

Aggiornamento sui progressi della tecnologia medica LASER

Il Prof. Leonardo Longo, Direttore dell'Istituto di Medicina LASER di Firenze, illustra le applicazioni in campo medico della tecnologia LASER alla luce delle ricerche e delle scoperte degli ultimi anni.

Questo articolo è un aggiornamento di "Progressi della tecnologia medica LASER" apparso su Leadership Medica n. 7 del 2004

La storia del LASER

Laser è l'acronimo dell'espressione inglese **Ligh Amplification by Stimulated Emission of Radiation**. Da sempre questo vocabolo ha eccitato la fantasia popolare, tanto che esiste oggi un farmaco antinfiammatorio che porta il suo nome ed innumerevoli oggetti e metodiche così denominate, da laser-line, alla vela laser e così via.

Inventato dall'umile fisico trentaduenne **Theodore Harold Maiman (Los Angeles, 1927 – Vancouver, 2007)** il 16 maggio 1960, il laser non è stato accettato immediatamente dal mondo accademico-scientifico "ufficiale", che dalle teorizzazioni dei suoi principi, dovuta ad A. Einstein e risalente al 1917, aveva speso ingenti risorse economiche e intellettive inutilmente [1].

Maiman, così, non ebbe mai il Nobel, assegnato invece ad altri 16 scienziati che del laser avevano studiato solo alcune applicazioni.

In medicina, i laser hanno seguito la stessa strada di tutte le nuove scoperte tecnologiche, quali ad esempio i raggi X: dapprima rifiutati perché inutili, poi benedetti come panacea, quindi messi al bando perché dannosi ed infine accettati pian piano, dopo adeguata sperimentazione clinica. Gli Rx hanno poi avuto enorme sviluppo da quando è stata istituita una specializzazione medica apposita, e per i laser accadrà verosimilmente la

stessa cosa, in un futuro ormai prossimo. Ad oggi, ancora ciascuna specializzazione considera i laser soltanto strumenti tecnici da impiegare come tanti altri, per cui il progresso della tecnologia medica laser sta evolvendo in modo rapido ma disordinato, con spreco enorme di risorse intellettuali ed economiche.



I.A.L.M.S

**International Academy for
Laser Medicine and Surgery**

Per questo motivo, 51 pionieri nell'impiego dei laser nelle varie discipline, incluso Maiman, hanno fondato a Firenze nel 2000, la IALMS - *International Academy for Laser in Medicine and Surgery*, che tenta di evitare la frammentazione delle conoscenze, in linea con quanto si propongono i progetti di ricerca della Comunità Europea e quelli di altre Istituzioni Internazionali. L'Accademia Internazionale, infatti, mette a confronto ogni anno realtà scientifiche e culturali totalmente differenti, in un Congresso mondiale denominato *Laser Florence – A Window on the Laser Medicine World* [2,3,4,5]. Giunto alla ventinovesima edizione, questo appuntamento ha sempre portato nuovi dati per la comunità scientifica internazionale, e, per comodità, si cercherà di enunciarli sinteticamente, suddividendoli per gruppi di specialità.

I LASER in medicina

A seconda delle applicazioni, i laser possono essere distinti in **laser diagnostici, terapeutici e chirurgici [6,7,8]**. Ad essi vanno aggiunti i **fasci di luce pulsata intensa ed i LED (Light Emitted Diodes)**, impiegati da qualche anno per scopi terapeutici. Come si sa, i laser sono emissioni di radiazioni elettromagnetiche non corpuscolate, con la peculiarità di essere contemporaneamente monocromatiche, coerenti, brillanti e direzionali. Nessuna altra sorgente di radiazioni possiede in fisica le quattro caratteristiche suddette contemporaneamente.

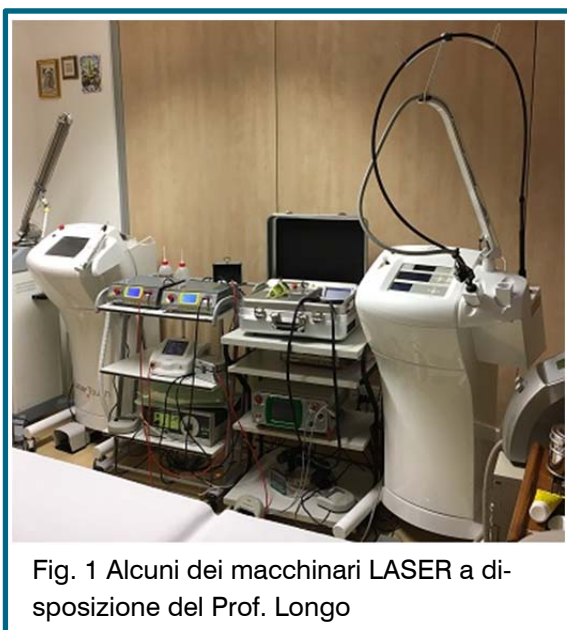


Fig. 1 Alcuni dei macchinari LASER a disposizione del Prof. Longo

Le radiazioni a base di luce pulsata intensa ed i LED possiedono la brillantezza ed una certa direzionalità, ma non sono né coerenti, né perfettamente monocromatiche. Questo fa sì che, mentre il raggio laser si può preventivamente dosare a livello dei tessuti e se ne può prevedere la quantità di assorbimento da parte di essi, lo stesso non può essere fatto con le lampade a luce intensa, né con i LED, poiché la radiazione non è perfettamente monocromatica, non è coerente e non perfettamente direzionale. Perciò, la quantità di radiazione realmente irradiante il tessuto ed

assorbita da esso sarà sempre diversa, in ogni momento, a parità di tessuto.

La radiazione laser, così come la radiazione luminosa pulsata intensa e quella dei LED, è composta da fotoni e non da corpuscoli solidi, a differenza dei raggi X, ad esempio, *per cui non è cancerogena né mutagena*. Lo può diventare solo se è emessa nella banda ultravioletta di tipo A, in quanto, da studi di fotobiologia che risalgono agli anni 50, quella lunghezza d'onda può dare delle mutazioni geniche anche in senso oncogeno [9].

I LASER nella Diagnostica

Tipi di laser adoperati: Eccimeri - Diodi - Elio/Neon (da 280 a 1500 nm)

Si possono distinguere impieghi ormai codificati, da quelli sperimentali.

In seguito, viene presentato un elenco sintetico delle maggiori applicazioni delle tecnologie LASER, sia di comprovata efficacia che in fase sperimentale.

LASER DOPPLER: *studia lo stato della microcircolazione capillare in vivo*. È codificato ed al giorno d'oggi l'uso è accettato da tutta la comunità scientifica [2,3,8]. Una delle applicazioni è stata studiata e riportata già dal 1997 dal Prof. E. Tomasini dell'Università di Ancona, che ha mostrato le misurazioni della **vibrometria** delle strutture del cavo orale, ottenute con i laser, ed utili per lo studio dello stato della dentizione.

LASER SCAN MICROSCOPY: *permette lo studio microscopico tridimensionale dei tessuti, è sempre più utilizzata [2]*

DIAGNOSI FOTODINAMICA: PDD, *permette l'individuazione selettiva di cellule neoplastiche tramite una sostanza che si lega ad esse e poi viene attivata dal laser.*

Si può accoppiare alla **terapia fotodinamica (PDT)**, quando la sostanza attivata dal laser

elimina selettivamente la cellula neoplastica, oltre ad identificarla [2,3,4,5,6,8].

