografi) (Nakstad et al., 2010, s. 102-106). Sammenlignet med CT er diffusjonsvektet MR mer sensitiv, og kan vise infarkt omtrent umiddelbart (Brazzelli et al., 2009). Marks et al. (1996) bemerker også at diffusjonsvektet MR har både høy spesifisitet og

sensitivitet for infarktforandringer (Marks et al., 1996, i Albers, 1998, avsn. 6). Ved usikker diagnose og infarkter i bakre kretsløp vil MR være spesielt nyttig (Helsedirektoratet, 2017, kap. 2.3), og MR er foretrukket fremfor CT (Hwang et al., 2012, s. 559). Morita et al. (2011) påpeker dog at diffusjonsvektet MR kan være falsk negativ, og poengterer at man ikke kan stole blindt på MR resultater (Morita et al., 2011, s. 580). I tillegg viser Oppenheim et al. (2000, s. 1434) til at diffusjonsvektet MR ikke klarer å fange opp alle slag oppstått i bakre skallegrop, og at diffusjonsvektet MR tatt innen 24 timer derfor ikke med sikkerhet kan utelukke slag. Med bakgrunn i dette vil det videre i oppgaven bli benyttet to begrep: MR og hyperakutt MR. MR er benyttet som referansestandard og gir grunnlag for endelig slagdiagnose, mens hyperakutt MR er MR tatt innen 24 timer etter innleggelse.

2.7 Utfallsmål

2.7.1 Sensitivitet og spesifisitet

Sensitivitet og spesifisitet er uttrykk for validiteten til en test. Mer spesifikt betyr dette om testen evner å måle det den skal måle, ved å fange opp de som er syke og skille ut de som er friske (Thelle & Laake, 2015, s. 312). Sensitivitet kan angi hvor mange “sant syke” som får et positivt testresultat (Jamtvedt et al., 2003, s. 82) Ut fra tabell 2 nedenfor gir dette formelen $a / (a+c)$. Spesifisiteten kan angi hvor mange “sant friske” som får negativt testresultat, ved formelen $b / (b+d)$ (Jamtvedt et al., 2003, s. 82). Tabell 2 nedenfor viser til hvordan formlene for de ulike utfallsmålene beregnes, og er en kombinasjon av tabeller hentet fra Jamtvedt et al. (2003, s. 82) og Thelle og Laake (2015, s. 312).

Tabell 2: Skjematisk beskrivelse av sensitivitet og spesifisitet.

Sannheten er:			
Testen viser	Pasienten er syk	Pasienten er ikke syk	Totalt
Positivt utslag	a	b	$a+b$
Negativt utslag	c	d	$c+d$
Totalt	$a+c$	$b+d$	n

2.7.2 Positiv og negativ prediktiv verdi

Prediktiv verdi sier oss noe om sannsynligheten for at et testresultat er riktig. Sannsynligheten for at en pasient er syk dersom han/hun får et positivt testresultat, kalles positiv prediktiv verdi (PPV). På samme måte kalles sannsynligheten for at pasienten er frisk gitt et negativt testresultat, negativ prediktiv verdi (NPV) (Jamtvedt et al., 2003, s. 82). Ut fra tabell 2 kan positiv prediktiv verdi beregnes ved $a / (a+b)$. Negativ prediktiv verdi kan beregnes ved $d / (c+d)$ (Jamtvedt et al., 2003, s. 82).

Grunnlaget for å kunne beregne prediktiv verdi avhenger av sensitivitet og spesifisitet, i tillegg til prevalensen av sykdommen i den undersøkte befolkningen (Braut, 2020, avsn. 3). I grupper hvor prevalensen av sykdom er lav, kan selv en test med høy sensitivitet samtidig ha lav positiv prediktiv verdi (Lydersen, 2017, avsn. 5-6).

2.7.3 Sannsynlighetsratio

Sannsynlighetsratio tar utgangspunkt i både sensitivitet og spesifisitet. Disse verdiene brukes til å vurdere om et resultat av en diagnostisk test endrer sannsynligheten for at pasientene har en tilstand (Jamtvedt et al., 2003, s. 84). Man sammenligner kort sagt pretestsannsynlighet med posttestsannsynlighet. Positiv sannsynlighetsratio (LR+) indikerer posttestsannsynligheten for at en pasient har en tilstand gitt et positivt testresultat. Likedan angir negativ sannsynlighetsratio (LR-) posttestsannsynligheten for at en pasient er frisk, gitt et negativt testresultat. Sannsynlighetsratio rapporteres som et enkelt tall. Hvis ratioen er 1, er sannsynligheten den samme for en gitt tilstand både før og etter testen. Er den derimot over eller under 1, vil sannsynligheten for en gitt tilstand henholdsvis øke eller minke (Jamtvedt et al., 2003, s. 84).

3. Metode

3.1 Valg av metode

Ettersom vi ønsket å se på den diagnostiske verdien til HINTS-undersøkelsen, og med bakgrunn i tid og ressurser tilgjengelig for å skrive oppgaven, gjennomførte vi en kvantitativ litteraturstudie. Kvantitative studier bygger på data som hentes ut fra mange enheter, for eksempel tallverdier fra ulike individer (Grønmo, 2020, avsn. 1-2).

Metodikken til en litteraturstudie er den samme som for systematiske oversikter. En systematisk oversikt er en metode for å samle og oppsummere forskning innenfor et emne. Hensikten er å gi en oversikt over hva som finnes av forskning på det aktuelle området, samt hvor god kvalitet denne forskningen har (Jamtvedt et al., 2003, s. 40). Det er flere kriterier eller kjennetegn som ligger til grunn for en god systematisk oversikt. Hva som er hensikten med studien må tydelig komme frem. Hvordan forfatterne har funnet og inkludert studier må oppgis, og dette inkluderer søkestrategi og klare inklusjons- og eksklusjonskriterier. Det må også ha blitt gjort en kvalitetsvurdering av de inkluderte studiene, og viktige egenskaper ved alle studiene må beskrives (Helsebiblioteket, 2016a; Jamtvedt et al., 2003, s. 117).

Ettersom vi skal se på diagnostisk nøyaktighet av en test, ønsker vi å benytte tverrsnittstudier med referansestandard, da disse anses som best egnet (Helsebiblioteket, 2016b).

Referansetesten benyttet i denne oppgaven er MR.

3.2 Kriterier for inklusjon og eksklusjon av studier

PICO-skjemaet i tabell 3 ligger til grunn for inklusjons- og eksklusjonskriteriene vi har satt for denne oppgaven. Inklusjonskriterier omhandler kriterier som må være til stede i studiene vi vurderte, men eksklusjonskriteriene bygger på kriterier som medførte at studiene ikke var egnet til vår oppgave. Ettersom våre søk i databasene ikke genererte veldig mange treff, valgte vi å ha få eksklusjonskriterier. Inklusjons- og eksklusjonskriteriene er beskrevet under.

Tabell 3: PICO-skjema.

Populasjon (P)	Pasienter med AVS
Intervensjon (I)	HINTS-undersøkelse
Sammenligning (C)	MR
Utfall (O)	Diagnostisk nøyaktighet (sensitivitet og spesifisitet)

3.2.1 Inklusjonskriterier

- Populasjon (P): Personer med akutt vestibulært syndrom
- Intervensjon (I): HINTS
- Sammenligning (C): MR
- Utfall (O): Sensitivitet og spesifisitet
- Studiedesign: Tverrsnittstudie

3.2.2 Eksklusjonskriterier

- Annet språk enn norsk, engelsk, dansk eller svensk
- Andre varianter av HINTS (HINTS pluss, kun noen av testene o.l.)
- Artikler som krever betaling/tilgang utilgjengelig for studenter ved OsloMet

Vi ønsket å se på sensitivitet og spesifisitet for hele HINTS-undersøkelsen. Studier som omhandlet de samme testene som HINTS består av, men som ikke benyttet seg av testbatteriet som helhet, ble derfor ekskludert. Vi valgte å ikke sette begrensning på årstall grunnet lite forskning på feltet.

3.3 Søkeprosessen

Det ble gjort systematiske søk i følgende databaser: Medline, PubMed, CINAHL og EMBASE. Det ble også gjort gråsøk i Google Scholar. Prøvesøk ble også gjort i Cochrane og PEDro, men uten relevante resultater. I tabell 4 fremstilles det hvilke søkeord som ble benyttet. MeSH-termer var ikke mulig å benytte for mange av søkeordene. Hovedsakelig ble det derfor søkt med nøkkelord, og søkene ble tilpasset de ulike databasene. Fremgangsmåte for å finne artiklene er beskrevet i komplett søkelogg i vedlegg 1. Søkene ble gjort i

tidsrommet 7. april - 30. april 2021. Resultater av søk, samt flytskjema og oversikt over de inkluderte studiene, presenteres i resultatkapittelet.

Tabell 4: Søketermer benyttet for databasesøk.

P: Populasjon	I: Intervensjon	C: Sammenligning	O: Utfall
acute vestibular syndrome, AVS, acute vertigo, vertigo, dizziness	HINTS, oculomotor test	MRI, magnetic resonance imaging	diagnostic precision/accuracy, accuracy, precision, sensitivity, specificity

3.4 Kritisk vurdering av artikler

Kritisk vurdering av artikler går ut på å vurdere gyldigheten av informasjonen i studien (Helsebiblioteket, u.å.). Vi brukte sjekklister for diagnosestudier fra Helsebiblioteket for å vurdere de relevante studiene (Helsebiblioteket, 2016c). Ved hjelp av denne vurderte vi metodisk kvalitet gjennom elementer som sammenligning mellom diagnostisk test og referansetest, blinding, pasientutvalg og beskrivelse av testprosedyrer. Resultatet av den kritiske vurderingen av syv studier som ble lest i fulltekst presenteres i vedlegg 2 og 3.

