



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI GENOVA



## **Università degli Studi di Genova**

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

### **Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici**

A.A. 2019/2020

Campus Universitario di Savona

# **Instabilità cervicale nel neck pain: clinical decision making**

Candidato:

Riccardo Natali

Relatore:

Alessio Sansò



## Introduzione

---

L'instabilità cervicale è stata definita come l'inabilità della colonna, sotto carichi fisiologici, di mantenere il suo normale pattern di *displacement*, così da evitare danno o irritazione, sviluppo di deformità e dolore<sup>1</sup>. L'instabilità del rachide cervicale superiore è una condizione rara, infatti si stima che lo 0,6% dei pazienti che richiede l'intervento di un chiropratico ne sia affetto<sup>2</sup>. In letteratura sono maggiormente studiate le popolazioni con artrite reumatoide (RA) e Sindrome di Down (DS): la prevalenza nella popolazione di persone con RA è variabile tra il 16% e il 70%<sup>3</sup> per la RA, mentre tra il 9% e il 27% nelle persone con DS<sup>4-6</sup>. L'eziologia può essere multipla, comunemente è dettata da stati infiammatori (RA, Spondilite anchilosante), patologie congenite (malattia di Morquio-Brailsford e Sindrome di Down) o traumi; l'instabilità Atlanto-assiale (AAI) può presentarsi in seguito ad infezioni locali, o associata a condizioni di infiammazioni sistemica (RA e spondilite anchilosante)<sup>7</sup>. Clinicamente si possono riconoscere sintomi precoci e tardivi, riassunti in tabella<sup>8</sup>; alcuni di questi potrebbero mimare problematiche muscoloscheletriche benigne, e il paziente potrebbe richiedere l'intervento di un fisioterapista per la risoluzione dei sintomi<sup>9</sup>; per questo, il fisioterapista dovrebbe essere in grado di riconoscere gli individui la cui salute può essere messa a rischio da un intervento manipolativo<sup>9</sup>.

<b>Presentazione precoce</b>	<b>Presentazione tardiva</b>
Dolore cervicale e cefalea;	Disestesie bilaterali a mani e piedi;
Sensazione di instabilità;	Sensazione di nodo in gola;
Iperattività della muscolatura cervicale;	Sensazione di gusto metallico;
Costante necessità di supportarsi il capo;	Debolezza agli arti;
Peggioramento dei sintomi.	Mancanza di coordinazione bilaterale.

Ad oggi il test di riferimento per la diagnosi di AAI è la radiografia tradizionale (RX): viene effettuata una proiezione in latero-laterale del rachide, e valutata la distanza tra la superficie posteriore dell'arco anteriore dell'atlante e la superficie anteriore del dente dell'epistrofeo; questa distanza viene denominata *intervallo atlante-dente* (ADI). La American Society of Radiology ha stabilito come un ADI tra i 2,5 e 3 mm è da considerarsi patologico nell'adulto, mentre nel bambino questo valore sale a i 4,5 – 5 mm<sup>10</sup>. Sebbene l'ADI sia il test maggiormente utilizzato nella letteratura per fare diagnosi di AAI, alcuni autori hanno proposto come misura alternativa l'ampiezza del canale neurale in senso antero-posteriore (*Posterior Atlanto-Dental Interval* – PADI), che meglio descrive il rischio di potenziale rischio di compressione midollare<sup>11</sup>.

Ad oggi in letteratura vengono proposti diversi test clinici, fruibili al fisioterapista, per lo screening dell'instabilità cervicale. Questi comprendono:

Test clinici	Obiettivo della valutazione
Sharp Purser Test	Integrità del legamento trasverso.
Alar ligament test <sup>12</sup>	Qualità della rotazione tra C0, C1 e C2.
Transverse ligament test <sup>12</sup>	Traslazione ventrale e dorsale di C1 e C2
Tectorial membrane stress test <sup>12</sup>	Quantità di traslazione ventrale tra C0, C1 e C2
Posterior Atlanto-occipital membrane Test <sup>12</sup>	Stabilità della parte posteriore del collo, tra atlante ed occipite.
Clunking Test <sup>13</sup>	Valuta la qualità del movimento (presenza di movimenti aberranti) durante il movimento attivo
Palate Sign <sup>13</sup>	Anormale separazione tra il dente dell'epistrofeo e l'arco dell'atlante alla palpazione della parete faringea posteriore
Side Bending Stress Test (leg alari) <sup>14</sup>	Valuta la rotazione di C2 nel movimento di latero flessione
Lateral shear test <sup>14</sup>	Indaga l'integrità dei movimenti alari tramite la quantità di traslazione laterale di C2 <sup>14</sup> .