Solo alcuni centri al mondo utilizzano realmente questa metodica, soprattutto Inghilterra, Germania, USA, Francia, Giappone, Israele, Lituania. È stata proposta per la prima volta al mondo da Tom Dogherty [10] alla fine degli anni '60. Non si è ancora diffusa nella routine, per una serie di inconvenienti e limitazioni:

- tempo di decadimento della fluorescenza delle sostanze piuttosto basso e quantità di fluorescenza primaria e secondaria variabili per la stessa sostanza, a seconda del momento di impiego (scarsa stabilità);
- costi alti e difficile reperibilità in molti Paesi, dove tali terapie non sono permesse, se non a livello sperimentale;
- impossibilità di irradiare molti tessuti profondi con il laser, ed "effetto scudo" dei primi strati più superficiali del complesso sostanza-tessuto che, necrotizzandosi durante l'irradiazione, impediscono la penetrazione dei raggi a livelli più profondi;
- selettività sostanza-tessuto solo relativa, con possibilità della sostanza fotodinamica di legarsi ad altre cellule ad alto indice mitotico, come quelle epatiche e cutanee, oltre a quelle neoplastiche, e/o di non legarsi a cellule neoplastiche poco o mal vascolarizzate.

PDD e PDT sono comunque impiegate soprattutto per la diagnosi e terapia dei tumori cutanei e degli organi cavi. Oggi si sta tentando di impiegare queste metodiche anche nella cura di dermatopatie quali acne, cheratosi pigmentate, vitiligo, psoriasi ed eczemi [11], e nelle osteomieliti croniche [3].

TOMOGRAFIA OTTICA: è una specie di TAC, dove i raggi X sono sostituiti da raggi laser, che possono dare una visione tridimensionale dell'area irradiata. Solo pochi centri al mondo ne sono provvisti, ma è il futuro prossimo. USA, Germania, Francia, Svezia, Israele, Giappone. L'immagine tridimensionale permette un accurato studio delle ossa e degli apparati muscolari, non ancora delle strutture fini [2]. Durante *Laser Florence 2000*, il Prof A. Hielscher della Columbia University di New York ha fatto vedere le immagini tridimensionali del corpo umano ottenute con questa tecnologia.

BIOPSIA OTTICA: permette di individuare le cellule in trasformazione maligna con una semplice scansione luminosa, senza alcun taglio. Utile ad es. per il cancro della mammella, ma ancora non impiegata nella routine. Viene utilizzata soprattutto come guida della biopsia tradizionale. [2,3,4] (Harvard, Boston e molti altri).

SPETTROMETRIA RAMAN: ogni tessuto ha una sua propria mappa di assorbimento dei vari colori. I laser permettono di tracciare queste mappe, che cambiano per ogni tessuto poco prima che questo si ammali. Ormai di routine in Germania, USA, Francia, Regno Unito, Svezia, Giappone, Australia, sperimentale da noi ed in altri Paesi [2,3,4,8]. Trova applicazioni non solo nella medicina, ma anche nella Criminologia, dove viene usata al posto dei normali detector, e nella diagnostica per i Beni Culturali

SPETTROMETRIA KIRLIAN: ogni essere vivente emette radiazioni luminose, che possono essere misurate ed influenzate dai raggi laser, e possono continuare ad essere emesse per un periodo più o meno lungo anche dopo la morte. È ancora ad uno stadio sperimentale e viene applicata in USA, Germania, Regno Unito, Francia, Russia, Cina, India, Arabia Saudita e Giappone [8].

I LASER nella Terapia

Tipi di laser impiegati: CO₂ - Neodimio-YAG - Elio/Neon – Diodi - Eccimeri (10600 nm, 1064, 632 nm , 532-1500 nm, 230-400 nm) - Luce pulsata (280-1200 nm) - Light Emitting Diodes (LED)

Le applicazioni non chirurgiche dei laser sono state in passato le più discusse, per una serie di motivi: l'effetto era meno immediato e dimostrabile che nel caso della chirurgia, e poi venivano proposte inizialmente solo dai paesi dell'Est europeo [8, 12], dove i laser costavano meno delle terapie farmacologiche e quindi si tentava di usarli il più possibile. Negli Stati Uniti, la sperimentazione delle terapie fisiche non chirurgiche è iniziata solo dopo l'avvento della presidenza Clinton (1992), perché prima non era consentita dall'industria farmaceutica; i primi laser terapeutici erano poco costosi e commercializzati in Europa in modo selvaggio, comprese le televendite, per cui spesso finivano nelle mani sbagliate. Da alcuni anni, però, è iniziata una ricerca scrupolosa e condotta secondo le regole scientifiche internazionali [7, 8, 13], e questo, insieme alla revisione delle innumerevoli casistiche cliniche presenti in letteratura [6, 8, 14, 15] ha portato a delle conclusioni piuttosto sorprendenti.

Per esempio, durante *Laser Florence 2001* [2] è stato impiegato con successo il laser a diodo per **ridurre la glicemia nei diabetici insulino-dipendenti**. È un caso di medicina basata sulle evidenze cliniche, in quanto l'Autore, il Prof Pretidev Ramdawon, residente alle Isole Mauritius, non ha supportato tale evidenza clinica con l'adeguata dimostrazione scientifica, condotta secondo i dettami della dichiarazione di Helsinki. Peraltro la stessa metodica è impiegata da circa trenta anni in molti Paesi dell'Est Europa, in Cina, India ed in Finlandia [15]. Durante *Laser Florence 2002* e *2003* altri gruppi hanno discus-

so su quest'argomento, anche se ancora manca una sperimentazione completa che permetta di ottenere dei dati inconfutabili. Noi abbiamo iniziato la raccolta di casistica clinica nel 2003, arrivando a completare la fase 2 di sperimentazione, con ottimi risultati, sia sul diabete tipo 1 che tipo 2, cambiando ovviamente la metodica di irradiazione. Con dei fotodiodi da impiegare poi durante la fase di digestione si è cercato di evitare le iperglicemie secondarie, per mantenere il più a lungo possibile i risultati ottenuti. Infatti il *follow-up* è positivo, purché i pazienti si atten- gano alle regole elementari di igiene di vita, per quanto riguarda alimentazione ed attività fisica [8,15]. Durante *Laser Florence 2002* è stato dimostrato l'effetto dei laser sulla cicatrizzazione di un modello di ulcera sperimentale, dove i fattori di crescita dei fibroblasti sono aumentati del 98%. Ciò è una concausa che spiega l'effetto clinico estremamente positivo dei laser non chirurgici sulla cicatrizzazione delle ulcere e delle ferite sperimentali [6, 7, 8,12, 15, 16, 17, 18, 19, 20].

Importantissimo il fatto che ciascun effetto dei laser non chirurgici è strettamente dose-dipendente [7, 8, 14, 15], tanto che uno stesso tipo di laser sullo stesso tessuto può indurre effetti opposti. Ed infatti i laser impiegati per stimolare la cicatrizzazione possono anche inibirla, e ciò è utile nel caso di cicatrizzazione patologica, come per le cicatrici ipertrofiche ed i cheloidi, o per le collagenopatie, come l'induratio penis plastica, detta anche Sindrome di La Peyronie [7, 19, 20, 21]. In questi casi, è stato visto che la protei- nasi metallo-sensibile del collagene aumenta fino all'80% dopo ogni irradiazione laser, raggiungendo il suo massimo dopo circa tre settimane di irradiazione, mentre il Fattore di trasformazione fibroblastica (TGF) rimane in- variato fino alla terza o quarta applicazione, condotta con dosaggi almeno doppi rispetto a quelli impiegati per stimolare la cicatrizza- zione [6, 8, 22,23].