Når man vurderer om resultatene i en studie er til å stole på, må det tas hensyn til studiens validitet, altså om det kan trekkes gyldige slutninger om det man ønsker svar på ut fra resultatene. Intern validitet omhandler interne forhold i studien som kan påvirke resultatene, og som er utenfor forskernes kontroll. Dette handler oftest om populasjonen, og kan være forhold som utvalgsskjevhet, informasjonsskjevhet og statistisk validitet (Benestad & Laake, 2015, s. 136). Dersom resultatene er generaliserbare til resten av befolkningen, tyder det på god ekstern validitet (Benestad & Laake, 2015, s. 138).

Det vil alltid foreligge en viss grad av subjektiv tolkning når man vurderer metodisk kvalitet ved studier, og selv om man har sjekklister med vurderingskriterier, kan det være utfordrende. En fordel er at vi har vært to om jobben, og dermed kunnet diskutere og sammenligne våre subjektive vurderinger av artiklene.

3.5 Ethiske overveielser, kildebruk og metodekritikk

I en litteraturstudie som denne bruker man resultater fra andres forskning. Det er da viktig å være så objektiv som mulig i fortolkningen av disse resultatene, samt gjengi informasjon med forsiktighet. Det er samtidig viktig å bruke pålitelige kilder, og vi har derfor hatt fokus på å bruke studier publisert i tidsskrifter og databaser med fagfelleevaluering. At studiene er godkjent av etisk komité er også noe vi har vektlagt.

Vi har i all hovedsak forsøkt å benytte primærkilder i denne oppgaven. Ved noen tilfeller har ikke dette vært mulig, da vi ikke har fått tilgang til originalkilden. Likevel ser vi på det som en styrke at flere av artiklene benyttet, både de benyttet for å besvare problemstilling, og artikler og andre kilder benyttet i teori, er gjentakende. Det vil si at det er henvist til mange av de samme forfatterne. Dette tyder også på at feltet ikke nødvendigvis er så stort, og at forskning på dette området foreløpig er forbeholdt noen få forfattere.

En viss form for subjektivitet kan aldri utelukkes. Ved å benytte andres forskningsmateriale, er det alltid en sjanse for at data kan feiltolkes og tillegges feilaktige slutninger. Dette kan skje spesielt fordi man ønsker et svar på sin problemstilling, og vurdering av artikler kan farges av dette. Det er derfor viktig å være varsom når man tolker andres resultater. Vi har vært to personer som har lest gjennom og vurdert artiklene uavhengig av hverandre. Dette sikrer bedre objektivitet i evaluering av artiklene enn om vi kun skulle gjennomgått dem sammen.

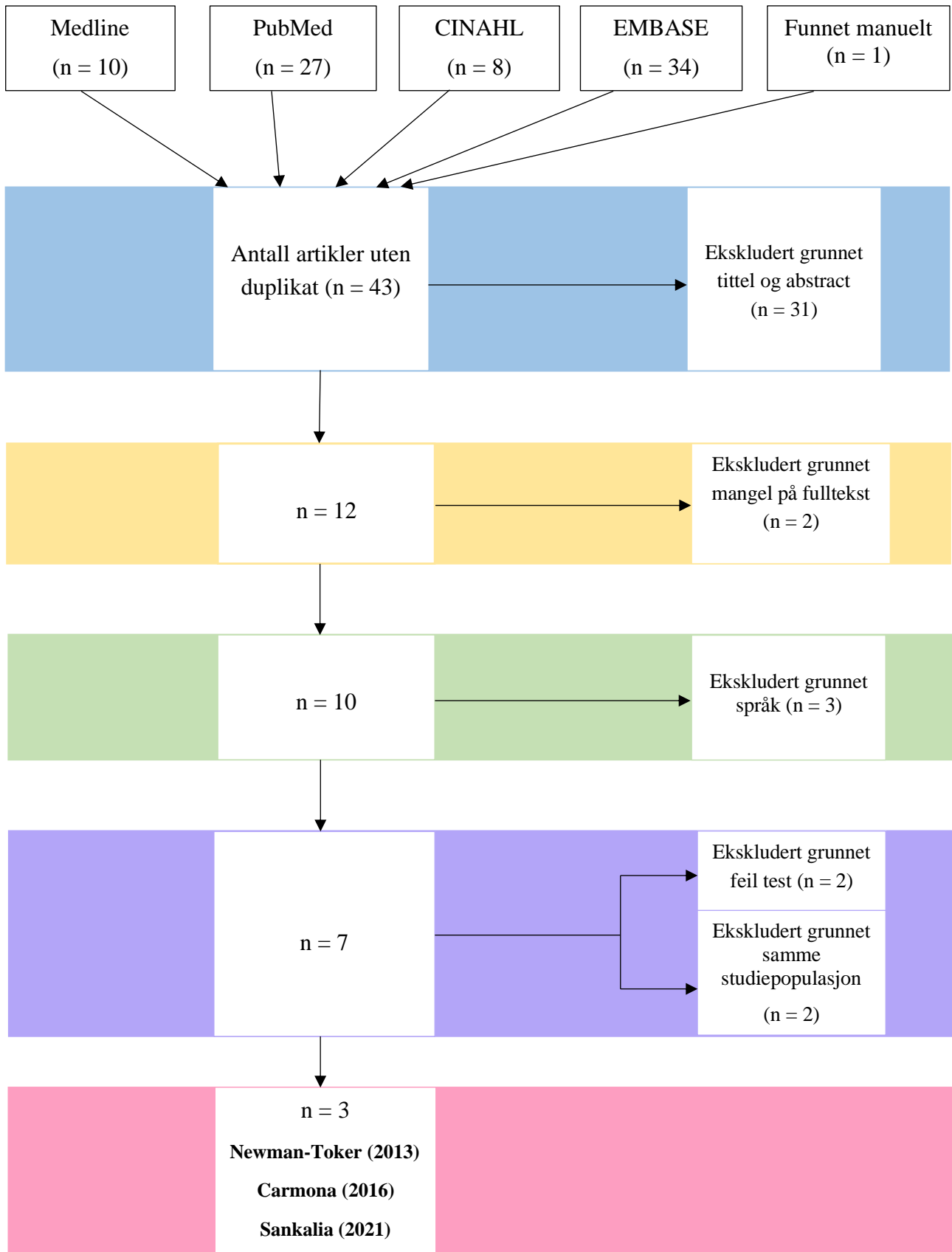
Vi har begrenset erfaring med å gjøre systematiske søk. Selv om dette er noe vi har brukt mye tid på, kan det ikke utelukkes at resultatene vi har fått når vi har gjennomført søk kan være mangelfulle. Det ble gjort flere prøvesøk før vi utarbeidet en endelig PICO-modell. Vi måtte justere søket underveis, da vi opplevde at noen søkeord ble for snevre og ga få treff. Vi har vært to personer om jobben, noe som forhåpentligvis gjør at vi har dekket mer enn hva én hadde klart alene.

4. Resultater

4.1 Utvalgelse av studier

Søk i databasene ga til sammen 79 treff. Ut ifra dette ble det gjennomført duplikatsjekk, og antall artikler ble redusert til 43. Etter å ha lest sammendrag og tittel, ble 31 studier ekskludert. Av de gjenværende 12 ble to studier ekskludert i mangel på fulltekst. Tre av ti studier var ikke tilgjengelig på engelsk eller skandinavisk, og ble dermed også ekskludert.

Vi satt da igjen med syv artikler. Alle disse ble lest i fulltekst og vurdert etter sjekklister for diagnosestudier. To ble ekskludert (Tehrani et al., 2014; Kattah et al., 2009) fordi de var basert på samme utvalg som en tredje studie (Newman-Toker et al. 2013). En studie ble ekskludert da den ikke benyttet HINTS som samlet testbatteri (Chen et al., 2011). En studie ble også ekskludert fordi de benyttet HINTS pluss, som er en nyere versjon av HINTS som inkluderer hørselstap (Choi et al., 2018). Til slutt satt vi igjen med tre artikler vi vurderte gode nok til å inkludere: Newman-Toker et al. (2013), Carmona et al. (2016) og Sankalia et al. (2021). Oversikt over disse presenteres i tabell 5. Utvalgelsesprosessen er presentert i flytskjema i figur 1 nedenfor.



Figur 1: Flytskjema.

Tabell 5: Oversikt over inkluderte studier.

Forfattere	Tittel	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	n	Tester	Referansetest
Newman-Toker et al. (2013)	HINTS outperforms ABCD2 to screen for stroke in acute continuous vertigo and dizziness	> 1 t akutt vedvarende vertigo, nystagmus, kvalme/oppkast, intoleranse for hodebevegelse og ustøhet >= 1 risikofaktor for slag	-Symptomer som avtar < 24 t -Tidligere anfall av vertigo/svimmelhet eller tidligere behandlet for BPPV -Fatigue som forhindrer deltakelse	190	ABCD2 og HINTS	MR/CT med DWI
Carmona et al. (2016)	The diagnostic accuracy of truncal ataxia and HINTS as cardinal signs for acute vestibular syndrome	AVS	Ikke spesifisert	114	Truncus-ataksi, kalorisk testing, audiogram og HINTS	MR med DWI og MRA
Sankalia et al. (2021)	Diagnosing stroke in acute vertigo: Sensitivity and Specificity of HINTS battery in Indian population	Akutt innsettende spontan vertigo (første tilfelle av), over 18 år	Historie med tilbakevendende vertigo, kronisk svimmelhet, kun posisjonsvertigo og pasienter som trakk tilbake skriftlig samtykke.	75	HINTS	MR med DWI
<p><i>MR = magnetresonanstomografi, MRA = magnetisk resonans angiografi, DWI = diffusjonsvektet bildetaking, AVS = akutt vestibulært syndrom, CT = computertomografi.</i></p>						

Vi vil videre presentere de tre studiene og deres resultater. Selv om Newman-Toker et al. (2013) har sammenlignet HINTS og ABCD2 og Carmona et al. (2016) har vurdert truncus-ataksi opp mot HINTS, går vi ikke videre inn på dette, da det faller utenfor vår problemstilling.

4.2 Newman-Toker et al. (2013)

Hensikt: Forfatterne ønsket å sammenligne HINTS og ABCD2 for å undersøke for mulig slag hos pasienter med AVS.