Per aiutare il clinico a ridurre al minimo i trattamenti inadeguati, è necessario che i test clinici siano in grado di escludere, con una certa precisione, la presenza di instabilità; devono avere perciò valori di sensibilità (SN) elevati. Una survey del 2011 di Osmotherly su fisioterapisti australiani ha riportato che la maggior parte dei fisioterapisti pensa che questi test non debbano essere usati nella pratica clinica, sia per la loro mancanza di validazione, sia per il rischio dato dall'elicitazione dei sintomi<sup>15</sup>. Infatti, una più recente review, ha concluso che non è consigliabile utilizzare questi test nella pratica clinica, a causa della loro sensibilità spesso insufficiente<sup>16</sup>. Similmente, Mansfield et al hanno concluso la loro review affermando che ad oggi non c'è sufficiente evidenza per eseguire lo SPT al di fuori di pazienti con RA, in quanto gli unici studi eseguiti sono su quella popolazione<sup>17</sup>.

Per poter essere utilizzato nella pratica clinica, oltre a buoni valori di , un test deve avere anche buoni livelli di affidabilità (*reliability*). I dati raccolti da Hutting 2013 suggeriscono che test come lo Sharp-Purser Test e il lateral displacement test non possono essere considerati affidabili<sup>16</sup>. Infine, la review di Mansfield afferma che ad oggi non ci sono studi che considerino lo SPT sufficientemente affidabile e che i pochi studi che ne valutano l'accuratezza hanno una metodologia di qualità povera o scarsa<sup>16</sup>. Pertanto, scopo di questa tesi è

quello di aggiornare la letteratura, effettuando una revisione degli studi che indagano l'accuratezza o l'affidabilità dei test per l'instabilità cervicale, sia su pazienti che su soggetti sani.

## Materiali e metodi

---

È stato stilato un protocollo di ricerca tramite lo strumento PRISMA Diagnostic Test Accuracy (DTA)<sup>18</sup>, strumento per il reporting delle revisioni sistematiche. Il PRISMA DTA è uno strumento che permette di riportare il protocollo in modo completo e trasparente, al fine di facilitare la ricerca secondaria sull'accuratezza diagnostica. Attraverso la compilazione dei suoi campi è stato possibile definire a priori materiali e metodi con cui è stato poi effettuato il lavoro.

La ricerca dei papers è stata effettuata su PubMed in data 21 marzo 2021, sia tramite MeSh Terms che termini liberi. La stringa di ricerca conteneva termini e sinonimi della condizione clinica, oltre ai parametri diagnostici relativi ad accuratezza e reliability. La strutturazione della stringa è stata guidata dal modello PIROT, necessario per tradurre il quesito clinico nei termini appropriati alla ricerca nelle banche dati. I vari campi del PIROT sono riassunti nella tabella sotto.

Dominio pirot	Elementi del dominio
P (Problem/Population)	Instabilità cervicale
I (Index test)	Qualunque test per instabilità cervicale
R (Reference test)	Qualunque tra RM, RX e CT
O (Outcome)	Caratteristiche diagnostiche dei test
T (Time)	Data in cui è stata effettuata la ricerca