Laser e luce pulsata vengono impiegati poi in medicina estetica, secondo la metodica del ringiovanimento cutaneo: in questi casi un'applicazione di queste radiazioni ogni 3-4 settimane, per una media che va da quattro ad otto applicazioni, riesce a eutrofizzare zone di cute distrofica, riassorbendo discromie e piccole rugosità, e conferendo al tessuto un aspetto più tonico e più resistente agli insulti esterni. Gli Autori anglosassoni hanno effettuato diversi rilievi istologici con la tecnica del *punch* (che prevede l'uso di un bisturi dal tagliente circolare chiamato, appunto, "punch", che preleva porzioni cilindriche di tessuto), evidenziando il riassorbimento del collagene danneggiato e delle altre impurità cutanee e la sostituzione con collagene giovane e tessuto rivitalizzato [23,24,25]. Gli stessi Autori hanno ipotizzato un'inflammatione dermo-ipodermica lieve alla base di questi fenomeni, ma la stessa inflammatione provocata da pressioni violente, come degli schiaffi, non produce lo stesso effetto. Perciò abbiamo proposto un meccanismo totalmente differente [26]: in vitro è stato visto che la luce di lunghezza d'onda rossa viene assorbita dai mitocondri cellulari, quella infrarossa vicina dalle pareti cellulari, oltre che dai tessuti di lunghezza d'onda complementare. In condizioni normali, i mitocondri attivati hanno la peculiarità esclusiva di produrre H_2O , e questo fa scatenare il successivo processo di produzione di ATP da parte non solo degli stessi mitocondri, ma di tutti gli altri componenti cellulari. La grande quantità di energia che si forma fa sì che la cellula normale lavori, dunque, fino al massimo delle sue funzioni. Se, invece, la cellula è danneggiata, i mitocondri producono H_2O_2 , con conseguente aumento dei radicali ossigeno-attivati, detti **ROS** (*Reactive Oxygen Species*), per degradazione della stessa H_2O_2 , poco stabile. Le piccole quantità di ROS "puliscono" il citoplasma cellulare, mettendo la cellula nelle condizioni di riprendere le sue funzioni al meglio. Quantità maggiori di ROS creano nel

tessuto una inflammatione con relativa iperemia attiva, fino ad arrivare ad una dose tossica, che provoca l'accoppiamento di due ioni ossigeno nel mitocondrio, tanto da dare uno stato attivato detto "ossigeno di singoletto", che è citocida, poiché provoca la denaturazione dei citoplasmici e la morte cellulare. La coagulazione dei citoplasmici, d'altra parte, impedisce la degenerazione cellulare delle cellule gravemente danneggiate.

In sintesi, dunque, l'accelerazione del metabolismo tissutale, con conseguente accelerazione del ricambio e rigenerazione cellulare, sarebbe mediata dai ROS indotti dalla luce. Un meccanismo simile a livello mitocondriale è stato riproposto anche da altri Autori [2,3,4,5,8,15], per altri tipi di azione dei laser non chirurgici, per esempio sul riassorbimento dell'inflammatione dell'orecchio [4,5].

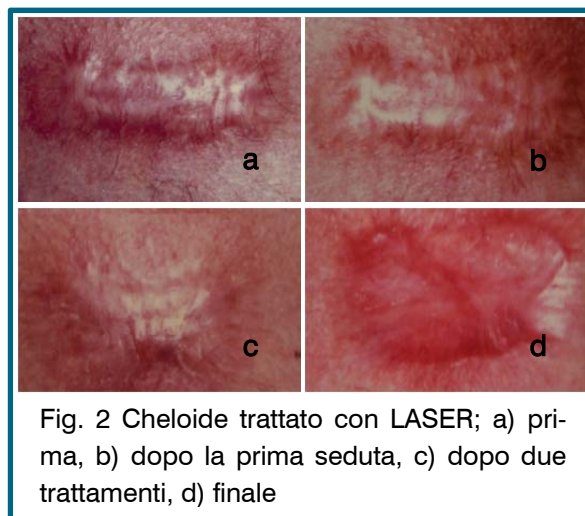


Fig. 2 Cheloide trattato con LASER; a) prima, b) dopo la prima seduta, c) dopo due trattamenti, d) finale

Diversi dati clinici emergono, poi, dalla sperimentazione in doppio cieco condotta da vari gruppi per molte patologie di interesse reumatologico e nella medicina dello sport. Ogni anno durante Laser Florence viene discusso lo stato dell'arte di questo tipo di applicazioni, alla presenza dei rappresentanti dell'OMS e della FDA, che illustrano le loro linee guida [2,3,4,5,6,7,8,15]. L'elenco completo delle applicazioni laser in reumatologia e medicina sportiva è riproposto nella **tabella 1**.

In sintesi, i laser sono degli ottimi antinfiammatori locali, utili dovunque esista un'infiammazione in grado di essere irradiata. Secondo diversi Autori, inizialmente Russi, i laser avrebbero anche effetto antibatterico, antivirale, antiparassitario, stimolando le difese immunitarie ed in particolare i linfociti [2, 3, 4, 5, 6, 8, 15]. Alcune di queste azioni sono state verificate, specie a livello del cavo orale [15, 27], altre hanno ancora bisogno di conferma con sperimentazioni adeguate.

Gli stessi Autori Russi propongono anche la terapia laser endovenosa, dove un laser in fibra ottica è inserito in una ago cannula venosa su una vena brachiale, con irradiazione di tutto il sangue intracorporeo. È stato visto che questa metodica aumenta il numero e l'attività dei linfociti e di tutte le componenti ematiche cellulari, aumenta la pressione di ossigeno nel sangue e ne influenza positivamente tutti i parametri emato-chimici, tanto da venire denominata fotodialisi.

Toshio Oshiro [2,3] impiega i laser a livello di punti riflessogeni che comandano tutta l'attività microvasomotoria dell'emisoma interessato. L'Autore controlla teletermograficamente la mappa del paziente prima dell'irradiazione, evidenziando ipoperfusioni delle aree lese, e dimostra come queste aree si normalizzino, dopo applicazione laser. A livello pratico clinico, questa terapia si applica a tutti i tipi di infiammazioni e di patologie ove esista una ipoperfusione locale.

Tale terapia accelera anche il drenaggio veno-linfatico dei tessuti, in zone particolarmente soggette alla stasi, come gli arti inferiori. E facilita la restitutio ad integrum di zone sottoposte a traumi acuti, come quelli sportivi.

N. Wise [5] utilizza i laser come anti-stress, su alcuni punti detti transcranici, ma che le antiche civiltà denominavano Chakra.

La laser terapia transcranica è stata proposta anche per il trattamento degli esiti di ictus ce-

rebrale, ed è in sperimentazione per quanto riguarda la malattia di Alzheimer [15].

J Anders et Al [2] hanno dimostrato la rigenerazione, l'incremento della crescita e la riproduzione delle fibre nervose in vitro, ricollegandosi alla scoperta della Levi-Montalcini. La scoperta della rigenerazione delle fibre nervose centrali e periferiche, confermata da S. Rockhind, Y. Asagai [30, 31, 32] e molti Altri Autori [2, 3, 4, 5, 6, 8, 15] e ripresentata più volte nelle diverse edizioni di *Laser Florence*, ha permesso di trattare efficacemente lesioni del sistema nervoso sia periferico, come le nevralgie del trigemino, le post-herpetiche, le nevralgie del facciale e le nevralgie post-avulsive, sia le lesioni traumatiche del sistema nervoso centrale [8, 15, 27, 28, 29, 30, 31, 32], come le tetraplegie e le paraplegie, sia spastiche che flaccide, comprese quelle da "lesione completa", come spesso viene definita la lesione mielica, con diagnosi esclusivamente presuntiva. Si è tentato di trattare anche le malattie degenerative del sistema nervoso centrale, come la sclerosi multipla ed alcune sue varianti (Sclerosi laterale amiotrofica, leucodistrofia demielinizante), con risultati positivi ma transitori, della durata di qualche mese [5, 6, 8, 15]. Y. Asagai tratta con successo le paralisi cerebrali neonatali, dovute agli esiti delle bombe atomiche della seconda guerra mondiale [5, 32]. Queste applicazioni dei laser sul sistema nervoso centrale e periferico sono in continua evoluzione positiva, e permettono di curare lesioni definite in precedenza incurabili [30]. Su *Lancet* è stata pubblicata una meta-analisi dei trattamenti laser delle cervicalgie, che ha evidenziato come il trattamento con diversi tipi di laser dovrebbe essere considerato terapia elettiva di questa sindrome, indipendentemente dalle cause [33].