Studiedesign: Prospektiv, diagnostisk tverrsnittstudie med referansestandard.

Utfallsmål: HINTS ble skåret som enten et “perifert” eller et “sentralt” mønster. Sensitivitet og spesifisitet, samt positiv sannsynlighetsratio (LR+) og negativ sannsynlighetsratio (LR-), ble vurdert for HINTS, både generelt for sentral årsak og spesifikt for slag.

Studieutvalg: Data fra 1999-2012 ble hentet fra en pågående studie, og deltakere ble rekruttert fra OSF Saint Francis Medical Center, Peoria, Illinois. 193 deltakere ble rekruttert til studien, og tre ble ekskludert; to kunne ikke ta MR grunnet kontraindikasjoner, og en manglet blodtrykksdata. 190 deltakere ble inkludert, hvorav okulomotoriske og radiologiske funn har blitt rapportert for 108 av dem tidligere (Kattah et al., 2009). Alle deltakerne hadde symptomer forenlig med AVS som hadde oppstått i løpet av den siste uken.

Gjennomsnittsalderen var 61 år (IQR 52.0-70.0) og det var totalt 115 menn (60.5%) og 75 kvinner (39.5%). Ved undersøkelsestidspunktet hadde pasientene hatt symptomer i alt fra to timer til sju dager.

Intervensjon: Alle pasientene gjennomgikk strukturert neurologisk og nevrootologisk testing, inkludert HINTS. Deretter fikk alle pasientene enten MR (97.4%) eller CT. MR ble tatt etter protokoll for slag, og innen 24 timer etter innleggelse (hyperakutt). De med normale bilder fikk ny MR senere dersom kliniske tegn tydet på sentral lesjon, eller dersom nye neurologiske tegn oppstod. Den kliniske undersøkelsen ble utført av en av to trente undersøkere innen nevrooftalmologi. De to undersøkerne gjennomførte enten den neurologiske undersøkelsen før bilder ble tatt, eller var de blindet for bilderresultatene. Det vises til protokoll for MR, og videolink for hvordan HINTS er gjennomført.

Metodisk kvalitet: Studien ble godkjent av etisk komité ved the University of Illinois College of Medicine, Peoria. Det står ikke beskrevet noe om skriftlig informert samtykke fra deltakerne.

Studiens resultater: HINTS' sensitivitet for slag var 96.5% (95% KI = 91.7% - 98.9%), med en spesifisitet på 84.4% (95% KI = 75.0% - 91.3%). LR+ for slag var på 6.19, mens LR- var 0.04. HINTS identifiserte riktig de 11 sentrale årsakene som ikke var slag. HINTS var også mer sensitiv enn hyperakutt MR, som hadde en sensitivitet på 86.7% (95% KI = 79.5% - 92.1%).

4.3 Carmona et al. (2016)

Hensikt: Forfatterne ønsket å se på diagnostisk presisjon av skåringsskala av truncus-ataksi sammenlignet med HINTS i differensialdiagnostisering av pasienter med AVS.

Studiedesign: En retrospektiv, observerende, deskriptiv tverrsnittstudie med referansestandard.

Utfallsmål: Sensitivitet og spesifisitet for HINTS.

Studieutvalg: Pasienter ble hentet inn mellom 2006 og 2012 fra et akuttmottak ved et stort sykehus i Santa Fe, Argentina. Av 1218 pasienter ble 114 inkludert, hvorav alle hadde AVS. Det er ikke beskrevet eksklusjonskriterier. Utvalget besto av 66 kvinner (57.9%) og 48 menn (42.1%). Totalt fikk 72 diagnosen vestibularisnevritt, og gjennomsnittsalderen for disse var 43.3 (SD 14.9). De resterende 42 fikk diagnosen slag, hvor gjennomsnittsalderen var 57.9 (SD 11).

Intervensjon: HINTS ble gjennomført av turnusleger som var blindet for resultatene av MR. Det ble så gjort en repeterende HINTS-undersøkelse av en nevrolog innen 24 timer, som ikke var blindet for turnuslegenes resultater, og som bekreftet funnene. Som gullstandard gjennomgikk alle pasientene diffusjonsvektet MR angiografi innen 48 timer etter innleggelse, og aldri innen de første 12 timene. Det vises til MR-protokoll og detaljert prosedyre for nevrootologisk undersøkelse.

Metodisk kvalitet: Forskningsprotokollen ble vurdert av en selvstendig etisk komité. Alle pasientene signerte skjema om informert samtykke.

Studiens resultater: HINTS som testbatteri var 100% sensitiv og 94.4% spesifikk. Resultatene viser at av 114 pasienter, fikk 72 diagnosen vestibularisnevritt og 42 diagnosen slag. Det var ingen signifikante forskjeller når det gjaldt kjønn ($p > 0.05$) mellom perifer årsak (vestibularisnevritt) og sentral årsak (slag). Det var dog signifikant forskjell på alder og forekomst av kardiovaskulære risikofaktorer mellom gruppene med sentral årsak og perifer årsak, hvor både gjennomsnittsalder og forekomst var høyest blant de med sentral årsak.

4.4 Sankalia et al. (2021)

Hensikt: Forfatterne søkte å undersøke sensitiviteten og spesifisiteten til HINTS-batteriet for å diagnostisere slag hos pasienter over 18 år med førstegangstilfelle av akutt innsettende spontan vertigo.

Studiedesign: Observerende tverrsnittstudie med referansestandard.

Utfallsmål: Sensitivitet og spesifisitet, samt positiv prediktiv verdi (PPV) og negativ prediktiv verdi (NPV) for HINTS.

Studieutvalg: Studien ble gjennomført mellom august 2014 til april 2016 på Poona Hospital and Research Centre i India. Studien inkluderte 75 pasienter med akutt spontan vertigo, hvorav 49 var menn (65.3%) og 26 var kvinner (34.7%). Studien viser ikke til gjennomsnittsalder for pasientene, men av alle pasientene som ble inkludert, var 8% under 31 år, 33.3% mellom 31-40 år, 28% mellom 41 og 60 år, og 30.7% over 60 år. Pasienter med tilbakevendende vertigo, kronisk svimmelhet eller posisjonsvertigo, samt de som trakk tilbake samtykke om å være med i studien, ble ekskludert.

Intervensjon: Alle pasientene gjennomgikk anamnese og undersøkelse av sentralnervesystemet og det vestibulære system, inkludert HINTS. Det fremgår ikke hvem som utførte HINTS. Alle tok også MR caput etter klinisk undersøkelse. MR ble gjennomført innen 24 timer etter innleggelse (hyperakutt). Seks av pasientene måtte ta ny DWI-MR etter 72 timer for endelig slagdiagnose fordi hyperakutt MR var normal. Det er ikke beskrevet noe om blinding. Det beskrives kort hvordan de ulike testene i HINTS ble gjennomført, men det er ikke inkludert protokoll for MR.

Metodisk kvalitet: Studien ble godkjent av etiske komité og forskningskomiteen ved det aktuelle sykehuset, Poona Hospital and Research Center. Pasientene måtte signere skriftlig

informert samtykke etter å ha fått informasjon om studien og potensielle risikofaktorer ved å delta.

Studiens resultater: Totalt viste HINTS-undersøkelsen en sensitivitet på 97.1% og spesifisitet på 80% for å predikere slag. Farlig HINTS hadde PPV på 80.9% og NPV på 97%.

Hyperakutt MR var mindre sensitiv (82.86%) og hadde lavere NPV (86.36%) enn HINTS.

Hyperakutt MR hadde dog høy spesifisitet (100%) og PPV (100%).

Etter undersøkelse og MR ble pasientene kategorisert til tre grupper: slag (35 stk), vestibularisnevritt (VN, 32 stk) og vestibulær migrene (VM, 8 stk). Det var statistisk signifikant forskjell mellom aldersgruppe og endelig diagnose, der de fleste med slagdiagnose var over 51 år. Farlig HINTS ble observert hos 42 pasienter, hvorav 34 fikk diagnosen slag. De resterende 8 fikk diagnosen VM.

4.5 Oppsummering av resultatene

Tabell 6 viser utfallsmål for hver av studiene. Grovt sett kan vi si at alle studiene fant at HINTS hadde høy sensitivitet for å predikere slag med verdier mellom 96.5% og 100%. Spesifisiteten var noe lavere, og varierte mellom 80% og 94.4%. PPV og NPV hadde også relativt høye verdier i Sankalia et al. (2021) sin studie. For Newman-Toker et al. (2013) viste LR+ at ved farlig HINTS er det en seks ganger så høy sannsynlighet for at man har slag etter gjennomført test i forhold til før HINTS ble gjort. LR- viste derimot at dersom HINTS er ufarlig, er sannsynligheten for å ha slag meget lav etter HINTS er gjennomført.

Tabell 6: Diagnostisk nøyaktighet for HINTS til å påvise sentral årsak hos AVS-pasienter (95% KI).

Forfatter	Sensitivitet	Spesifisitet	PPV	NPV	LR+	LR-
Newman-Toker et al. (2013)*	96.5% (91.7-98.9)	84.4% (75.0-91.3)	N/A	N/A	6.19 (3.68-10.42)	0.04 (0.02-0.11)
Carmona et al. (2016)	100%	94.4%	N/A	N/A	N/A	N/A
Sankalia et al. (2021)	97.1%	80%	80.9%	97%	N/A	N/A

PPV = positiv prediktiv verdi, NPV = negativ prediktiv verdi, LR+ = positiv sannsynlighetsratio, LR- = negativ sannsynlighetsratio. N/A = ikke tilgjengelig.

**Kun Newman-Toker et al. (2013) har oppgitt konfidensintervall (KI) for relevante verdier.*

Newman-Toker et al. (2013) og Sankalia et al. (2021) har også inkludert resultater for sensitiviteten til hyperakutt MR. Disse viser at hyperakutt MR har lavere sensitivitet enn HINTS for å predikere slag. Videre har Sankalia et al. (2021) inkludert PPV og NPV for hyperakutt MR. Dette er presentert i tabell 7.