Essendo un topic di ricerca piuttosto specifico, la stringa è volutamente molto inclusiva, proprio per l'eterogeneità dei termini con cui il problema viene descritto; infatti, nel campo "problem/population", non sono state inserite le patologie nelle quali più comunemente si può riscontrare instabilità cervicale (artrite reumatoide, spondilite anchilosante e sindrome di Down), bensì i sinonimi usati per indicare la giunzione cranio-cervicale e il rachide cervicale superiore; con questi sono stati combinati i sinonimi di instabilità (sublussazione). La voce *index test* non è stata compilata con un test specifico, in quanto scopo di questo lavoro non era quello di indagare un test manuale specifico, ma includere tutti i test descritti in letteratura e utilizzabili per la diagnosi; pertanto, gli unici termini inseriti erano "test" e "tests". Lo stesso è stato effettuato per la campo *reference test*: la radiografia tradizionale (RX) è quella più utilizzata come reference standard, tuttavia alcuni studi utilizzano la risonanza magnetica (RM) per evidenziare lesioni dei tessuti molli del tratto cervicale superiore<sup>12</sup>; inoltre, non è da escludere che alcuni studi, in contesto di emergenza o pronto soccorso, possano aver utilizzato la TC, quindi anche questo campo è stato tralasciato con lo scopo di essere il più inclusivi possibile in termini di risultati.

La compilazione dei vari campi del format PIROT ha portato quindi alla formulazione della stringa di ricerca:

**((((((((("atlantoaxial") OR ("Atlanto axial")) OR ("atlas")) OR ("axis")) OR ("cervical")) OR ("Cranio cervical")) OR ("craniocervical")) AND (((("instability") OR ("subluxation")) OR ("spondylolisthesis"[MeSH Terms]))) AND (("test") OR ("tests")) AND (((("specificity") OR ("sensitivity")) OR ("predictive value")) OR ("likelihood ratio")) OR ("reliability"))**

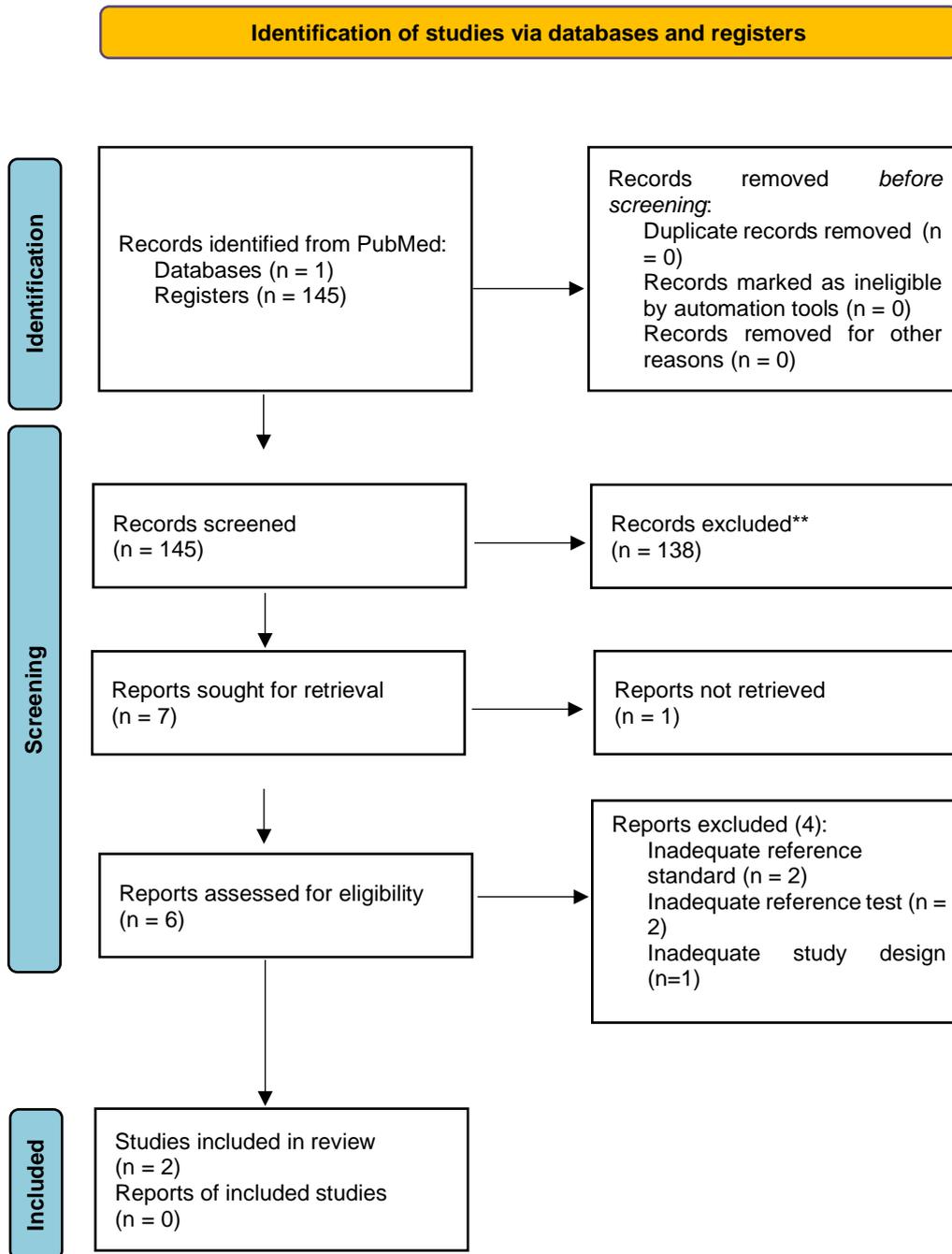
Lo screening degli articoli è stato effettuato basandosi sul titolo del paper; nel caso in cui questo fosse stato di dubbia inclusione, la decisione veniva presa in seguito alla lettura dell'abstract.

