



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. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

EFFETTI DELLA MOBILIZZAZIONE MULLIGAN DELLA CAVIGLIA SUL DOLORE IN PAZIENTI CON LAS

Candidato:

Ilaria Carones

Relatore:

Giacomo Maffioletti

*Ai miei compagni di viaggio,
con i quali ho condiviso zaini pieni di mille emozioni
e continuerò a condividere
l'enorme bagaglio culturale che questo master ci ha dato.*

Grazie

Sommario

ABSTRACT	4
CAPITOLO 1	6
Introduzione.....	6
1.1 Distorsione laterale di caviglia.....	6
1.2 Inquadramento diagnostico.....	7
1.3 Trattamento.....	8
1.4 Evoluzione nel tempo	8
1.5 Mulligan Concept	9
CAPITOLO 2	10
Materiali e Metodi.....	10
2.1 Quesito clinico	10
2.2 Individuazione delle Keywords e combinazioni di stringhe	11
2.3 Criteri di inclusione ed esclusione	13
2.4 Altre fonti.....	14
2.5 Valutazione della qualità degli studi.....	14
CAPITOLO 3	16
RISULTATI	16
3.1 Selezione degli studi dalla ricerca su databases	16
3.2 Selezione degli studi dalla ricerca altre fonti	16
3.3 Caratteristiche degli studi	19
3.4 Valutazione qualitativa degli studi.....	24
3.5 Valutazione del risk of bias.....	26
CAPITOLO 4	34
DISCUSSIONE	34
4.1 Considerazioni sugli studi analizzati.....	34

4.2 Limiti della revisione	35
4.3 Implicazioni future.....	36
CAPITOLO 5	37
CONCLUSIONI	37
BIBLIOGRAFIA	38

EFFETTI DELLA MOBILIZZAZIONE MULLIGAN DELLA CAVIGLIA SUL DOLORE IN PAZIENTI CON LAS

ABSTRACT

BACKGROUND: Con il termine LAS viene indicata una distorsione laterale di caviglia, ovvero *Lateral Ankle Sprain*. È nota anche come distorsione inversione, in quanto fa riferimento alla meccanica lesionale, la quale prevede un'eccessiva inversione a carico del distretto caviglia. Dal punto di vista epidemiologico, si registra una prevalenza piuttosto alta, sia per la popolazione generale che per quella attiva in ambito sportivo [1]. Nonostante l'alta prevalenza, solo circa il 50% di individui con LAS ricercano assistenza medica. Questo potrebbe suggerire una tendenza a sottovalutare un simile evento traumatico [2] [3]. I costi diretti (relativi al solo trattamento isolato della LAS) potrebbero sembrare relativamente bassi, tuttavia è bene prendere in considerazione anche quelli indiretti relativi ai follow-up, oltre che al periodo di assenza dal lavoro o da altre attività produttive [4]. Le LAS possono inoltre essere associate allo sviluppo di instabilità cronica di caviglia e di osteoartrosi post-traumatica [2] [3] [5]. Anche i costi di gestione di tali condizioni vengono quindi presi in considerazione come ricaduta di tipo indiretto. Dal punto di vista del trattamento riabilitativo, le mobilizzazioni con movimento (MWM, Mobilization With Movement), secondo il concetto Mulligan, sembrano essere una valida modalità di terapia manuale [6] [7] [8], in grado soprattutto di agire a livello dei meccanismi biologici sottostanti le manifestazioni di dolore. Le sue implicazioni positive sembrano essere imputate ad un'azione diretta sui meccanismi di elaborazione del sintomo periferici, centrali e di output (risposta) [9].

OBIETTIVI: Lo scopo di questa revisione sistematica è quello di indagare gli effetti della mobilizzazione Mulligan sul dolore, in pazienti con distorsione laterale di caviglia.

METODI: Verrà condotta una ricerca avanzata analizzando database quali Medline (tramite il motore di ricerca PUBMED), PEDro, Cochrane Library, Scopus e Web of Science. Ulteriori studi verranno estrapolati ricercando nelle citazioni bibliografiche di revisioni sistematiche e articoli simili (per intervento e popolazione), nel sito ufficiale Mulligan e nelle citazioni bibliografiche dell'ultima edizione del libro "Mulligan Concept – Terapia Manuale" (autori: Wayne Hing, Toby Hall, Brian Mulligan. 2021). L'arco temporale dedicato allo svolgimento di tale processo va da Luglio 2021 a Novembre 2021. I criteri di inclusione ed esclusione sono stati definiti a priori, seguendo le raccomandazioni PROSPERO e della nuova versione aggiornata del PRISMA

statement 2020 [10] [11]. Il Risk of Bias di ogni studio che avrà soddisfatto i criteri di inclusione sarà valutato tramite il Cochrane Collaboration Tool for Assessing Risk of Bias. La qualità degli studi sarà valutata tramite la PEDro's Scale. I riferimenti bibliografici saranno inseriti utilizzando lo stile Vancouver.

RISULTATI: La ricerca effettuata nelle 5 banche dati ha prodotto un totale di 430 risultati, dei quali 5 [12] [13] [14] [15] [16] sono stati presi in considerazione per l'analisi del full text e la successiva inclusione nella revisione sistematica. La ricerca effettuata da altre fonti ha prodotto un totale di 10 titoli d'interesse. Un solo studio, tra questi, ha soddisfatto tutti i criteri d'inclusione ed è stato quindi incluso [17]. Il totale di studi emersi da entrambe le ricerche, inclusi in tale revisione sistematica, è di 6. Per quanto concerne l'aspetto qualitativo degli studi, alla PEDro's Scale, la media dei punteggi ottenuti è stata pari a 7/10, con un punteggio minimo di 6/10 e massimo di 8/10. Alla valutazione del risk of bias, in tutti gli studi le modalità per rendere "ciechi" i partecipanti e il personale d'intervento sono risultate non appropriate, evidenziando un rischio alto [12] [14] [15] [16] o "non chiaro" [13] [17]. Il detection bias presenta un basso rischio per quasi tutti gli studi, ad eccezione di alcuni con caratteristiche poco chiare [16] [17]. Complessivamente, gli studi estrapolati dalla ricerca si presentano con una discreta qualità metodologica.

DISCUSSIONE: Nonostante l'attuale trend, da parte delle evidenze, a sostenere ipotesi neurofisiologiche circa gli effetti della tecnica Mulligan [9], la maggior parte degli autori negli studi inclusi dalla revisione, sostiene ancora l'ipotesi di correzione dell'errore posizionale. La MWM presa da sola, se comparata con trattamenti placebo, non sembra evidenziare differenze ed effetti significativi [12] [14]. Gli unici risultati positivi e significativi sono stati prodotti quando la tecnica veniva associata alla terapia convenzionale [15] [17]. In questi casi la comparazione avveniva con un gruppo di controllo che effettuava anch'esso terapia convenzionale, tuttavia associata ad un trattamento sham. La revisione presenta comunque alcuni limiti, primo tra tutti la presenza di un solo revisore. Non è stato possibile effettuare una meta-analisi degli studi a causa della eterogeneità degli stessi, pertanto è stata condotta la sola valutazione qualitativa.

CONCLUSIONI: La tecnica di mobilizzazione Mulligan può avere effetti positivi sul dolore quando viene associata ad altri protocolli di terapia convenzionale, pertanto è da considerarsi come una modalità complementare, aggiuntiva. Non sono stati evidenziati effetti positivi per l'outcome considerato dalla revisione, quando la tecnica veniva eseguita da sola o in associazione al taping.

CAPITOLO 1

Introduzione

1.1 Distorsione laterale di caviglia

Con il termine LAS si fa riferimento ad una distorsione laterale di caviglia, ovvero *Lateral Ankle Sprain*. È nota anche come distorsione in inversione, in quanto fa riferimento alla meccanica lesionale, la quale prevede un'eccessiva inversione a carico del distretto caviglia [1]. Autori come Delahunt [5] e Gribble [2] la definiscono una "lesione traumatica del complesso legamentoso laterale dell'articolazione della caviglia, come risultato di un'eccessiva inversione del retro piede o di una combinazione di flessione plantare e adduzione del piede". Gehring [18] descrive la meccanica lesionale della caviglia come un "rapido incremento in flessione plantare (oltre i 50°), inversione (oltre i 45°) e rotazione interna (oltre i 13°). [...] Dopo una conseguente riduzione di flessione plantare e inversione, l'avampiede funge da perno (pivot point) e sia la flessione plantare che, soprattutto, la rotazione interna, raggiungono rispettivamente oltre i 42° e 24°". Ad una simile meccanica lesionale consegue uno stress inflitto a carico delle articolazioni tibioperoneale inferiore, tibiotarsica, mediotarsica e delle strutture stabilizzanti passive, soprattutto del legamento peroneo-astragalico anteriore (ATFL, Anterior Talo Fibular Ligament) [18].

Dal punto di vista epidemiologico, si registra una prevalenza piuttosto alta sia per la popolazione generale che per quella attiva in ambito sportivo [1][19]. Durante la pratica di sport, le distorsioni laterali di caviglia raggiungono un'incidenza del 40% tra tutte le lesioni traumatiche a carico di tale distretto. Nonostante l'alta prevalenza, solo circa il 50% di individui con LAS ricercano assistenza medica. Questo potrebbe suggerire una tendenza a sottovalutare un simile evento traumatico [2] [3]. Una meta-analisi condotta da Doherty C. e collaboratori [1] individua un rischio maggiore di LAS nei soggetti di sesso femminile e bambini. Gli sport che registravano il più alto rischio includevano quelli al chiuso e quelli sul campo, rilevando invece un rischio più basso per quelli su ghiaccio e in acqua.

I costi diretti (relativi al solo trattamento isolato della LAS) potrebbero sembrare relativamente bassi, tuttavia è bene prendere in considerazione anche quelli indiretti relativi ai follow-up, oltre che al periodo di assenza dal lavoro o da ulteriori attività produttive [20]. Le LAS possono inoltre essere associate allo sviluppo di instabilità cronica di caviglia e di osteoartrosi post-traumatica [4] [21]. Anche i costi di gestione di tali condizioni vengono quindi presi in considerazione come ricaduta di tipo indiretto.

1.2 Inquadramento diagnostico

Le distorsioni laterali della tibiotalarica vengono incasellate in 3 gradi per quanto concerne la classificazione a fini diagnostici. Nello specifico, i livelli di gravità sono i seguenti [22]:

- Grado I: edema e/o ecchimosi assenti o in minima presenza (fino a 0,5 cm). Il ROM sarà diminuito fino a 5°, soprattutto a carico della dorsiflessione. Il legamento peroneo astragalico anteriore (Anterior Talo Fibular Ligament, ATFL), potrà presentare lesioni di alcune delle sue fibre ma non la completa rottura, con assente o lieve dolorabilità alla sua palpazione. Vi è assenza di instabilità meccanica e il carico sarà possibile, sebbene con alcune difficoltà nell'appoggio totale del piede. Il 52% dei soggetti con dolorabilità alla palpazione dell'ATFL, non evidenzia lesioni dello stesso nelle indagini di imaging.
- Grado II: edema e/o ecchimosi moderati (fino a 2 cm). Il ROM sarà diminuito fino a 10°. L'ATFL si presenta frequentemente in rottura completa, con lesione parziale del legamento peroneo calcaneare (Calcaneus Fibular Ligament CFL). Entrambe le strutture presenteranno dolorabilità alla palpazione, possibile presenza di instabilità meccanica, difficoltà nell'appoggio completo, impossibilità di andare sulle punte o saltare.
- Grado III: edema e/o ecchimosi molto vistosi (oltre i 2 cm). Il ROM sarà diminuito oltre 10°. ATFL e CFL si presenteranno in rottura completa e con dolore alla palpazione. Alle indagini di secondo grado si può evidenziare un possibile interessamento capsulare e del legamento peroneo astragalico posteriore (Posterior Talo Fibular Ligament PTFL). Vi sarà evidente instabilità meccanica e il carico non può essere sopportato.

