



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“LASER TERAPIA: DAI PRINCIPI FISICI ALLE APPLICAZIONI
CLINICHE”**

Relatore: Professore Antonio Daniele Capobianco

**Laureanda: Valentina Castellini
Matricola: 1136271**

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

16 Novembre 2023

Indice

Abstract	2
Capitolo 1. Introduzione	3
Capitolo 2. I Laser	4
2.1 Cenni storici.....	4
2.2 Principi fisici del laser e sue caratteristiche.....	5
2.2.1 Legge di Lambert Beer.....	6
2.2.2 Deviazione dalla legge di Lambert-Beer.....	8
2.2.3 Modalità di emissione della luce e controllo termico	9
2.3 Interazione del laser con il tessuto biologico.....	11
2.3.1 Classificazione delle interazioni ed effetti fisici e biologici prodotti.....	13
2.3.2 Effetti della laser terapia a livello sistemico	19
Capitolo 3. Applicazioni cliniche.....	21
3.1 Tipi di laser e applicabilità	21
3.1.1 Laser a gas	22
3.1.2 Laser a stato liquido o coloranti (dye).....	24
3.1.3 Laser a stato solido	25
3.2 Laserterapia a bassa potenza (<i>LLLT</i>) e ad alta intensità (<i>HILT</i>)	27
3.3 Controindicazioni e soggetti a rischio	30
Capitolo 4. Conclusioni.....	32
Bibliografia	34

ABSTRACT

In questa tesi si intende fornire una panoramica completa ed aggiornata sulle terapie laser e le loro applicazioni in campo medico, clinico e riabilitativo. L'utilizzo sempre più diffuso dei dispositivi e delle tecniche basate sul laser in campo medico è motivato dalla loro precisione, non invasività e per la loro capacità di raggiungere anche i tessuti più interni, muscoli e articolazioni in più completa sicurezza.

Ogni tipo di laser ha specifiche caratteristiche di emissione, come la lunghezza d'onda e la potenza, che possono essere selezionate in base alle esigenze terapeutiche specifiche che si vanno ad affrontare.

L'obiettivo della tesi è quello di esaminare le differenti tipologie di laser, dai più diffusi (laser a bassa frequenza *Low-Level Laser Therapy – LLLT*) fino alle pratiche più innovative (laser ad alta frequenza *High-Intensity Laser Therapy – HILT*) e di ultima generazione, partendo dai principi fisici di base; i nuovi campi di utilizzo e il costo di queste nuove terapie.

Capitolo 1. Introduzione

La laserterapia, ovvero l'utilizzo di luce amplificata per emissione stimolata di radiazione in procedure mediche, è una pratica avanzata che sfrutta la radiazione elettromagnetica a frequenze ottiche per promuovere il processo di guarigione e/o alleviare forme di dolore in una vasta gamma di condizioni cliniche. Questa tecnica terapeutica è sempre più utilizzata in diversi campi della medicina, della chirurgia, della dermatologia fino alla riabilitazione e alla medicina dello sport.

Attraverso l'uso di determinate lunghezze d'onda e il controllo termico per la modulazione dell'energia erogata, la laserterapia permette di ottimizzare l'azione metabolica delle onde emesse sui diversi tipi di tessuto e fototipi differenti. Trattandosi dunque di una pratica non invasiva offre numerosi vantaggi, tra cui l'assenza di effetti collaterali significativi e la capacità di penetrazione nei tessuti, fornendo risultati terapeutici efficaci.

La capacità di assorbimento selettivo delle diverse lunghezze d'onda da parte dei tessuti permette a specifici componenti biologici quali acqua, emoglobina e pigmento melaninico, di mirare le zone di interesse minimizzando il danneggiamento dei tessuti circostanti.

La terapia a laser più utilizzata, in quanto testata e considerata estremamente sicura, è quella a basso livello di energia (LLLT). Essa impiega la luce laser a bassa potenza o LED per influenzare positivamente i processi biologici cellulari e senza produrre un significativo riscaldamento dei tessuti in quanto lavora nell'intervallo 600-950 nm di lunghezze d'onda.

Ulteriore terapia che negli ultimi anni sta riscontrando risultati molto soddisfacenti da parte di ricercatori e medici è quella ad alto livello di energia (HILT), in cui viene utilizzato un laser ad alta potenza per ottenere effetti terapeutici significativi, penetrando in profondità e raggiungendo strutture come muscoli ed articolazioni. Grazie alla potenza che opera nell'ordine dei 1-15 Watt e le lunghezze d'onda all'interno del campo dell'infrarosso (1064 nm), emesse in modo continuo o pulsato, il riscaldamento prodotto nel tessuto permette di trattare lesioni acute, fratture e condizioni croniche attraverso procedure non invasive o minimamente invasive.

Capitolo 2. I Laser

I laser sono dispositivi in grado di emettere radiazioni elettromagnetiche altamente concentrate e coerenti, e grazie a queste loro solide proprietà trovano largo impiego in numerose applicazioni in campo biomedico.

La parola “LASER” acronimo di *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* indica uno dei fenomeni fondamentali della fisica noto come emissione stimolata di radiazione.

2.1 Cenni storici

Il fenomeno dell’emissione stimolata (o emissione indotta) fu teorizzato da Alber Einstein nel 1917 nel suo articolo “Sulla teoria quantistica delle radiazioni”, in cui ipotizzava la possibilità di amplificare normali sorgenti di luce, cosa poi messa a punto negli USA all’inizio degli anni ’60.

Il prototipo di questa tecnologia, conosciuto come Maser, sfruttava lo stesso principio di emissione stimolata, ma con l’utilizzo di microonde, con lunghezza d’onda maggiore (frequenza inferiore) rispetto alle onde infrarosse (intervallo del visibile) del Laser.

Il primo modello di laser, il “Ruby Laser” realizzato da Theodore Maiman [fig. 2.1.1], sfruttava come mezzo attivo un cristallo di rubino. Questo, una volta eccitato dalla luce di una lampada flash, portava gli atomi di cromo di cui era composto a uno stato eccitato, rilasciando energia sotto forma di fotoni coerenti e producendo così un raggio con lunghezza d’onda di 694 nm.

Nei decenni successivi, i laser iniziarono ad essere sempre più studiati ed il loro impiego iniziò ad essere sempre più presente in ambito chirurgico e medico, fino ai primi anni ’70 quando iniziò a farsi largo il concetto di “laserterapia”.

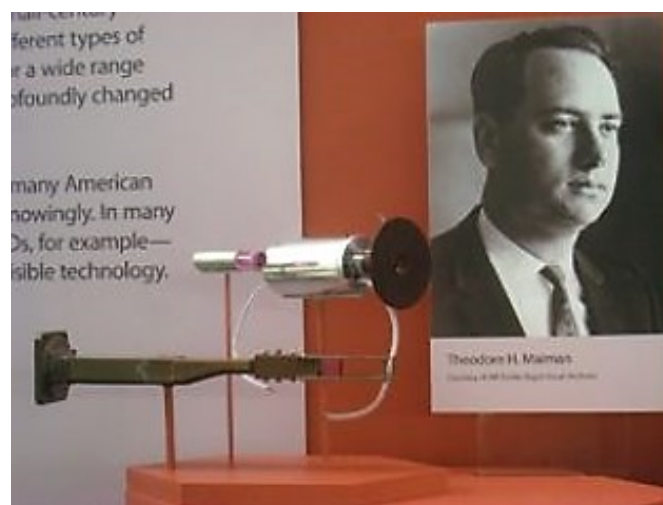


Figura 2.1.1: Theodor Maiman e il primo laser a rubino (1960)

2.2 Principi fisici del laser e sue caratteristiche

Per comprendere appieno il funzionamento del laser e il suo coinvolgimento in campo biomedico è fondamentale acquisire una comprensione dei principi fisici alla base delle sue funzioni e applicabilità.

Alla base del funzionamento del laser abbiamo l'interazione della luce con la materia.

Una carica elettrica in movimento genera un campo magnetico le cui oscillazioni sono perpendicolari a quelle del campo elettrico e alla sua direzione di propagazione, dando così origine al fenomeno ondulatorio dell'elettromagnetismo [fig. 2.2.1].

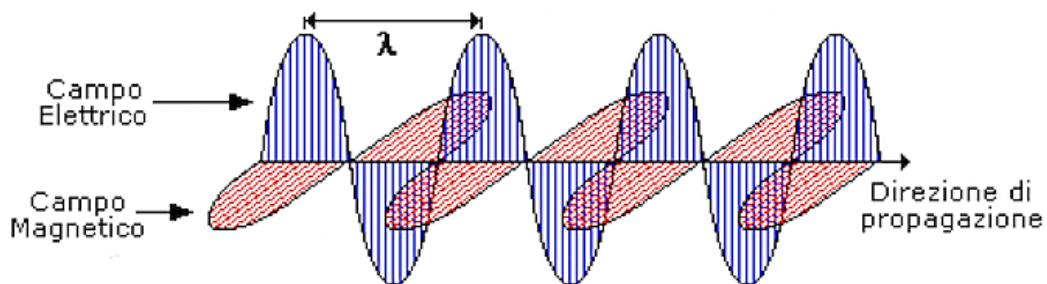


Figura 2.2.1: Propagazione del campo elettromagnetico.

La luce, descritta come un'onda elettromagnetica, è caratterizzata da una frequenza e una lunghezza d'onda λ e si propaga nel vuoto con velocità $c = 3 \cdot 10^8$ m/s (299.792 km/s).

Una piccola parte dello spettro elettromagnetico viene percepito dal nostro cervello come colori. Le differenti lunghezze d'onda che vanno dal violetto (390 nm) al rosso (760 nm) le categorizziamo come "luce visibile" [fig. 2.2.2].

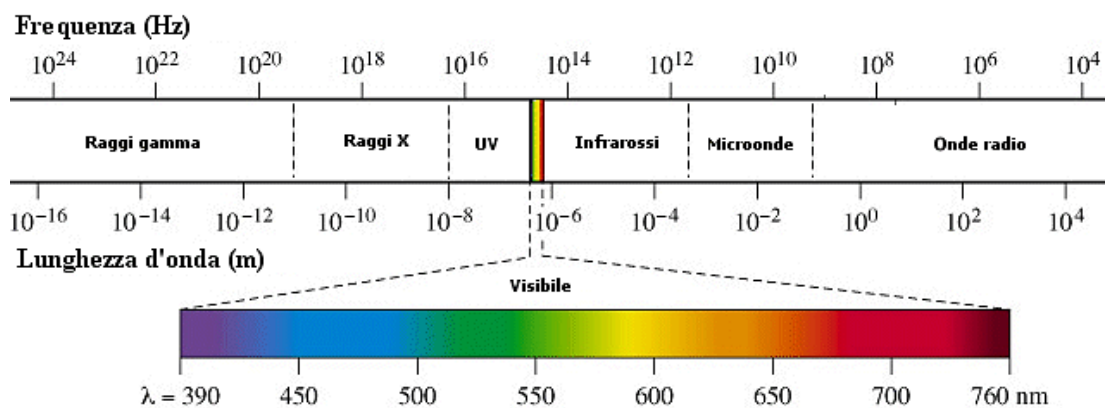


Figura 2.2.2: Parte visibile dello spettro elettromagnetico.

Quando la luce interagisce con la materia, gli atomi o le molecole possono assorbire energia dalla radiazione assumendo così uno stato eccitato che può essere stimolato con il fine di emettere energia sotto forma di radiazione elettromagnetica.

Caratteristica importante è la cosiddetta “cavità risonante”, composta da due specchi (uno parzialmente trasparente) posti alle estremità del mezzo attivo, che hanno la funzione di incanalare i fotoni eccitati all’interno della cavità, permettendone lì l’accumulo e il successivo processo di amplificazione tramite emissione stimolata.

Quest’ultima si ha solamente nel caso in cui l’atomo (o la molecola) eccitati vengano colpiti da un fotone con energia specifica, corrispondente alla costante di Planck $h = 6.626 \cdot 10^{-34}$ Js.