Sono stati inclusi studi di tipo *cross sectional*, dei quali il full text fosse reperibile (tramite accesso online o contattando gli autori), che includevano pazienti con sindrome di Down, artrite reumatoide, spondilite anchilosante o che abbiano subito un trauma in regione cervicale; sono stati esclusi gli studi con disegno di studio non di tipo *cross sectional* e la cui popolazione non rientrava tra le patologie precedentemente elencate (RA, DS, spondilite anchilosante o con storia di trauma significativo). Gli studi dovevano indagare l'accuratezza diagnostica di un test palpatorio/manuale a confronto con un reference standard tra cui RX, RMN e TC, riportando i valori di sensibilità (SN), specificità (SP), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), likelihood ratio (LR+ e LR-), intra-rater reliability o inter-rater reliability; ulteriore requisito per l'inclusione doveva essere la consultabilità: sono stati esclusi tutti gli studi che non fossero scritti in lingua italiana o inglese. Non è stata applicata nessuna restrizione all'anno di pubblicazione.

Una volta terminato il processo di inclusione/esclusione, sono stati estratti i dati di interesse dai singoli articoli, quali informazioni generali dell'articolo: anno, autore, popolazione indagata e disegno dello studio. Le informazioni più specifiche ricercate, intese come le informazioni di interesse erano: SN, SP, PPV, NPV, LR+, LR-, intra-, inter- rater reliability e test-retest reliability. Quando i valori non erano disponibili venivano ricavati attraverso la tabella di contingenza 2x2 dai dati grezzi.

Lo strumento Quadas-2<sup>19</sup> ha permesso di valutare la qualità degli studi diagnostici. Il Quadas-2 è uno strumento pensato per valutare il rischio di bias negli studi di accuratezza diagnostica, valutando i domini di selezione dei pazienti, index test, reference test, flow e timing; i singoli domini sono stati compilati per ogni studio a seconda che il rischio di bias fosse basso, alto o non chiaro.

La ricerca è stata effettuata sul database PubMed il giorno 21/03/2021, con 145 risultati iniziali. Il processo di screening degli articoli si è articolato in due fasi: nella prima venivano letti i titoli e gli abstract, per verificare che il topic e il disegno dello studio fossero compatibili con il quesito della revisione sistematica; la seconda fase prevedeva la lettura del full text, per verificare in modo più approfondito le caratteristiche dello studio e applicare quindi i criteri di inclusione ed esclusione. Al termine della prima fase sono stati individuati sette potenziali articoli e, di questi, solo due (Uitvlugt, 1988; Kaale 2008) sono risultati includibili nella revisione al termine della seconda fase. Il diagramma di flusso riportato sotto descrive il processo di ricerca, inclusione ed esclusione degli studi.