Tabell 7: Diagnostisk nøyaktighet for å påvise sentral årsak til vertigo for hyperakutt MR.

Forfatter	Sensitivitet	PPV	NPV
Newman-Toker et al. (2013)	86.7%	N/A	N/A
Carmona et al. (2016)	N/A	N/A	N/A
Sankalia et al. (2021)	82.9%	100%	86.36%

5. Diskusjon

I dette kapittelet diskuteres kvaliteten på metodikken i de inkluderte studiene. Resultatene fra de inkluderte studiene diskuteres også i lys av relevant teori.

5.1 Metodediskusjon

5.1.1 Intern validitet

Studiedesign

Newman-Toker et al. (2013), Carmona et al. (2016) og Sankalia et al. (2021) benyttet alle tverrsnittstudie som studiedesign, og de har sammenlignet med en referansestandard. Dette er en styrke, ettersom tverrsnittstudie med referansestandard er best egnet for diagnostiske studier (Helsebiblioteket, 2016b). MR er brukt som referansestandard i alle de inkluderte studiene. Ettersom MR regnes som gullstandarden for å diagnostisere hjerneslag (Savitz & Caplan, 2005, s. 2621), er det en styrke at alle de inkluderte studiene har brukt dette som referansestandard. Dersom det hadde blitt brukt ulike referansestandarder på ulike deltakere, eller referansestandard kun hadde blitt brukt på noen av deltakerne, kunne det oppstått verifikasjonsbias. Dette ville gitt feilaktig grunnlag for å vurdere den diagnostiske nøyaktigheten til den testen man ønsket å vurdere (indekstesten) (O'Sullivan et al., 2018, avsn. 2-6), i vårt tilfelle HINTS-undersøkelsen.

Blinding

I følge sjekklista fra Helsebiblioteket (2016c) er et viktig kvalitetsstempel for diagnostiske studier at testene er gjennomført med blinding. Dette gjøres ved at den som utfører den ene testen, ikke har kjennskap til resultatet på den andre testen (Jamtvedt et al., 2003, s. 79). Ved å vite resultatet på den ene testen, kan det påvirke hvordan resultatene fra den andre testen tolkes (Jamtvedt et al., 2003, s. 79). Dette er en form for bias kalt måleskjevheter. En slik måleskjevheter kan oppstå dersom det ikke gjennomføres tilstrekkelig blinding, og dette vil kunne svekke studiens interne validitet (Sterne et al., 2021, kap. 25.2.3). Studiene i denne oppgaven har varierende grad av blinding. Newman-Toker et al. (2013) viser til at de som utførte HINTS var blindet for MR-resultatene. Det står dog ikke beskrevet om de som utførte MR var blindet for resultatene fra HINTS. Carmona et al. (2016) skriver at turnuslegene var blindet for MR-resultatene, men presiserer ikke om nevrologen som bekreftet funn også var blindet for MR-resultater. Blinding kunne derfor vært presisert bedre i Carmona et al. (2016)

sin studie, for å unngå usikkerhet rundt måleskjevheter. Sankalia et al. (2021) har ikke spesifisert noe om blinding i sin studie. Sankalia et al. (2021) beskriver dog at MR ble gjennomført etter HINTS for alle deltakerne. Det er likevel vanskelig å vite om de som utførte HINTS og MR var blindet når det ikke eksplisitt er beskrevet i testprotokollen. Dette er en svakhet ved studien til Sankalia et al. (2021), da utilstrekkelig blinding kan gjøre at testpersonene påvirkes av den andre testens resultater, hvilket vil gi en måleskjevheter som beskrevet ovenfor.

Testprosedyre

Beskrivelse av testprosedyrene er viktig for reliabiliteten til studiens resultater, da man må vurdere om testen kan gi samme resultat på samme studieutvalg under samme betingelser (Jamtvedt et al., 2003, s. 80). Det bør derfor komme godt frem hvordan studien er gjennomført, og hvordan ulike undersøkelser, redskaper og teknikker er benyttet. Newman-Toker et al. (2013) beskriver protokoll for MR og viser referanse på videodemonstrasjon av HINTS. Carmona et al. (2016) har detaljert beskrivelse av hvilke tester som utgjorde nevrologisk undersøkelse, samt setting for undersøkelsen. De beskriver også MR-protokoll. Sankalia et al. (2021) beskriver kort testene som inngår i HINTS, men har en noe uspesifikk beskrivelse av utførelsen av MR. I forhold til både Carmona et al. (2016) & Newman-Toker et al. (2013), er Sankalia et al. (2021) sin studie noe mindre detaljert hva angår testprosedyre. Det kan derfor ikke sies med sikkerhet at Sankalia et al. (2021) har utført testene etter samme protokoll som de andre studiene. Dette gjør det vanskeligere å si sikkert om utførelsene er direkte sammenlignbare, og kan være en metodisk svakhet som kan gi lavere reproduserbarhet.

Intertester-reliabilitet

Det er også av betydning hvem som har utført testen. Intertester-reliabilitet beskriver variasjon i resultater når en test bedømmes av ulike personer, og sier noe om testens reproduserbarhet (Jamtvedt et al., 2003, s. 80). I studiene vi har inkludert er det ulike fagpersoner som har utført HINTS. Carmona et al. (2016) beskriver at turnusleger gjennomførte den første HINTS-undersøkelsen på deres utvalg. Testen ble senere gjennomført av nevrolog, som bekreftet resultatene. På en side kan det argumenteres for at disse turnuslegene er uerfarne og ikke innehar god nok kompetanse til å utføre og tolke testene. På den andre siden er det et godt tegn at nevrologen kun behøvde å bekrefte

resultatene, noe som implisitt tyder på at de første resultatene var riktige. Dette er dog ikke beskrevet nøyaktig. Likevel vil dette styrke testens reliabilitet, da det er flere personer som har undersøkt det samme fenomenet og kommet frem til samme resultat. I studien til Newman-Toker et al. (2013) ble HINTS utført av en av to trente nevrooftalmologiske undersøkere. Sankalia et al. (2021) har ikke beskrevet hvem som utførte HINTS. Dette gjør det vanskelig å sammenligne resultatene, og gir oss heller ingen indikasjon på hvem som er best egnet til å utføre testen.

Ingen av studiene eksplisitt har vurdert intertester-reliabiliteten, og vi kan derfor ikke med sikkerhet si noe om intertester-reliabiliteten til HINTS basert på disse studiene. Henriksen & Hallas (2018, s. 69) viser i sin undersøkelse om intertester-reliabilitet til at hodeimpulstesten ga 72.9% samsvar mellom leger med ulikt erfaringsgrunnlag med hodeimpulstest (HIT). Dette kan tyde på at tolkningen av hodeimpulstesten samsvarer relativt godt leger imellom, men at det også er noe usikkerhet knyttet til hvem som tolker testen. Muligens kan dette være en tendens som gjelder for de to resterende testene av HINTS, nystagmus og avdekkingstest, men dette kan ikke fastslås med sikkerhet.

5.1.2 Ekstern validitet

Ekstern validitet handler om overførbarhet og i hvilken grad resultatene kan sies å gjelde en lignende populasjon (Benestad & Laake, 2015, s. 138). Benestad og Laake (2015, s. 138) påpeker at vurderingen av ekstern validitet oftest ikke vil ha klare kriterier, men være preget av leserens egne tolkninger.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Både Newman-Toker et al. (2013) og Carmona et al. (2016) har inkludert pasienter med AVS. Sankalia et al. (2021) har valgt å bruke spontant oppstått akutt vertigo som inklusjonskriterium, ikke AVS. Det er derfor uklart hvor lenge disse pasientene har hatt symptomer, og om de faktisk faller inn under kategorien AVS. Som det fremkommer i resultatene, har ikke Carmona et al. (2016) beskrevet noen eksklusjonskriterier. Dette kan skape usikkerhet rundt hvorfor noen ikke har blitt inkludert i utvalget. Eksklusjons-bias kan oppstå dersom det ikke benyttes samme kvalifikasjonskriterier for de som inkluderes i studiepopulasjonen, og kan føre til skjevhet i utvalget. Dette kan i sin tur påvirke overførbarheten til målpopulasjonen. For å unngå dette er viktig å konsekvent benytte inklusjons- og eksklusjonskriterier (Jacobsen, 2020, s. 334). Både Newman-Toker et al.

(2013) og Sankalia et al. (2021) har ekskludert pasienter med tilbakevendende svimmelhet av kronisk eller episodisk karakter. Newman-Toker et al. (2013) ekskluderer også pasienter med symptomer som avtar innen 24 timer. Definisjonen på AVS innebærer at symptomene må vedvare i minst 24 timer (Tarnutzer et al., 2011, s. 575). Det er derfor en styrke at Newman-Toker et al. (2013) spesifiserer dette. Det er knyttet større usikkerhet til Sankalia et al. (2021) som ikke bruker AVS som begrep. Vår problemstilling inkluderer AVS spesifikt, og hvorvidt resultatene fra Sankalia et al. (2021) er overførbare til den populasjonen vi er interessert i (AVS-pasienter), kan vi dermed ikke vite sikkert. Fordi inklusjons- og eksklusjonskriteriene også er noe sprikende blant de inkluderte studiene, gjør det at overførbarheten er diskutabel.