Tab 1. LASER TERAPIA

Tipi di laser impiegati: CO₂ - Neodimio-YAG - Elio/Neon – Diodi - Eccimeri
 (10600 nm, 1064, 632 nm , 532-1500 nm, 230-400 nm) - Luce pulsata (280-1200 nm) - Light Emitting Diodes (LED)

Le terapie in rosso sono in fase sperimentale

REUMATOLOGIA	TRAUMATOLOGIA SPORTIVA
Pseudoartrosi, complicanze flogistiche dell'artrosi Induratio penis plastica e Morbo di Dupuytren Artrite reumatoide Applicazioni comuni: Infiammazioni acute dell'apparato locomotore, come borsiti, epicondiliti, periartriti, osteocondriti, fibrositi, etc., Nevralgie, Mialgie, Meniscopatie non chirurgiche, Tendinopatie, ligamentopatie, metaplasie calcifiche, Sindrome dell'articolazione temporo-mandibolare	Distorsioni, Sublussazioni Edemi, contusioni Algie post-operatorie Esiti di fratture Contratture e strappi mm. Pubalgie
ANGIOLOGIA E FLEBOLOGIA Edemi, Linfedemi Ematomi Tromboflebiti superficiali	GINECOLOGIA Nevralgie post-episiotomia Frigidità
ODONTOIATRIA Nevralgie ed alveoliti post-avulsive Nevralgia del trigemino Flogosi del periapice	DERMATOLOGIA Ulcere, decubiti Cicatrizzazione di ferite Sindrome acneica
ENDOCRINOLOGIA Diabete Sterilità Terapia laser endovenosa Dosaggi ormonali	NEUROLOGIA Lesioni post-traumatiche del Midollo spinale e del Cervello Lesioni degenerative del midollo spinale e del cervello

Terapia LASER delle cellule staminali

Dal 1999 al 2004, presso l'Università di Bethesda (USA), sono stati testati 18 diversi tipi di laser con diverse combinazioni di parametri di dosaggio, per ottenere cellule staminali da differenti tipi di tessuto, senza aggiungere fattori di crescita esogeni nelle colture cellulari irradiate [53]. Partendo dall'irradiazione di cellule derivate dal midollo spinale del pesce giallo, si è arrivati ad ottenere cellule staminali da qualsiasi tipo di tessuto umano, incluso il tessuto adiposo proveniente dalla

liposuzione. È stata stabilita una "finestra" di lunghezze d'onda ed un range di dosaggio che stimola la formazione, proliferazione, differenziazione e migrazione delle cellule staminali in vitro. Su questa scoperta c'è un brevetto su scala mondiale, e nel 2006 è stata pubblicata. Uri Oron ha dimostrato la totale ricostruzione del miocardio infartuato del coniglio [4], dopo trattamento con cellule staminali e laser. Shimon Rockhind ha ottenuto con lo stesso sistema la ricostruzione dei nervi periferici del ratto [5].

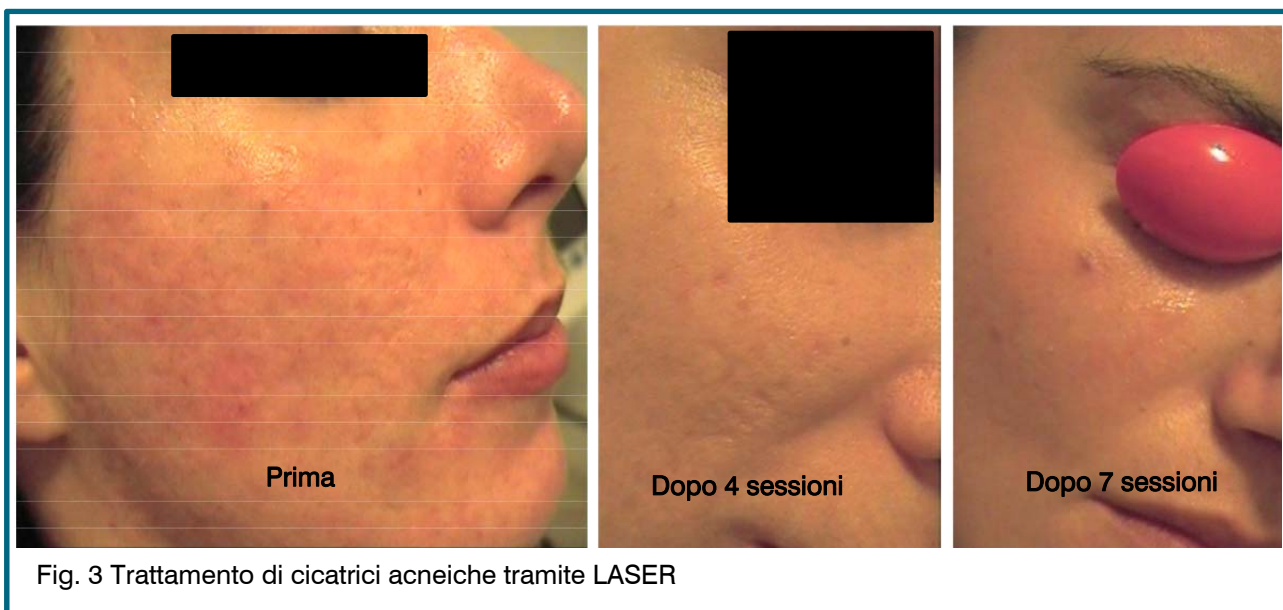


Fig. 3 Trattamento di cicatrici acneiche tramite LASER

I LASER nella Chirurgia

Tipi di laser adoperati: CO2 - Argon - Dye - Neodimio/YAG - Erbium/YAG - Olmio-YAG - Diodi - KTP - CuBr - Alexandrite - Eccimeri - Free Electron Laser - Diamante

Lunghezze d'onda da nm 10600 - 488/510 - 585-600 - 1064 - 2094 - 532/1500 - 511-578, 755, 320/1200
Picosecondi, Femtosecondi

Il primo impiego dei laser in medicina riguardava proprio la chirurgia oculare (*Clark*), nel 1962 [1].

Da allora molta strada è stata percorsa e moltissima è ancora da percorrere. Trattare tutti gli impieghi chirurgici dei laser sul corpo umano richiederebbe un trattato specifico. Qui ci limitiamo ad elencare le principali indicazioni di questi raggi per il trattamento chirurgico di patologie dove il loro impiego si è dimostrato realmente più efficace e meno invasivo (tabella 2), rispetto alle altre terapie chirurgiche tradizionali.

C'è da sottolineare soltanto una serie di concetti generali applicabili sempre, tutte le volte che si utilizza un laser in chirurgia.

Intanto i laser chirurgici possono tagliare e/o coagulare il tessuto bersaglio, con diversi meccanismi:

- *fototermico*, dove la luce viene tradotta in calore,
- *fotomeccanico isotermico*, dove c'è una trasduzione di fotoni da energia luminosa a energia meccanica,
- *fotoacustico*, con trasduzione dell'energia luminosa in energia acustica,
- *fotoablattivo*, dove l'energia luminosa isotermica fa cambiare di fase il tessuto, da solido a gassoso.

La microchirurgia ha i maggiori vantaggi dall'impiego di questi strumenti, tanto da permettere di semplificare molti interventi altrimenti complessi. Ad esempio l'ernia discale, trattata con decompressione percutanea tramite un ago da anestesia, infisso sotto controllo radiografico, in cui una fibra ottica trasporta un raggio laser diodico o Nd-YAG: l'irradiazione controllata innalza fino

all'evaporazione una piccolissima porzione di disco, che così evapora, riducendo la pressione acquosa intradiscale e, quindi, decomprimendo il tessuto erniato [2, 3, 4, 5, 34, 35].