Il lavoro di Uitvlut et al è stato pubblicato nel 1988, ed è stato effettuato in setting ambulatoriale su 23 pazienti con RA, selezionati in base ai criteri della American Rheumatism Association, di cui però non sono riportate le caratteristiche demografiche. Kaale et al, nel 2008, hanno svolto il loro lavoro su 93 pazienti con WAD di grado II cronico, secondo la classificazione della Quebec Task Force of Whiplash Associated Disorders, e 38 soggetti sani. Nemmeno Kaale riporta le caratteristiche demografiche del campione in esame. Nella tabella sono riassunti gli studi inclusi nella revisione.

Studi inclusi	Partecipanti	Età media	Index test	Reference test
Uitvlugt 1988	123 persone con RA	??	Sharp Purser Test	RX
Kaale 2008	92 persone con WAD-II cronico; 30 persone sane.	??	Alar ligament test, Transverse ligament test, Tectorial membrane Test, Posterior atlanto-occipital membrane test	RM

Lo studio di Uitvlugt ha preso in esame lo Sharp-Purser Test, a confronto con la misurazione dell'ADI tramite radiografie in latero-laterale; è stata valutata la affidabilità del test sia con ADI  $\geq 3$  mm che  $\geq 4$  mm. Lo SPT ha mostrato una SN del 0.69 per un dell'ADI  $\geq 3$  mm, e dello 0.85 con ADI  $\geq 0.4$  mm; la SP era del 0.96. In questo studio è stata riportata anche la tabella di contingenza grezza, che ha permesso di ricavare i seguenti valori predittivi:

- PPV: 0.85
- NPV: 0.88

Kaale et al hanno indagato l'accuratezza della valutazione manuale dei Passive Intervertebral Movements (PIMs), nello specifico quelli dedicati a legamenti alari (destro e sinistro), legamento trasverso, membrana tectoria e membrana atlanto-occipitale posteriore, prendendo come reference standard la valutazione alla MRI delle suddette strutture. I valori di sensibilità e specificità rilevati da Kaale sono riassunti nella tabella.

Test manuale	Sensibilità (95% C.I.)	Specificità (95% C.I.)	PPV (95% C.I.)	NPV (95% C.I.)
Legamento alare destro	0,69 (0,56-0,81)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	0,80(0,71-0,89)
Legamento alare sinistro	0,72 (0,60-0,84)	0,96(0,91-0,01)	0,93 (0,85-1,01)	0,81(0,73-0,90)
Legamento trasverso	0,65 (0,51-0,79)	0,99 (0,96-1,01)	0,97 (0,90-1,03)	0,84 (0,76-0,91)
Membrana tectoria	0,94 (0,82-1,06)	0,99 (0,97-1,01)	0,94 (0,82-1,06)	0,99 (0,97-1,01)
Membrana atl-occ posteriore	0,96 (0,87-1,04)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	0,99 (0,97-1,01)

L'analisi dello studio di Uitvlugt ha mostrato un rischio di bias complessivamente moderato: sebbene la selezione dei pazienti e l'utilizzo della RX come standard di riferimento possano essere valutati come a basso rischio, l'esecuzione e l'interpretazione dello Sharp-Purser Test possono essere fonte di bias. Inoltre, il flusso dello studio non è specificato, perciò è stato valutato come un rischio di bias non chiaro.

Per Kaale et al la qualità in generale sembra essere migliore: la selezione dei pazienti, lo standard di riferimento e il flusso e timing sono stati valutati come a basso rischio; tuttavia non è chiaro se l'utilizzo del test manuali possa essere fonte di bias. In generale, i test indagati e la loro interpretazione sembrano potenzialmente presentare dei problemi di applicabilità: a rischio non chiaro per Kaale e ad alto rischio per Uitvlugt. La tabella sotto riassume la valutazione del rischio di bias dei due studi.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI BIAS				
	Selezione dei pazienti	Test in studio	Standard di riferimento	Flusso e timing
Uitvlugt 1988	Basso	Elevato	Basso	Non chiaro
Kaale 2008	Basso	Non chiaro	Basso	Basso