Utvalgsstørrelse

En ønsket utvalgsstørrelse for en kvantitativ studie er basert på statistiske estimeringer, som skal sikre at resultatene som fremkommer er sikre og ikke preget av målefeil (Jacobsen, 2020, s. 356). En tilstrekkelig utvalgsstørrelse er viktig for å unngå type 2-feil, altså at man ikke finner en signifikant forskjell selv om det faktisk finnes en forskjell i populasjonen (Jacobsen, 2020, s. 364). Newman-Toker et al. (2013) hadde 190 deltakere, Carmona et al. (2016) hadde 114 deltakere, og Sankalia et al. (2021) hadde 75 deltakere. Sankalia et al. (2021) kalkulerte utvalgsstørrelsen med en formel basert på risikoen for feil (signifikansnivå) og studiens styrke. Styrken til en studie handler om hvorvidt den finner en signifikant forskjell i populasjonen dersom en forskjell faktisk eksisterer. Den bør være på minst 80% (Jacobsen, 2020, s. 365), et tall Sankalia et al. (2021) også opererer med. Gitt at det finnes en vesentlig forskjell i en populasjon, vil en for liten utvalgsstørrelse gjøre at vi ikke kan konkludere med at forskjellen er signifikant. En større utvalgsstørrelse vil derfor øke styrken (Jacobsen, 2020, s. 365). Sankalia et al. (2021) er den eneste studien som viser til å ha kalkulert utvalgsstørrelse, og dette ser vi på som en styrke ved studien. Likeså er det en svakhet ved de andre studiene at de ikke har gjort det. Videre har Sankalia den minste utvalgsstørrelsen av de inkluderte studiene, og man kan derfor anta at både Newman-Toker et al. (2013) og Carmona et al. (2016) har tilstrekkelige utvalgsstørrelser.

Utvalgs karakteristika

For at resultater fra et utvalg skal være generaliserbare til målpopulasjonen, bør utvalget være så lik denne som mulig, altså være representativt (Johannessen et al., 2011, s. 241). I de inkluderte studiene var det relativt lik kjønnsfordeling. Carmona et al. (2016) beskriver også

at det ikke var signifikant forskjell mellom kjønn når det gjelder perifer og sentral årsak. Det er imidlertid gjort få studier som ser på kjønnsfordeling av pasienter med AVS, og det er derfor lite grunnlag for å si noe om hvorvidt utvalget i studiene vi inkluderte er representative for målpopulasjonen (AVS-pasienter). Utvalget i en tidligere studie gjort på AVS-pasienter besto dog av 65% menn (Kattah et al., 2009, s. 3506), hvilket samsvarer godt med fordelingen i både Newman-Toker et al. (2013) og Sankalia et al. (2021). Hadde kjønnsfordelingen vært betydelig annerledes, ville dette vært en utvalgsskjevhet som kunne svekket studienes eksterne validitet (Staff, 2015, avsn. 7).

Carmona et al. (2016) og Sankalia et al. (2021) viser til relativt lik aldersfordeling når det gjelder pasienter diagnostisert med slag, samt at disse hadde høyere alder (over 50 år) enn de med perifer årsak. Newman-Toker et al. (2013) viser ikke til egne verdier for diagnosegruppene, men en gjennomsnittsalder for hele utvalget. Branch og Barton (2020) viser til at aldersfordelingen varierer når det gjelder ulike årsaker til svimmelhet. Eldre voksne har en høyere insidens av sentrale årsaker, som oftest slag (Branch & Barton, 2020, avsn. 3). Ettersom de inkluderte studiene har benyttet seg av ulike metoder for å vise til aldersfordeling er det vanskelig å sammenligne utvalgene. Det er mulig at Sankalia et al. (2021) sitt utvalg har en noe lavere gjennomsnittsalder, og at Newman-Toker et al. (2013) har høyest. Det er dog vanskelig å trekke klare konklusjoner ut ifra informasjonen som er gitt i studiene. Det finnes heller ingen klare tall på hva som er gjennomsnittsalder for AVS-pasienter, og det blir derfor vanskelig å vurdere om utvalget i disse studiene er representative for AVS-populasjonen som helhet.

Det vi kan si noe om, er gjennomsnittsalderen for slag i utvalgene til de inkluderte studiene i forhold til landsgjennomsnittet for hjerneslag. I Norge var medianalderen for hjerneslag 76 år i 2019 (Nasjonalt Servicemiljø for Medisinske Kvalitetsregistre, u.å.). Sarikaya et al. (2011) viser dog til at pasienter med slag i bakre kretsløp har lavere gjennomsnittsalder enn andre pasienter med akutt iskemisk slag (Sarikaya et al., 2011, s. 2498). Dette samsvarer med gjennomsnittsalderen for de med slag i studien til Carmona et al. (2012) og Sankalia et al. (2021).

5.2 Resultatdiskusjon

5.2.1 Diagnostisk nøyaktighet for HINTS

Av resultatene fremkommer det at HINTS som samlet testbatteri har høy sensitivitet for å predikere slag, med variasjon mellom 96-100%. Dette må sies å være godt. I følge Jamtvedt et al. (2003, s. 83) finnes det dog ikke klare verdier for hva som anses som høy sensitivitet, men at testen kan anses som god dersom den ikke feilklassifiserer mer enn en tredjedel av pasientene. Den høye sensitiviteten i våre resultater indikerer at HINTS fanger opp de fleste tilfellene av slag. Dersom sensitiviteten hadde vært lavere, ville sannsynligheten for falske negative testresultater vært høyere (Jamtvedt et al., 2003, s. 82). Spesifikt for HINTS ville da flere pasienter med slag eller annen sentral årsak fått påvist ufarlig HINTS, som tyder på perifer årsak. Spesifisiteten til HINTS varierte fra 80% i Sankalia et al. (2021) til 94.4% i Carmona et al. (2016). Dette tyder på at det er en viss risiko for falske positive svar, altså at flere feilaktig vil kunne få påvist sentral årsak til AVS. En indikasjon på sentral årsak selv om den ikke faktisk er der, vil ikke være til skade for pasienten, og MR vil uansett kunne gi det riktige resultatet. Det kan derfor antas at dette er mindre negativt for en pasient enn et falskt negativt resultat. Enkeltstudier som Kattah et al. (2009), samt systematiske oversikter som Krishnan et al. (2019) og Cohn (2014) støtter resultatene om at HINTS har høy sensitivitet for å predikere slag. De samme studiene viser til større variasjon angående spesifisitet, men likevel med relativt høye verdier.

Som nevnt i teoridelen, handler positiv prediktiv verdi (PPV) om sannsynligheten for at pasienten er syk gitt et positivt testresultat (Jamtvedt et al., 2003, s. 82). Ut ifra Sankalia et al. (2021) sine resultater kan vi se at PPV er relativt høy, og at farlig HINTS derfor med høy sannsynlighet avdekker de med sentral årsak. Den er dog ikke like høy som NPV, som viser at ufarlig HINTS kan angi enda høyere sannsynlighet for at pasienten er frisk, gitt et negativt testresultat. Frisk vil i denne sammenhengen bety å ikke ha slag eller annen sentral årsak. Det at PPV er noe lavere enn sensitivitet kan skyldes prevalens. I grupper hvor prevalensen av en sykdom er lav, kan selv en test med høy sensitivitet samtidig ha lav positiv prediktiv verdi (Gallagher, 2003, s. 300). Det er likevel positivt å se at PPV ikke er spesielt lav, selv om en lav prevalens av slag eller annen sentral årsak ved AVS sannsynligvis gjør utslag.

Positiv sannsynlighetsratio (LR+) oppgitt i Newman-Toker et al. (2013) indikerer at ved farlig HINTS er det en seks ganger så stor sannsynlighet for slag eller annen sentral årsak etter utført test enn før test. Den negative sannsynlighetsratioen (LR-) tilsier at ved ufarlig

HINTS er det 25 ganger lavere sannsynlighet for å ha slag eller annen sentral årsak etter utført test enn før test. Gallagher (2003, s. 302) påstår at sannsynlighetsratio har mange fordeler, blant annet er den ikke avhengig av prevalens, og den sier noe om sannsynligheten for at en pasient har en sykdom gitt et positivt testresultat.

Vi vurderer derfor at Newman-Toker et al. (2013) og Sankalia et al. (2021) har noe mer beskrivende resultater. Ved å inkludere prediktiv verdi gir det oss noe mer informasjon om HINTS sine tekniske egenskaper for å skille syke fra friske. Det at de ulike studiene ikke har inkludert alle de samme utfallsmålene gjør det dog vanskelig å sammenligne dem. Gallagher (2003) hevder at spesifisitet, sensitivitet, PPV og NPV alle har svakheter ved bruk i diagnostiske tester, og at bruk av sannsynlighetsratio har flere fordeler i forhold til andre mål på diagnostisk nøyaktighet (Gallagher, 2003, s. 299-302). Lydersen (2017, avsn. 10) påpeker at både sensitivitet, spesifisitet, PPV og NPV bygger på betingede sannsynligheter som må presiseres. Ved spesifisitet og sensitivitet er pasientens tilstand betinget på forhånd, og vi ønsker å se testresultatet gitt denne tilstanden. Ved PPV og NPV er testresultatet betinget, altså ønsker man svar på pasientens tilstand gitt testresultatet.

I denne studien har det hovedsakelig blitt vurdert sensitivitet og spesifisitet for HINTS. Likevel har vi valgt å inkludere prediktive verdier og sannsynlighetsratio, da disse kan gi mer informasjon om egenskapene til HINTS. Optimalt sett burde de tre inkluderte studiene inkludert alle disse målene på diagnostisk nøyaktighet, da dette ville gitt et mer komplett bilde av HINTS som testbatteri. Siden studiene benytter ulike mål på diagnostisk nøyaktighet kan de ikke sammenlignes, men resultatene viser tendenser til at prediktiv verdi og sannsynlighetsratio indikerer at HINTS har høy nøyaktighet for å predikere slag.

5.2.2 Diagnostisk nøyaktighet for hyperakutt MR

Hyperakutt MR (tatt innen 24 timer etter innleggelse) viser seg å ha dårligere sensitivitet enn HINTS, med variasjon mellom 82-87% (Newman-Toker et al., 2013; Sankalia et al., 2021). Dette indikerer at hyperakutt MR vil gi flere falske negative svar, altså at flere slagtilfeller ikke vil oppdages på hyperakutt MR, sammenlignet med HINTS. Det vises ikke til tall for spesifisitet i de inkluderte studiene. Videre viser resultatene til Sankalia et al. (2021) at hyperakutt MR sammenlignet med HINTS har noe høyere PPV, men lavere NPV. Dette betyr at dersom MR er positiv, er sannsynligheten høy for at pasienten faktisk har slag. Ved negativ MR, er det dog noe lavere sannsynlighet for at pasienten er frisk, altså ikke har slag. At

hyperakutt MR har noe dårligere sensitivitet enn HINTS, støttes også av Kattah et al. (2009). Dette kan tyde på at HINTS som testbatteri benyttet i akutt fase kan ha stor nytteverdi, i tillegg til MR tatt etter 24 timer.