Per la definizione del grado e la diagnosi appropriata, sarà fondamentale condurre una corretta anamnesi ed un esame obiettivo accurato. Durante l'anamnesi viene posta l'enfasi sul meccanismo traumatico e su eventuali storie precedenti di distorsioni. All'esame obiettivo, si dovrà escludere in prima istanza la presenza di fratture, le quali costituiscono una Red Flag per il fisioterapista, determinando la necessità di referral specialistico. Uno strumento valutativo altamente sensibile viene fornito dalle Ottawa Ankle Rules, le quali permettono di ridurre il numero di radiografie non necessarie per il sospetto di frattura [23] [24]. Una volta escluse le fratture, si procede con la valutazione di dolore, gonfiore, ROM, artrocinematica, forza muscolare, equilibrio posturale statico e dinamico, cammino, livello di attività fisica ed ulteriori questionari e test specifici [3] [24] [25].

1.3 Trattamento

L'approccio attualmente consigliato dalla letteratura suggerisce l'applicazione del protocollo "NICE & EASY", dedicato alle fasi acute di distorsioni laterali. Nello specifico, il protocollo include: assunzione di FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei), ghiaccio, compressione, elevazione ed utilizzo di un tutore per un anno [3] [26] [27] [32]. La progressione del trattamento sarà poi incentrata sull'esercizio terapeutico e sulla terapia manuale [28]. Vengono suggeriti soprattutto esercizi propriocettivi e di equilibrio, oltre che di rinforzo locale della tibiotarsica e generale dell'arto inferiore [29] [30] [31]. Le tecniche di terapia manuale che hanno evidenziato efficacia maggiore sono le mobilizzazioni [33] [34] [35].

1.4 Evoluzione nel tempo

L'evoluzione naturale delle distorsioni di primo e secondo grado prevede una diminuzione fisiologica del dolore già dopo 15 giorni dal trauma [4] [36]. Nei primi sei mesi, fino ad un anno, esiste un'importante componente di rischio legata a recidive. Ulteriori sequele sono lo sviluppo di instabilità cronica di caviglia (Chronic ankle Instability), la quale può andare a determinare, in fase tardiva, lo sviluppo di alterazioni degenerative articolari [2] [4]. Oltre il 30% dei pazienti mostra un'oggettiva lassità meccanica legamentosa un anno dopo il primo episodio distorsivo. Secondo una revisione sistematica, fino al 33% dei soggetti sperimentava ancora dolore residuo nel follow-up ad un anno. La percentuale calava al 25%, rimanendo comunque presente, persino nei follow-up a 3 anni [25].

Al fine di prevenire il rischio di sequele croniche, si rende necessaria l'applicazione di tecniche efficaci in fase precoce. Il fine ultimo è favorire il ripristino della funzionalità e ridurre il dolore il prima possibile. Un appropriato ripristino della funzionalità, nell'ambito delle capacità motorie del soggetto precedenti all'infortunio, sarà in grado di fornire nuove abilità, tra cui una miglior propriocezione, oltre che una corretta capacità di adattamento al terreno in caso di perturbazioni (imprevisti durante l'attività, cadute, contatto con altri giocatori, terreni irregolari, ecc), così da poter tenere sotto controllo anche le recidive [37].

1.5 Mulligan Concept

Dal punto di vista del trattamento riabilitativo, le mobilizzazioni con movimento (MWM, Mobilization With Movement) secondo il concetto Mulligan, sembrano essere una valida modalità di terapia manuale, in grado di agire a livello dei meccanismi biologici sottostanti alle manifestazioni di dolore. Conseguenti implicazioni vengono quindi osservate anche in un miglioramento del range of movement (ROM), dell'equilibrio e della funzionalità, sia generale che del distretto oggetto di trattamento. La definizione di MWM ci viene data dal libro "The Mulligan Concept of Manual Therapy: Textbook of Techniques, second edition", di W. Hing, T. Hall, B. Mulligan (2020), secondo cui "Una MWM può essere definita come un'applicazione ad un'articolazione, di una forza accessoria/scivolamento passiva mantenuta, mentre il paziente esegue attivamente un movimento che è stato precedentemente definito come problematico" [38][39].

Il Mulligan Concept subisce l'influenza di altri approcci, come quello di Kalterborn e di McKenzie, riuscendo a combinare in maniera univoca le componenti attive e passive. Nello specifico, per l'applicazione della tecnica, deve essere individuata prima l'attività funzionale, movimento o gesto specifico verso il quale il paziente abbia difficoltà (generalmente a causa di dolore). Tale gesto viene indicato con l'acronimo CSIM (Client Specific Impairment Measure). Questo sarà il "termometro" che guiderà il fisioterapista nei successivi step, ovvero la decisione della forza e del glide iniziali da applicare. Tali elementi subiranno modificazioni delle loro componenti (ad esempio più forza da applicare o un glide più laterale e meno diretto posteriormente) in base a quanto viene riferito dal paziente (ad esempio meno dolore o sensazione minore di rigidità). Infine il CSIM può assumere funzione valutativa alla fine del trattamento, chiedendo al paziente di eseguire il movimento senza le mani o la cinghia del terapeuta, valutando la variazione del dolore (misurato con strumenti validati quali NPRS o VAS).

Nell'ambito di recupero da una LAS, il concetto Mulligan ipotizzava un errore posizionale del perone rispetto all'astragalo, conseguente tale evento traumatico. Tale errore posizionale veniva considerato come fattore in grado di evocare la sintomatologia dolorosa, conseguente ad un'interferenza della normale funzione articolare. Ad oggi, tuttavia, le evidenze non suggeriscono alcuna prova di correzione del disallineamento che possa essere conseguente la MWM [40][41]. Piuttosto, le sue implicazioni positive sembrano essere imputate ad un'azione diretta sui meccanismi di elaborazione del sintomo periferici, centrali e di output (risposta) [9][42][43][44].

CAPITOLO 2

Materiali e Metodi

È stata condotta una ricerca preliminare di background sul database Medline (tramite il motore di ricerca PUBMED), allo scopo di ritrovare definizioni comuni che inquadrassero la problematica di LAS (popolazione oggetto della revisione), il meccanismo lesionale, l'epidemiologia, il trattamento riabilitativo, la definizione specifica di MWM e le ipotesi sui meccanismi alla base di tale tecnica. Successivamente è stato elaborato il quesito clinico in accordo con gli elementi del PICO. Oltre a quella sui database, è stato ritenuto utile effettuare un'ulteriore ricerca nei riferimenti bibliografici di revisioni sistematiche e articoli simili (per intervento e popolazione), nel sito ufficiale Mulligan e nelle citazioni bibliografiche dell'ultima edizione del libro "Mulligan Concept – Terapia Manuale" (autori: Wayne Hing, Toby Hall, Brian Mulligan. 2021).

2.1 Quesito clinico

Il quesito clinico elaborato per la struttura della revisione è stato: *“Nella popolazione con distorsioni laterali di caviglia, quali sono gli effetti della mobilizzazione Mulligan sul dolore?”* . Sulla base del quesito stabilito sono stati definiti i campi di ricerca per ogni componente del modello PICO. Tale acronimo risulta essere il più appropriato nel caso in cui si intenda condurre una revisione sistematica volta ad analizzare studi che comparino l'efficacia di un trattamento specifico, rispetto ad altri, su un determinato outcome. Nel dettaglio, si analizza ogni campo del modello, adattato alle esigenze della revisione in oggetto, nella Tabella 1.

Tabella 1 - Modello PICO

P	POPULATION	Popolazione con distorsione laterale di caviglia
I	INTERVENTION	Mobilizzazione Mulligan
C	COMPARISON	Ogni altro trattamento conservativo o sham
O	OUTCOME	Dolore

2.2 Individuazione delle Keywords e combinazioni di stringhe

Successivamente è stata condotta una ricerca avanzata su Medline, sperimentando diverse combinazioni di terminologie Mesh e sinonimi.

Le parole chiave individuate sono state utilizzate per condurre una ricerca avanzata su ulteriori database quali PEDro, Cochrane Library, Scopus e Web of Science. L'arco temporale dedicato allo svolgimento di tale processo va da Luglio 2021 a Novembre 2021.

Le parole chiave utilizzate per le combinazioni di ciascun campo del PICO sono riassunte nella Tabella 2.

Tabella 2 - Keywords

POPULATION	Ankle injuries, sprains and strains, lateral ankle sprain, inversion ankle sprain, ankle twist
INTERVENTION	Musculoskeletal manipulations, Mulligan, Mobilization with movement, MWM, Mulligan Concept, Mulligan mobilization with movement, Manual therapies, Joint mobilization, Joint manipulations
COMPARISON	Physical therapy modalities, Placebos, Placebo, Sham treatment
OUTCOME	Pain, Acute pain, Chronic pain, Nociceptive pain, Musculoskeletal pain, Pain threshold

Le combinazioni per la creazione di stringhe che hanno dato più match sulle relative banche dati sono indicate nella Tabella 3

Tabella 3 - Stringhe di ricerca

DATABASE	STRINGA	MATCH
Medline	((((((((((("ankle injuries"[MeSH Terms]) OR ("ankle injuries")) OR ("sprains and strains"[MeSH Terms])) OR ("sprains and strains")) OR ("lateral ankle sprain")) OR ("inversion ankle sprain")) OR ("ankle twist")) AND (((((((((((("musculoskeletal manipulations"[MeSH Terms]) OR ("musculoskeletal manipulations")) OR ("manual therapies")) OR ("joint mobilization")) OR ("joint manipulations")) OR ("mulligan mobilization with movement")) OR ("mulligan concept")) OR ("mobilization with movement")) OR (mwm)) OR (mulligan)))	120

AND ((((((("physical therapy modalities"[MeSH Terms]) OR ("physical therapy modalities")) OR (placebos[MeSH Terms])) OR (placebos)) OR (placebo)) OR ("sham treatment")))) AND (((((((((((((pain[MeSH Terms]) OR (pain)) OR ("pain threshold"[MeSH Terms])) OR ("pain threshold")) OR ("acute pain"[MeSH Terms])) OR ("acute pain")) OR ("chronic pain"[MeSH Terms])) OR ("chronic pain")) OR ("musculoskeletal pain"[MeSH Terms])) OR ("musculoskeletal pain")) OR ("nociceptive pain"[MeSH Terms])) OR ("nociceptive pain"))