Questa metodica, diffusa in tutto il mondo dal 1984, è stata applicata in Italia per la prima volta durante Laser Florence 2002 [2]. Sono state descritte recidive nel 3-5 % dei casi, tra l'altro ritrattabili anche con lo stesso metodo. Mininvasivo è anche l'intervento sull'Induratio Penis Plastica calcificata, dove, con lo stessa procedura impiegata per le ernie discali, un ago da siringa punge la placca calcifica sotto controllo radiografico od ecografico, ed un laser fotoacustico e/o isotermico disintegra immediatamente la placca medesima, senza recare danno al tessuto immediatamente circostante. Questo tipo di intervento è stato eseguito per la prima volta nel 1986 proprio da noi in Italia [36]. Molto in voga è oggi l'impiego dei laser per via endoscopica o comunque intravenosa, per la fotocoagulazione delle vene safene degli arti inferiori.

Questo tipo di intervento ha però una logica solo se si pone prima una accurata diagnosi e si tiene conto della fisiopatologia circolatoria degli arti inferiori. In caso contrario le recidive sono obbligatorie [37, 38, 39, 40]. La disostruzione laser degli organi cavi occlusi da processi vegetanti è accettata e codificata, così come l'eliminazione delle metastasi intraepatiche per via percutanea [2, 3, 4, 5, 40, 49]. Il trattamento laser degli angiomi cutanei è un altro punto fermo, resta da stabilire la procedura da seguire nei singoli casi [4, 5, 6, 20, 39, 40].



Fig. 4 Prima e dopo un intervento di telangiectasia

Le telangiectasie del viso sono un'altra indicazione specifica di alcuni tipi di laser (un esempio nella fig. 4), segnatamente quelli con lunghezza d'onda complementare con l'emoglobina tissutale. Rimangono invece pochi i tipi di telangiectasie degli arti inferiori trattabili con il laser, senza scleroterapia associata. Ciò perché questo tipo di telangiectasie riconosce una diversa genesi e diverse eziologie, oltre ad essere più difficilmente aggredibile, perché si tratta di vasi più profondi e di maggior calibro, rispetto a quelli del viso. Perciò si preferisce impiegare dei sistemi laser non specifici per l'emoglobina, ma che possano penetrare maggiormente, pur non riconoscendo i tessuti.

La differenza tra il trattamento con questi laser rispetto al trattamento con il bisturi elettrico sta nel fatto che il danno necrotico provocato da questi laser (diodo, neodimio-YAG) è immediatamente evidente e limitato ai tessuti pigmentati, mentre il bisturi elettrico dà la necrosi post-termica, che si presenta dopo circa 48 ore e può essere doppia o tripla rispetto alla lesione evidente immediatamente. La differenza tra marchio elettrico e marchio laser è stata dimostrata anche sul cadavere [41].

Tab. 2 - LASER CHIRURGIA
 Le terapie in rosso sono in fase sperimentale

<p>DERMATOLOGIA Nei Cheratosi pigmentate Tatuaggi (escissione) Verruche Papillomi Leucoplachia Xantomi, Xantelasmi Acne Cisti Malformazioni superficiali Rinofima Conditomi Unghia incarnita Fibromi Cheloidi, cicatrici Rughe Smagliature Ulcere cutanee Pigmentazioni cutanee Blefaroplastica Ipertricosi Irsutismo Vitiligo Psoriasi Eczemi</p>	<p>FLEBOLOGIA Angiomi "Couperose" Macchie vinose "Capillari" viso "Capillari gambe" Fotocoagulazione endovenosa delle varici</p>	<p>GINECOLOGIA Distrofia vulvare Condilomi Displasia cervicale Conizzazione Infertilità Frigidità Ringiovanimento genitale</p>
	<p>UROLOGIA Condilomi Papillomi Neoplasie Induratio Penis Plastica Patologia prostatica Calcolosi</p>	<p>OTORINO-LARINGOIATRIA Ipertrofia dei turbinati Polipi nasali Sinusiti croniche Patologia laringea Patologia delle corde vocali Vertigini, Acufeni Sindrome dell'ATM "Sonno rumoroso" Otologia Neoplasie del cavo orale</p>
	<p>ORTOPEDIA Ernie del disco Alluce valgo Artroscopia</p>	
	<p>APPARATO CARDIOVASCOLARE Disostruzione delle arteriopatie obliteranti Disostruzione coronarica</p>	<p>PROCTOLOGIA Emorroidi Ragadi Fistole Polipi Neoplasie</p>
	<p>APPARATO DIGERENTE Disostruzione dell'esofago e del retto Fotocoagulazione delle ulcere Asportazione di polipi Calcolosi biliare</p>	



Fig. 5 Prima, subito dopo e guarigione di un xantelasma trattato con LASER

Il LASER nella Dermatologia e Medicina Estetica

In dermatologia [42,43,44,45] ci sono due tipi di laser molto utili per le dermoabrasioni, in quanto vengono assorbiti dall'acqua tissutale, per cui l'evaporazione dei diversi strati epidermici non si accompagna obbligatoriamente a carbonizzazione e, oltre ad essere estremamente superficiale e preprogrammabile, permette anche di vedere i diversi strati epidermici già durante l'intervento, in campo praticamente esangue. Si tratta dei laser CO₂ computerizzato e del laser Erblio-YAG. L'Erblio è impiegato per le dermoabrasioni più superficiali, in quanto il suo picco di assorbimento nell'acqua è circa dieci volte maggiore del laser CO₂ e i piccoli vasi non vengono coagulati, mentre il laser CO₂ si utilizza maggiormente per le dermoabrasioni più profonde e dove è utile un effetto di micro-coagulazione vasale diretta e contrazione del collagene (effetto "shrinkage"). Ciò interessa la medicina estetica, con il cosiddetto *laser resurfacing* di rughe, ridule, cicatrici

post-acneiche profonde, rinofima, Xantomi, Xantelasma ed altre imperfezioni cutanee superficiali; ma la stessa metodica è applicata anche in altri settori, come per la detersione chirurgica delle ulcere cutanee e dei decubiti, che viene effettuata con anestesia topica e con enorme risparmio di tessuto sano e di sangue. Oggi si impiegano molto sia l'Erblio che il CO₂ che altre lunghezze d'onda con un dispositivo che distribuisce la radiazione in piccoli punti inframezzati da altri punti senza irradiazione, in modo da ottenere colonne e/o punti di tessuto abraso inframezzati da colonne e/o punti di tessuto sano. Un computer stabilisce tale distribuzione. Questo tipo di irradiazione viene detta "frazionata", riduce gli effetti collaterali da sovrirradiazione e permette di distruggere ancor meno tessuto rispetto a tutte le altre metodiche, per cui anche la restitutio ad integrum è più veloce. È preferibile per i neofiti, ma è pur sempre una metodica mini-invasiva. È come guidare un'auto con il cambio automatico anziché manuale: la marcia è più fluida, ma l'autista

deve comunque avere la patente! Le fotoescissioni dei nei sono giustificate solo se non accompagnate da sutura chirurgica, altrimenti la guarigione dopo taglio termico tramite laser è più lenta che dopo taglio meccanico con bisturi. È sempre possibile effettuare l'esame istologico del prelievo bioptico ed i margini del tessuto asportato sono sempre ben evidenti. Il vantaggio rispetto al bisturi normale sta nel risparmio di tessuto sano e nella minore evidenza della cicatrice post-chirurgica.

Il laser CO₂ è un ottimo fotoescissore, oltre che coagulatore selettivo, per cui è impiegato nell'eliminazione di verruche e conditomi e per il trattamento dell'unghia incarnita senza oniscectomia completa. Anche le micosi ungueali, specie quelle dell'alluce, vengono trattate con successo con laser Nd-YAG o con terapia fotodinamica a base di Rose Bengala e laser 532 nm [5]

Una serie di laser che emettono soprattutto nel visibile vengono assorbiti solo da tessuti, detti cromofori, di colore di lunghezza d'onda complementare ai diversi laser, ed agiscono selettivamente solo su questi cromofori, che sono quindi il loro bersaglio, secondo la teoria della fototermolisi selettiva. La relatività di questa teoria sta nel fatto che l'organismo umano è composto da tessuti di diverso colore, che si embricano tra di loro, per cui una selettività assoluta è rara, e d'altronde non basta che il raggio arrivi ad essere assorbito da un tessuto di colore complementare, ma bisogna anche che la dose di radiazione sia tale da avere su quel tessuto l'effetto desiderato, sia esso un effetto "chirurgico" o solo "terapeutico". Inoltre, non sempre il tessuto cromoforo coincide con il bersaglio: è il caso per esempio dei vasi degli arti inferiori, dove il cromoforo per i laser di lunghezze d'onda compresa tra 532 e 577 è l'emoglobina ma il bersaglio è la parete del vaso, per cui l'Hb permette solo la maggior concentrazione del

raggio nel lume vasale, innesca un processo di microtrombosi e, dunque, distrugge in via indiretta il bersaglio.