## Discussione

---

La nostra revisione ha indagato i test manuali per identificare l'instabilità cervicale e, tra quelli trovati, sono presenti lo SPT, test per legamenti alari, legamento trasverso, membrana tectoria e membrana atlanto-occipitale posteriore. La sensibilità è definita come "la capacità di un test di identificare i veri malati", quindi un test molto sensibile, con pochi falsi negativi, è un test utile per escludere la presenza della patologia. Lo SPT ha mostrato una SN dello 0.69, molto incline quindi a generare falsi negativi. Anche i test per i legamenti alari indagati da Kaale et al, hanno mostrato una SN insufficiente, pari a 0,69 e 0,72 rispettivamente per il destro e il sinistro. La SN dei test per le membrane riportata da Kaale et al, rispettivamente della membrana tectoria e della membrana atlanto-occipitale posteriore, sono risultate essere di 0,94 e 0,96, inclini quindi a generare pochi falsi positivi e, di conseguenza, utili per escludere la presenza di un interessamento strutturale di queste strutture.

Dall'altro lato, un test con una SP elevata garantisce di confermare l'ipotesi diagnostica di instabilità strutturale, in quanto genera pochi falsi positivi. La SN dello SPT è stata rilevata da Uitvlugt et al. per un valore di 0,96, quindi sufficientemente precisa. Tutti i test esaminati da Kaale et al superavano la soglia del 0,95, quindi anch'essi con una buona accuratezza nel caso si voglia fare *rule in* della patologia. Una specificità elevata dei test per l'instabilità è di interesse relativo per il fisioterapista, in quanto suo interesse è quello di fare *rule out* in modo sicuro; di interesse per il clinico è un test con una buona capacità di ridurre al minimo i falsi negativi e di conseguenza i trattamenti manuali in presenza di controindicazioni; per questo sarebbe più consono utilizzare un test con sensibilità elevata.

Un'altra caratteristica importante di un test diagnostico è la *reliability*, cioè la capacità di un test di generare lo stesso risultato in condizioni differenti (a tempi differenti o tra diversi esaminatori): nella clinica quotidiana, un test con una scarsa *reliability*, può generare per lo stesso paziente due risultati differenti (nel caso in cui sia testato da due esaminatori diversi o in tempi diversi dallo stesso esaminatore), portando quindi ad una incertezza diagnostica. Kaale ha trovato valori di *reliability* variabili tra lo 0,72 e lo 0,78 per le membrane, valutabile come buona, e lievemente più bassi per i test rivolti ai legamenti (range tra 0,66 e 0,69), ma pur sempre buoni. Uitvlugt non ha valutato la affidabilità ma, prendendo in esame la revisione di Hutting 2013, solo due studi hanno indagato la *reliability* dello SPT<sup>10,20</sup>, portando l'autore a concludere che non raggiunge livelli accettabili per poterlo utilizzare nella pratica clinica.

Oltre ai semplici dati di sensibilità e specificità, prendiamo in analisi la qualità degli studi: Uitvlugt et al. soffre di un rischio di bias piuttosto alto, in quanto non vengono specificati il flusso dello studio, l'assenza o meno di cecità, né le caratteristiche demografiche dei partecipanti. Ne consegue che la validità interna dello studio è scarsa, con possibili influenze sulla applicabilità in clinica. Kaale et al, dall'altro lato, propone uno studio con un minore rischio di bias, con conseguente aumento della validità interna. Inoltre, gli stessi autori,

riconoscono alcuni limiti nell'utilizzo dei test: il dolore proveniente dall'area esaminata può incrementare la guardia muscolare e, di conseguenza, influenzare la performance del test. In secondo luogo, notano che i valori di validità e reliability per i PIMs, sebbene indagati per altre strutture e per altre circostanze, sono abbastanza eterogenei: per questo, gli autori ritengono che la performance del test sia influenzata dalla *expertise* del clinico.

A confronto con la revisione di Hutting, la nostra ricerca ha dato meno risultati includibili nella revisione. Tuttavia, sebbene la stringa di ricerca fosse abbastanza ampia ed inclusiva, non sono stati trovati nuovi studi sull'argomento. Questo potrebbe essere dettato dal fatto che non è stato possibile ricercare su banche dati ad accesso non libero (EMBASE e Cinahl), le quali avrebbero potuto aggiungere altri risultati. Nemmeno la revisione di Mansfield del 2020, sebbene più recente e limitata solamente allo studio dello SPT, ha trovato studi di accuratezza diagnostici più recenti rispetto alla revisione di Hutting et al. Si può quindi ipotizzare che, almeno sul database PubMed, non siano stati pubblicati studi utili in questo ambito dopo il 2008. È possibile che una ricerca più ampia, comprendente anche altre banche dati, avrebbe potuto includere risultati potenzialmente includibili. Sommando i risultati delle review di Hutting e Mansfield, risultano un totale di 7 studi primari sull'accuratezza diagnostica di questi test pubblicati tra il 1969 e il 2008, in un arco di tempo di circa 39 anni; sembra quindi che la ricerca primaria sulla diagnosi di instabilità cervicale sia abbastanza arida.