Cochrane Library	<p>((MeSH descriptor: [Ankle Injuries] explode all trees) OR ("ankle injuries") OR (MeSH descriptor: [Sprains and Strains] explode all trees) OR ("sprains and strains") OR ("lateral ankle sprain") OR ("inversion ankle sprain") OR ("ankle twist")) AND ((MeSH descriptor: [Musculoskeletal Manipulations] explode all trees) OR ("musculoskeletal manipulations") OR ("mulligan mobilization with movement") OR (mwm) OR (mulligan) OR ("mobilization with movement") OR ("mulligan concept") OR ("manual therapies") OR ("joint mobilization") OR ("joint manipulation")) AND ((MeSH descriptor: [Physical Therapy Modalities] explode all trees) OR ("physical therapy modalities") OR (MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees) OR (placebos) OR (placebo) OR ("sham treatment")) AND ((MeSH descriptor: [Pain] explode all trees) OR (pain) OR (MeSH descriptor: [Pain Threshold] explode all trees) OR ("pain threshold") OR (MeSH descriptor: [Acute Pain] explode all trees) OR ("acute pain") OR (MeSH descriptor: [Nociceptive Pain] explode all trees) OR ("nociceptive pain") OR (MeSH descriptor: [Chronic Pain] explode all trees) OR ("chronic pain") OR (MeSH descriptor: [Musculoskeletal Pain] explode all trees) OR ("musculoskeletal pain"))</p>	56
------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Scopus	<p>((“ankle injuries”) OR (“sprains and strains”) OR (“lateral ankle sprain”) OR (“inversion ankle sprain”) OR (“ankle twist”)) AND ((“musculoskeletal manipulations”) OR (“mulligan mobilization</p>	241
--------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

	with movement”) OR (“manual therapies”) OR (“mobilization with movement”) OR (mwm) OR (mulligan)) AND (“physical therapy modalities”) OR (placebos) OR (sham) OR (“sham treatment”)) AND ((pain) OR (“acute pain”) OR (“chronic pain”) OR (“nociceptive pain”) OR (“pain threshold”) OR (“musculoskeletal pain”))	
Web of Science	((ALL=("ankle injuries" OR "sprains and strains" OR "lateral ankle sprain" OR "inversion ankle sprain" OR "ankle twist")) AND ALL=("mulligan mobilization with movement" OR "mobilization with movement" OR mulligan OR mwm OR "musculoskeletal manipulations" OR "manual therapies")) AND ALL=("physical therapy modalities" OR "sham treatment" OR placebos OR sham)) AND ALL=(pain OR "acute pain" OR "nociceptive pain" OR "chronic pain" OR "pain threshold" OR "musculoskeletal pain")	3
Pedro	Abstract and Title: mobilization with movement Therapy: stretching, mobilization, manipulation, massage Problem: pain Body Part: foot or ankle Method: clinical trial	10

2.3 Criteri di inclusione ed esclusione

Sono stati definiti i criteri di inclusione per ogni caratteristica del quesito clinico:

- Popolazione: si includono adulti (età >18 anni), di sesso sia femminile che maschile, con almeno un episodio di distorsione laterale di caviglia, avvenuto negli ultimi 6 mesi. È stato definito tale criterio temporale al fine di includere LAS acute e subacute. Oltre i 6 mesi si registra un picco di rischio importante per lo sviluppo di recidive, pertanto, in questo caso, sarebbe più corretto fare riferimento ad una condizione di *Chronic Ankle Instability (CAI)*, quindi ad un’altra tipologia di popolazione, che non si intende includere nella revisione. Saranno incluse LAS acute e subacute, poiché il periodo di tempo per la transizione verso lo stato subacuto viene identificata da alcuni studi come 72 ore. Tale tempistica risulta troppo

riduttiva, sia perché la quantità di studi relativi all'intervento e alla popolazione oggetto della revisione è minima, sia considerando il fatto che il 50% dei soggetti tende a sottovalutare tale condizione e quindi a richiedere un intervento riabilitativo tardivamente. Per questo motivo, al fine di rendere la revisione sistematica utile in un contesto clinico, verranno inclusi anche pazienti con uno stato subacuto. Vengono esclusi soggetti non adulti (età <18 anni); soggetti che avranno riportato fratture in seguito all'episodio distorsivo, come anche lesioni della sindesmosi; soggetti che hanno avuto una LAS da oltre 6 mesi.

- Intervento: viene inclusa l'applicazione delle mobilizzazioni con movimento secondo il Mulligan concept, escludendo interventi di sola manipolazione HVLA, solo esercizio terapeutico (supervisionato e/o domiciliare, ma senza che venga menzionato alcun trattamento *Hands-on*), terapie fisiche strumentali, interventi chirurgici.
- Comparison: si include qualsiasi intervento e protocollo fisioterapico o trattamento sham, con l'esclusione di interventi chirurgici e soli trattamenti farmacologici.
- Outcome: i criteri d'inclusione riconoscono il dolore acuto, cronico, di natura nocicettiva e riconducibile a problematiche muscoloscheletriche, valutato con VAS o NRS. Si procederà con l'esclusione di dolore con caratteristiche neuropatiche periferiche. Consapevoli del fatto che non sarebbe corretto parlare di dolore cronico, dal momento che sono state incluse distorsioni fino alla fase subacuta, tale terminologia viene comunque presa in considerazione per la creazione delle stringhe di ricerca, così da poter generare un numero maggiore di match ed essere più sensibile nella ricerca preliminare.
- Tipologia di studio: trial clinici randomizzati e controllati.

2.4 Altre fonti

Sono stati estrapolati ulteriori studi e articoli scientifici durante la ricerca di background nel sito ufficiale Mulligan e nelle citazioni bibliografiche dell'ultima edizione del libro "Mulligan Concept – Terapia Manuale" (autori: Wayne Hing, Toby Hall, Brian Mulligan. 2021).

2.5 Valutazione della qualità degli studi

Il Risk of Bias di ogni studio che avrà soddisfatto i criteri di inclusione sarà valutato tramite il Cochrane Collaboration Tool for Assessing Risk of Bias (ROB). La qualità degli studi sarà valutata tramite la PEDro's Scale. Si è scelto di includere entrambi gli strumenti all'interno della revisione sistematica, poiché ognuno di questi presenta i relativi vantaggi e svantaggi. Complessivamente,

pertanto, verrà fornito un giudizio più completo possibile. Tra i vantaggi della ROB vi è la possibilità di attribuire un giudizio in relazione all'outcome considerato, non solo in relazione alla presenza della qualità metodologica. Si tratta quindi di uno strumento outcome dipendente. La PEDro's Scale ha il vantaggio di essere molto semplice e con una maggior affidabilità inter-rater anche in presenza di valutatori poco esperti. Dall'altro lato, gli svantaggi di quest'ultima sono dovuti al fatto che venga fornito un punteggio poco indicativo, non outcome dipendente.

CAPITOLO 3

RISULTATI

3.1 Selezione degli studi dalla ricerca su databases

I risultati emersi dalla ricerca nei 5 database hanno prodotto un totale di 430 studi. Nello specifico, sono stati generati 120 records da Pubmed, 56 da Cochrane Library, 241 da Scopus, 3 da Web of Science e 10 da Pedro. Durante il processo di identificazione, sono stati rilevati 69 duplicati e per tale motivo sono stati rimossi. Tra i duplicati rientrano anche studi che inizialmente avevano un titolo simile, tuttavia, durante la ricerca del full-text per un abstract più dettagliato, hanno rivelato un titolo originale esattamente uguale a quello di altri studi, così come anche i contenuti e la forma dell'articolo. I restanti 361 studi sono stati poi sottoposti ad uno screening del titolo, determinando la rimozione di altri 320 studi, i quali risultavano in netto contrasto con i criteri d'inclusione, in particolare per quanto riguardavano la popolazione e la tipologia d'intervento. Nello specifico, alcuni includevano anche interventi chirurgici e la popolazione presentava fratture, pertanto sono stati esclusi per tali motivazioni. Lo step successivo è stato quello di sottoporre i restanti 41 studi ad uno screening dell'abstract e del full-text. Di Questi, 35 sono stati esclusi per l'intervento in contrasto con i criteri d'inclusione ed una popolazione in contrasto con i limiti temporali stabiliti per definire le distorsioni laterali di caviglia come "acute" o "subacute". Uno studio è stato escluso poiché la lingua del full-text non era né italiana, né inglese, né spagnola.

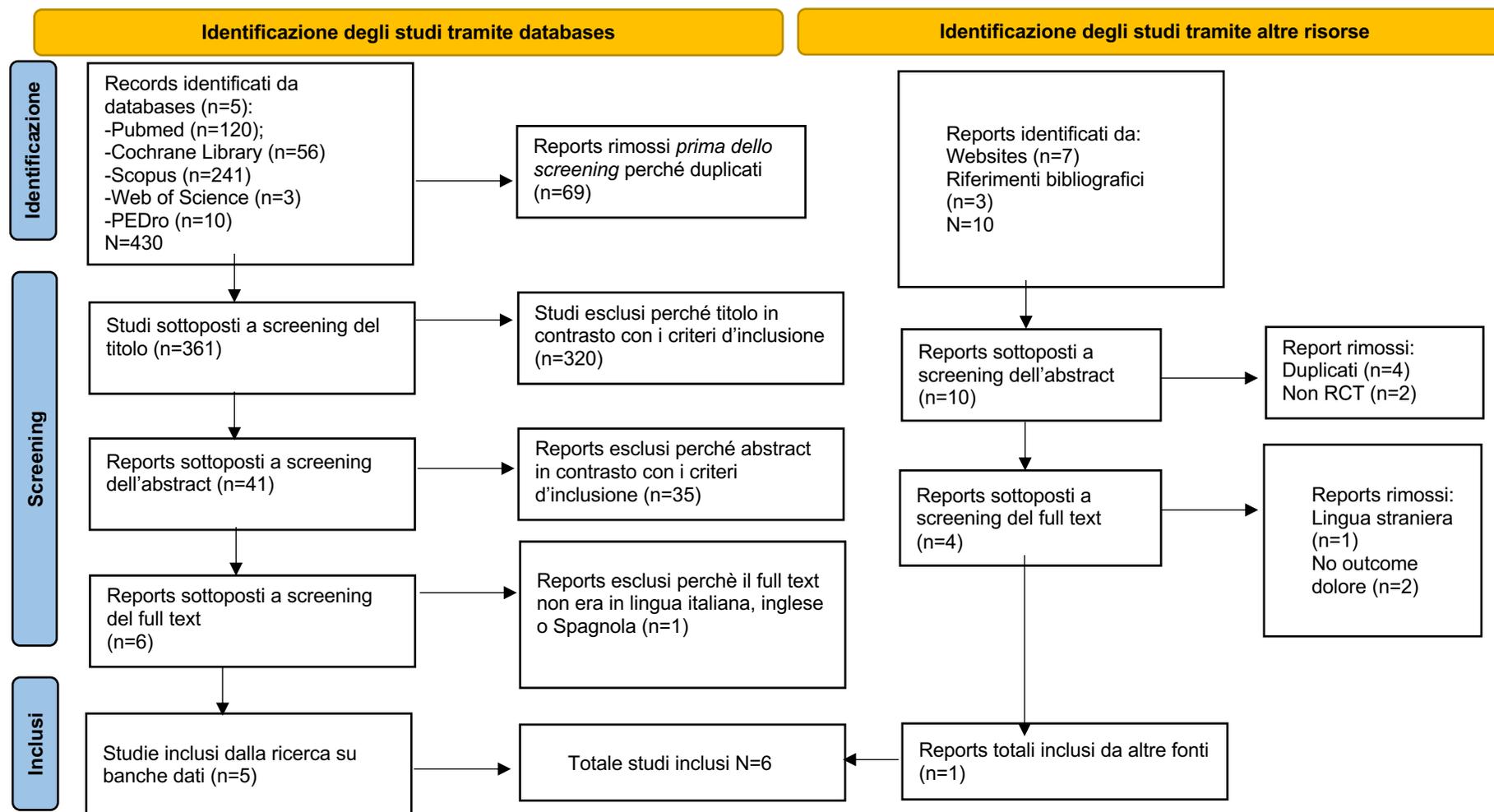
Il processo di screening ha prodotto un totale di 5 studi includibili nella revisione sistematica, in accordo con tutti gli elementi stabiliti dal PICO.