L’equazione dell’energia emessa durante l’emissione stimolata è pari a:

$$E = h \cdot \nu$$

dove ν è la frequenza di oscillazione dell’onda elettromagnetica.

Il risultato di questo processo è la produzione di un fascio di luce altamente coerente e concentrato, punto di forza della tecnologia laser.

2.2.1 Legge di Lambert Beer

Per capire come la luce entra in un tessuto biologico ci avvaliamo della legge di Lambert-Beer, così nominata in onore dei due studiosi che si occuparono della sua formulazione. Questa legge descrive in modo preciso il fenomeno di assorbimento delle radiazioni elettromagnetiche da parte di un corpo, fornendo un valido strumento di analisi.

Si prende in esame l’intensità I_0 [fig. 2.2.1.1] di una luce monocromatica che colpisce una soluzione, di natura chimica ‘ c ’ e concentrazione ‘ a ’, contenuta in un cuvetta, e si considera I l’intensità del raggio che fuoriesce dalla parte opposta di essa.

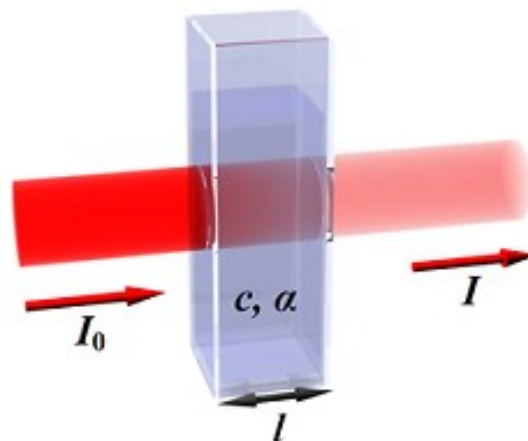


Figura 2.2.1.1: Luce incidente e luce trasmessa attraverso una cuvetta di spessore l .

Quando questo specifico fascio di luce monocromatica attraversa un corpo di spessore l , una parte di esso viene assorbito dal mezzo stesso e un'altra parte invece trasmessa con un'intensità residua I .

Il rapporto tra l'intensità della luce in uscita I e quella incidente in entrata I_0 viene definito come trasmittanza (T) e viene espresso dalla seguente relazione:

$$T = \frac{I}{I_0} = e^{-k_\lambda l}$$

- e : indica la base di numeri naturali.
- k_λ : è il coefficiente di assorbimento (costante tipica del mezzo attraversato) ed è dipendente dalla lunghezza d'onda λ .
- l : è lo spessore di soluzione attraversata dalla luce (misurato in cm).

Ora, applicando l'algoritmo a entrambi i membri dell'uguaglianza, possiamo definire l'assorbanza (A) come:

$$A = \log \frac{I_0}{I} = \log \frac{1}{T}$$

La legge di Lambert- Beer, la cui formula matematica è:

$$A = \varepsilon \cdot l \cdot C$$

afferma infatti che l'assorbanza A è direttamente proporzionale alla concentrazione della soluzione C (espressa in M=mol/L o g/L) e alla lunghezza del percorso attraversato l , nonché dipendente dalla costante di assorbimento molare della sostanza ε .

ε è definita come coefficiente di assorbimento molare o assorbività molare, ed è una grandezza dipendente dalla natura della sostanza, dalla sua concentrazione e dallo stato fisico; varia a seconda della lunghezza d'onda λ della luce incidente ed è indipendente dalla temperatura. La sua unità di misura è $M^{-1} \cdot cm^{-1}$, o in modo equivalente $L \cdot cm^{-1} \cdot mol^{-1}$.

Ricordando che il prodotto tra due quantità costanti è anch'esso un valore costante, quindi:

$$k = \varepsilon \cdot l$$

si può riscrivere la legge come:

$$A = k \cdot C$$

In altri termini, se la concentrazione della sostanza o la lunghezza del percorso aumentano, allora l'assorbanza della soluzione aumenterà proporzionalmente.

La legge di Lambert-Beer è valida per qualsiasi soluzione la cui molarità M è inferiore a 0,01 mol/L. Esiste però un limite massimo specifico, definito come profondità d'estinzione, oltre il quale la densità di potenza del raggio d'azione si riduce a un livello da non concedere più una massima interazione con il materiale attraversato, diminuendo gradualmente di intensità.

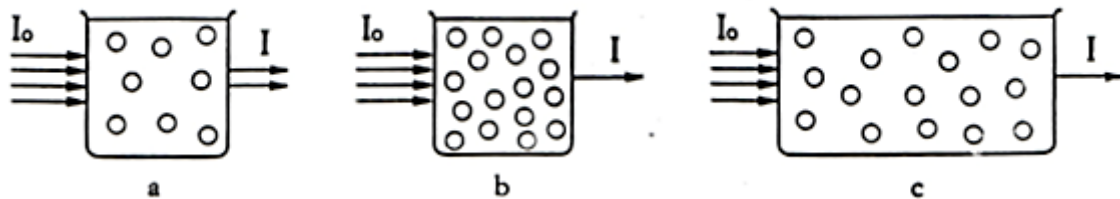


Figura 2.2.1.2: Assorbimento della luce in rapporto allo spessore e alla concentrazione

2.2.2 Deviazione dalla legge di Lambert-Beer

Quando si parla di tessuti biologici, ovvero di sistemi complessi, composti da diversi tipi di tessuto (vasi sanguigni, fibre di collagene e altre strutture con funzioni specifiche) bisogna in particolar modo tener conto di importanti fattori che possono determinare deviazioni dalla linearità della legge di Lambert-Beer appena vista [fig. 2.2.2.1].

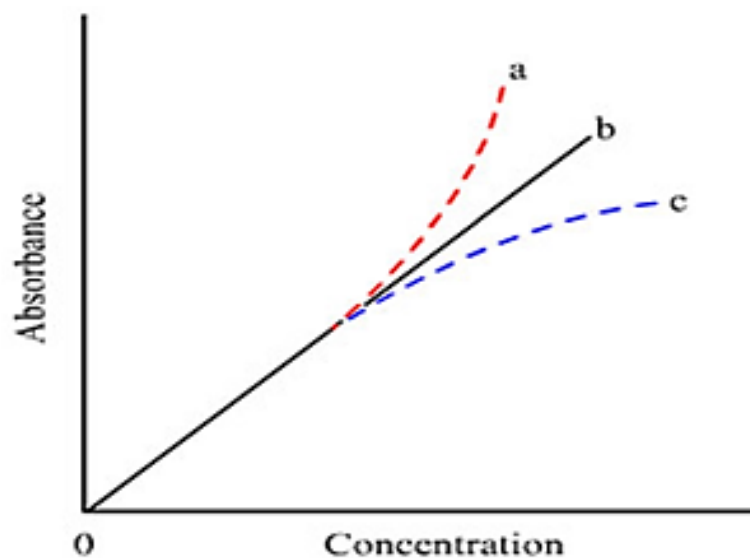


Figura 2.2.2.1: Visualizzazione della deviazione positiva o negativa dall'iniziale linearità della legge di Lambert-Beer.

Tra i più importanti fattori troviamo:

- Aumento della concentrazione della soluzione ($c > 0.01 \text{ M}_0$): può comportare una variazione dell'indice di rifrazione e di conseguenza una modifica del valore del coefficiente di assorbimento ϵ .
- Variazione del pH: provoca variazioni della forma ionizzata o molecolare della sostanza di interesse. Questo accade in quanto alcune molecole hanno gruppi funzionali che possono ionizzarsi a diverse condizioni di pH e che possiedono stesso valore di assorbanza a una determinata lunghezza d'onda.
- Temperatura: può influire su un sistema in equilibrio chimico cambiando le proprietà della sostanza di interesse o del mezzo in cui è dispersa. Possono verificarsi variazioni nella solubilità, cambiamenti nella struttura molecolare e nella costante di assorbimento molare. Risulta quindi fondamentale considerare sempre questi effetti, controllare e correggere la temperatura durante le operazioni per ottenere misure accurate e riproducibili.
- Effetto scattering della luce: questo fenomeno si verifica quando la luce incidente interagisce con particelle o strutture presenti nel tessuto, o sostanza, causando una deviazione dalla traiettoria originale della luce e influenzando quindi la misura dell'assorbanza che di conseguenza sarà sovrastimata o sottostimata.

In questi casi può essere necessario prendere in considerazione un'ottimizzazione delle condizioni operative o approcci alternativi per ottenere misure accurate e sicure.

2.2.3 Modalità di emissione della luce e controllo termico

Le diverse lunghezze d'onda interagiscono in modo diverso con i tessuti biologici, permettono al laser di essere selettivamente assorbito dalle specifiche componenti cromofore del materiale. Questo assorbimento selettivo consente al laser di mirare specifiche strutture e tipi di tessuto, minimizzando il danneggiamento delle aree circostanti.

Le lunghezze d'onda di circa 10.600 nm, quali ad esempio proprie del laser a CO₂, vengono facilmente assorbite dall'acqua, consentendo quindi un'elevata precisione nella vaporizzazione dei tessuti superficiali. La penetrazione di una lunghezza d'onda di circa 2.940 nm invece, è assorbita dall'acqua e dal tessuto epiteliale, rendendo l'azione del laser Erbio:YAG efficace per la rimozione di tessuti superficiali e il *resurfacing* cutaneo.

I laser a diodi invece possono avere lunghezze d'onda variabili a seconda delle impostazioni di settaggio. La possibilità di configurazione li rende dunque versatili all'utilizzo in applicazioni come rimozione di capillari o il trattamento di lesioni vascolari.

Per quanto riguarda il trattamento di tessuti come tessuti ossei, articolari e muscolari, vengono utilizzate lunghezze d'onda nel range del vicino infrarosso NIR (700-1500 nm). Queste sono capaci di penetrare più in profondità nei tessuti, con possibilità di ablazione e vaporizzazione dei tessuti duri e in grado di ridurre infiammazioni e gonfiore delle zone.

D'altra parte, vi è il controllo termico, che risulta cruciale per evitare il surriscaldamento del materiale e quindi i danni termici indesiderati.

I laser di ultima generazione sono spesso dotati di dispositivi per il controllo termico e della potenza e di sistemi di raffreddamento per regolare la quantità di energia erogata al fine di non insorgere in surriscaldamento. Nel caso di procedure più invasive, quali ablazione di tessuti profondi, rimozione di calcoli o per la chirurgia del glaucoma, si fa uso anche di raffreddamento esterno della zona tramite dispositivi come criogeni [fig. 2.2.3.1] o sistemi di flusso d'aria per mantenere una temperatura sicura durante il trattamento. Sempre per questo fine, si utilizzano sessioni di impulsi brevi anziché una luce continua. La temperatura, dunque, deve essere costantemente monitorata e l'energia erogata deve essere in funzione delle risposte individuali del paziente.

Le differenze di funzionamento dei laser stanno alla base del diverso uso che si può fare di questi dispositivi.

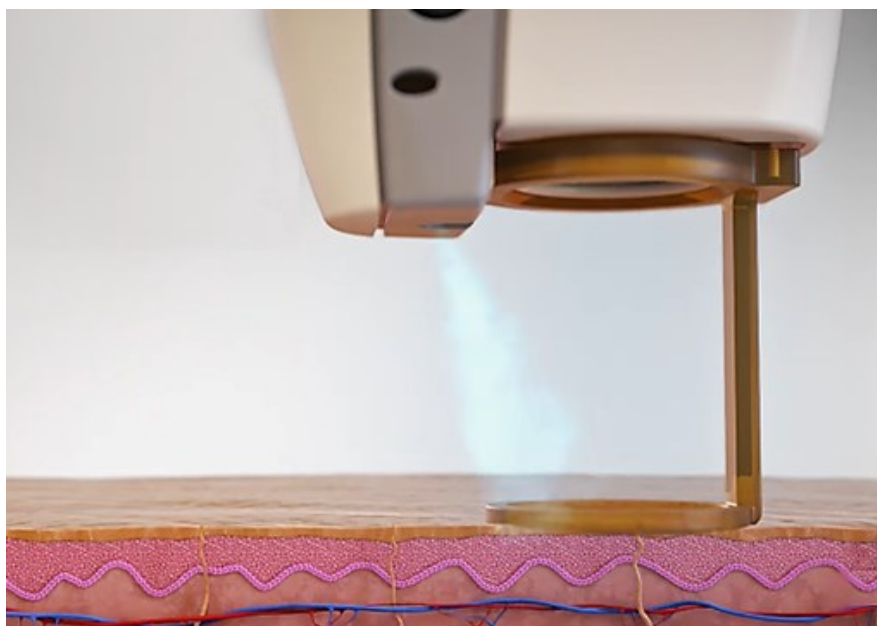


Figura 2.2.3.1: Sistema di raffreddamento criogenico in laser a CO₂: garanzia di maggior protezione per la pelle.