5.2.3 HINTS og betydning for klinisk praksis

Resultatene viser til at HINTS fanger opp de som har slag i større grad enn hyperakutt MR. Likevel er det viktig å påpeke at HINTS i seg selv ikke kan brukes til å faktisk diagnostisere slag, og at en bekreftende MR alltid må tas for å kunne stille diagnosen. HINTS har dog mange gode egenskaper. Ved å indikere slag på et tidlig tidspunkt vil man for eksempel raskere kunne avgjøre hvem som faktisk trenger å ta MR. Tidligere diagnose gjør at man raskere kan igangsette riktig behandling (Nordahl et al., 2020, s. 71), og rask behandling av slag gir bedre prognose (Ihle-Hansen et al., 2015, s. 926). Etter et slag medfølger det også en vesentlig risiko for et tilbakevendende tilfelle (Khanevski et al., 2019, s. 5; Amarenco et al., 2016, s. 1539). Siden det har vist seg at slag i bakre kretsløp oftere feildiagnostiseres (Kuruvilla et al., 2011, s. 526; Tarnutzer et al., 2017, s. 1472-1473), vil kliniske verktøy med høy nøyaktighet for å indikere slag, som HINTS, kunne være til stor nytte i akutte settinger.

De inkluderte studiene viser til at HINTS har høy diagnostisk nøyaktighet. Dette er bra, og viser at HINTS som klinisk verktøy har stor nytteverdi spesielt når det gjelder å fange opp slag i bakre kretsløp. Likevel er det gjort lite forskning på feltet, noe som kommer til syne i denne oppgaven. Kun tre studier ble vurdert gode nok for inklusjon. Eksempelvis måtte vi ekskludere to artikler fordi de benyttet samme utvalg som en av de inkluderte studiene.

Det er ikke fysioteraputers oppgave å diagnostisere hjerneslag, men en viktig del av fysioterapeuters rolle er å undersøke og behandle pasienter. Dermed vil ikke bare teoretisk kunnskap, men også praktisk kompetanse, som å kunne utføre hensiktsmessige undersøkelsesmetoder, være essensielt. Basert på resultatene i denne oppgaven er det indikasjoner for at HINTS kan være et nyttig klinisk verktøy, gitt at man har kompetanse til å både utføre og tolke testen riktig. Det trengs dog mer forskning på hvem som kan og bør utføre testen, spesielt når det gjelder kompetanse og erfaring.

6. Konklusjon

Resultatene fra de inkluderte studiene tyder på at HINTS kan være et nøyaktig testbatteri for å predikere hjerneslag hos pasienter med AVS. Samlet sett fant studiene at HINTS hadde en sensitivitet på 96-100% og en spesifisitet på 80-94.4%. Resultatene tyder også på at HINTS har høyere sensitivitet enn hyperakutt MR.

To av tre inkluderte studier vurderes til å ha relativt god metodisk kvalitet, mens den tredje har noen metodiske svakheter som svekker den interne og eksterne validiteten. Sett i lys av noe varierende metodisk kvalitet, og det at vi kun har inkludert tre studier, er det nok ikke et tilstrekkelig grunnlag for å komme med sikre konklusjoner til vår problemstilling.

Resultatene fra de inkluderte studiene viser likevel klare tendenser til at HINTS-batteriet kan være et nøyaktig testbatteri. Det er behov for mer forskning for å tydeliggjøre nytten av HINTS som klinisk verktøy til pasienter med AVS, særlig i akutte settinger ved mistanke om hjerneslag.

7. Referanser

- Akhtar, N., Kamran, S. I., Deleu, D., D'Souza, A., Miyares, F., ElSotouhy, A., Al-Hail, H., Mesraoua, B., Own, A., Salem, K., Kamha, A. & Osman, Y. (2009). Ischaemic posterior circulation stroke in State of Qatar. *European Journal of Neurology*, 16(9), 1004-1009. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02709.x>
- Albers, G. W. (1998). Diffusion-weighted MRI for evaluation of acute stroke. *Neurology*, 51(3), 47-49. https://doi.org/10.1212/WNL.51.3_Suppl_3.S47
- Amarenco, P., Lavallée, P. C., Labreuche, J., Albers, G. W., Bornstein, N. M., Canhã, P., Caplan, L. R., Donnan, G. A., Ferro, J. M., Hennerici, M. G., Molina, C., Rothwell, P. M., Sissani, L., Školoudík, D., Steg, P. G., Touboul, P.-J., Uchiyama, S., Vicaut, É. & Wong, L. K. S. (2016). One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *The New England Journal of Medicine*, 374(16), 1533-1542. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412981>
- Benestad, H. B. & Laake, P. (2015). Forskning: metode og planlegging. I P. Laake, B. R. Olsen & H. B. Benestad (Red.), *Forskning i medisin og biofag* (2. utg., s. 115-146). Gyldendal Akademisk.
- Bisdorff, A., Von Breven, M., Lempert, T., & Newman-Toker, D. E. (2009). Classification of vestibular symptoms: Towards an international classification of vestibular disorders. *Journal of Vestibular Research*, 19, 1–13. <https://doi.org/10.3233/VES-2009-0343>
- Borthne, A. & Brekke, M. (2019, 25. januar). MR-undersøkelse. I *Store medisinske leksikon*. Hentet 22. april 2021 fra <https://sml.snl.no/MR-undersøkelse>
- Branch, W. T. & Barton, J. JS. (2020, 11. februar). Approach to the patient with dizziness. I J. L. Wilterdink (Red.), *UpToDate*. Hentet 29. mars 2021 fra https://www.uptodate-com.ezproxy.oslomet.no/contents/approach-to-the-patient-with-dizziness?search=dizziness&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Braut, G. S. (2020, 2. juni). Prediktiv verdi. I *Store norske leksikon*. Hentet 12. mai 2021 fra https://snl.no/prediktiv_verdi
- Brazzelli, M., Sandercock, P. A. G., Chappell, F. M., Celani, M. G., Righetti, E., Arestis, N., Wardlaw, J. M. & Deeks, J. J. (2009). Magnetic resonance imaging versus computer tomography for detection of acute vascular lesions in patients presenting with stroke symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007424.pub2>

- Brodal, P. (2012). *Sentralnervesystemet* (5. utg.). Universitetsforlaget.
- Carmona, S., Martínez, C., Zalazar, G., Moro, M., Batuecas-Caletrio, A., Luis, L., Gordon, C. (2016). The Diagnostic Accuracy of Truncal Ataxia and HINTS as Cardinal Signs for Acute Vestibular Syndrome. *Frontiers in Neurology*, 7(125).
<https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00125>
- Caplan, L. R. (2019, 7. august). Posterior circulation cerebrovascular syndromes. I J. F. Dashe (Red.), *UpToDate*. Hentet 15. april 2021 fra https://www.uptodate-com.ezproxy.oslomet.no/contents/posterior-circulation-cerebrovascular-syndromes?search=posterior%20circulation%20stroke&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Chen, L., Lee, W., Chambers, B. R. & Dewey, H. M. (2011). Diagnostic accuracy of acute vestibular syndrome at the bedside in a stroke unit. *Journal of Neurology*, 258, 855-861. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5853-4>
- Choi, J.-H., Oh, E. H., Park, M.-G., Baik, S. K., Cho, H.-J., Choi, S. Y., Lee, T.-H., Kim, J. S. & Choi, K.-D. (2018). Early MRI-negative posterior circulation stroke presenting as acute dizziness. *Journal of Neurology*, 265, 2993-3000.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00415-018-9097-z>
- Cohn, B. (2014). Can bedside oculomotor (HINTS) testing differentiate central from peripheral causes of vertigo? *Annals of Emergency Medicine*, 64(3), 265-268.
<https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.01.010>
- Dahl, A., Lund, C., Bjørnstad, A. & Russell, D. (2010). Cerebrovaskulære sykdommer. I L. Gjerstad, E. Helseth & T. Rootwelt (Red.), *Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksen* (5. utg., s. 341-359). Forlaget Vett & Viten.
- Fetter, M. (2014). Vestibular System Disorders. I S. Herdman & R. Clendaniel (Red.), *Vestibular Rehabilitation* (4. utg., s. 50-58). [Digital bok]. F. A. Davis Company.
- Furman, J. M. & Barton, J. J. (2021, 11. februar). Evaluation of the patient with vertigo. I J. L. Wilterdink (Red.), *UpToDate*. Hentet 19. april 2021 fra https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-patient-with-vertigo?search=hints%20exam&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H30
- Gallagher, E. J. (2003). The problem with sensitivity and specificity... *Annals of Emergency Medicine*, 42(2), 298-303. <https://doi.org/10.1067/mem.2003.273>
- Glass, T. A., Hennessey, P. M., Pazdera, L., Chang, H.-M., Wityk, R. J., Dewitt, D., Pessin, M. S. & Caplan, L. R. (2002). Outcome at 30 Days in the New England Medical