3.2 Selezione degli studi dalla ricerca altre fonti

I titoli d'interesse identificati dal sito ufficiale Mulligan erano 7, quelli emersi dai riferimenti bibliografici nell'ultima edizione del libro "Mulligan Concept – Terapia Manuale" erano 3. Un totale di 10 studi è stato scelto per lo screening dell'abstract. Di questi, 4 sono stati eliminati poiché si trattava di duplicati rispetto ad altri studi già emersi dalla ricerca su database. Altri 2 sono stati rimossi poiché non rispettavano il disegno di studio come RCT. Un totale di 4 studi rimasti è stato scelto per lo screening del full-text, con l'esclusione di uno che non era in lingua italiana, inglese o spagnola. Altri 2 sono stati eliminati poiché non analizzavano il dolore, né come outcome principale, né come outcome secondario/surrogato. Un solo studio emerso da tale ricerca è stato definito idoneo all'inclusione nella revisione sistematica.

Il processo di screening e d'inclusione degli studi viene riassunto nel seguente flow-chart, nel rispetto degli standard per le revisioni sistematiche secondo PRISMA 2020.

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

3.3 Caratteristiche degli studi

Tutti gli studi analizzavano altri outcome oltre al dolore, il quale, nella maggior parte de casi, non rappresentava neanche la misura principale. Al fine di essere più analitici possibile, nel rispetto del protocollo e dell'obiettivo stabilito a priori nella revisione, è stata effettuata la scelta di non analizzare gli altri outcome, neppure quando questi rappresentavano quello principale.

Lo studio di Punam Ghadi e Chhaya Verma [17] si propone di analizzare l'efficacia delle mobilizzazioni con movimento secondo Mulligan, associate all'applicazione di tecniche di taping, in aggiunta al trattamento convenzionale. Lo studio sembra inoltre voler sostenere ancora il concetto di errore posizionale, nonostante attualmente sia stato smentito e non venga più riconosciuto neanche dallo stesso Mulligan. Sono stati analizzati 30 adulti con LAS, divisi in due gruppi da 15. La durata totale del trattamento è stata di 6 giorni, oppure veniva interrotto quando la VAS raggiungeva il punteggio 1 durante il cammino. Il gruppo di controllo ha ricevuto la terapia convenzionale, composta dal protocollo RICE oppure da ultrasuoni, in associazione ad un programma di esercizi domiciliari che comprendevano mobilità articolare, stretching, rinforzo, propiocezione ed attività funzionali. Il gruppo sperimentale, in aggiunta al trattamento effettuato nel gruppo di controllo, comprendeva anche la somministrazione di MWM, caratterizzata dall'imposizione di un glide posteriore e superiore sul perone per 10 ripetizioni, in condizioni di scarico (NWB: non weight bearing). La somministrazione del glide avveniva a giorni alterni, l'applicazione del taping ogni 24 ore. Gli outcome d'interesse per la revisione erano la VAS durante il cammino e alla palpazione dei tender point. I risultati hanno mostrato una significativa riduzione della VAS in tutti i campi indagati, oltre che una riduzione delle tempistiche di trattamento, a favore del gruppo sperimentale.

Oggetto dello studio di Collins et al. [12] era testare l'ipotesi secondo la quale, tecniche di MWM in dorsiflessione tibiotarsica, applicate in caso di LAS subacuta, producano un'iniziale miglioramento del ROM e simultaneamente un'ipoalgesia meccanica. Sono stati reclutati 16 adulti con LAS subacute, divisi in 3 condizioni di trattamento. Nel trattamento sperimentale sono state somministrate le MWM descritte da Mulligan nel 1999, con mobilizzazione posteriore dell'astragalo mediante cinghia, in condizioni di carico (WB: weight bearing), per 3 serie da 10 ripetizioni, con un minuto di recupero tra serie. Le stesse serie e ripetizioni sono state applicate nel placebo, tuttavia il posizionamento della cinghia era differente, la tensione applicata dal terapeuta era minima. Nel trattamento di controllo non è stato applicato alcun contatto manuale, mentre al paziente è stato chiesto di mantenere la stessa posizione di partenza degli altri due gruppi, per 5 minuti. La durata della sperimentazione è stata di 3 giorni, alla fine dei quali ogni partecipante è

stato sottoposto ad ognuna delle 3 condizioni di trattamento, assegnate in maniera casuale, senza che questi fosse a conoscenza di quale condizione venisse erogata al momento. Dai risultati, tuttavia, non sono emersi effetti significativi sulla soglia di dolore meccanica e termica, nel gruppo d'intervento. Risultati più rilevanti sono emersi invece nel gruppo sham. Anche questo studio sembra voler sostenere la predominanza di un effetto meccanico, piuttosto che uno di ipoalgesico, nelle MWM.

Lo studio di Hélène Ledoux e Marine Saussez [13] aveva il duplice scopo di valutare quanti soggetti con LAS subacute (periodo tra le 2 e le 12 settimane) rispondessero positivamente al trattamento con MWM, e se il trattamento Mulligan fosse pi  efficace di un trattamento sham. Il campione era di 25 soggetti.   stata effettuata una valutazione preliminare, al fine di scegliere la tecnica MWM pi  adatta in termini di efficacia e tolleranza per ogni partecipante. Le tecniche in questione erano: MWM in weight bearing (WB) tibio-peroneale, MWM in WB tibio-astraglica, MWM WB cubo-metatarsale. La posologia prevedeva 3 serie da 10 ripetizioni con un minuto di recupero tra le serie. La stessa posologia   stata mantenuta sia nel gruppo sperimentale che in quello sham, tuttavia, in quest'ultimo, non   stato applicato alcun glide accessorio. Alla fine di ogni trattamento, per entrambi i gruppi   stato applicato il taping (con tensione nel gruppo sperimentale, senza tensione in quello sham). Le misurazioni sono state effettuate all'inizio e alla fine di ogni sessione, per un totale di 3 sessioni. I risultati hanno mostrato una riduzione della VAS, tra la prima e l'ultima misurazione, per entrambi i gruppi, ma senza differenze significative.

Anche lo studio di Anh Phong Nguyen et al. [14] si propone di determinare la responsivit  al trattamento Mulligan in 43 soggetti con LAS subacuta (tra le 2 e le 10 settimane) oltre che l'efficacia del trattamento comparato con un gruppo sham. I soggetti venivano prima identificati come "responders", qualora venisse prodotta una riduzione della sintomatologia a seguito dell'applicazione di una tra 3 tecniche MWM. Le tecniche comprendevano: MWM WB tibio-peroneale distale, MWM WB tibio-tarsica, MWM WB cubo-metatarsale. Anche in questo caso veniva rispettata la posologia di 3 serie da 10 ripetizioni, con un minuto di recupero tra serie, per un totale di 3 sessioni, a distanza di 4 giorni l'una dall'altra. Le misurazioni sono state effettuate all'inizio e alla fine di ogni sessione. I risultati hanno evidenziato una riduzione del dolore in entrambi i gruppi, tuttavia le differenze non possono essere definite come significative, in quanto non raggiungevano la MCID. Nel campione analizzato, gli autori ipotizzano quindi una prevalenza dell'effetto meccanico, piuttosto che di quello neurofisiologico.

Nello studio di Neha Gogate et al. [15] l'outcome primario   il dolore, rappresentato dalla Numerical Pain Rating Scale (NRS), composta di 11 punti. I soggetti inclusi nel trial erano 30 adulti con LAS in fase acuta e subacuta, suddivisi in un gruppo sperimentale ed uno di controllo. Il gruppo

sperimentale ha ricevuto tecniche MWM (tibio-peroneale distale in NWB) in associazione alla terapia convenzionale. La terapia convenzionale era composta dal protocollo di gestione in fase acuta consigliato dall'ortopedico, in associazione ad esercizi di mobilità, rinforzo e propriocezione. La posologia della tecnica Mulligan era composta da 3 serie per 8 ripetizioni, seguita dall'applicazione di taping. Il gruppo di controllo ha ricevuto un trattamento sham (stessa posologia e punti di applicazione, ma senza l'imposizione di alcun glide e senza tensione applicata al taping), in associazione alla terapia convenzionale precedentemente spiegata. Entrambi i gruppi hanno ricevuto un totale di 6 sessioni di trattamento distribuite in un periodo di 2 settimane. Le misurazioni sono state effettuate alla baseline, alla fine delle 2 settimane di trattamento, a un mese ed infine a 6 mesi di follow-up. I risultati hanno rilevato effetti statisticamente significativi a favore del gruppo sperimentale, per tutti gli outcome analizzati, sia nell'immediato post-trattamento, che nei follow-up ad uno e 6 mesi.

Lo studio di Loitzun Izaola-Azkona et al. [16] si propone di indagare e comparare l'efficacia a breve e lungo termine di 3 tecniche relative alla terapia manuale, in 45 giocatori di calcio amatoriali con LAS acuta (avvenuta non entro 72 ore). Le tecniche d'interesse erano: mobilizzazioni anteroposteriori dell'astragalo (MOB, con posologia di 3 serie da 60 ripetizioni, frequenza 1 Hz, 10 secondi di recupero tra serie); MWM con glide posteriore del perone distale (con posologia di 3 serie per 10 ripetizioni); MWM precedentemente indicata, in associazione all'applicazione del taping. I partecipanti sono stati distribuiti nei 3 gruppi d'intervento in maniera casuale, le sessioni erogate erano 6, distribuite 3 volte a settimana, per due settimane. Oltre ai trattamenti indagati, ciascun gruppo ha ricevuto, allo stesso modo, un trattamento addizionale, caratterizzato da educazione, stimolazione elettrica neuromuscolare transcutanea (TENS), massaggio drenante dell'edema ed un programma di esercizi propriocettivi. I risultati non hanno mostrato differenze significative tra gruppi, nel dolore alla palpazione (misurato tramite VAS). Queste erano assenti sia dopo 2 settimane di trattamento, sia durante i follow-up a 5 e 12 settimane. Le principali caratteristiche degli studi analizzati dalla revisione sono riassunti nella Tabella 4.