2.3 Interazione del laser con il tessuto biologico

Le modalità di interazione della luce laser con il tessuto biologico cambiano notevolmente in base alla conversione a livello biomolecolare che si ha da parte dell'energia della radiazione.

In particolar modo questa interazione dipende dall'affinità tra la lunghezza d'onda e le sostanze contenute all'interno del tessuto.

Le sostanze organiche sono costituite da gruppi atomici denominati cromofori, che sono responsabili del colore delle molecole di cui sono composti, e sono in grado di assorbire l'energia luminosa e convertirla in cambiamento di stato o in reazione biochimica.

Le sostanze cromofore presenti nel tessuto, quali ad esempio acqua, emoglobina, melanina e collagene, assorbono le radiazioni incidenti e le convertono in reazioni chimiche in base alla lunghezza d'onda applicata [fig. 2.3.1].

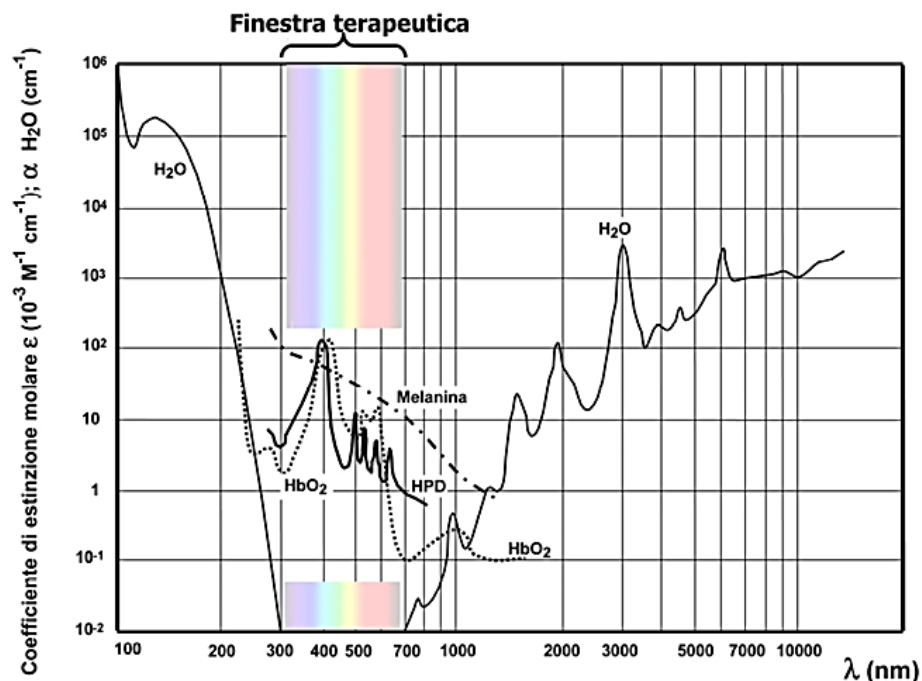


Figura 2.3.1: Assorbimento spettrale di differenti tessuti alle diverse lunghezze d'onda λ .

Gli effetti della luce laser sui materiali biologici dipendono sia dalla sorgente che dal tipo di tessuto. Quindi le caratteristiche essenziali da tenere in considerazione sono la lunghezza d'onda (λ), l'intensità della radiazione utilizzata con il suo relativo tempo di emissione ed angolo di incidenza, la grandezza della superficie colpita, la distanza del tessuto dalla sorgente e il grado di assorbimento del materiale biologico con il suo relativo grado di tensione e vascolarizzazione.

La luce laser può interagire con il tessuto biologico attraverso quattro diverse tipologie [fig.2.3.1]:

- **riflessione:** si verifica quando la luce laser colpisce la superficie del tessuto e viene mandata indietro con lo stesso angolo. La quantità di luce riflessa dipende dalle proprietà intrinseche di ogni tessuto, come ad esempio l'indice di rifrazione e la rugosità superficiale. Da notare che vi è sempre una piccola quantità di luce riflessa dal tessuto colpito. Questo può risultare un rischio per il paziente, per l'operatore e per la postazione medica. È dunque necessario prendere opportune precauzioni.
- **assorbimento:** rappresenta uno dei processi chiave nell'interazione tra laser e tessuto. Il raggio incidente si propaga attraverso il tessuto interagendo con gli atomi cromofori e venendo assorbito dalla molecola; ciò può comportare un aumento di temperatura dell'area. A seconda della quantità di energia che colpisce il tessuto si può avere un effetto di vaporizzazione, coagulazione o taglio.
- **trasmissione:** si verifica quando il fascio di luce laser attraversa completamente il tessuto senza il verificarsi di riflessione né assorbimento. Ciò accade in tessuti non sensibili a determinate lunghezze d'onda in quanto non contenenti i cromofori corrispondenti a quelle specifiche.
- **diffusione o scattering:** ossia la capacità del tessuto di disperdere la radiazione, con o senza il mantenimento dell'energia originaria. I fotoni possono deviare dalla loro traiettoria iniziale a causa dell'interazione con le strutture presenti nel mezzo attraverso cui si propaga la radiazione elettromagnetica. Le conseguenze principali dello scattering possono essere: dispersione della luce, attenuazione dell'intensità luminosa (soprattutto in tessuti biologici composti da una grande quantità di componenti) ed aumento dell'area colpita. Può indurre complicazioni da un punto di vista progettuale, in quanto è un elemento da tenere sempre in considerazione, nonché influenza anche la valutazione delle immagini biomediche in contesti di imaging come ad esempio la tomografia.

I fattori biologici che influenzano l'interazione del laser con il tessuto, quindi, possono dipendere dalle proprietà ottiche dei singoli tessuti, dalla loro capacità di conduzione e dispersione del calore, dalla modalità di reazione del tessuto allo stimolo di energia luminosa e dalla vascolarizzazione del tessuto e dalla sua risposta infiammatoria.

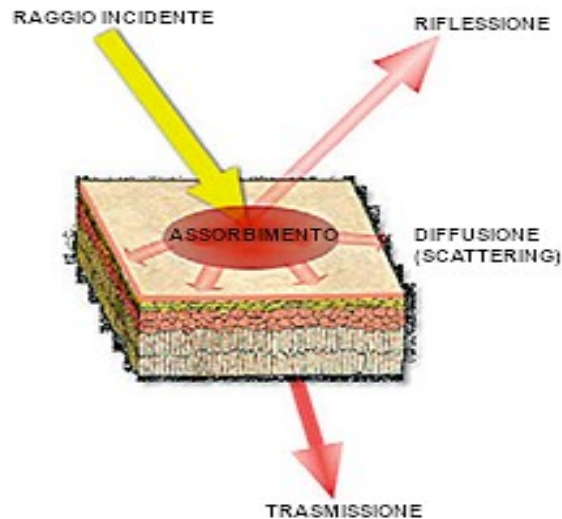


Figura 2.3.2: Tipi di propagazione della radiazione laser nei tessuti.

2.3.1 Classificazione delle interazioni ed effetti fisici e biologici prodotti

Il laser può influenzare in diversi modi i materiali biologici facendo dipendere le sue interazioni con il tessuto dalla modalità di emissione oltre che dal tempo di esposizione.

Gli scambi si possono suddividere nelle seguenti categorie [fig. 2.3.1.1]:

- Interazione fotochimica
- Interazione fototermica
- Interazione fotomeccanica
- Interazione fotoablattiva

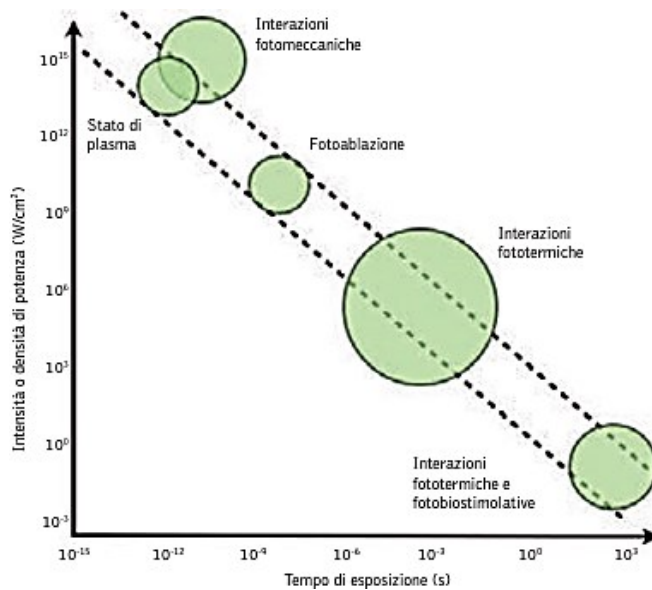


Figura 2.3.1.1: Interazione laser – tessuto

Interazione fotochimica: questo tipo di interazioni coinvolge reazioni chimiche indotte dalla luce laser che possono alterare le proprietà chimiche del tessuto in esame.

La luce laser viene emessa in modalità continua con un tempo di emissione che va dai 10-30 secondi ai 1000 secondi con una lunghezza d'onda nel campo del visibile ($\lambda < 600$ nm) e per livelli molto bassi di intensità (1 W/cm^2). I tessuti fotosensibili del nostro sistema rispondono a queste specifiche lunghezze d'onda dando una risposta che può essere sia di modifica strutturale delle molecole esistenti, sia di produzione di nuove sostanze.

L'effetto fotochimico è utilizzato in diversi contesti quali la polimerizzazione dei compositi, la biostimolazione dei tessuti, la LLLT (*Low-Level Laser Therapy*) o per effettuare la terapia fotodinamica (*Photo Dynamic Therapy - PDT*).

In particolar modo la tecnica della fotosensibilizzazione è utilizzata dalla terapia fotodinamica (*PDT*) per la cura dei tumori. Si tratta di una tecnica altamente selettiva che consiste nella somministrazione di un farmaco fotosensibilizzante creato volutamente per essere assorbito dalle cellule bersaglio. Dopo un periodo di tempo che garantisce alla sostanza fotosensibile di essersi distribuita bene nel tessuto, si utilizza un laser con una specifica lunghezza d'onda per irradiare l'area su cui bisogna agire. Una volta che il fotosensibilizzatore è stato esposto alla sua lunghezza d'onda di assorbimento, questo si attiva, reagendo con l'ossigeno presente nel tessuto e generando specie reattive (ROS), come ossigeno singoletto e anione superossido, che danneggiano o distruggono selettivamente le cellule bersaglio.

Questo tipo di terapia altamente selettiva permette di essere mirata alla sola zona di interesse senza apportare danni termici ai tessuti sani circostanti. Inoltre, è importante sottolineare che il corpo umano è in grado di produrre in autonomia alcune specie molecolari fotosensibili. Un esempio di queste è il pigmento della melanina o le porfirine, che derivano dal metabolismo dell'emoglobina.