La *teoria della fotolisi selettiva* è validissima nel trattamento delle pigmentazioni cutanee e dei tatuaggi, dove si adoperano quasi sempre laser di lunghezza d'onda complementare al colore delle lesioni. Per concentrare ancora di più la radiazione sul bersaglio, si cerca di ridurre l'esposizione della radiazione al minimo indispensabile, in modo da rispettare il **tempo di rilassamento termico cutaneo**, definito come il tempo in cui un tessuto diffonde ai tessuti circostanti il 50% del calore che riceve per irradiazione. Tale tempo di rilassamento termico cutaneo cambia per ciascun tessuto ed è enormemente influenzato da una serie di fattori esogeni ed endogeni, incluso lo stato neuroendocrino del paziente. A livello epidermico, comunque, più si rispetta il tempo di rilassamento termico cutaneo, e più è rispettata anche la stessa epidermide. Trattando le lesioni cutanee con sostanze colorate, si può influenzare enormemente l'assorbimento e la concentrazione dei raggi laser che emettono nel rosso e nel vicino infrarosso, arrivando a circoscrivere la lesione in superficie e permettendo di abbassare le dosi di radiazione, e quindi i disagi per i pazienti, durante e dopo l'intervento, con riduzione del tempo di guarigione.

Questo concetto è applicato, per esempio, nella cura delle leucoplachie del cavo orale, dove la *soluzione Mashberg*, normalmente adoperata per la diagnosi, viene utilizzata anche come fotoassorbente, per cui basta una dose minima di laser di lunghezza d'onda complementare per distruggere selettivamente il tessuto leucoplacico, senza disagi per il paziente [46].

Nel trattamento delle lesioni pigmentate sono spesso utilizzati i laser Q-Switch, che al momento sono sostanzialmente due, il laser a

neodimio-YAG e quello ad Alexandrite. Il **Q-Switch** è un particolare tipo di emissione, per cui tutta l'energia della sorgente laser si sprigiona contemporaneamente sul tessuto per tempi di nanosecondi o picosecondi. Il vantaggio è che la lesione è estremamente selettiva e superficiale, lo svantaggio è che, se la patologia di base è spessa, solo il primo strato di essa verrà coagulata, per cui necessitano molte applicazioni prima di eliminarla.

La depilazione per ipertricosi ed irsutismo, o comunque per motivi estetici, è oggi eseguita con laser emettenti nel vicino infrarosso e con luce pulsata da 590 a 1200 nm. Nessuno di questi sistemi dà risultati permanenti e definitivi, perché la ricrescita dei peli dipende soprattutto dalla loro natura: mentre i peli malformativi una volta eliminati non ricrescono mai, quelli sensibili agli ormoni steroidi ricresceranno sempre e comunque, poiché le cellule staminali totipotenti presenti nel derma, sotto stimolo ormonale, si differenzieranno sempre in bulbi piliferi in quella determinata zona. Il vantaggio nell'uso di queste metodiche è dato dal fatto che sono ben tollerate soggettivamente ed oggettivamente dal paziente, permettono di trattare anche tutta la superficie cutanea contemporaneamente e richiedono relativamente poche applicazioni diluite nei mesi, per avere dei risultati [2, 3, 4, 5, 40, 44, 45]. Il paziente, poi, può continuare a casa il trattamento in via preventiva, essendo state messe in commercio delle luci pulsate specifiche per questa applicazione, che però sono spesso sottodosate, in modo da non dare coagulazione diretta e rischio di ustioni cutanee.

Vitiligo e psoriasi sono oggi trattate con laser ad eccimeri [5], enfatizzando il fatto che queste tecniche darebbero meno pericoli di cancerogenesi rispetto alle tecniche tradizionali, perché la luce è più filtrata e direzionale e ogni applicazione dura meno, ma dimenticando il fatto che si tratta sempre di raggi ultravioletti, che colpiscono con maggior concentrazione relativa il bersaglio, per cui sono

tutte da dimostrare la loro minore pericolosità e la loro maggiore efficacia.

Il trattamento laser degli angiomi è invece da considerare elettivo per questo tipo di patologie. Si tratta solo di scegliere di volta in volta il tipo di laser da adoperare, in base al caso specifico [39,40,43,44,45].

Il LASER in Ginecologia

In ginecologia il laser è adoperato di routine per le conizzazioni della cervice uterina, colpita da neoplasia cervicale, con l'enorme vantaggio di preservare la normale funzionalità della cervice, in caso di gravidanza. Viene adoperato altresì per la chirurgia mininvasiva nella displasia cervicale, per escidere condilomi, e, sperimentalmente, nella distrofia vulvare. I laser possono anche monitorare la funzionalità endometriale durante il ciclo ed in gravidanza [2, 3, 4, 5], ed in via sperimentale vengono impiegati anche per accrescere la fertilità [5,8]. Molto impiegati oggi sono i laser per il ringiovanimento vaginale, effettuato sia con tecnica di *resurfacing*, con laser CO₂ ed Erbio, sia con tecnica di ringiovanimento non ablativo, con diodi nel vicino infrarosso e rosso. Queste tecniche dovrebbero accrescere anche il piacere sessuale, cosa che sembra si ottenga [40, 45]. Le tecniche ablativo, però, a lungo andare potrebbero dare una progressiva trasformazione fibrosa dell'endotelio vaginale, con dispareunia e tutto ciò che ne consegue. È molto interessante l'applicazione della tecnica di *resurfacing* vaginale con laser ad Erbio per trattare l'incontinenza urinaria femminile, come descritto da S. Sencar [4]. In Laser Florence 2005 è stata presentata da G. De Pena la tecnica di taglio cesareo tramite laser [2] ancora poco diffusa, nonostante gli indubbi vantaggi in termini di sanguinamento ridotto, risparmio di tessuto sano e recupero più rapido.

In Laser Florence 2010 [3], D. Brinzan ha proposto la terapia laser per il trattamento della sindrome da menopausa e per le infe-

zioni a trasmissione sessuale, nonché per alcuni tipi di disfunzioni sessuali [5].

Il LASER in Gastroenterologia

In gastroenterologia ed in broncologia i laser vengono impiegati in endoscopia [2,3,4, 40,49], per disostruire soprattutto esofago e colon-retto, occlusi da processi vegetanti cronici come le neoplasie, per escidere processi neoformati come polipi e papillomi, e per coagulare le piccole emorragie. In proctologia si adoperano per l'escissione completa delle emorroidi e delle fistole anali, per la coagulazione delle ragadi e per la dissezione sacrale nel trattamento del cancro del retto [47, 48, 49]. I vantaggi principali in queste patologie consistono nei ridotti tempi di guarigione e in un miglior decorso post-operatorio. Nel caso delle fistole, c'è anche l'assenza pressoché totale di recidive. Oggi si impiegano i laser anche per il trattamento della calcolosi del coledoco e per l'asportazione della colecisti per via percutanea, di solito con laser a Nd-YAG o diodo 810 nm, più raramente alexandrite [40, 45, 49].