Tabella 4 – Caratteristiche degli studi

Autore	Tipo di studio	Caratteristiche dei partecipanti	Gruppo d'intervento	Gruppo di controllo	Eventuale terzo gruppo	Follow-up	Risultati
<i>Punam Ghadi and Chhaya Verma, 2013</i>	RCT	30 partecipanti con LAS	MWM + Taping + terapia convenzionale	Terapia convenzionale (RICE o ultrasuoni) + esercizi domiciliari	NO	Assente	Riduzione significativa della durata di trattamento e della VAS durante il cammino e la palpazione dei trigger point, nel gruppo sperimentale.
<i>Natalie Collins et al., 2003</i>	RCT	16 partecipanti con LAS subacute (media di 40 giorni)	MWM	Nessun trattamento manuale, solo mantenimento della posizione	Trattamento Sham (placebo)	Assente	Nessun cambiamento significativo della soglia di dolore alla pressione e a stimoli di freddo o calore.
<i>Hélène Ledoux and Marine Saussez, 2019</i>	RCT	25 partecipanti con LAS subacute (2-12 settimane)	MWM + Taping	Trattamento Sham (placebo)	NO	Assente	Nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi.

<i>Anh Phong Nguyen et al., 2021</i>	RCT	43 partecipanti con LAS subacute (2-10 settimane)	MWM	Trattamento Sham (placebo)	NO	Assente	Sono state evidenziate delle differenze tra gruppi, tuttavia queste erano al di sotto del MDC.
<i>Neha Gogate et al., 2020</i>	RCT	32 adulti con LAS acuta (primi 4 giorni) e subacuta (5-14 giorni)	MWM + terapia convenzionale	Trattamento Sham (placebo) + terapia convenzionale	NO	1 mese 6 mesi	Sono stati evidenziati effetti significativi sulla NRS a favore del gruppo sperimentale sia nell'immediato post-intervento che in tutti i follow-up.
<i>Loitzun Izaola- Azkona et al., 2021</i>	RCT	45 giocatori di calcio amatoriali con LAS acuta (<72 ore)	MWM + Taping	MWM	Mobilizzazione	5 settimane 12 settimane	Non sono state evidenziate differenze tra gruppi.

Abbreviazioni: NRS: Numerical pain Rating Scale; VAS: Visual Analogue Scale; MWM: Mobilization With Movement; LAS: Lateral Ankle Sprain; RCT: Randomized Controlled Trial; MDC: Minimal Detectable Change; RICE: Rest Ice Compression Elevation..

3.4 Valutazione qualitativa degli studi

Lo strumento scelto per la valutazione qualitativa metodologica degli studi è la PEDro's Scale. Tale scala è adatta per individuare quindi il grado di validità interna di uno studio. Vengono definiti 11 criteri, dei quali solo 10 entreranno nel PEDro's score (items da 2 a 11). Questo perché l'item 1 misura la validità esterna dello studio. Ad ogni item (ad eccezione dell'item 1 al quale si è preferito dare un punteggio "sì" o "no") verrà assegnato un punteggio di 0 o 1, a seconda che il criterio in questione sia stato rispettato o meno. In caso di incertezza è stato ritenuto opportuno attribuire un punteggio 0, al fine di non rischiare l'inclusione di ulteriori bias. La media dei punteggi ottenuti è pari a 7/10, con un punteggio minimo di 6/10 e massimo di 8/10. Entrambi i punteggi estremi rappresentano il 33,3%. Complessivamente, è possibile affermare che gli studi presentino una buona qualità metodologica. In merito alle singole voci, il 100% non è riuscito a mettere in cieco i fisioterapisti che erogavano l'intervento. Solo il 33,3% è riuscito a mettere in cieco i soggetti rispetto al trattamento. È piuttosto comune che, negli studi d'interesse fisioterapico, non si riescano a mettere in cieco soprattutto i professionisti che erogano l'intervento. I criteri 10 e 11 hanno raccolto tutti risultati positivi, ovvero i risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono stati riportati per almeno uno degli obiettivi principali, inoltre gli studi forniscono sia misure di grandezza che di variabilità. I punteggi relativi a ciascun articolo sono riportati nella Tabella 5.

Tabella 5- PEDro's Scale

PEDRO'S SCALE	Punam Ghadi and Chhaya Verma (2013)	Natalie Collins et al. (2003)	Hélène Ledoux and Marine Saussez (2019)	Anh Pong Nguyen et al. (2021)	Neha Gogate et al. (2020)	Loitzun Izaola-Azkona et al. (2021)
I criteri di elegibilità sono stati specificati	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi	1	1	0	1	1	1
L'assegnazione dei soggetti era nascosta	0	1	1	1	1	1
I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici	1	1	1	1	1	1
Tutti i soggetti erano "ciechi" rispetto al trattamento	0	1	1	0	0	0
Tutti i terapisti erano "ciechi" rispetto al tipo di trattamento somministrato	0	0	0	0	0	0
Tutti i valutatori erano "ciechi" rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio	0	1	1	1	1	0
I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi	1	1	1	1	1	1
Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stati analizzati per "intention-to-treat"	1	0	0	1	0	0
I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali	1	1	1	1	1	1
Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali	1	1	1	1	1	1
TOTALE	6	8	7	8	7	6

Il punteggio totale è calcolato sommando gli item da 2 a 11, per un massimo di 10 punti che misurano la validità interna dello studio

3.5 Valutazione del risk of bias

Per la valutazione del risk of bias è stato scelto il Cochrane Collaboration Tool for Assessing Risk of Bias, composta da 3 elementi: risk of bias table, risk of bias graph e risk of bias summary.

Gli elementi sono riportati nella Tabella 6 (ROB Summary); Tabella 7, 8, 9, 10, 11, 12 (ROB Table per ogni singolo studio); Tabella 13 (ROB Graph). Lo strumento prende in considerazione 7 domini, che caratterizzano possibili fonti di bias. Ciascun dominio rappresenta un item, al quale verrà assegnato un punteggio qualitativo di “High”, “Low” oppure “Unclear” risk. Nello specifico, si attribuisce un giudizio di “Low Risk” (basso rischio), qualora si evidenzi un bias che abbia una bassa probabilità di alterare i risultati in maniera significativa. Viceversa, per quanto riguarda un “High Risk” (alto rischio), deve esistere un bias che abbia un’alta probabilità di alterare significativamente i risultati. Nel caso in cui un bias sollevi alcuni dubbi sulla veridicità dei risultati, sarà attribuito un punteggio di “Unclear Risk” (rischio non chiaro).

È stato evidenziato un basso rischio di selection bias per la maggior parte degli studi, ad eccezione di quello di Punam Ghadi and Chhaya Verma [17], nel quale mancavano alcune informazioni che avrebbero chiarito le modalità di randomizzazione. Nello studio di Hélène Ledoux and Marine Saussez [13] sono state le stesse autrici ad affermare, ad un certo punto dell’articolo, che sia stato commesso un errore durante la randomizzazione; pertanto    stato assegnato un punteggio di High Risk. Le modalit   per rendere nascosta l’allocazione sono risultate poco chiare nello studio di Punam Ghadi and Chhaya Verma [17], mentre hanno evidenziato un basso rischio in tutti gli altri studi. Per quanto concerne la presenza di performance bias, in 4 studi [12] [14] [15] [16] su 6    stata riconosciuta con un alto rischio, poich   specificata testualmente. Nei restanti 2 studi [13] [17] non ci sono informazioni sufficienti per poterlo affermare, pertanto    stato ritenuto opportuno attribuire un rischio non chiaro. Complessivamente    possibile affermare che le modalit   per rendere “ciechi” i partecipanti e il personale d’intervento sono risultate non appropriate. Per il detection bias, ovvero la messa in cieco dei valutatori,    stato evidenziato un basso rischio ad eccezione degli studi di Punam Ghadi and Chhaya Verma [17] e Loitzun Izaola-Azkona et al. [16], nei quali non si rilevano informazioni sufficienti (Unclear Risk). Il rischio di attrition bias era alto negli studi di Natalie Collins et al. [12], Hélène Ledoux and Marine Saussez [13], Neha Gogate et al. [15] e Loitzun Izaola-Azkona et al. [16]. In questi studi si sono verificate delle perdite (drop-out) ai follow-up. Inoltre non viene specificato l’utilizzo dell’ ”intention-to-treat-analysis” nel primo, nel secondo e nel terzo, mentre nel quarto sono gli stessi autori ad affermare che, nonostante sia stato tenuto conto delle perdite nell’analisi statistica, queste potrebbero aver avuto comunque un impatto sui risultati. Nei restanti 2 studi il rischio risulta basso. Si evidenzia un basso rischio in tutti gli studi

per quanto concerne il reporting bias, ad eccezione dello studio di Loitzun Izaola-Azkona et al. [16], in cui si sono verificate delle variazioni di protocollo. Altre fonti di bias sono state definite ad alto rischio nello studio di Punam Ghadi and Chhaya Verma [17], poiché in molti punti dell'articolo, viene definito il design come “di coorte”, tuttavia gli elementi di sviluppo suggeriscono le caratteristiche di un RCT. Nello studio di Loitzun Izaola-Azkona et al. [16] altre fonti di bias hanno un alto rischio a causa di alcuni limiti dello studio specificati dagli stessi autori. Nello specifico ci sono state difficoltà nel reclutare soggetti di sesso femminile, e ciò ha avuto un impatto sul campione oggetto di studio. Il campione inoltre, era composto da giocatori di calcio e, sebbene amatoriali, i risultati potrebbero differire in una popolazione più anziana e non attiva. Nello studio di Hélène Ledoux and Marine Saussez [13] rimane poco chiara la possibile presenza di altri bias, dovuta al fatto che il campione era troppo piccolo per poterne trarre delle conclusioni generali. Neha Gogate et al. [15] presentano invece un alto rischio di altri possibili bias. Nello specifico, la validit  dei risultati potrebbe aver risentito di un aspetto valutativo non contemplato inizialmente, ovvero il tasso di recidive a 6 mesi.