Interazione fototermica: si tratta del processo di assorbimento di energia luminosa da parte dei tessuti biologici, che successivamente la traducono in aumento controllato di temperatura [fig. 2.3.1.2] a livello locale. Conseguenze di questa azione è la vaporizzazione, la coagulazione o la denaturazione delle proprietà dei tessuti. Questo tipo di interazione permette di incidere, rimuovere o modellare il tessuto durante un intervento chirurgico.

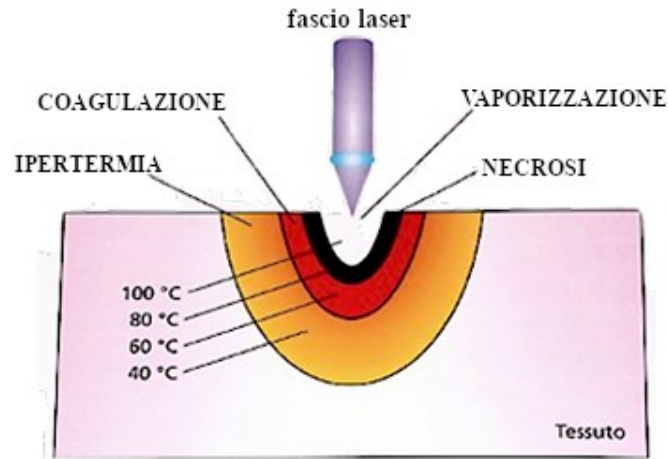


Figura 2.3.1.2: Effetto fototermico su tessuto biologico in base alle diverse temperature.

La luce laser viene emessa in modalità continua oppure pulsata con un tempo di emissione inferiore ad 1 secondo fino a $500 \mu\text{s}$ ($500 \cdot 10^{-6} \text{ sec}$), con lunghezza d'onda $\lambda > 600 \text{ nm}$ e solitamente con densità di potenza di circa 100 W/cm^2 .

Come visto in precedenza nella legge di Lambert Beer la profondità di penetrazione delle lunghezze d'onda nei tessuti dipende dalla concentrazione di cromofori e dall'intensità della radiazione. I gruppi cromofori quali emoglobina e melanina sono in grado di assorbire bene le lunghezze d'onda nello spettro del visibile e negli infrarossi vicini, mentre l'acqua e l'idrossiapatite assorbono bene le onde appartenenti all'infrarosso medio e lontano.

A livello microscopico, i fotoni assorbiti dalle molecole bersaglio incrementano lo stato vibrazionale con un consecutivo aumento dell'energia cinetica e della temperatura.

In base all'energia assorbita per unità di tempo e di volume si ottengono risultati diversi che possono avvenire anche simultaneamente nell'area irradiata.

Per regolare la temperatura, e quindi l'aumento o la diminuzione degli effetti termici sul tessuto, si opera su:

- Potenza del laser
- Tempo di radiazione
- Distanza con la zona d'interesse
- Accumulo termico: dipendente dalla modalità di emissione, dal tempo della pulsazione e dal rilassamento termico.

Il tempo di rilassamento termico (*TRT*), o tempo di raffreddamento, è definito come il periodo di tempo necessario affinché un tessuto o un materiale si raffreddi dopo esser stato sottoposto a un incremento di temperatura. Se la durata dell'impulso è minore del valore di TRT allora non

si avrà conduzione di calore alle strutture adiacenti all'area circoscritta colpita dal fascio di luce laser e in questo modo si ridurrà al minimo l'insorgere di effetti collaterali.

L'interazione laser-tessuto che agisce sotto determinati valori e con riscaldamento progressivo dell'area produce a livello macroscopico effetti biologici che possono essere schematizzati nella seguente tabella [fig. 2.3.1.3]:

°C	Modifiche istologiche
43-45°C	Cambiamenti conformazionali
	Restringimento
	Ipertermia (mortalità cellulare)
50°C	Riduzione dell'attività enzimatica
60°C	Denaturazione delle proteine
	Coagulazione
80°C	Denaturazione del collagene
	Permeabilizzazione delle membrane
100°C	Formazione vacuoli extracellulari
> 100°C	Rottura dei vacuoli
300-1000°C	Termoablazione del tessuto
3350°C	Vaporizzazione del carbonio

Figura 2.3.1.3: Effetto della temperatura sui tessuti (casistiche in dettaglio).

A seconda dei diversi processi termodinamici si possono avere effetti a bassa, medio-alta ed elevata temperatura.

Alle basse temperature (da 43 a ~ 50°C) avviene la rottura dei legami idrogeno e alterazioni delle membrane cellulari, con quella che viene definita "denaturazione" delle biomolecole. Ciò porta alla modifica della struttura tridimensionale e alla perdita delle capacità di svolgere funzioni specifiche. A queste temperature i danni termici sono categorizzati ancora come reversibili.

Salendo di temperatura, nel range tra i 50 e 100 °C, nella fascia medio-alta, hanno luogo invece processi di necrosi e denaturazione di macromolecole come emoglobina, proteine, collagene e lipidi che sono alla base dei processi di coagulazione. L'aumento della temperatura, inoltre, innesca la contrazione di fibre di collagene, influenzando la tensione e l'elasticità dei tessuti connettivi come pelle e tendini. Infine, l'esposizione prolungata a queste temperature causa danni alle membrane cellulari, con la perdita della loro integrità e permeabilità e consecutivo disfunzionamento cellulare.

Le temperature elevate ($> 100\text{ }^{\circ}\text{C}$) inducono danni termici più gravi e conducono a condizioni generalmente irreversibili. La rapida vaporizzazione dell'acqua presente nel tessuto biologico di cui è composto causa espansione e rottura delle cellule. A calore estremo ($> 200\text{ }^{\circ}\text{C}$) invece, si raggiunge il livello della carbonizzazione del materiale.

Interazione fotomeccanica: coinvolge l'uso di impulsi laser molto brevi (dai 10^{-9} s ai 10^{-12} s) ad altissima potenza (10^{10} W/cm^2) per generare onde d'urto o altre forze di natura meccanica. Quando la radiazione laser colpisce il tessuto biologico, il suo assorbimento provoca un processo di ionizzazione a valanga e la conseguente formazione di plasma: uno stato altamente eccitato della materia composto da particelle cariche.

L'espansione del plasma genera un'onda d'urto sferica che produce nel sito d'interesse temperature molto elevate, anche fino ai 10000°C , e raggiunge pressioni dell'ordine di qualche Kbar, che provocano stress meccanico e una conseguente lacerazione del tessuto.

I laser che utilizzano questo specifico tipo di interazione fotomeccanica sono tipicamente i Nd:YAG in modalità Q-switched [fig. 2.3.1.4], con intensità luminosa di $\sim 10^9\text{ W/cm}^2$ per tempi di qualche ns, e in mode-locking, $\sim 10^{11}\text{ W/cm}^2$ per tempi di qualche ps. I tempi d'impulso inferiori al tempo di rilassamento termico fanno sì che l'assorbimento non sia di tipo termico.

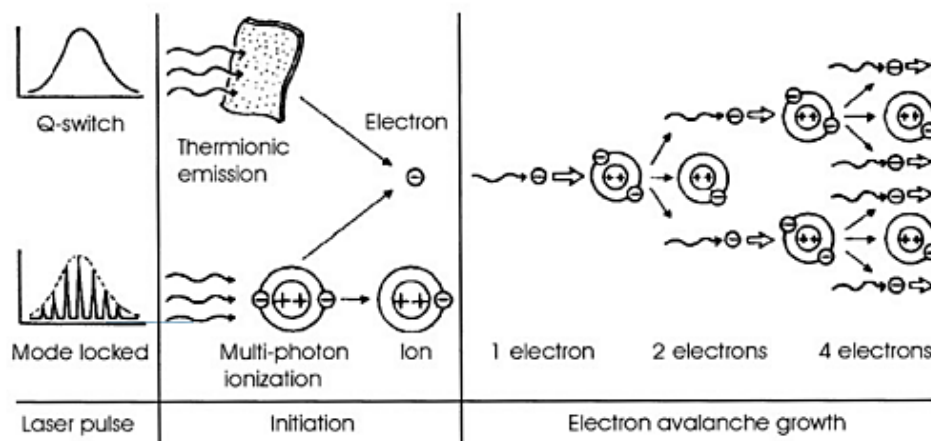


Figura 2.3.1.4: Ionizzazione nei due diversi regimi operazionali (Q-switched e mode-locking) del laser Nd:YAG

L'onda d'urto meccanica associata alla rapida espansione del plasma può avere diversi effetti sui tessuti, sia a livello cellulare che molecolare come:

- *frammentazione o rottura selettiva di strutture specifiche:* questo effetto è generalmente utilizzato in urologia per la frammentazione di calcoli delle vie urinarie

[fig. 2.3.1.5]; in odontoiatria per la rimozione di carie dentali, tessuto dentale danneggiato o estrazione di denti del giudizio. In dermatologia invece, per la rimozione di tatuaggi tramite frammentazione dei pigmenti colorati.

- *Trattamento mirato e rimozione di tessuti*: in chirurgia oftalmica questo tipo di laser viene utilizzato per la cura di alcune retinopatie, trattamento del glaucoma, la rimozione di cataratte o di strutture opache nella cornea.
- *trattamento di tessuti calcificati*: in chirurgia ortopedica può essere utilizzato per il trattamento di patologie muscoloscheletriche, come la rimozione di tessuto osseo o la rimozione di calcoli calcificati nelle articolazioni.
- *modulazione di processi biologici*: cicatrizzazione, produzione di collagene e crescita cellulare.
- *stimolazione di tessuti*: per la produzione di fattori di crescita e la promozione della guarigione.

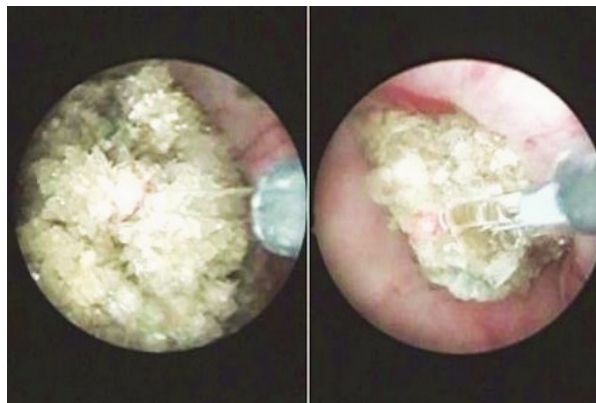


Figura 2.3.1.5: Effetto fotomeccanico – frammentazione di un calcolo urinario.

Fotoablazione: definita anche come fotodecomposizione ablativa [fig. 2.3.1.6], è un processo in cui un materiale viene disgregato o decomposto sotto l'effetto di un'energia luminosa laser ad altissima intensità (10^7 - 10^8 W/cm²) con impulsi di durata di qualche nanosecondo. La profondità dell'ablazione è determinata dal coefficiente di assorbanza e dall'intensità incidente. In questo processo il materiale subisce una diretta trasformazione dalla fase solida a quella gassosa, senza passaggio attraverso stato liquido, subendo quindi una vaporizzazione diretta. Si tratta di un processo limitato ai raggi UV (200- 320 nm), utilizzati nei laser ad eccimeri – ArF excimer laser, in quanto questi fotoni sono gli unici con energia sufficiente (~6 eV) per poter rompere i legami molecolari specifici. (C-C).

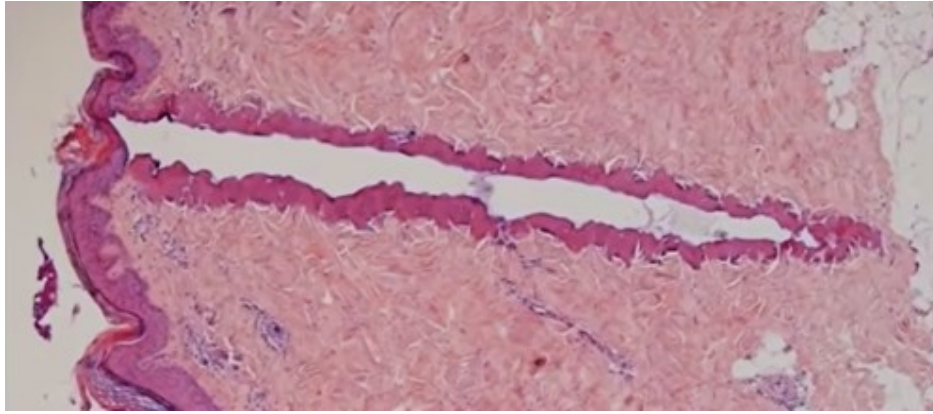


Figura 2.3.1.6: Fotoablazione di tessuto epiteliale (profondità di 4mm).