- Center Posterior Circulation Registry. *Archives of Neurology*, 59(3), 369-376.
<https://doi.org/10.1001/archneur.59.3.369>
- Goplen, F. (2009). *Svimmelhet - diagnostikk og behandling*. [Digital bok].
Balanselaboratoriet - Nasjonal kompetansetjeneste for vestibulære sykdommer.
Hentet 17. april 2021 fra <https://www.balanselaboratoriet.no/bookdown/book/forord-til-frste-utgave.html>
- Goplen, F. K. & Nordahl, S. H. G. (2019). Otonevrologi. I E. Helseth, T. Rootwelt & H. F. Harbo (Red.), *Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksen* (7. utg., s. 489-503). Fagbokforlaget.
- Goplen, F. K. (2020). Perifere og sentrale vestibulære sykdommer. I K. Wilhelmsen, A. K. Skøien & A-L. Tamber (Red.), *Fra Svimmelhet til Balanse: Vestibulære sykdommer. Teori, undersøkelse og rehabilitering* (1. utg., s. 111-128). Fagbokforlaget.
- Grønmo, S. (2020, 4. juni). Kvantitativ metode. I *Store norske leksikon*. Hentet 3. juni 2021 fra https://snl.no/kvantitativ_metode
- Helsebiblioteket. (u.å.). *Kritisk vurdering*. Hentet 10. mai 2021 fra <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering>
- Helsebiblioteket. (2016a). *Systematisk oversikt*. Hentet 27. april 2021 fra <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/systematisk-oversikt>
- Helsebiblioteket. (2016b). *Diagnostiske tester*. Hentet 30. april 2021 fra <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/diagnostiske-tester>
- Helsebiblioteket. (2016c). *Sjekklistor*. Hentet 10. mai 2021 fra <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/sjekklistor>
- Helsedirektoratet. (2017, 21. desember). *Øyeblikkelig bildediagnostikk ved akutt hjerneslag*. Helsedirektoratet. Hentet 22. april 2021 fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/hjerneslag/akutfasen-undersokelse-og-behandling-ved-hjerneslag/bildediagnostikk/oyeblikkelig-bildediagnostikk-ved-akutt-hjerneslag>
- Henriksen, A. C. & Hallas, P. (2018). Inter-rater variability in the interpretation of the head impulse test results. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*, 5(1), 69-70.
<https://doi.org/10.15441/ceem.17.284>

- Hornig, C. R., Rust, D. S., Busse, O., JauB, M. & Laun, A. (1994). Space-occupying cerebellar infarction. Clinical course and prognosis. *Stroke*, 25(2), 372-374.
<https://doi.org/10.1161/01.str.25.2.372>
- Hotson, J. R. & Baloh, R. W. (1998). Acute Vestibular Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 339(10), 680-685. <https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391007>
- Hwang, D. Y., Silva, G. S., Furie, K. L., & Greer, D. M. (2012). Comparative sensitivity of computed tomography vs. magnetic resonance imaging for detecting acute posterior fossa infarct. *The Journal of Emergency Medicine*, 42(5), 559–56.
<https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2011.05.101>
- Ihle-Hansen, H., Hagberg, G., Thommessen, B. & Ihle-Hansen, H. (2015). Tid er hjerne - også når det bakre kretsløp rammes. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 135(10), 926-927. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.15.0422>
- Jacobsen, K. H. (2020). *Introduction to Health Research Methods: A Practical Guide* [Digital bok]. Jones & Bartlett Learning, LLC. <https://ebookcentral-proquest-com.ezproxy.oslomet.no/lib/hioa/detail.action?docID=4441620&pq-origsite=primo>
- Jamtvedt, G., Hagen, K. B. & Bjørndal, A. (2003). *Kunnskapsbasert fysioterapi: metoder og arbeidsmåter* (1.utg.). Gyldendal Akademisk.
- Jansen, J. & Winther, F. Ø. (2018, 13. april). Svimmelhet. I *Store medisinske leksikon*. Hentet 11. april 2021 fra <https://sml.snl.no/svimmelhet>
- Jansen, J. & Holck, P. (2020, 1. oktober). Hjernebroen. I *Store medisinske leksikon*. Hentet 31. mai 2021 fra <https://sml.snl.no/hjernebroen>
- Johannessen, A., Tufte, P. A. & Christoffersen, L. (2011). *Introduksjon til samfunnsvitenskapelig metode* (4. utg.). Abstrakt Forlag.
- Kaski, D. (2020). Neurological update: dizziness. *Journal of Neurology*, 267, 1864-1869.
<https://doi.org/10.1007/s00415-020-09748-w>
- Kattah, J. C., Talkad, A. V., Wang, D. Z., Hsieh, Y.-H. & Newman-Toker, D. E. (2009). HINTS to Diagnose Stroke in the Acute Vestibular Syndrome: Three-Step Bedside Oculomotor Examination More Sensitive Than Early MRI Diffusion-Weighted Imaging. *Stroke*, 40(11), 3504-3510.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.551234>
- Khanevski, A. N., Bjerkeim, A. T., Novotny, V., Næss, H., Thomassen, L., Logallo, N. & Kvistad, C. E. (2019). Recurrent ischemic stroke: Incidence, predictors, and impact on mortality. *Acta Neurologica Scandinavica*, 140, 3-8.
<https://doi.org/10.1111/ane.13093>

- Kim, M.-B., Boo, S. H. & Ban, J. H. (2013). Nystagmus-Based Approach to Vertebrobasilar Stroke Presenting as Vertigo without Initial Neurological Signs. *European Neurology*, 70(5-6), 322-328. <https://doi.org/10.1159/000353285>
- Krishnan, K., Bassilious, K., Eriksen, E., Bath, P. M., Sprigg, N., Brækken, S. K., Ihle-Hansen, H., Horn, M. A. & Sandset, E. C. (2019). Posterior circulation stroke diagnosis using HINTS in patients presenting with acute vestibular syndrome: A systematic review. *European Stroke Journal*, 4(3), 233-239. <https://doi.org/10.1177/2396987319843701>
- Kuruvilla, A., Bhattacharya, P., Rajamani, K. & Chaturvedi, S. (2011). Factors Associated With Misdiagnosis of Acute Stroke in Young Adults. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease*, 20(6), 523-527. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.03.005>
- Lee, H. (2014). Isolated Vascular Vertigo. *Journal of Stroke*, 16(3), 124-130. <https://doi.org/10.5853/jos.2014.16.3.124>
- Ljøstad, U., Eldøen, G., Goplen, F. K., Aamodt, A. H. & Mygland, Å. (2019). Utredning ved akutt svimmelhet. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 9. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.18.0958>
- Lydersen, S. (2017). Hva er sannsynligheten for riktig resultat av en diagnostisk test. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 18. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.17.0409>
- Mandge, V., Palaiodimos, L., Lai, Q., Papanastasiou, C. A., Wang, Y., Santos, D., Grau, L., Kodali, A., Ocava, L. & Gutwein, A. H. (2020). Predictors of vertigo in the emergency department: The preved study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(9). <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105043>
- Molvær, O. I., Goplen, F. K. & Nordahl, S. H. G. (2020). Balansesystemet – anatomi, fysiologi og patologi. I K. Wilhelmsen, A. K. Skøien, & A-L. Tamber (Red.), *Fra svimmelhet til balanse: Vestibulære sykdommer. Teori, undersøkelse og rehabilitering* (1. utg., s. 25-46). Fagbokforlaget.
- Morita, S., Suzuki, M., & Iizuka, K. (2011). False-negative diffusion-weighted MRI in acute cerebellar stroke. *Auris Nasus Larynx*, 38(5), 577–582. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2011.01.017>
- Nakstad, P. H., Gjertsen, Ø. & Aagenæs, I. (2010). Nevroradiologisk bildediagnostikk. I L. Gjerstad, E. Helseth & T. Rootwelt (Red.), *Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksen* (5. utg., s. 99-122). Forlaget Vett & Viten.

- Nasjonalt Servicemiljø for Medisinske Kvalitetsregistre. (u.å.). *Norsk hjerneslagregister*. Hentet 27. mai 2021 fra <https://www.kvalitetsregistre.no/register/hjerte-og-karsykdommer/norsk-hjerneslagregister>
- Newman-Toker, D. E., Hsieh, Y.-H., Camargo, C. A., Pelletier, A. J., Butchy, G. T. & Edlow, J. A. (2008). Spectrum of Dizziness Visits to US Emergency Departments: Cross-Sectional Analysis From a Nationally Representative Sample. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(7), 765-775. <https://doi.org/10.4065/83.7.765>
- Newman-Toker, D. E., Camargo, C. A., Hsieh, Y.-H., Pelletier, A. J. & Edlow, J. A. (2009). Disconnect Between Charted Vestibular Diagnoses and Emergency Department Management Decisions: A Cross-sectional Analysis From a Nationally Representative Sample. *Academic Emergency Medicine*, 16(10), 970-977. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2009.00523.x>
- Newman-Toker, D. E., Kerber, K. A., Hsieh, Y.-H., Pula, J. H., Omron, R., Tehrani, A. S. S., Mantokoudis, G., Hanley, D. F., Zee, D. S. & Kattah, J. C. (2013). HINTS Outperforms ABCD2 to Screen for Stroke in Acute Continuous Vertigo and Dizziness. *Academic Emergency Medicine*, 20(10), 986-996. <https://doi.org/10.1111/acem.12223>
- Nordahl, S. H. G., Wilhelmsen, K., Goplen, F. K. & Tamber, A-L. (2020). Anamnese, kliniske undersøkelser og tester. I K. Wilhelmsen, A. K. Skøien, & A-L. Tamber (Red.), *Fra svimmelhet til balanse: Vestibulære sykdommer. Teori, undersøkelse og rehabilitering* (1.utg., s. 71-109). Fagbokforlaget.
- Norrving, B., Magnusson, M. & Holtås, S. (1995). Isolated acute vertigo in the elderly; vestibular or vascular disease? *Acta Neurologica Scandinavica*, 91(1), 43-48. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1995.tb05841.x>
- O'Sullivan, J. W., Banerjee, A., Heneghan, C. & Pluddemann, A. (2018). Verification bias. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 23(2), 54-55. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-110919>
- Obermann, M., Bock, E. Sabev, N., Lehmann, N., Weber, R., Gerwig, M., Frings, M., Arweiler-Harbeck, D., Lang, S. & Diener, H-C. (2015). Long-term outcome of vertigo and dizziness associated disorders following treatment in specialized tertiary care: the Dizziness and Vertigo Registry (DiVeR) Study. *Journal of Neurology*, 262, 2083–2091. <https://doi-org.ezproxy.oslomet.no/10.1007/s00415-015-7803-7>
- Oppenheim, C., Stanescu, R., Dormont, D. Crozier, S., Marro B., Samson, Y., Rancurel, G. & Marsault, C. (2000). False-negative Diffusion-weighted MR Findings in Acute