Il LASER in Otorinolaringoiatria

In otorinolaringoiatria, l'impiego dei laser su specifiche indicazioni è ormai entrato nell'uso comune. In dettaglio, il trattamento laser è indicato per l'ipertrofia dei turbinati, polipi nasali, rino-sinusiti croniche, patologia laringea, patologia delle corde vocali, vertigini, acufeni, sindrome dell'ATM, "Sonno rumoroso", neoplasie del cavo orale. Un ottimo trattato sui laser in otologia è stato scritto recentemente da V. Oswal e Coll [50].

Si impiegano prevalentemente laser 532 nm, 810 nm, 1064 nm, 1450 nm 10600 nm.

Il LASER in Oftalmologia

L'oftalmologia è il settore dove i laser hanno rivoluzionato ogni sistema di diagnosi e cura, tanto che oggi ogni oftalmologo dovrebbe essere in grado di adoperarli. Le indicazioni sono molteplici, dalla cura della miopia al

trattamento delle degenerazioni maculari retiniche e delle emorragie, della cataratta secondaria e moltissime altre indicazioni ultraspecialistiche, che quindi esulano dalla presente trattazione.

Il LASER in Odontoiatria

L'odontoiatria sta mostrando sempre nuove indicazioni e ogni anno in Laser Florence si confrontano i principali gruppi mondiali (A. Brugnera, T. Dostalova C. Fornaini, G. Lynn-Powell, A. Pinheiro, J-P. Rocca, e molti altri), per stabilire le linee guida da adottare, aldilà delle mode [2, 3, 4, 5, 27].

Il LASER in Urologia

In urologia, A. Hofstetter e Reza Malek hanno mostrato gli impieghi pratici della terapia fotodinamica dei tumori della vescica e del basso uretere, la prostatectomia laser con laser 532 nm e Nd-YAG, e la calcolosi dell'ultimo tratto ureterale trattate con laser fotoacustici [3, 4, 5, 49, 51]. Nell'ambito cardiovascolare, i laser sono adoperati per la disostruzione coronarica ma anche delle arterie periferiche [40, 49, 52], ed in via sperimentale per la dissoluzione delle placche aterosclerotiche.

La saldatura LASER

La saldatura laser dei tessuti, detta **Laser Tissue Welding**, si usa sperimentalmente in microchirurgia per saldare i piccoli vasi senza punti di sutura, in USA, Germania, Israele, Giappone, Australia e altri Paesi [2,3,4,5,8]. Consiste nell'applicare sul tessuto una sostanza "collante" come il Chitosano o altro, fotoattivato dall'irradiazione con laser di colore complementare, a basso dosaggio, per cui la superficie dove è applicato viene totalmente saldata. In microchirurgia ha il vantaggio di evitare la sutura chirurgica con i classici punti di sutura, in modo da dare una superficie più levigata. È una tecnica simile a quella del saldatore che saldava le vecchie marmitte delle automobili.

Conclusioni

In conclusione, il laser in medicina e chirurgia è in continua e rapida evoluzione, ma non sono ancora state messe a punto linee guida inconfutabilmente valide per tutte le applicazioni, a parte le regole della Food and Drug Administration americana su efficacia, oltre che su sicurezza d'impiego e protezione [8]. Utilizzato in situazioni non indicate e da mani inesperte, il laser può causare danni anche gravi. Da qui la necessità di istituire a livello universitario una scuola di specializzazione post-laurea in "Laserologia", che si occupi esclusivamente di tecnologie laser medico-chirurgiche, in modo da poter seguire meglio ed in modo più organico l'evoluzione della tecnologia laser e le sue applicazioni corrette sul corpo umano [8,55,56,57]. I medici "laserologi" dovrebbero essere in grado di affiancare altri specialisti, facendo loro adoperare questi raggi in maniera ottimale, esattamente come fanno i radiologi con i raggi X, ed evitando pericolosissimi equivoci [54].

Il poter dare una formazione uniforme e completa è tra i principali scopi della IALMS – Accademia Internazionale di Laser Medicina e Chirurgia [57].

Intanto, dal 2009 è stato istituito in Giappone un Corso di *International Medical Laser Specialist*, sotto l'egida della *World Federation Societies of Laser Medicine and Surgery*, della *International Society of Laser Surgery and Medicine*, e della *International Academy for Laser Medicine and Surgery*. Esso si occupa soprattutto della sicurezza nell'impiego dei Laser in Medicina e Chirurgia.

Infine, il Congresso Internazionale biennale *Laser Florence* costituisce l'appuntamento in cui si fa il punto sulle conoscenze attuali e si confrontano i nuovi dati emergenti nelle diverse parti del mondo.



La trentesima edizione del Congresso Internazionale Laser Florence si terrà a Firenze, dal 7 al 9 Novembre 2019.



Prof. Leonardo Longo

Tutte le immagini contenute nell'articolo sono gentilmente concesse dal Professor Leonardo Longo e di sua proprietà.

Bibliografia

1. **Maiman T** – *Laser Odyssey*, Laser Press Publisher, 2002, www.laserinventor.com
2. **Longo L, Hofstetter A, Pascu ML, Waidelich W** *Progress in Biomedical Optics and Imaging - Laser Florence 1999*, Vol 1, No 37, Proceedings of SPIE, Vol 4166, 1999; *Laser Florence 2000*, Vol 2, No 35, Proceedings of SPIE, Vol 4606, 2000; *Laser Florence 2001*, Vol 3, No 28, Proceedings of SPIE, Vol 4903, 2001; *Laser Florence 2002*, Vol 4, No 35, Proceedings of SPIE, Vol 5287, 2002; *Laser Florence 2003*, Vol 5, No 28, Proceedings of SPIE, Vol 5610, 2003; *Laser Florence 2004*, Vol 5 No 28 Proceedings of SPIE, Vol 5610, 2004, ISSN 1605-7422
3. **Longo L. Advances in Laserology – Selected papers of Laser Florence 2008-2009-2010,2011, 2012** Proceedings of American Institute of Physics Publ., Melville N.Y., Vol 1142, 2008, 2009; Vol 1226, 2010; Vol 1486, 2011,2012
4. **Longo L. Advances in Laserology - Selected papers of Laser Florence 2012-2013-2015** , Medimond Publisher, Bologna, Italy
5. **Longo L, Laser Florence 2017**, Vol ., No .., Proceedings of SPIE, Vol ., 2018, ISSN 1605-7422 (in press)
6. **Longo L. Non Surgical Laser and Light in the treatment of chronic diseases, Laser Physics Letters**, 7, No 11, 2010, 771-786 Wiley Publisher
7. **Longo L. Terapia Laser**, USES Editore, Firenze, 1986
8. **Longo L. Laser Manual of Medical Technology** , OEO Publisher, Firenze, 2015
9. **Fleury Mathieu** *Traité de Physic Generale et Experimentale.*, Paris 1957
10. **Dogherty T.J. Activated dyes as antitumor agents** J. Natl Cancer Inst., 1974, 52, 1333-1336
11. **Seaton ED, Charakida A, Mouser PE, Grace I, Clement RM, Chu AC** *Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris:randomised controlled trial*, The Lancet, 2003, 362, 1347-52
12. **Mester E., Spiry T., Szende B. and Tota J.G.** *Effect of laser rays on wound healing*. Am. J. Surg. 122, 532-5,. 1971
13. **Baxter GD** *Therapeutic Lasers*, 1984, Churchill Livingstone Publisher
14. **Tuner J, Hode L** *The Laser Therapy Handbook*, Prima Books AB Publisher, 2004
15. **M. Hamblin, M V. Pires De Sousa, T Agrawal** Editors, *Handbook of Low Level Laser Therapy*, Pan Stanford Publishing, 2017
16. **Byrnes K. R., Barna L., Chenault V. M., Waynant R.W., Ilev I.K., Longo L., Miracco C., Johnson B., Anders J.J.** *Photobiomodulation Improves Cutaneous Wound Healing In An Animal Model Of Type II Diabetes* Arch. Derm. Exp., 2004
17. **Karu T.** *The Science of Low Power Laser Therapy*. 1998, Amsterdam, The Netherlands: Gordon Breach Science Publishers.
18. **Longo L, Tinacci G, Evangelista S, Sesti AG** *Irradiation with laser 904 nm of experimental wounds* Lasers in Surg. and Medicine,7:444-447,1987
19. **Lubart R., Wollman Y., Friedmann H., Rochkind S. and Laulich I.** Effects of visible and near-infrared lasers on cell cultures. J. Photochem. Photobiol. B. 12, 305-310, 1992
20. **Lam T.S., Abergel, R.P., Meeker, C.A., Castel, J.C. and Dwyer, R.M.** Laser stimulation of collagen synthesis in human skin fibroblast cultures. Lasers Life Sci. 1, 61-77, 1986
21. **Longo L, Mancini St, Postiglione M** *IPP and laser:a review* In *Laser Florence 2000: A Window on the Laser Medicine World*, L. Longo, A. Hofstetter, ML Pascu, W. Waidelich Editors, Proceedings of SPIE, Washington, Vol 4903, 2001, 166-74
22. **Longo L** *I lasers in flebologia* in Mancini S *Trattato italiano di flebologia* UTET ed, Turin, 2000
23. **Longo L., * Postiglione M., ** Marangoni O., *** Melato M.,** *Defocalized Laser Therapy 810 Nm In Cicatrization Disorders ASLMS annual Meeting New Orleans, 2001, April 18-20, abs on Laser Surgery and Med., Wiley Publ., Suppl. 2001*
24. **Bitter PH, JR.** *Noninvasive rejuvenation of photodamaged skin using serial, full-face intense pulsed light treatment*. Dermatol Surg 2000;26:836-843
25. **Murad A, Ten-Shan Hsu, Dover J, Wrone DA, Arndt KA** *Non Ablative laser and light treatment: Hystology and tissue effects – A re-*