Ad oggi questa risulta essere una delle tecniche di maggior successo nella chirurgia refrattiva per correggere problemi di vista o rimuovere tessuti patologici; oltre all'impiego in odontoiatria per rimodellare il tessuto dentale, o per la rimozione di rughe e ringiovanimento nella chirurgia plastica ed estetica.

2.3.2 Effetti della laser terapia a livello sistemico

Gli effetti della laserterapia a livello sistemico sono molteplici e rivestono un ruolo cruciale nel processo di guarigione e di alleviamento dei sintomi. È necessario un corretto controllo e modulazione delle lunghezze d'onda e delle potenze di emissione della luce laser per poter andare ad agire adeguatamente sui diversi tessuti e ottenere gli effetti desiderati.

È possibile raggiungere un marcato potere analgesico, in quanto si va ad agire sui meccanismi che influenzano la trasmissione e la percezione del dolore. Tra questi vi è la conduzione degli impulsi attraverso le fibre nervose, il rilascio di endorfine o l'aumento della produzione di ATP: fonte essenziale delle cellule per svolgere efficientemente le funzioni metaboliche e la cui energia può essere utilizzata per la riparazione dei tessuti danneggiati.

Andando ad agire sull'interazione delle membrane cellulari e recettori specifici, questi possono alterare le proprie capacità di generare segnali dolorifici, così come la produzione e liberazione di neurotrasmettitori (ad esempio endorfine, "analgesici naturali" prodotti dal nostro organismo). È possibile andare anche ad agire sulla modulazione dell'eccitabilità delle cellule nervose (attività elettrica) limitando la loro capacità di trasmettere input al sistema nervoso centrale (SNC) e quindi riducendo la percezione del dolore.

Un altro importante beneficio di questa terapia, ma ancora soggetto a ricerca attiva, è l'effetto antinfiammatorio. Il laser, regolato con opportuni parametri, è in grado di agire sia a livello cellulare che molecolare, con la capacità di modulare la produzione di mediatori infiammatori come le citochine e limitare quelli pro-infiammatori. Inoltre, contribuisce a limitare la formazione di radicali liberi, ovvero molecole reattive che possono contribuire a uno stato infiammatorio; può influenzare i recettori del dolore e quindi ridurre la sensibilità nocicettiva; così come ha la capacità di migliorare la perfusione dei tessuti, contribuendo alla nutrizione e ossigenazione delle zone. Questa capacità di attenuare la risposta infiammatoria è fondamentale nella gestione del dolore associato a condizioni acute o croniche.

Parallelamente, il laser può andare ad agire nei tessuti con accumulo di liquidi (edemi) riducendo il gonfiore e l'infiammazione causate da essi. L'effetto antiedemigeno, quindi, può avere un enorme impatto positivo sul nostro sistema, andando a lavorare su diversi meccanismi quali: l'aumento di drenaggio nel sistema linfatico, la modulazione della risposta infiammatoria, il miglioramento della microcircolazione con una migliore perfusione del sangue nei tessuti e riducendo la permeabilità vascolare.

Inoltre, la laserterapia si distingue per la sua capacità di stimolazione dei processi di riparazione e rigenerazione tissutale. La ricerca, ancora soggetta a studi sempre più approfonditi in vivo e in vitro, rivela che il laser favorisce la proliferazione cellulare e, grazie all'attivazione dei fibroblasti, anche a un incremento della sintesi del collagene. L'apporto di nutrienti e di fattori di crescita risulta essere promotore dell'angiogenesi (laser a diodi Ga-Al-As con $\lambda=830$ nm), mentre il giusto apporto di ossigeno e sostanze nutritive ai nuovi tessuti è indispensabile per un buon recupero muscolare.

Capitolo 3. Applicazioni cliniche

3.1 Tipi di laser e applicabilità

Ogni patologia presenta determinate condizioni e varia in maniera soggettiva da paziente a paziente nonostante ci siano delle caratteristiche comuni proprie di ogni malattia. La scelta di un'opportuna sorgente laser è quindi fondamentale per una corretta terapia e per far in modo che le radiazioni abbiano specifici effetti e una specifica selettività spettrale nell'interazione con il tessuto. È necessario seguire un protocollo terapeutico con un determinato valore di potenza laser erogata (dose), tempi di erogazione e geometria di irraggiamento prefissati (ovvero una fotoselettività spazio temporale) per poter avere gli effetti desiderati.

Conseguenza di ciò è lo sviluppo di diverse tipologie di laser, ognuno con caratteristiche proprie e specifiche proprietà ottiche e meccaniche che ne determinano le applicabilità in specifici trattamenti [fig. 3.1.1].

Il punto su cui focalizzarsi è il cosiddetto “mezzo attivo”. Esso può essere solido, liquido o gassoso ed è il mezzo in cui si propaga l'onda laser, determinante la lunghezza d'onda che il sistema richiede.

I laser possono essere classificati nel seguente modo:

- laser a gas: Elio-Neon, Elio-Cadmio, CO₂, Eccimeri.
- laser liquidi: coloranti dye (rodamina-fluoresceina).
- laser a stato solido: Rubino, Neodimio:YAG (Nd:YAG), Erblio:YAG (Er:YAG), Osmio:YAG, diodo semiconduttore.

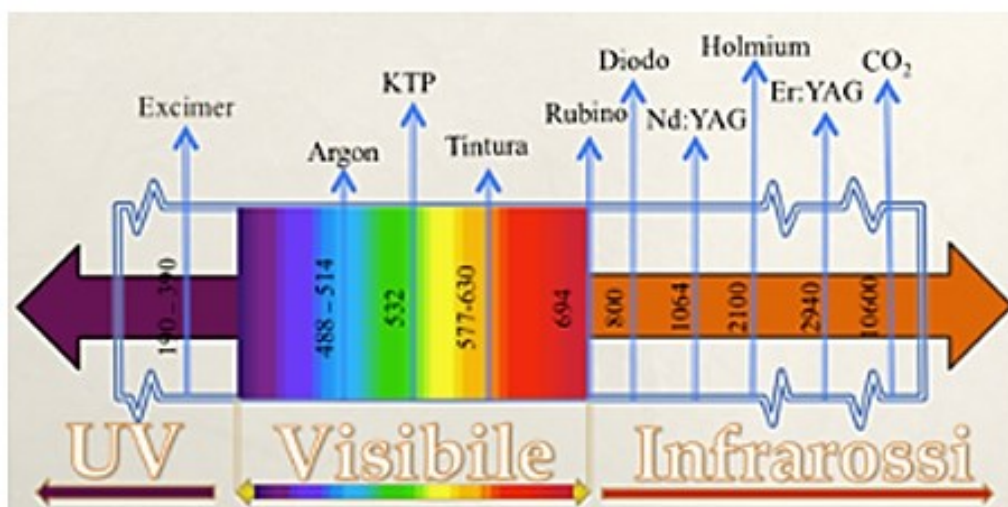


Figura 3.1.1: Spettro delle lunghezze d'onda proprie delle diverse tipologie di tecnologia laser.

3.1.1 Laser a gas

Sono dispositivi che usano come mezzo attivo una miscela di gas a bassa pressione o un gas puro, sfruttando il principio del rilascio stimolato di fotoni per generare un fascio di luce intensa molto concentrata.

Sono in grado di emettere un ampio intervallo di lunghezze d'onda e tra i più utilizzati troviamo:

- Elio neon
- Gas ionizzanti, gas molecolari, Azoto, Argon
- Eccimeri (ultravioletto)
- CO₂ (infrarosso)

In dettaglio, tra i più diffusi vi è:

Laser a CO₂: sono i laser a gas attualmente più efficienti, con più alta potenza d'uscita e con radiazione di lunghezza d'onda di circa 10600 nm (spettro dell'infrarosso) che quindi permette un'elevata assorbenza da parte delle molecole d'acqua presenti nei tessuti biologici. Grazie all'estrema precisione e al controllo dell'area in esame, si ha vaporizzazione controllata con il minimo danno ai tessuti circostanti.

Si tratta di una tra le tecniche più diffuse, infatti trova utilizzo in tantissimi ambiti medici come, ad esempio, in dermatologia nell'impiego per l'asportazione di neoformazioni cutanee (verruche, fibromi etc) [fig. 3.1.1.1], trattamento di lesioni vascolari (angiomi) e per la correzione di imperfezioni superficiali come cicatrici e segni d'invecchiamento cutaneo. Trova utilizzo anche come sostituto del bisturi grazie alla sua elevata precisione, capacità di ridurre il sanguinamento e di cicatrizzazione delle ferite; in otorinolaringoiatria per la rimozione di polipi nasali, correzione della deviazione del setto nasale; e per altre procedure come la rimozione di lesioni precancerose o cancerose dei tessuti, rimozione di tessuti molli e coagulazione di vasi sanguigni.

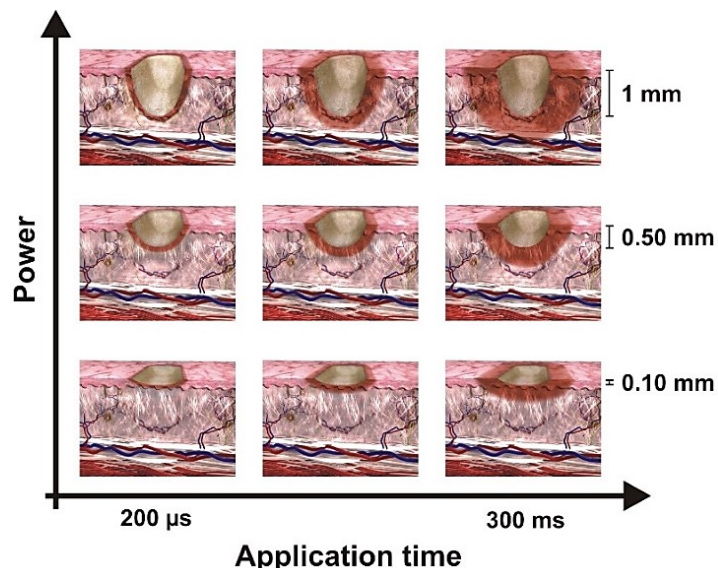


Figura 3.1.1.1: Microchirurgia laser CO₂: controllo della profondità di ablazione attraverso la modifica di tempo e densità d'energia del fascio luminoso.

Laser a Helio-Neon (He-Ne): Noto per la sua affidabilità e facilità di utilizzo, ha una lunghezza d'onda di 632.8 nm (appartenente allo spettro rosso del visibile) che risulta essere ben assorbita dai tessuti biologici superficiali, consentendo un'interazione delicata ma efficace. La luce rossa ha un effetto stimolante e proprietà antinfiammatorie notevoli, e quindi trova un facile impiego in trattamenti a bassa potenza (*LLLT*) come in ambito riabilitativo e per terapie antinfiammatorie.

Tra i benefici che questa terapia porta con sé vi sono l'aumento del flusso sanguigno locale, l'aumento delle attività metaboliche e la produzione di ATP nelle cellule, contribuendo così alla riparazione e guarigione dei tessuti danneggiati e l'accelerazione dei tempi di recupero.

Laser ad eccimeri: questo particolare laser con frequenza di emissione nello spettro dell'ultravioletto UV (120 nm – 351 nm), si basa sulla capacità di interagire coi tessuti corneali e i polimeri organici in maniera estremamente precisa e controllata, permettendo ablazioni tissutali di grande precisione [fig. 3.1.1.2].