- Ischemic Stroke. *American Journal of Neuroradiology*, 21(8), 1434–1440.
<http://www.ajnr.org/content/21/8/1434.long>
- Oslo universitetssykehus. (2016). Svimmelhet - akutt - undersøkelse [Prosedyre]. Hentet 18. april 2021 fra <https://ehandboken.ous-hf.no/document/112008>
- Sand, O., Sjaastad, Ø. V. & Haug, E. (2014). *Menneskets fysiologi* (2. utg.). Gyldendal Akademisk.
- Sankalia, D., Kothari, S. & Phalgune, D. (2021). Diagnosing Stroke in Acute Vertigo: Sensitivity and Specificity of HINTS Battery in Indian Population. *Neurology India*, 69(1), 97-101. <https://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2021;volume=69;issue=1;spage=97;epage=101;aulast=Sankalia#>
- Sarikaya, H., Arnold, M., Engelter, S. T., Lyrer, P. A., Mattle, H. P., Georgiadis, D., Bonati, L. H., Fluri, F., Fischer, U., Oliver Findling, O., Ballinari, P., & Baumgartner, R. W. (2011). Outcomes of intravenous thrombolysis in posterior versus anterior circulation stroke. *Stroke*, 42(9), 2498-2502. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.607614>
- Savitz, S. I. & Caplan, L. R. (2005). Vertebrobasilar disease. *The New England Journal of Medicine*, 352(25), 2618-2626. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041544>
- Schulz, U. G. & Fischer, U. (2016). Posterior circulation cerebrovascular syndromes: diagnosis and management. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88, 45-53. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311299>
- Sparaco, M., Ciolli, L. & Zini, A. (2019). Posterior circulation ischaemic stroke - a review part 1: anatomy, aetiology and clinical presentations. *Neurological Sciences*, 40, 1995-2006. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03977-2>
- Staff, A. (2015, 23. juni). *Bias*. Hentet 1. juni 2021 fra <https://www.forskningsetikk.no/ressurser/fbib/uavhengighet/bias/>
- Statistisk Sentralbyrå. (2020, 4. juli). 04437: *Symptomer på helseproblemer og medisinbruk (prosent), etter kjønn, landsdel, statistikkvariabel, år og symptom 2019* [Datasett]. Hentet 28. mars 2021 fra <https://www.ssb.no/statbank/table/04437/tableViewLayout1/>
- Sterne J. A. C, Hernán, M. A., McAleenan, A., Reeves, B. C., Higgins, J. P. T. (2021). Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study. I J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, V. A. Welch (Red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, versjon 6.2 (oppdatert februar 2021). Tilgjengelig fra <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-25>

- Tarnutzer, A. A., Berkowitz, A. L., Robinson, K. A., Hsieh, Y.-H. & Newman-Toker, D. E. (2011). Does my dizzy patient have a stroke? A systematic review of bedside diagnosis in acute vestibular syndrome. *Canadian Medical Association Journal*, 183(9), 571-592. <https://doi.org/10.1503/cmaj.100174>
- Tarnutzer, A. A., Lee, S.-H., Robinson, K. A., Wang, Z., Jonathan, A., Newman-Toker, D. E. (2017). ED misdiagnosis of cerebrovascular events in the era of modern neuroimaging: A meta-analysis. *Neurology*, 88(15), 1468-1477. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003814>
- Tehrani, A. S. S., Kattah, J. C., Mantokoudis, G., Pula, J. H., Nair, D., Blitz, A., Ying, S., Hanley, D. F., Zee, D. S. & Newman-Toker, D. E. (2014). Small strokes causing severe vertigo: Frequency of false-negative MRIs and nonlacunar mechanisms. *Neurology*, 83(2), 169-173. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000573>
- Thelle, D. S. & Laake, P. (2015). Epidemiologisk forskning: begreper og metoder. I P. Laake, B. R. Olsen & H. B. Benestad (Red.), *Forskning i medisin og biofag* (2.utg., s. 282-320). Gyldendal Akademisk.
- WHO. (2020). *ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics*. (Versjon 9/2020). Hentet 20. april 2021 fra <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1462112221>
- Wilhelmsen, K., Skøien, A. K. & Tamber, A-L. (2020). Svimmelhet – bakgrunn og aktualitet. I K. Wilhelmsen, A. K. Skøien, & A-L. Tamber (Red.), *Fra svimmelhet til balanse: Vestibulære sykdommer. Teori, undersøkelse og rehabilitering* (1.utg., s. 15-23). Fagbokforlaget.

8. Vedlegg

Vedlegg 1 – Søkelogg

Søkeord	Medline	PubMed	Embase	Cinahl
acute vestibular syndrome	153	1600	219	41
AVS	1741	1922	2980	349
acute vertigo	239	1903	535	70
vertigo	10309	19195	47 787	2871
dizziness	5600	37939	82 006	2860
1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	16598	40322	126 924	5562
HINTS	7121	9442	8845	1404
oculomotor test	38	2325	58	12
7 OR 8	7164	11762	8902	1415
magnetic resonance imaging	419 520	589 673	981 586	126 485
MRI	268 259	649 424	473 906	60 849
10 OR 11	531788	649 424	1 029 413	14 6279
accuracy	439955	447 114	170 075	78 061
diagnostic accuracy	48518	245 779	268 942	13 340
precision	161 188	417 176	190 831	702
diagnostic precision	763	152 207	1088	144
sensitivity	1 192 205	2 320 401	1 547 630	194 011
specificity	1 074 736	3 980 358	945 724	118 893
13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18	2 175 447	5 803 200	2 353 095	258 715

6 AND 9	60	188	125	29
9 AND 12	154	443	337	30
9 AND 19	589	3073	676	58
6 AND 9 AND 19	20	68	41	12
6 AND 9 AND 12 AND 19	10	27	34	8

Vedlegg 2 – Kvalitetsvurdering av tre inkluderte studier.

Sjekklisten er hentet fra Helsebiblioteket (2016c).

	Sankalia et al. (2021)	Carmona et al. (2016)	Newman-Toker et al. (2013)
1. Er formålet med studien klart formulert?	Ja	Ja	Ja
2. Var det en hensiktsmessig sammenligning mellom den nye testen og en egnet referansetest?	Ja	Ja	Ja
3. Ble både den nye testen og referansetesten brukt på alle pasientene?	Ja	Ja	Ja
4. Ble det utført en uavhengig, blindet sammenligning av den nye testen og referansetesten?	Uklart, deltakere fikk MR etter HINTS, men ikke spesifisert at det er blindet.	Litt uklart. Turnusleger som gjennomførte HINTS blindet for MR-resultater. Ikke beskrevet blinding for nevrologer.	De som gjennomførte HINTS ble blindet for MR-resultater.
5. Ble testen utprøvd på et pasientutvalg som ligner tilstrekkelig på populasjonen testen skal brukes på?	Uklart, ikke spesifisert AVS.	Ja, AVS-pasienter	Ja, AVS-pasienter
6. Er testprosedyrene detaljert nok beskrevet til at de kan gjentas andre steder?	Uklart, ikke beskrevet protokoll for MR. Beskriver hvordan HINTS er gjennomført.	Ja, beskrevet MR-protokoll og de ulike delene av HINTS.	Ja, beskrevet MR-protokoll og viser til videolink for HINTS.

7. Hva er resultatene?	Utfallsmål for HINTS: Sensitivitet (97.1%), spesifisitet (80%), PPV (80.9%) og NPV (97%).	Utfallsmål for HINTS: Sensitivitet (100%) og spesifisitet (94.4%).	Utfallsmål for HINTS: Sensitivitet (96.5%), spesifisitet (84.4%), LR+ (6.19) og LR- (0.04).
8. Hvor presise er resultatene?	Det er ikke oppgitt konfidensintervall. P-verdier er oppgitt, men uklart for hvilke variabler det gjelder.	Det er ikke oppgitt konfidensintervall eller p-verdier for aktuelle utfallsmål.	Det oppgis konfidensintervall for alle relevante utfallsmål.

Vedlegg 3 – Kvalitetsvurdering av fire ekskluderte studier.

Sjekklisten er hentet fra Helsebiblioteket (2016c).

	Kattah et al. (2009)	Chen et al. (2011)	Tehrani et al. (2014)	Choi et al. (2018)
1. Er formålet med studien klart formulert?	Ja	Ja	Ja	Ja
2. Var det en hensiktsmessig sammenligning mellom den nye testen og en egnet referansetest?	Ja	Ja	Ja	Ja
3. Ble både den nye testen og referansetesten brukt på alle pasientene?	Ja	Uklart	Ja	Ja, men HINTS ikke mulig å bruke på alle grunnet ingen nystagmus.
4. Ble det utført en uavhengig, blindet sammenligning av den nye testen og referansetesten?	Ja	Ja	Ja	Uklart
5. Ble testen utprøvd på et pasientutvalg som ligner tilstrekkelig på populasjonen testen skal brukes på?	Ja	Ja	Ja	Uklart
6. Er testprosedyrene detaljert nok beskrevet til at	Ja	Ja	Ja	Ja

de kan gjentas andre steder?				
7. Hva er resultatene?	HINTS var 100% sensitiv og 96% spesifikk.	Komponentene av HINTS sammen med vertikal «smooth pursuit» hadde sensitivitet på 100% og spesifisitet på 90%. Samlet sensitivitet og spesifisitet for HINTS ikke vurdert.	HINTS pluss var 100% sensitiv og	HINTS alene var ikke veldig sensitiv, men hadde høy sensitivitet sammen med perfusjonsvektet MR.
8. Hvor presise er resultatene?	Konfidensintervall oppgitt på noen verdier.	Ikke oppgitt konfidensintervall.	Ikke oppgitt konfidensintervall.	Ikke oppgitt konfidensintervall.
Grunn til eksklusjon	Basert på samme utvalg som Newman-Toker et al. (2013).	Vurderte ikke HINTS som et samlet testbatteri.	Basert på samme utvalg som Newman-Toker et al. (2013), samt brukte HINTS pluss.	Brukte HINTS pluss, samt snevert utvalg.