In parallelo ai test manuali, alcuni autori propongono l'utilizzo di elementi anamnestici che, se presenti, possono aumentare il sospetto di red flag: tra i segni e sintomi precoci vengono riportati presenza di dolore cervicale e cefalea, sensazione soggettiva di instabilità, iperattività muscolare, necessità di supporto costante per la testa e in generale un peggioramento del quadro clinico; una presentazione tardiva può essere invece caratterizzata da disestesia bilaterale a manie piedi; sensazione di nodo in gola, gusto metallico in bocca, debolezza e mancanza di coordinazione degli arti. Rushton sottolinea l'importanza della storia clinica e dell'analisi dei fattori di rischio, poiché la storia di trauma (per esempio *whiplash* e trauma al collo da rugby) e patologie congenite del collagene, possono favorire una compromissione strutturale delle ossa e dei legamenti del tratto cervicale<sup>8</sup>. Pone inoltre l'accento sul fatto che l'instabilità cervicale può compromettere le varie strutture vascolari e neurali del distretto; per questo un esame targetizzato alla funzione del primo motoneurone, dei nervi periferici e dei nervi cranici può aiutare il clinico nella valutazione di potenziali interessamenti neuro-vascolari. Sembra quindi che una anamnesi e un esame obiettivo possano fornire elementi molto indicativi della presenza di instabilità, contrariamente ai test clinici indagati che sembrano non avere valori psicometrici adeguati quando lo scopo del loro utilizzo è l'esclusione di questa problematica: se presenti elementi anamnesitici/oggettivi non fortemente indicativi di instabilità, ma che possano comunque instaurare un dubbio diagnostico nel fisioterapista, l'utilizzo di questi test non sembra essere indicato nel caso in cui l'obiettivo primario del loro utilizzo sia appunto escludere una problematica di pertinenza non fisioterapica.

## Conclusioni

---

In accordo con la revisione di Hutting e di Mansfield, questo lavoro ha mostrato come, ancora una volta, i test manuali per la diagnosi (più precisamente l'esclusione) di instabilità cervicale non hanno i requisiti necessari per essere utilizzati nella pratica clinica, pertanto l'esclusione della patologia non può essere eseguita in modo accurato. I risultati mostrati finora dagli studi primari e dalle revisioni sistematiche scoraggiano ulteriori indagini su questi test. Anche se relativo ad altri ambiti (identificazioni di fratture cervicali), in passato sono state ideate delle *clinical decision rule* per l'esclusione di red flags: la Canadian C-Spine Rule<sup>21</sup> ha mostrato una sensibilità molto alta (99,4%), quindi molto accurata nell'esclusione di fratture cervicali. Per questo gli studi futuri dovrebbero essere diretti allo sviluppo di nuovi strumenti, ad esempio *composite scores* o *clinical decision rule*, specifici per l'instabilità cervicale, che aiutino il fisioterapista nel processo di screening.