I laser ad eccimeri funzionano prevalentemente a impulsi di circa 10 ns a frequenze di 100 Hz (oppure 20 ns per 200Hz) e usano una miscela di gas nobili (Argon, Krypton o Xenon) e un gas reattivo (Fluoro o Cloro) come mezzo attivo per generare il fascio di luce UV.

Questi dispositivi possono avere diversi tipi di emissione del fascio laser come, ad esempio, lo Scanning Slit (ossia una distribuzione del fascio con un sistema lineare o a rotazione che evita l'eccessivo surriscaldamento del tessuto) e il Flying Spot (un fascio di dimensioni piccolissime che è in grado di asportare quantità della sua stessa dimensione ad ogni impulso).

L'utilizzo di questa tecnologia è ampiamente impiegato nella ricerca scientifica e in chirurgia refrattiva oftalmica per la correzione di miopia, ipermetropia, astigmatismo e irregolarità complesse della cornea.

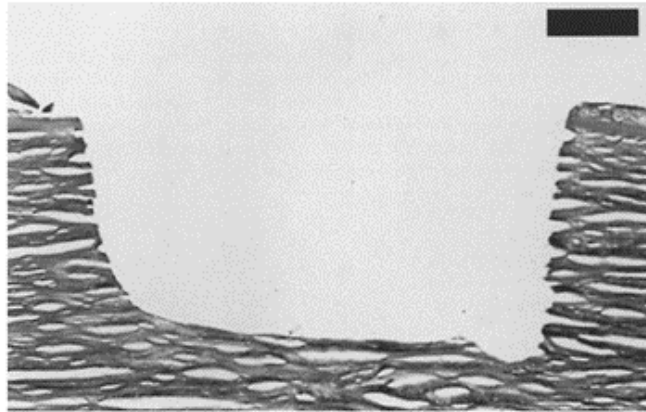


Figura 3.1.1.2.: Fotoablazione di tessuto corneale operato tramite laser ArF a eccimeri (14 ns per densità d'energia 180 mJ/cm²)

3.1.2 Laser a stato liquido o coloranti (dye)

Questi laser sfruttano come mezzo attivo una soluzione di colorante organico o chimico disciolto in un solvente. Ciò garantisce un'ampia banda di assorbimento che si estende dal vicino ultravioletto all'infrarosso (da 300 nm a 1200 nm), permettendo quindi di lavorare selettivamente sui tessuti interessati [fig 3.1.2.1]. Avendo una vasta gamma di lunghezze d'onda, questi tipi di laser risultano estremamente versatili, anche se meno efficienti. Un altro svantaggio di questa tecnica riguarda l'uso dei coloranti che hanno periodo di vita molto breve e, anche se iniettate in piccole dosi, possono risultare tossiche per il nostro organismo.

Il loro utilizzo richiede grande attenzione e manutenzione e la loro scelta dipende dalle specifiche esigenze dell'applicazione.



Figura 3.1.2.1: Uso del laser a coloranti (dye) per la fotocoagulazione di vasi sanguigni.

3.1.3 Laser a stato solido

In questa tipologia di dispositivo viene utilizzato come mezzo attivo un materiale solido come un cristallo o un vetro che permettono un'elevata efficienza nella conversione di energia elettrica in luce laser. La lunghezza d'onda dipende dal tipo di materiale utilizzato, ma risulta avere un ampio spettro che quindi rende il laser a stato solido utilizzabile per una vasta gamma di applicazioni in dermatologia, urologia, e in campo oftalmico.

Si tratta di dispositivi che garantiscono affidabilità, precisione, robustezza e un'elevata versatilità.

Tra i più utilizzati in ambito medico si trovano:

Laser a diodi: l'aspetto fondamentale per il suo funzionamento è l'utilizzo di un semiconduttore come materiale attivo. Grazie alla sua banda di energia ristretta, il semiconduttore permette un'emissione dei fotoni altamente controllata, rivelandosi ottimale per il taglio e la coagulazione.

Relativamente piccolo, può essere integrato in apparecchiature mediche e dispositivi portatili e risulta estremamente versatile ed efficiente per numerose applicazioni terapeutiche. Questo tipo di laser emette radiazioni con lunghezze d'onda tra i 630 e 980 nm, dando la possibilità di raggiungere strati cellulari più profondi. L'acqua e l'emoglobina sono i principali elementi assorbenti delle radiazioni, agendo come cromofori e convertendo l'energia luminosa in calore. Queste proprietà vengono utilizzate per la gestione del dolore cronico e per l'azione sugli edemi, garantendone la riduzione e facilitando il ripristino del normale funzionamento dei tessuti. Inoltre, possiede un'azione analgesica e promotrice della riparazione tissutale attraverso la stimolazione della produzione di collagene e favorendo la proliferazione cellulare.

Laser a Erbio:YAG: Questo tipo di laser utilizza come mezzo attivo un cristallo di ittrio alluminio granato (YAG) drogato con Erblio, da cui ne deriva il nome. Lavora con lunghezza d'onda di circa 2940 nm (che si colloca nella regione dello spettro infrarosso vicino) avendo quindi un'ottima interazione coi tessuti ad acqua e proteine [fig. 3.1.3.1].

Le sue caratteristiche lo rendono efficace nell'effettuare tagli precisi e vaporizzare i tessuti con un controllo ottimale degli effetti termici collaterali. Questa tecnologia avanzata risulta estremamente versatile, con una buona capacità di interazione sia con i tessuti molli, per procedure di rimozione di lesioni cutanee o neoformazioni, e sia con quelli duri, per agire su ossa e calcoli renali.

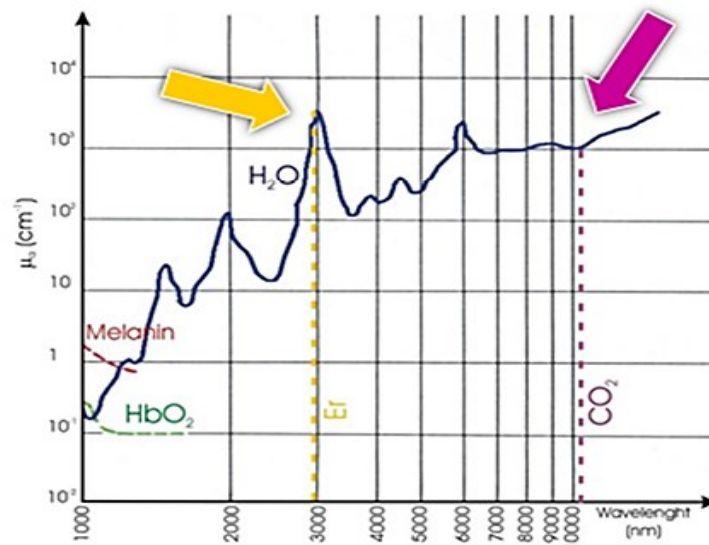


Figura 3.1.3.1: Affinità dei laser con l'acqua: il coefficiente di assorbimento dell'acqua per irraggiamento da laser Erblio:YAG (2940 nm) risulta essere superiore a quello del laser a CO₂ (10.600 nm), perciò la sua profondità di ablazione sarà minore.

Laser Nd:YAG: questo laser ad alta energia è un pilastro fondamentale per la laserterapia medica grazie alla sua gamma di frequenze con lunghezze d'onda che vengono fortemente assorbite da acqua (1060 nm e 1320 nm – infrarosso vicino), emoglobina (532 nm), cornea (532 nm e 266 nm). È basato su un cristallo di granato d'ittrio (YAG) drogato con neodimio (Nd) [fig. 3.1.3.2] e il fascio di luce può essere erogato sia in modalità continua che tramite impulsi, a seconda della necessità della specifica applicazione, favorendo in questo modo la possibilità di lavorare anche in profondità nel tessuto biologico. Questa tecnologia è particolarmente consigliata per il trattamento di patologie articolari croniche e/o degenerative; contribuisce significativamente al processo di guarigione accelerando i tempi di recupero e possiede un accentuato effetto coagulativo.

La capacità di queste radiazioni di essere assorbite selettivamente dai tessuti contenenti pigmenti, come melanina o emoglobina nei vasi sanguigni, permette di concentrare l'energia del laser in aree specifiche preselezionate, riducendo al minimo l'effetto indesiderato sui tessuti circostanti.

Viene utilizzato come trattamento di lesioni vascolari, per la rimozione di tatuaggi e terapia di vene varicose.

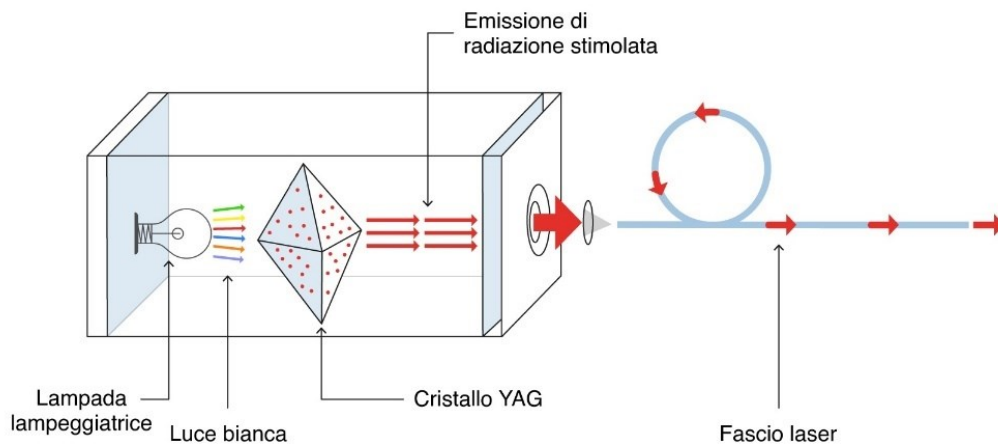


Figura 3.1.3.2: Struttura del laser con cristallo YAG.

Il principale criterio di qualunque tipologia di applicazione laser è quello di evitare ad ogni costo l'eccessivo accumulo di calore nel tessuto irradiato.

La scelta del laser dipende quindi dalle specifiche esigenze terapeutiche e dalle caratteristiche dei tessuti che sono oggetto di analisi. È quindi necessario che vengano prese in esame e comprese le proprietà di ogni tipo di laser al fine di selezionare la tecnica terapeutica più opportuna al caso clinico e massimizzare i benefici che ne derivano, per garantire un trattamento efficace e sicuro per ogni paziente

3.2 Laserterapia a bassa potenza (*LLLT*) e ad alta intensità (*HILT*)

Le tipologie di laser esaminate nel dettaglio in precedenza possono essere raccolte in due macrocategorie in base al livello energetico erogato [fig. 3.2.2].

La terapia laser a basso livello di energia (*Low-Level Laser Therapy – LLLT*), definita anche come fotobiomodulazione (*PBM*) è una forma di trattamento medico non invasivo che utilizza radiazioni con intensità relativamente basse (spesso inferiori ai 500 mW) per stimolare i processi biologici e promuovere la guarigione dei tessuti.

La ricerca ha origini a partire dagli anni '60 e la sua espansione e sviluppo ha continuato nei decenni successivi esplorando sempre di più gli effetti sui diversi tipi di tessuto biologico. I numerosi esperimenti clinici per valutare l'efficacia del trattamento hanno suggerito come la terapia a bassa potenza LLLT possa influenzare positivamente l'attività dell'enzima citocromo C ossidasi, che agisce come fotorecettore capace di assorbire la luce e di trasportare elettroni all'interno dei mitocondri delle cellule. Questa catena di trasporto è di fondamentale importanza

per la produzione di adenosina trifosfato (ATP), che è la principale fonte di energia per le cellule e che contribuisce ai processi metabolici.

Il raggiungimento dei risultati clinici attraverso questa tipologia di laser dipende dalla selezione di parametri ottici (spettro rosso e infrarosso: 630-1000 nm) e attraverso due tipi di modalità di emissione: onda continua (CW) [fig. 3.2.1] o pulsata (impulsi fissi brevissimi di 10 ns ma relativamente forti).