Tabella 6 – ROB Summary

Rischio di Bias negli Studi – Tabella generale	Punam Ghadi and Chhaya Verma (2013)	Natalie Collins et al. (2003)	Hélène Ledoux and Marine Saussez (2019)	Anh Pong Nguyen et al. (2021)	Neha Gogate et al. (2020)	Loitzun Izaola-Azkona et al. (2021)
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	LOW RISK	HIGH RISK	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK
Allocation concealment	UNCLEAR RISK	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	HIGH RISK	UNCLEAR RISK	HIGH RISK	HIGH RISK	HIGH RISK
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK	UNCLEAR RISK
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	HIGH RISK	HIGH RISK	LOW RISK	HIGH RISK	HIGH RISK
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK	LOW RISK	HIGH RISK
Other bias	HIGH RISK	LOW RISK	UNCLEAR RISK	LOW RISK	HIGH RISK	HIGH RISK

Tabella 7

Punam Ghadi and Chhaya Verma (2013): <i>“Study of the efficacy of Mulligan’s Movement with Mobilization and Taping Technique as an Adjunct to the Conventional Therapy for Lateral Ankle Sprain”</i>		
Voce	Giudizio	Elementi a supporto
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Citazione: “divided randomly in 2 groups” Commento: probabilmente è stato fatto, ma non vengono specificate le modalità
Allocation concealment	UNCLEAR RISK	Non vengono specificate le modalità
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Non menzionato alcun “blinding
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	Non menzionato alcun “blinding
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Tutti gli outcome sono riportati
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	Sono stati riportati tutti gli outcome pre-specificati
Other bias	HIGH RISK	Le caratteristiche dello studio riflettono un RCT, ma il disegno di studio è menzionato come “di coorte”

Tabella 8

Natalie Collins et al. (2003): <i>“The initial effects of Mulligan’s mobilization with movement technique on dorsiflexion and pain in subacute ankle sprains”</i>		
Voce	Giudizio	Elementi a supporto
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Citazione: “...duble-blind randomized controlled trial that measured the initial effects...” Commento: probabilmente è stato effettuato
Allocation concealment	LOW RISK	Citazione: “...determined by the roll of a dice...” Commento: probabilmente è stato effettuato
Blinding of participants and personnel (performance bias)	HIGH RISK	Citazione: “...The participant were unaware of the aim of the study and which treatment condition was under investigation...” Commento: la “cecità” dei partecipanti è stata assicurata, ma quella del personale non è stata specificata
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Citazione: “...The examiner then left the laboratory while the therapist entered and applied...This procedure facilitates blinding of the examiner...” Commento: probabilmente è stato effettuato
Incomplete outcome data (attrition bias)	HIGH RISK	Citazione: “... Two of the participants were excluded from analysis...” Commento: Perdita di dati
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	Tutti gli outcome pre-specificati sono stati riportati
Other bias	LOW RISK	Non sembrano esserci altri bias

Tabella 9

Hélène Ledoux and Marine Saussez (2019): “Mulligan mobilization with movement concept in the assessment and treatment of subacute ankle sprain: a randomized and placebo trial”		
Voce	Giudizio	Elementi a supporto
Random sequence generation (selection bias)	HIGH RISK	Citazione: “...A randomization error occurred during the experimentation providing non homogeneity between Mulligan and Sham group...” Commento: potrebbe aver influenzato i risultati.
Allocation concealment	LOW RISK	Citazione: “... by group allocation in sealed envelope...” Commento: probabilmente è stato effettuato.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Citazione: “... Three different therapists took care of the patients. The Mulligan therapist (PT1) oversaw the primary mulligan assessment, the Mulligan and Sham treatment, the second therapist (PT2) provided the measurements, and the last (PT3) supervised the randomization. PT2 and subject were unaware of the randomization protocol...” Commento: probabilmente i partecipanti erano in “cieco” ma non il personale che erogava le tecniche
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Citazione: “...All outcome measures were taken blindly by PT2...” Commento: probabilmente è stato effettuato
Incomplete outcome data (attrition bias)	HIGH RISK	2 drop-out nel gruppo Sham
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	Tutti gli outcome pre-specificati sono stati riportati
Other bias	UNCLEAR RISK	Il campione è stato definito troppo piccolo per fornire conclusioni generali, questo potrebbe portare ad altre fonti di bias

Tabella 10

Anh Pong Nguyen et al. (2021): “Effects of Mulligan Mobilization with Movement in Subacute Lateral Ankle Sprains: A Pragmatic Randomized Trial”		
Voce	Giudizio	Elementi a supporto
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Citazione: “...randomized by an independent operator...using a randomized sequence developed via Excel 2010...” Commento: probabilmente è stato effettuato
Allocation concealment	LOW RISK	Citazione: “...Allocation concealment was maintained at all times...” Commento: probabilmente è stato effettuato
Blinding of participants and personnel (performance bias)	HIGH RISK	Citazione: “...while a non-blinded physiotherapist...applied either the MWM or sham intervention...All participants were kept blinded for group allocation throughout the experiment...” Commento: probabilmente i partecipanti erano “ciechi”, ma non il personale che erogava l’intervento
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Citazione: “...A postgraduate physiotherapist, who was blinded to group allocation, supervised all outcome measurements...” Commento: probabilmente è stato effettuato
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Nessun outcome mancante, nessun drop-out
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	Tutti gli outcome pre-specificati sono stati riportati
Other bias	LOW RISK	Non sembrano esserci altri bias

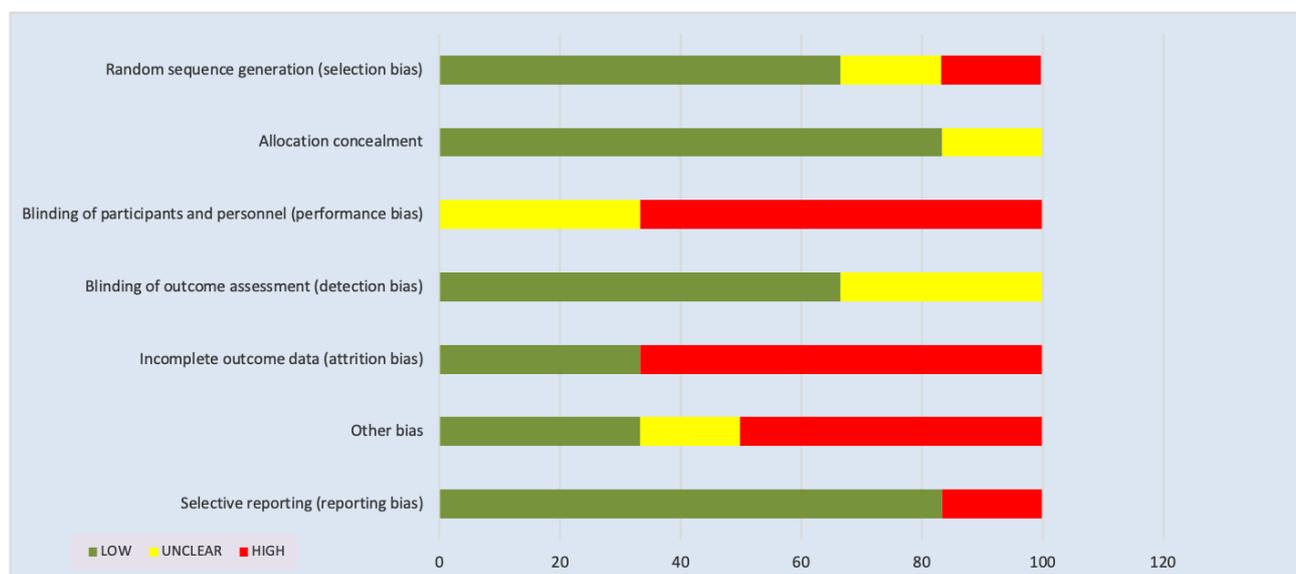
Tabella 11

Neha Gogate et al. (2020): “The effectiveness of mobilization with movement on pain, balance and function following acute and sub acute inversion ankle sprain – A randomized, placebo controlled trial”		
Voce	Giudizio	Elementi a supporto
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Citazione: “... The randomization sequence was prepared by an independent statistician using a computer-generated sequence hidden in sequentially numbered opaque sealed envelopes...” Commento: probabilmente è stato effettuato
Allocation concealment	LOW RISK	Citazione: “... All the subjects were asked not to reveal their group identity during the study period...” Commento: probabilmente è stato effettuato
Blinding of participants and personnel (performance bias)	HIGH RISK	Citazione: “... All the subjects were asked not to reveal their group identity during the study period...” Commento: non viene specificata la messa in cieco di tutto il personale, mentre i partecipanti non erano chiaramente in cieco
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Citazione: “...A qualified physiotherapist blind to the treatment condition, evaluated all outcomes...” Commento: probabilmente è stato effettuato
Incomplete outcome data (attrition bias)	HIGH RISK	Persi 1 partecipante nel Gruppo sperimentale ed 1 in quello di controllo.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	Tutti gli outcome pre-specificati sono stati riportati
Other bias	HIGH RISK	Citazione: “...it would have been ideal to measure the recurrence rate over time, this may affect the validity of our results at the 6 months follow-up point” Commento: la validità dei risultati potrebbe aver risentito di un aspetto valutativo non contemplato inizialmente

Tabella 12

Loitzun Izaola-Azkona et al. (2021): “Effectiveness of Mobilization of the Talus and Distal Fibula in the Management of Acute Lateral Ankle Sprain”		
Voce	Giudizio	Elementi a supporto
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Citazione: “...Allocation was performed using a computer-generated random sequence prepared in advance by a researcher not involved in either data collection or intervention delivery...” Commento: probabilmente è stato effettuato
Allocation concealment	LOW RISK	Citazione: “... Sealed opaque envelopes contained the allocation for each participant...” Commento: probabilmente è stato effettuato
Blinding of participants and personnel (performance bias)	HIGH RISK	Citazione: “... the same physical therapist... performed all intervention...” Commento: il personale non era in cieco
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	Non ci sono informazioni sufficienti
Incomplete outcome data (attrition bias)	HIGH RISK	Citazione: “...Five and 9 participants were lost to the 12- and 52-week follow-ups... uneven between groups... Although we accounted for this in the statistical analysis, findings at these time points may have been affected...” Commento: probabili dati mancanti che abbiano impattato sulle ricerche.
Selective reporting (reporting bias)	HIGH RISK	Ci sono state delle variazioni del protocollo
Other bias	HIGH RISK	Campione prevalentemente maschile

Tabella 13-ROB Graph



CAPITOLO 4

DISCUSSIONE

4.1 Considerazioni sugli studi analizzati

Lo scopo della revisione sistematica è stato quello di indagare gli effetti della mobilizzazione con movimento secondo il concetto Mulligan, applicata su soggetti che abbiano subito una distorsione laterale di caviglia. Date le ultime considerazioni in letteratura, circa l'effetto prevalentemente neurofisiologico, anziché di riposizionamento meccanico, fornito da tale tecnica [9] [42] [43], è emersa la curiosità di approfondire e ricercare nella letteratura gli RCT sull'argomento. La prima osservazione che risulta dalla maggior parte degli RCT selezionati, è la conclusione alla quale giungono gli autori. Questi infatti, non avendo ottenuto risultati significativi relativamente ad un miglioramento del dolore, ma a ottenendo buoni effetti sul ROM, tendono a sostenere nuovamente la vecchia concezione dell'errore posizionale e dell'effetto meccanico a seguito dell'erogazione della tecnica.

Un errore posizionale viene considerato, secondo l'ultima edizione del libro "Mulligan Concept – Terapia Manuale", "Un'incongruenza ossea – che può verificarsi come risultato di alterazioni dei tessuti molli a seguito di distorsioni, stiramenti o altre lesioni – che ha provocato sintomi a seguito di un'interferenza con la normale funzione articolare" [38] [39]. La popolazione di questi soggetti, rappresentata in alcuni gruppi di pazienti studiati, ha effettivamente mostrato una deviazione dell'allineamento osseo statico, tuttavia non vi sono evidenze che correlino l'applicazione delle MWM alla correzione dell'errore posizionale. Gli effetti secondari sulla sintomatologia dolorosa possono essere spiegati analizzando la funzione dei meccanocettori. "L'applicazione di una tecnica MWM può alterare l'intensità e/o la direzione della forza esercitata sui meccanocettori dell'area trattata, che successivamente modificherà la serie di input meccanocettivi al SNC" [42] [43].