## Bibliografia

---

1. Olson KA. *Diagnosis and Treatment of Cervical Spine Clinical Instability*. Vol 31.; 2001. www.jospt.org
2. Beck RW, Holt KR, Fox MA, Hurtgen-Grace KL. Radiographic Anomalies That May Alter Chiropractic Intervention Strategies Found in a New Zealand Population. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 2004;27(9):554-559. doi:10.1016/j.jmpt.2004.10.008
3. Joaquim AF, Appenzeller S. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis - A systematic review. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(12):1195-1202. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.014
4. Ali FE, Al-Bustan MA, Al-Busairi WA, Al-Mulla FA, Esbaita EY. Cervical spine abnormalities associated with Down syndrome. *International Orthopaedics*. 2006;30(4):284-289. doi:10.1007/s00264-005-0070-y
5. Bertolizio G, Saint-Martin C, Ingelmo P. Cervical instability in patients with Trisomy 21: The eternal gamble. *Pediatric Anesthesia*. 2018;28(10):830-833. doi:10.1111/pan.13481
6. Tomlinson C, Campbell A, Hurley A, Fenton E, Heron N. Sport Preparticipation Screening for Asymptomatic Atlantoaxial Instability in Patients With Down Syndrome. *Clinical Journal of Sport Medicine*. Published online August 15, 2018. doi:10.1097/JSM.0000000000000642
7. R. Swinkels 1, K. Beeton, J. Alltree. Pathogenesis of upper cervical instability. *Manual Therapy*. 1996;1(3):127-132.
8. Rushton A, Rivett D, Carlesso L, Flynn T, Hing W, Kerry R. International framework for examination of the cervical region for potential of Cervical Arterial Dysfunction prior to Orthopaedic Manual Therapy intervention. *Manual Therapy*. 2014;19(3):222-228. doi:10.1016/j.math.2013.11.005
9. Refshauge KM, Parry S, Shirley D, Larsen D, Rivett DA, Boland R. Professional responsibility in relation to cervical spine manipulation. *Australian Journal of Physiotherapy*. 2002;48(3). doi:10.1016/S0004-9514(14)60220-8
10. Cattrysse E, Swinkels RAHM, Oostendorp RAB, W.Duquet. Upper cervical instability: are clinical test reliable? *Manual Therapy*. Published online 1997.
11. White KS, Ball WS, Prenger EC, Patterson BJ, Kirks DR. Evaluation of the craniocervical junction in Down syndrome: correlation of measurements obtained with radiography and MR imaging. *Radiology*. 1993;186(2):377-382. doi:10.1148/radiology.186.2.8421738

12. Kaale BR, Krakenes J, Albrektsen G, Wester K. Clinical assessment techniques for detecting ligament and membrane injuries in the upper cervical spine region-A comparison with MRI results. *Manual Therapy*. 2008;13(5):397-403. doi:10.1016/j.math.2007.03.007
13. Mathews JA. *ATLANTO-AXIAL SUBLUXATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS\**. Vol 28.; 1969.
14. Harry Von P, Maloul R, Hoffmann M, Hall T, Ruch MM, Ballenberger N. Diagnostic accuracy and validity of three manual examination tests to identify alar ligament lesions: results of a blinded case-control study. *Journal of Manual and Manipulative Therapy*. 2019;27(2):83-91. doi:10.1080/10669817.2018.1539434
15. Osmotherly PG, Rivett DA. Knowledge and use of craniovertebral instability testing by Australian physiotherapists. *Manual Therapy*. 2011;16(4). doi:10.1016/j.math.2010.12.009
16. Hutting N, Scholten-Peeters GGM, Vijverman V, Keesenberg MDM, Verhagen AP. *Diagnostic Accuracy of Upper Cervical Spine Instability Tests: A Systematic Review.*; 2013.
17. Mansfield CJ, Domnisch C, Iglar L, Boucher L, Onate J, Briggs M. Systematic review of the diagnostic accuracy, reliability, and safety of the sharp-purser test. *Journal of Manual and Manipulative Therapy*. 2020;28(2):72-81. doi:10.1080/10669817.2019.1667045
18. Sharifabadi AD, McInnes MDF, Bossuyt PMM. PRISMA-DTA: An Extension of PRISMA for Reporting of Diagnostic Test Accuracy Systematic Reviews. *Clinical Chemistry*. 2018;64(6). doi:10.1373/clinchem.2018.289637
19. Whiting PF. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Annals of Internal Medicine*. 2011;155(8). doi:10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009
20. Forrester GA, Barlas P. *Reliability and Validity of the Sharp-Purser Test in the Assessment of Atralanto-Axial Instability in Patients with Rheumatoid Arthritis*. Vol 19.; 1999.
21. Stiell IG. The Canadian C-Spine Rule for Radiography in Alert and Stable Trauma Patients. *JAMA*. 2001;286(15). doi:10.1001/jama.286.15.1841