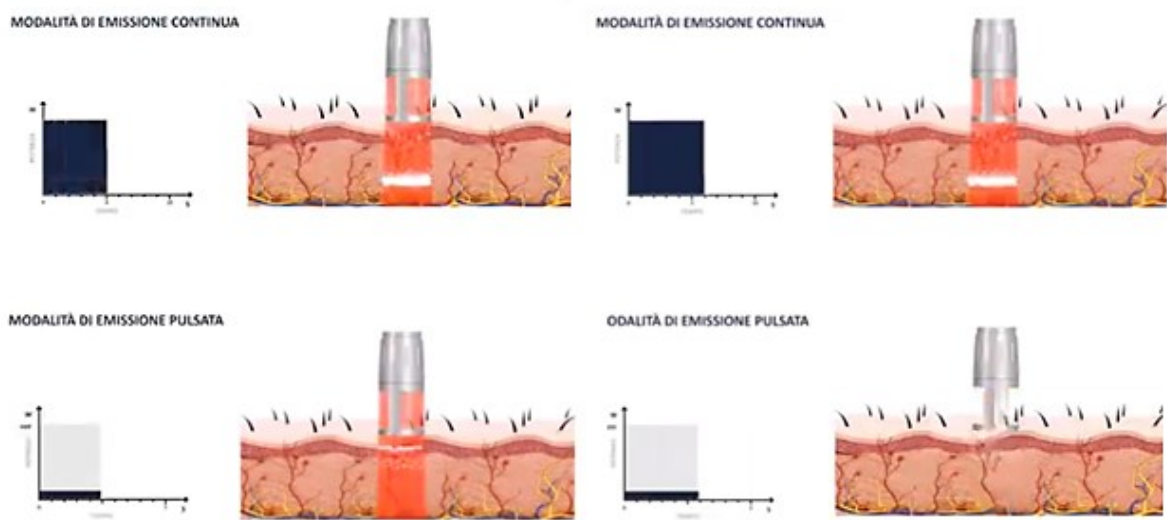


Figura 3.2.1: Modalità di emissione continua (in alto) e pulsata (in basso).

La luce a bassa potenza non riscalda i tessuti e non provoca danni termici, perciò, ad oggi, risulta una tecnica diffusa su ampia scala e ben affermata per l'alleviamento del dolore, stimolazione della guarigione di ferite, sollievo dall'infiammazione, cura di edemi e in dermatologia per la stimolazione di crescita dei capelli.

La LLLT che usa luce proveniente dall'infrarosso vicino può penetrare più a fondo nei tessuti permettendo così un trattamento mirato per condizioni croniche, guarigione del tessuto connettivo denso (muscolo-scheletrico) e nel campo della riabilitazione.

Questa tecnologia continua ad essere oggetto di ricerca e sviluppo con studi ancora in atto per la compressione dei meccanismi d'azione sul corpo e per potenziali nuove applicazioni

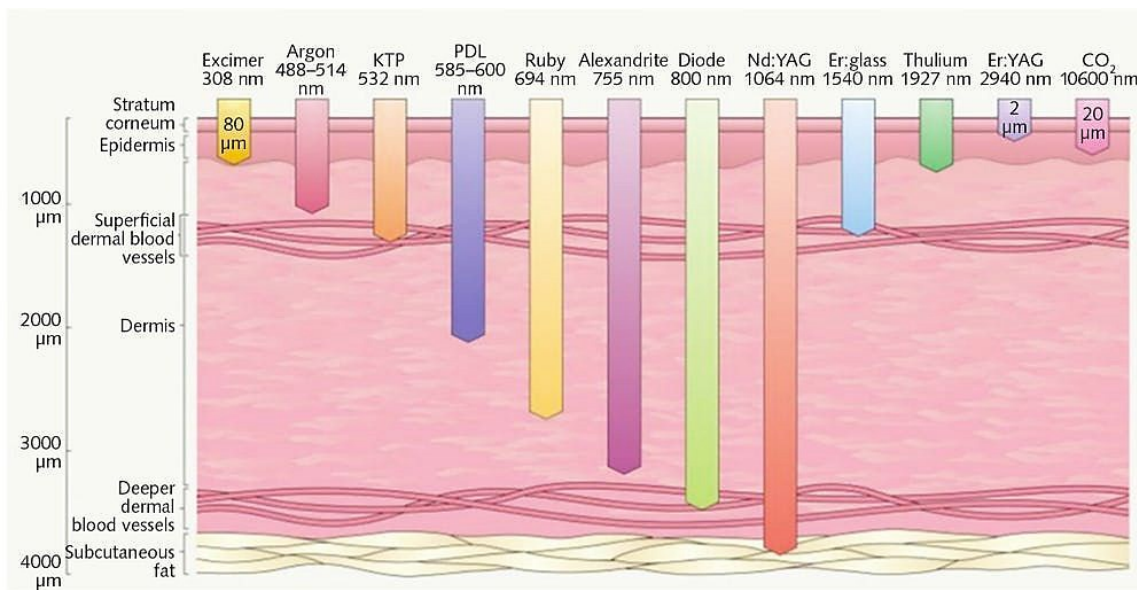


Figura 3.2.2: Profondità di penetrazione nei tessuti biologici dei differenti laser.

La terapia laser ad alta potenza (*High-Intensity Laser therapy HILT*) è un trattamento di nuova concezione basato su laser ad alta intensità, che sta trovando utilizzo negli ultimi anni soprattutto per il trattamento di disturbi muscoloscheletrici e in fisioterapia. I risultati per quanto riguarda la prevenzione ed eliminazione del dolore sono molto soddisfacenti e ciò è da stimolo per continuare con la ricerca scientifica.

I meccanismi su cui si basa la terapia HILT sono molto simili a quelli della LLLT, ma sfruttano una maggiore intensità di energia che va a trasferirsi sulla zona bersaglio.

La scelta della modalità di emissione della luce dipende dalla condizione specifica che si sta trattando e può essere continua, senza interruzioni, oppure in maniera pulsata ad intervalli precisi e costanti, ma risultando in entrambi i casi concentrata, intensa e indolore per il paziente. Le lunghezze d'onda utilizzate sono nel range del vicino infrarosso, permettendo una maggiore penetrazione nei tessuti biologici e una migliore capacità di influenzarli [fig. 3.2.3]. Nello specifico abbiamo una risposta antinfiammatoria dei tessuti connettivi (lunghezza d'onda di 650 nm), l'interazione con le fibre nervose (810 nm), un'azione decontratturante del tessuto muscolare (1064 nm), oltre al miglioramento della microcircolazione locale e stimolazione metabolica tramite l'effetto fotochimico e fotomeccanico che ne deriva.

Negli ultimi anni è stata anche introdotta la somministrazione di più lunghezze d'onda con modulazione differente in esecuzione simultanea permettendo di lavorare in contemporanea su differenti tessuti biologici ottimizzando l'efficacia dei risultati.

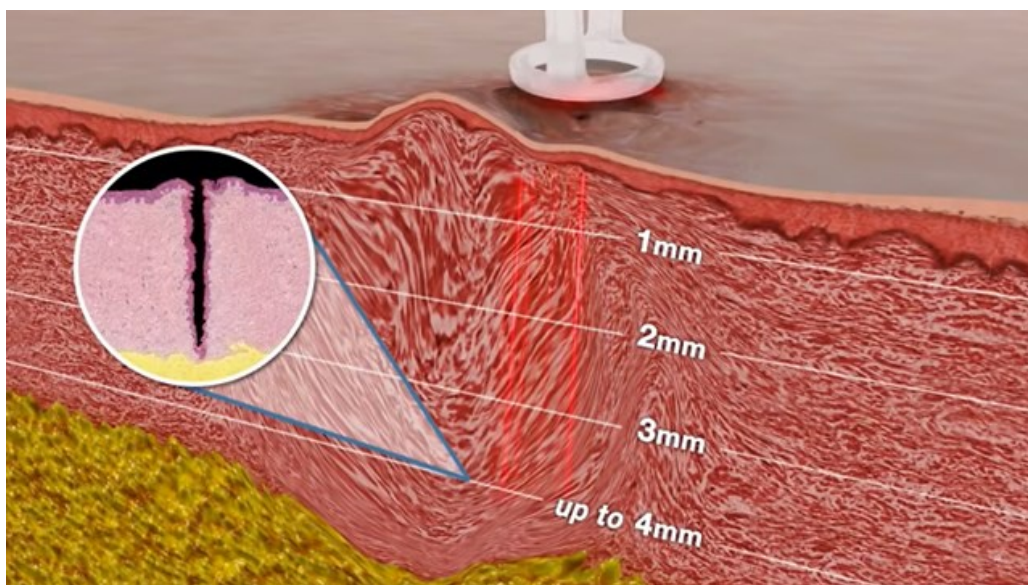


Figura 3.2.3: Microchirurgia laser CO₂ ad alta intensità (HILT) per *resurfacing* cutaneo più profondo: penetrazione del fascio luminoso a diverse profondità con effetto ablativo e coagulante.

3.3 Controindicazioni e soggetti a rischio

Sia la terapia laser a bassa potenza LLLT che quella ad alta intensità HILT sono considerate generalmente sicure ed efficaci se eseguite da personale specializzato e con le giuste precauzioni. Tuttavia, sono necessarie accortezze e controindicazioni da rispettare per garantire lo svolgimento della procedura in più totale sicurezza:

- Non esporre alla terapia laser le aree con lesioni cutanee aperte, per evitare l'eventuale danno ai tessuti circostanti e il peggioramento della ferita.
- A meno che non si tratti di un'applicazione mirata, il laser non deve avere interazione con gli occhi in quanto può causare danni alla retina. È necessario utilizzare occhialini adeguati durante il trattamento.
- La fotosensibilità della pelle può comportare precauzioni aggiuntive.
- Il trattamento laser è controindicato a donne in gravidanza o durante l'allattamento, così come per soggetti portatori di pacemaker, con problemi di epilessia o in presenza di neoplasie (verificate o sospette).
- È necessaria una valutazione attenta da parte di un medico specialista nel caso di tumori cutanei o altre forme tumorali.
- Possono esserci rischi aggiuntivi per pazienti che assumono farmaci anticoagulanti o che presentano disturbi della coagulazione.

Gli ultimi due punti sono problematiche da tenere in considerazione in particolar modo per quanto riguarda la terapia ad alta intensità HILT.

In generale la laserterapia non presenta rilevanti effetti collaterali, ma sporadicamente si può verificare qualche effetto indesiderato di natura lieve come arrossamento, prurito o edema.

Capitolo 4. Conclusioni

In questa tesi si è dimostrato il funzionamento dei differenti tipi di laser, la loro interazione con il tessuto biologico e le applicazioni nei diversi settori della medicina. La comprensione di tali processi alla base della laserterapia è essenziale per la progettazione e l'esecuzione di un trattamento efficace, insieme a un'accurata valutazione del tessuto in esame e delle sue proprietà ottiche.

La ricerca e lo sviluppo nel campo delle tecnologie biomediche dei laser stanno progredendo esponenzialmente e il loro utilizzo è sempre più ricorrente in molte nuove applicazioni. La possibilità di lavorare su un ampio spettro e su una vasta gamma di condizioni mediche è un punto cruciale a vantaggio di questa tecnologia, oltre al fatto di poter agire sui tessuti in modo poco invasivo o addirittura, in alcuni casi, totalmente non invasivo.

La laserterapia è sicuramente una tecnologia volta a trovare sempre più impiego nel settore medico e riabilitativo, in particolar modo volta a terapie personalizzate e precise. La ricerca mira a sviluppare modalità sempre più su misura per ogni singolo individuo, questo anche in prospettiva di garantire una maggior sicurezza esaminando ogni caso clinico con le proprie caratteristiche.