Tra tutti gli studi analizzati, solamente 2 [12] [14] confrontano la tecnica MWM presa singolarmente, con altri interventi quali trattamenti sham. Entrambi, tuttavia, non giungono a risultati significativamente rilevanti sull'outcome d'interesse. Gli unici studi che hanno rilevato dei risultati positivi e significativi sono stati quelli di Punam Ghadi and Chhaya Verma [17] e Neha Gogate et al. [15]. Nel gruppo sperimentale, le MWM erano state associate a terapia convenzionale in entrambi gli studi, e nel secondo anche al taping. Nel gruppo di controllo si interveniva sempre con terapia convenzionale, tuttavia in associazione ad un trattamento sham. Il taping era stato aggiunto alle MWM anche nei gruppi sperimentali appartenenti agli studi di Hélène Ledoux and Marine Saussez [13] e Loitzun Izaola-Azkona et al. [16], tuttavia non sono stati riscontrati

cambiamenti significativi in nessuno dei casi. In questi due studi, il gruppo di controllo era caratterizzato dal trattamento sham, nel primo, mentre nel secondo da MWM prese singolarmente. I risultati e le caratteristiche degli studi di Punam Ghadi and Chhaya Verma [17] e Neha Gogate et al. [15], potrebbero suggerire la possibile efficacia delle MWM all'interno di un trattamento multimodale, ma non se prese singolarmente. Tuttavia, dall'analisi qualitativa sono emerse numerose incertezze, derivate dalla mancanza di informazioni che potrebbero nascondere bias importanti. Questa considerazione si riferisce soprattutto allo studio di Punam Ghadi and Chhaya Verma [17]. Lo studio di Neha Gogate et al. [15] invece, ha rivelato alto rischio di attrition bias, derivato dai drop-outs che si sono verificati sia nel gruppo sperimentale che in quello di controllo. Per quanto concerne la valutazione qualitativa basata sulla PEDro's Scale, lo studio di Punam Ghadi and Chhaya Verma [17] ha totalizzato lo score più basso tra gli altri analizzati (6/10). Lo studio di Neha Gogate et al. [15] si mantiene nella media (7/10) rispetto ai complessivi 6 studi. Tutti gli studi, nel loro complesso, mantengono una buona validità interna, secondo i PEDro Score totalizzati, tuttavia, sulla base del Cochrane Collaboration Tool for Assessing Risk of Bias, sono stati rilevate numerose incongruenze. Primo tra tutti è il criterio di mantenere in cieco gli operatori che erogavano l'intervento, sebbene in fisioterapia è un'aspetto estremamente complesso da raggiungere. Anche il rischio di attrition bias era molto alto nella maggior parte degli studi, dovuto alle perdite nel corso dello studio e ai follow-up, oltre che all'intention to treat analysis che non viene specificata. Questo potrebbe aver alterato i risultati e la loro relativa significatività. Studi futuri dovrebbero puntare ad ottenere una validità esterna ancora migliore, oltre che risk of bias minori.

4.2 Limiti della revisione

I limiti della revisione sistematica sono attribuibili soprattutto al fatto che ci sia stato un solo revisore, pertanto i risultati e le considerazioni potrebbero essere stati influenzati dall'opinione soggettiva dell'autrice. La mancanza di un secondo revisore può aver portato ad una definizione imprecisa dei punteggi qualitativi alle scale di valutazione. Non è stato possibile effettuare una meta-analisi degli studi a causa della eterogeneità degli stessi, pertanto è stata condotta la sola valutazione qualitativa.

Un altro aspetto da considerare è la scarsità di RCT relativi all'argomento, presenti in letteratura. Questo potrebbe essere dovuto in parte al tipo di outcome scelto come oggetto dell'indagine, ovvero il dolore. La maggior parte degli RCT emersi dalla ricerca (ma poi esclusi perché non presentavano l'outcome dolore né come primario né tra i secondari), avevano come outcome il ROM, l'equilibrio

e la funzionalità generale del distretto indagato. Inoltre sono emersi molti case report e case series, tuttavia si è preferito non includerli per mantenere una corretta sistematicità della revisione, così da poter gettare le basi per un lavoro che in futuro potrebbe giungere a risultati quantitativi oltre che qualitativi.

4.3 Implicazioni future

Implicazioni future, relativamente allo stato dell'arte, dovrebbero incentrarsi maggiormente sullo studio dei meccanismi sottostanti le manifestazioni del dolore, durante l'applicazione delle tecniche specifiche Mulligan. Questo potrebbe essere possibile grazie all'introduzione di un team multidisciplinare, il quale includa esperti nel campo della neurologia, oltre che della fisioterapia e dell'ortopedia.

CAPITOLO 5

CONCLUSIONI

Con la stesura di questa revisione sistematica, sono stati ricercati gli effetti della tecnica di mobilizzazione con movimento secondo il concetto Mulligan, in termini di miglioramento del dolore, in una popolazione di pazienti che presentassero esiti di distorsione laterale di caviglia, di grado I e II, durante gli stadi acuti e subacuti. Dagli studi analizzati emergono effetti positivi maggiori su outcome differenti dal dolore, come ad esempio il ROM. Gli effetti positivi sul dolore si manifestavano nel momento in cui la tecnica veniva associata alla terapia convenzionale. Questo suggerisce come possa esserci efficacia della tecnica all'interno di un trattamento multimodale. La MWM di Mulligan può considerarsi quindi come un trattamento aggiuntivo, complementare, in grado di dare maggiori benefici, in termini di riduzione del dolore e recupero precoce. Tuttavia non è possibile prescindere da altre modalità terapeutiche convenzionali, come protocolli di gestione della fase acuta (caratterizzati interventi di protezione e ripresa graduale del carico e della funzionalità), oltre che programmi di esercizi da svolgere in regime domiciliare e supervisionato.

Keypoints:

- La tecnica di mobilizzazione con movimento secondo il concetto Mulligan può rivelarsi efficace all'interno di un trattamento multimodale, tuttavia non se presa da sola o con la sola associazione di taping.
- Le attuali evidenze sostengono l'ipotesi neurofisiologica secondo la quale, tecniche MWM possono agire sulla sensibilità dei meccanocettori, piuttosto che sul riallineamento della componente ossea (come invece sosteneva l'ipotesi dell'errore posizionale). Tuttavia molti studi analizzati dalla revisione sembrano avere ancora la concezione biomeccanica che sostiene la seconda ipotesi.
- La letteratura è piuttosto scarsa in materia di RCT relativi a tale argomento, che soddisfa tutti i campi del quesito di ricerca bibliografica oggetto della revisione, ovvero gli effetti delle MWM sul dolore nei pazienti con LAS.
- Studi futuri dovrebbero prendere in considerazione la presenza di più revisori e di un team interdisciplinare in grado di effettuare analisi statistiche e sintesi quantitative.

BIBLIOGRAFIA

1. Doherty C, Delahunt E, Caulfield B, Hertel J, Ryan J, Bleakley C. The incidence and prevalence of ankle sprain injury: a systematic review and meta-analysis of prospective epidemiological studies. *Sports Med.* 2014 Jan;44(1):123-40. doi: 10.1007/s40279-013-0102-5. PMID: 24105612. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24105612/>
2. Gribble PA, Bleakley CM, Caulfield BM, Docherty CL, Fourchet F, Fong DT, Hertel J, Hiller CE, Kaminski TW, McKeon PO, Refshauge KM, Verhagen EA, Vicenzino BT, Wikstrom EA, Delahunt E. Evidence review for the 2016 International Ankle Consortium consensus statement on the prevalence, impact and long-term consequences of lateral ankle sprains. *Br J Sports Med.* 2016 Dec;50(24):1496-1505. doi: 10.1136/bjsports-2016-096189. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27259753. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27259753/>
3. Vuurberg G, Hoorntje A, Wink LM, van der Doelen BFW, van den Bekerom MP, Dekker R, van Dijk CN, Krips R, Loogman MCM, Ridderikhof ML, Smithuis FF, Stufkens SAS, Verhagen EALM, de Bie RA, Kerkhoffs GMMJ. Diagnosis, treatment and prevention of ankle sprains: update of an evidence-based clinical guideline. *Br J Sports Med.* 2018 Aug;52(15):956. doi: 10.1136/bjsports-2017-098106. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29514819. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29514819/>
4. de Bie RA, de Vet HC, van den Wildenberg FA, Lenssen T, Knipschild PG. The prognosis of ankle sprains. *Int J Sports Med.* 1997;18(4):285-9. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9231846/>
5. Delahunt E, Coughlan GF, Caulfield B, Nightingale EJ, Lin CW, Hiller CE. Inclusion criteria when investigating insufficiencies in chronic ankle instability. *Med Sci Sports Exerc.* 2010 Nov;42(11):2106-21. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181de7a8a. PMID: 20351590. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20351590/>
6. Stathopoulos N, Dimitriadis Z, Koumantakis GA. Effectiveness of Mulligan's Mobilization With Movement Techniques on Range of Motion in Peripheral Joint Pathologies: A Systematic Review With Meta-analysis Between 2008 and 2018. *J Manipulative Physiol Ther.* 2019 Jul;42(6):439-449. doi: 10.1016/j.jmpt.2019.04.001. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31324377. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324377/>
7. Weerasekara I, Deam H, Bamborough N, Brown S, Donnelly J, Thorp N, Rivett DA. Effect of Mobilisation with Movement (MWM) on clinical outcomes in lateral ankle sprains: A