- view, *Laser Surg. Med.*, 33:30-39, 2003, Wiley-Liss Publisher
26. **L. Longo, R. Lubart, H. Friedman and R. Lavie** *A Possible Mechanism For Visible Light-Induced Skin Rejuvenation*, Laser Florence 2003 Abs, Suppl. *Laser in Medical Science*, Springer Publ., London
 27. **Fornaini C, Rocca J-P** *Oral Laserology, 2016, Parma, Italy, ISBN 9788887729375*
 28. **Longo L** *Terapia laser in Algologia: Fattori fisici e biologici*. *Algos*, 1(1):36-39,1984
 29. **Longo L, Bernardini UD** *Terapia laser nella Nevralgia del Trigemino: considerazioni preliminari*. Congr. Naz. Associaz. Ital. per lo Studio del Dolore (AISD), Verona, Maggio 1985
 30. **Rochkind S., Rousso M., Nissan M., Villarreal M., Barr-Nea L. and Rees D.G.** *Systemic effects of low-power laser irradiation on the peripheral and central nervous system, cutaneous wounds, and burns*. *Lasers Surg. Med.* 9, 1989, 174-82
 31. **L. Longo** *Non Surgical Laser and Light in the Treatment of Central and Peripheral Nervous System Injuries*, Guest Editorial, *Photomedicine and Laser Surgery*, Vol 35, 4, 181-183, 2017
 32. **Yoshimi Asagai** *Application of LLLT in patients with cerebral palsy of the adult tension athetosis type*, *Nippon Laser Igakkaishi*, 28: 74-76, 2007
 33. **Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bjordal JM** *Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials*. *Lancet*. 2009 Dec 5;374(9705):1897-908
 34. **Danaila L, Pascu ML** *Lasers in neurosurgery*, Editura Accademici Romane, 2001
 35. **Choy D** *Percutaneous Laser Disc Decompression*, Springer Publ., Heidelberg, 2002
 36. **Longo L, Peruzzi GP, Durval A** *Tunable laser in La Peyronie's disease: a therapeutic purpose*. in W and R Waidelich ed. *Laser in Medicine* 1989, Munchen, Springer-Verlag 1990,400-405
 37. **Marangoni O, Melato M, Longo L** *Endoluminal photothermosclerosis laser 808 nm for the treatment of the saphenous and collateral varicæ of the pelvic limbs. Indications and limits obesus* Laser Florence 2002 International Meeting, Florence, 28-31 October 2002, *Laser in Medical Science*, Springer London Publ., abs 32, www.laserflorence.eu
 38. **Corcos L, Deanna D, Longo L** *Transillumination and laser-assisted appropriated surgery* Laser Florence 2002 International Meeting, Florence, 28-31 October 2002, *Laser in Medical Science*, Springer London Publ., abs 32, www.laserflorence.eu
 39. **Marangoni O, Longo L** *Lasers in Phlebology*, IALMS Publisher, Edizioni Goliardiche, Trieste, Italy, 2006
 40. **Teixeira H**, *Laser in Medicine*, EE Publisher, Oporto, Portugal, 2017, ISBN 9789898801784
 41. **Graev M, Bonelli A, Longo L** *Marchio laser e marchio elettrico* Quaderni Camerti di Medicina legale, IX(2):135-142,1987
 42. **Longo L., Khatri K.**, *I laser in Medicina Estetica, La Medicina Estetica, 1999 Salus Ed,23(2):175-182*
 43. **Alster T., Apfelberg D** *Cosmetic Laser Surgery*, J Wiley Publ, NY, 2002
 44. **Lanigan S.**, *Laser in Dermatology*, Springer London Publ, 2003
 45. **Nouri K**, *Lasers in Dermatology and Medicine*, Springer Publisher, 2013
 46. **Marangoni O, Melato M, Longo L** *808 nm laser treatment with blue toluidine exogenous cromophore of oral cavity lesions* ASLMS annual Meeting Atlanta, April 2002, April 10-14, abs on Laser Surgery and Med., Wiley Publ, 68 Suppl. 2002
 47. **Corcos L, Peruzzi GP, Romeo V, Carrà F, Longo L** *L'emorroidectomia chiusa con tecnica mista e laser CO2* *Laser*, 1(1):2-5,1988
 48. **Corcos L, Peruzzi GP, Romeo V, Longo L** *Proctological Surgery with CO2 laser* *Video-Review of Surgery*, 1994, XI:3, 24-26
 49. **Berlien HP, Muller GJ**, *Applied Laser Medicine*, 2002, Springer Publisher, Heidelberg
 50. **Oswal V, Iovanovic** *Laser in Otholaringology*, 2002,
 51. **Hofstetter A** *The laser in Urology*, in Longo L, Hofstetter A, Pascu ML, Waidelich W *Progress in Biomedical Optics and Imaging - Laser Florence 2001*, Vol 3, No 28, Proceedings of SPIE, Vol 4903, 2001,1-8

52. Cumberland DC, Sanborn TA, Tayler DL, Moore DJ, Welsh CL, Greenfield AJ, Guben JK, Ryan TJ, *Laserangioplastica termica per via percutanea: risultati clinici preliminari ottenuti con una sonda laser nelle occlusioni arteriose periferiche complete*, The Lancet, edizione italiana, 1986, 3(8), 484-495
53. Anders JJ, Romanczyk TB, Ilev IK, Moges H, Longo L, Wu X, Waynant RW *Light support neurite outgrowth of human neural progenitor cells in vitro: the role of P2Y receptors*, IEEE Publisher, Jan-Feb 2008, Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2008, 14(1): 118-125
54. Longo L. *La Sindrome del Caro Collega*, Toscana Medica, January 2004, 46-47, Ed. Ordine dei Medici di Firenze
55. Longo L, *Medical laser technology: new technique or new specialization?* In *Global Photonics Applications & Technology* World Markets Research Centre, London 2001
56. Longo L, Postiglione M *LASERS the applications continue to emerge* In *Private Hospital Healthcare Europe 2002*, Campden Publishing Ltd., London 2002, 217-18
57. Longo L *The Laser Academy – Facts and Words for an universal Specialization* Invited Lecture North American Laser Therapy association Conference, USUHS Bethesda, 3-6 April 2003, USA