L'integrazione dei laser nella medicina rigenerativa sta portando nuove possibilità di diagnosi e di gestione di patologie, in particolar modo in situazioni di rischio e che in alternativa necessiterebbero di azioni più invasive.

L'innovazione nella tecnologia laser potrebbe contribuire inoltre a sviluppare sistemi di imaging sempre più sofisticati e precisi, dando la possibilità di avere un'immagine più dettagliata dell'area in esame.

In aggiunta, offre anche un'alternativa alle terapie farmacologiche per l'alleviamento del dolore su base nervosa e per la stimolazione cellulare volta alla rigenerazione e il recupero.

Con lo sguardo volto verso il futuro, il laser vede un'evoluzione nel campo delle malattie neurologiche con l'attuale ricerca per sviluppare tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva. Gli studi attualmente in atto stanno dando buoni frutti con speranza per la gestione dei sintomi di pazienti affetti da Sclerosi Multipla (effetto potenziale del laser per ridurre l'infiammazione e promuovere la rigenerazione delle mieline danneggiate), Parkinson (per migliorare i sintomi motori), Alzheimer e Demenza senile (strategia di supporto per le già presenti cure), Emicrania e Cefalea a grappolo (riduzione della frequenza e l'intensità degli episodi), Neuropatia Diabetica (miglioramento della circolazione e gestione dei sintomi) e lesioni del midollo spinale (rigenerazione dei tessuti danneggiati).

In conclusione, l'accuratezza, la versatilità d'impiego e la capacità di controllo delle caratteristiche del raggio laser in base all'esigenza specifica del caso clinico, rendono la laserterapia un ottimo alleato per la cura di molte patologie. In costante evoluzione e dal vasto potenziale per numerose applicazioni, oltre ad essere un'alternativa preziosa per forme più lievi di trattamento, è anche indispensabile per situazioni in cui è possibile operare solo grazie alla sua tecnologia all'avanguardia. La ricerca e l'innovazione sono il motore trainante di questo progresso, volto a ottenere risultati sempre più sicuri ed efficaci e a garantire il benessere di ogni singolo paziente.

Bibliografia

- Abramoff, M. M. F., Lopes, N. N. F., Lopes, L. A., Dib, L. L., Guilherme, A., Caran, E. M., ... & Petrilli, A. S. (2008). Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. *Photomedicine and laser surgery*, 26(4), 393-400.
- Abreu, M. E. R., Viegas, V. N., Pagnoncelli, R. M., Martinelli, E., de Lima, S., Farret, A. M., ... & Farret, M. M. (2010). Infrared laser therapy after surgically assisted rapid palatal expansion to diminish pain and accelerate bone healing. *World Journal of Orthodontics*, 11(3).
- Amaral, A. C., Parizotto, N. A., & Salvini, T. F. (2001). Dose-dependency of low-energy HeNe laser effect in regeneration of skeletal muscle in mice. *Lasers in medical science*, 16, 44-51.
- Anders, J. J., Borke, R. C., Woolery, S. K., & Van De Merwe, W. P. (1993). Low power laser irradiation alters the rate of regeneration of the rat facial nerve. *Lasers in surgery and medicine*, 13(1), 72-82.
- Anders, J. J., Ketz, A. K., & Wu, X. (2017). Basic principles of photobiomodulation and its effects at the cellular, tissue, and system levels. *Laser therapy in veterinary medicine: photobiomodulation*, 36-51.
- Baratto, L., Calzà, L., Capra, R., Gallamini, M., Giardino, L., Giuliani, A., ... & Traverso, S. (2011). Ultra-low-level laser therapy. *Lasers in Medical Science*, 26(1), 103-112.
- Berlien, H. P. (2003). *Applied laser medicine*. Springer Science & Business Media.
- Biasotto, M., Vescovi, P., Lo Muzio, L., Gaeta, G. M., & Salina, S. (2016). Il laser nella chirurgia dei tessuti molli orali. *DENTAL CADMOS*, 84(10), 664-667.
- Boulnois, J. L. (1991). Biophysical Bases of Laser-Tissue Interactions. In *Optronics Techniques in Diagnostic and Therapeutic Medicine* (pp. 29-44). Boston, MA: Springer US.
- Boyle, W. J., Simonet, W. S., & Lacey, D. L. (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 423(6937), 337-342.
- Brancato, R., & Coronese, F. (1999). Il Laser nella Correzione dei Difetti Visivi. *Le Scienze Quaderni*, (110).
- Cammarata, F., & Wautelet, M. (1999). Medical lasers and laser-tissue interactions. *Physics education*, 34(3), 156.
- Cheong, W. F., Prael, S. A., & Welch, A. J. (1990). A review of the optical properties of biological tissues. *IEEE journal of quantum electronics*, 26(12), 2166-2185.

- Dainty, C. (2008). *Adaptive Optics for Industry and Medicine: Proceedings of the Sixth International Workshop, National University of Ireland, Ireland, 12-15 June 2007*. Imperial College Press.
- Ezzati, K., Laakso, E. L., Salari, A., Hasannejad, A., Fekrazad, R., & Aris, A. (2020). The beneficial effects of high-intensity laser therapy and co-interventions on musculoskeletal pain management: A systematic review. *Journal of lasers in medical sciences*, 11(1), 81.
- Farivar, S., Malekshahabi, T., & Shiari, R. (2014). Biological effects of low level laser therapy. *Journal of lasers in medical sciences*, 5(2), 58.
- Ferreira, D. M., Zângaro, R. A., Villaverde, A. B., Cury, Y., Frigo, L., Picolo, G., ... & Barbosa, D. G. (2005). Analgesic effect of He-Ne (632.8 nm) low-level laser therapy on acute inflammatory pain. *Photomedicine and laser surgery*, 23(2), 177-181.
- Fornaini, C., Sozzi, M., Merigo, E., Pasotti, P., Selleri, S., & Cucinotta, A. (2017). Supercontinuum source in the investigation of laser-tissue interactions: "ex vivo" study. *Journal of Biomedicine*, 2, 12-19.
- Frank, F., Keiditsch, E., Hofstetter, A., Pensel, J., & Rothenberger, K. (1982). Various effects of the CO₂-, the neodymium-yag-, and the argon-laser irradiation on bladder tissue. *Lasers in surgery and medicine*, 2(1), 89-96.
- Guasti, A., Romano, G., & Fusi, F. (2007). Sicurezza laser nelle applicazioni in ambito medico. *ENERGY FOR HEALTH*, 1, 1-11.
- Gupta, A., Keshri, G. K., Yadav, A., Gola, S., Chauhan, S., Salhan, A. K., & Bala Singh, S. (2015). Superpulsed (Ga-As, 904 nm) low-level laser therapy (LLLT) attenuates inflammatory response and enhances healing of burn wounds. *Journal of biophotonics*, 8(6), 489-501.
- Jacques, S. L. (1996). Modelling light propagation in tissues. *NATO ASI Series E Applied Sciences-Advanced Study Institute*, 325, 21-32.
- Knappe, V., Frank, F., & Rohde, E. (2004). Principles of lasers and biophotonic effects. *Photomedicine and laser surgery*, 22(5), 411-417.
- Kujawa, J., Zavodnik, L., Zavodnik, I., Buko, V., Lapshyna, A., & Bryszewska, M. (2004). Effect of low-intensity (3.75-25 J/cm²) near-infrared (810 nm) laser radiation on red blood cell ATPase activities and membrane structure. *Journal of clinical laser medicine & surgery*, 22(2), 111-117
- Lee, J., & Gianduzzo, T. R. (2009). Advances in laser technology in urology. *Urologic Clinics*, 36(2), 189-198.
- Merigo, E., Oppici, A., Fornaini, C., & Kornblit, R. (2016). La fisica e l'interazione dei laser con i tessuti biologici. *Speciale Laser, DENTAL CADMOS*, 84(10), 657-680.

- Mirsky, N., Krispel, Y., Shoshany, Y., Maltz, L., & Oron, U. (2002). Promotion of angiogenesis by low energy laser irradiation. *Antioxidants and Redox Signaling*, 4(5), 785-790.
- Mochizuki-Oda, N., Kataoka, Y., Cui, Y., Yamada, H., Heya, M., & Awazu, K. (2002). Effects of near-infra-red laser irradiation on adenosine triphosphate and adenosine diphosphate contents of rat brain tissue. *Neuroscience letters*, 323(3), 207-210.
- Monici, M., & Cialdai, F. (2012). The role of physical factors in cell differentiation, tissue repair and regeneration. *From basic biology to clinical application. Rijeka: IntechOpen*, 13-34.
- Moskvin, S. V., & Kochetkov, A. V. (2017). Effective techniques of low level laser therapy.
- Musstaf, R. A., Jenkins, D. F., & Jha, A. N. (2019). Assessing the impact of low level laser therapy (LLLT) on biological systems: a review. *International journal of radiation biology*, 95(2), 120-143.
- Natto, Z. S., Aladmawy, M., Levi Jr, P. A., & Wang, H. L. (2015). Comparison of the efficacy of different types of lasers for the treatment of peri-implantitis: a systematic review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 30(2).
- Niemz, M. H., & Niemz, M. H. (2002). Interaction mechanisms. *Laser-Tissue Interactions: Fundamentals and Applications*, 45-149.
- Oron, U., Ilic, S., De Taboada, L., & Streeter, J. (2007). Ga-As (808 nm) laser irradiation enhances ATP production in human neuronal cells in culture. *Photomedicine and laser surgery*, 25(3), 180-182.
- Perrone, A., Caricato, A. P., Luches, A., Dinescu, M., Ghica, C., Sandu, V., & Andrei, A. (1998). Boron carbonitride films deposited by pulsed laser ablation. *Applied surface science*, 133(4), 239-242.
- Pirastu, A. (2001). Laser in Medicina. *Seminario del Corso di Ottica Quantistica, Università di Pisa*.
- R. Pratesi: I laser a diodo semiconduttore per appl. biomedicali. Parte 2. Optolaser 31-34.
- Respizzi, S. (2023). *GIORNALE ITALIANO DI MEDICINA RIABILITATIVA*.
- Rossi, F., Pini, R., & Monici, M. (2010). Direct and indirect photomechanical effects in cells and tissues. Perspectives of application in biotechnology and medicine. *Cell Mechanochemistry. Biological systems and factors inducing mechanical stress, such as light, pressure and gravity*, 285-301.
- Song, H. J., Seo, H. J., Lee, Y., & Kim, S. K. (2018). Effectiveness of high-intensity laser therapy in the treatment of musculoskeletal disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 97(51).

- Tache-Codreanu, D. L., Murgu, A. I., & Marinescu, L. D. (2015). The possible side effects of High Intensity Laser. *Palestrica of the Third Millennium Civilization & Sport*, 16(3).
- Tata, D. B., & Waynant, R. W. (2011). Laser therapy: a review of its mechanism of action and potential medical applications. *Laser & Photonics Reviews*, 5(1), 1-12.
- Unsöld, E. (1991). Fluorescence techniques in diagnostic medicine with special consideration of optoelectronic methods. *Optronic Techniques in Diagnostic and Therapeutic Medicine*, 117-128.
- Waynant, R. W. (Ed.). (2011). *Lasers in medicine*. CRC press.
- Waynant, R. W., Ilev, I. K., & Gannot, I. (2001). Mid-infrared laser applications in medicine and biology. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 359(1780), 635-644.
- Yilmaz, M., Eroglu, S., Dundar, U., & Toktas, H. (2022). The effectiveness of high-intensity laser therapy on pain, range of motion, functional capacity, quality of life, and muscle strength in subacromial impingement syndrome: a 3-month follow-up, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Lasers in Medical Science*, 37(1), 241-250.
- Zarrabi, A., & Gross, A. J. (2011). The evolution of lasers in urology. *Therapeutic advances in urology*, 3(2), 81-89.
- Zhang, F., Chen, B., Zhao, S., Yang, S., Chen, R., & Song, D. (2004). Noninvasive determination of tissue optical properties based on radiative transfer theory. *Optics & Laser Technology*, 36(5), 353-359.