- systematic review and meta-analysis. *Foot (Edinb)*. 2020 Jun;43:101657. doi: 10.1016/j.foot.2019.101657. Epub 2019 Nov 28. PMID: 32247262. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247262/>
8. Westad K, Tjoestolvsen F, Hebron C. The effectiveness of Mulligan's mobilisation with movement (MWM) on peripheral joints in musculoskeletal (MSK) conditions: A systematic review. *Musculoskelet Sci Pract*. 2019 Feb;39:157-163. doi: 10.1016/j.msksp.2018.12.001. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30583976. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30583976/>
 9. Vicenzino B, Paungmali A, Teys P. Mulligan's mobilization-with-movement, positional faults and pain relief: current concepts from a critical review of literature. *Man Ther*. 2007 May;12(2):98-108. doi: 10.1016/j.math.2006.07.012. Epub 2006 Sep 7. PMID: 16959529. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16959529/>
 10. Harris JD, Quatman CE, Manring MM, Siston RA, Flanigan DC. How to write a systematic review. *Am J Sports Med*. 2014 Nov;42(11):2761-8. doi: 10.1177/0363546513497567. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23925575. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23925575/>
 11. Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, Bourton I, Hoffmann T C, Mulrow C D et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372 :n71 doi:10.1136/bmj.n71. Also available from: https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71?gclid=CjwKCAjws8yUBhA1EiwAi_tpEYt3lw53HvrXXzgKIMk0gV1vxCeVrY7N6IyFUzIFGlvr98G9vWknhoC7rQQA_vD_BwE
 12. Collins N, Teys P, Vicenzino B. The initial effects of a Mulligan's mobilization with movement technique on dorsiflexion and pain in subacute ankle sprains. *Man Ther*. 2004 May;9(2):77-82. doi: 10.1016/S1356-689X(03)00101-2. PMID: 15040966. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15040966/>
 13. Saussez M, Ledoux H. Mulligan Mobilisation with movement concept in the assessment and treatment of subacute ankle sprain: a randomized and placebo trial. *Jour Man Manip Ther*. 2021 [cited 26 February 2021]; 29(24). doi: 10.1080/10669817.2021.1889165. Also available from: https://www.researchgate.net/publication/349635051_Effects_of_Mulligan_Mobilization_with_Movement_in_Subacute_Lateral_Ankle_Sprains_A_Pragmatic_Randomized_Trial
 14. Nguyen AP, Pitance L, Mahaudens P, Detrembleur C, David Y, Hall T, Hidalgo B. Effects of Mulligan Mobilization with Movement in Subacute Lateral Ankle Sprains: A Pragmatic Randomized Trial. *J Man Manip Ther*. 2021 Dec;29(6):341-352. doi:

- 10.1080/10669817.2021.1889165. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33634747; PMCID: PMC8725747. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33634747/>
15. Gogate N, Satpute K, Hall T. The effectiveness of mobilization with movement on pain, balance and function following acute and sub acute inversion ankle sprain - A randomized, placebo controlled trial. *Phys Ther Sport*. 2021 Mar;48:91-100. doi: 10.1016/j.ptsp.2020.12.016. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33401232. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33401232/>
 16. Izaola-Azkona L, Vicenzino B, Olabarrieta-Eguia I, Saez M, Lascurain-Aguirrebeña I. Effectiveness of Mobilization of the Talus and Distal Fibula in the Management of Acute Lateral Ankle Sprain. *Phys Ther*. 2021 Aug 1;101(8):pzab111. doi: 10.1093/ptj/pzab111. PMID: 33877325. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33877325/>
 17. Ghadi P, Verma C. Study of the efficacy of the Mulligan's movement with mobilization and taping technique as an adjunct to the conventional therapy for lateral ankle sprain. *Ind Jour Phys Occ Ther Int Jour*. 2013 [cited 1 August 2013]; 7(3): 167. doi:10.5958/j.0973-5674.7.3.086. Also available from: https://www.researchgate.net/publication/271355025_Study_of_the_efficacy_of_the_Mulligan's_Movement_with_Mobilization_and_Taping_Technique_as_an_Adjunct_to_the_Conventional_Therapy_for_Lateral_Ankle_Sprain
 18. Gehring D, Wissler S, Mornieux G, Gollhofer A. How to sprain your ankle - a biomechanical case report of an inversion trauma. *J Biomech*. 2013 Jan 4;46(1):175-8. doi: 10.1016/j.jbiomech.2012.09.016. Epub 2012 Oct 15. PMID: 23078945. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23078945/>
 19. Roos KG, Kerr ZY, Mauntel TC, Djoko A, Dompier TP, Wikstrom EA. The Epidemiology of Lateral Ligament Complex Ankle Sprains in National Collegiate Athletic Association Sports. *Am J Sports Med*. 2017 Jan;45(1):201-209. doi: 10.1177/0363546516660980. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27573356. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27573356/>
 20. Verhagen EA, van Tulder M, van der Beek AJ, Bouter LM, van Mechelen W. An economic evaluation of a proprioceptive balance board training programme for the prevention of ankle sprains in volleyball. *Br J Sports Med*. 2005 Feb;39(2):111-5. doi: 10.1136/bjism.2003.011031. PMID: 15665210; PMCID: PMC1725110. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15665210/>
 21. Hiller CE, Nightingale EJ, Lin CW, Coughlan GF, Caulfield B, Delahunt E. Characteristics of people with recurrent ankle sprains: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports*

- Med. 2011 Jun;45(8):660-72. doi: 10.1136/bjsm.2010.077404. Epub 2011 Jan 21. PMID: 21257670. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21257670/>
22. Malliaropoulos N, Papacostas E, Papalada A, Maffulli N. Acute lateral ankle sprains in track and field athletes: an expanded classification. *Foot Ankle Clin.* 2006 Sep;11(3):497-507. doi: 10.1016/j.fcl.2006.05.004. PMID: 16971243. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16971243/>
 23. David S, Gray K, Russell JA, Starkey C. Validation of the Ottawa Ankle Rules for Acute Foot and Ankle Injuries. *J Sport Rehabil.* 2016 Feb;25(1):48-51. doi: 10.1123/jsr.2014-0253. Epub 2015 Aug 10. PMID: 26262468. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26262468/>
 24. Bachmann LM, Kolb E, Koller MT, Steurer J, ter Riet G. Accuracy of Ottawa ankle rules to exclude fractures of the ankle and mid-foot: systematic review. *BMJ.* 2003 Feb 22;326(7386):417. doi: 10.1136/bmj.326.7386.417. PMID: 12595378; PMCID: PMC149439. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12595378/>
 25. Wikstrom, E.A., Hubbard-Turner, T. & McKeon, P.O. Understanding and Treating Lateral Ankle Sprains and their Consequences. *Sports Med* 43, 385–393 (2013). Also available from: <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0043-z>.
 26. Mailuhu, A., Rogier, v. R., Stubbe, J., Sita MA Bierma-Zeinstra, & Marienke, v. M. (2020). 136 Understanding the impact of ankle injuries among contemporary pre-professional dancers: Incidence and risk factors. *British Journal of Sports Medicine*, 54, A58-A59. Also available from: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-IOCAbstracts.136>
 27. Dubois B, Esculier JF. Soft-tissue injuries simply need PEACE and LOVE. *Br J Sports Med.* 2020 Jan;54(2):72-73. doi: 10.1136/bjsports-2019-101253. Epub 2019 Aug 3. PMID: 31377722. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31377722/>
 28. Kerkhoffs GM, Struijs PA, Marti RK, Assendelft WJ, Blankevoort L, van Dijk CN. Different functional treatment strategies for acute lateral ankle ligament injuries in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD002938. doi: 10.1002/14651858.CD002938. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD002938. PMID: 12137665. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12137665/>
 29. van Rijn RM, van Ochten J, Luijsterburg PA, van Middelkoop M, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM. Effectiveness of additional supervised exercises compared with conventional treatment alone in patients with acute lateral ankle sprains: systematic review. *BMJ.* 2010 Oct 26;341:c5688. doi: 10.1136/bmj.c5688. PMID: 20978065; PMCID: PMC2965125. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20978065/>

30. Hupperets MD, Verhagen EA, van Mechelen W. Effect of unsupervised home based proprioceptive training on recurrences of ankle sprain: randomised controlled trial. *BMJ*. 2009 Jul 9;339:b2684. doi: 10.1136/bmj.b2684. PMID: 19589822; PMCID: PMC2714677. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19589822/>
31. Docherty CL, Moore JH, Arnold BL. Effects of strength training on strength development and joint position sense in functionally unstable ankles. *J Athl Train*. 1998 Oct;33(4):310-4. PMID: 16558526; PMCID: PMC1320579. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16558526/>
32. Kerkhoffs GM, Rowe BH, Assendelft WJ, Kelly K, Struijs PA, van Dijk CN. Immobilisation and functional treatment for acute lateral ankle ligament injuries in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD003762. doi: 10.1002/14651858.CD003762. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD003762. PMID: 12137710. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12137710/>
33. Green T, Refshauge K, Crosbie J, Adams R. A randomized controlled trial of a passive accessory joint mobilization on acute ankle inversion sprains. *Phys Ther*. 2001 Apr;81(4):984-94. PMID: 11276181. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11276181/>
34. Yeo HK, Wright A. Hypoalgesic effect of a passive accessory mobilisation technique in patients with lateral ankle pain. *Man Ther*. 2011 Aug;16(4):373-7. doi: 10.1016/j.math.2011.01.001. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21285003. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21285003/>
35. Cosby NL, Koroch M, Grindstaff TL, Parente W, Hertel J. Immediate effects of anterior to posterior talocrural joint mobilizations following acute lateral ankle sprain. *J Man Manip Ther*. 2011 May;19(2):76-83. doi: 10.1179/2042618610Y.0000000005. PMID: 22547917; PMCID: PMC3172942. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22547917/>
36. van Rijn RM, van Os AG, Bernsen RM, Luijsterburg PA, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM. What is the clinical course of acute ankle sprains? A systematic literature review. *Am J Med*. 2008 Apr;121(4):324-331.e6. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.11.018. PMID: 18374692. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18374692/>
37. de Noronha M, Refshauge KM, Herbert RD, Kilbreath SL, Hertel J. Do voluntary strength, proprioception, range of motion, or postural sway predict occurrence of lateral ankle sprain? *Br J Sports Med*. 2006 Oct;40(10):824-8; discussion 828. doi: 10.1136/bjism.2006.029645. Epub 2006 Aug 18. PMID: 16920769; PMCID: PMC2465053. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16920769/>

38. Hing W, Jall T, Mulligan B, Mulligan Concept of Manual Therapy: textbook of techniques, second edition, Elsevier Australia, 2020
39. Mario B, Galzignato C, Saviolo A, Mulligan Concept – Terapia Manuale, Edizione italiana sulla seconda in lingua inglese, Padova, Piccin, 2021
40. Hing W, Bogelow R, Bremner T, 2009. Mulligan's mobilization with movement: a systematic review. *J. Man. Manip. Ther.* 17 (2), 39E-66E. doi: 10.1179/jmt.2009.17.2.39E. Also available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/jmt.2009.17.2.39E>
41. Hubbard TJ, Hertel J. Anterior positional fault of the fibula after sub-acute lateral ankle sprains. *Man Ther.* 2008 Feb;13(1):63-7. doi: 10.1016/j.math.2006.09.008. Epub 2006 Dec 26. PMID: 17188923. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17188923/>
42. Atlas L.Y, Bolger N, Lindquist M.A, Wager T.D, 2010. Brain mediators of predictive cue effects on perceived pain. *J. Neurosci.* 30 (39), 12964 – 12977. doi: 10.1523/JNeurosci.0057-10.2010. Also available from: <https://www.jneurosci.org/content/30/39/12964>
43. Baeske R, 2015. Mobilization with Movement: a step towards understanding the importance of peripheral mechanoreceptors. *Phys. Ther. Rev.* 20 (5-6), 299-305. doi: 10.1080/10833196.2015.1121014. Also available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10833196.2015.1121014>
44. Diesch E, Flor H. Alteration in the response properties of primary somatosensory cortex related to differential aversive Pavlovian conditioning. *Pain.* 2007 Sep;131(1-2):171-80. doi: 10.1016/j.pain.2007.01.016. Epub 2007 Feb 27. PMID: 17329024. Also available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17329024/>