

ANTHROPOS & IATRIA

FONDATA NEL 1996 DA
FERNANDO PITERÀ DI CLIMA
E PAOLO ALDO ROSSI

ANNO XXIV

NUMERI 1 E 2

RIVISTA ITALIANA DI STUDI E RICERCHE
SULLE MEDICINE ANTROPOLOGICHE E DI STORIA DELLE MEDICINE
ITALIAN JOURNAL OF STUDIES AND RESEARCH ON ANTHROPOLOGICAL MEDICINES AND THE HISTORY OF MEDICINES



Semestrale Anno XXIV- n. 1-2 - Gennaio / Dicembre 2020 - Aut. Trib. Genova n° 13 del 28/04/1997 - Poste Italiane S.p.A. Sped. in A.P.D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 comma 1 DCB Genova - n. 566/2005 - Euro 18,00 - ISSN 1720-6103/1720-6103 - ISBN 978-8825-104-2

TERAPIA LASER ENDOVENA A BASSA POTENZA

Dott. ROBERTO RINALDINI

Medico Chirurgo - Specialista in Medicina interna
(Reggio Emilia)

“Il sangue è un sistema vivente ed emette biofotoni. L'emissione di biofotoni può connotare il sangue come sistema olistico e i parametri di questa radiazione possono riflettere il grado dell'attività e della coerenza del sangue. L'emissione di fotoni nel sangue di un particolare donatore si comportano diversamente in relazione al suo stato di salute e all'azione di fattori ambientali sottili.”

PROF. VOEIKOV, UNIVERSITÀ DI MOSCA

«Le nostre cellule contengono ed emettono Luce. Questa emissione ultra-debole origina nel Dna, in particolare sembra che sia proprio il Dna 'spazzatura' a svolgere la funzione di antenna, ricevendo ed emettendo segnali luminosi, trattenendo ed emettendo fotoni, garantendo il mantenimento della vita negli esseri viventi. Vita che deriva dalla Luce».

PROF. FRITZ ALBERT POPP
(FONDATORE DELL'ISTITUTO INTERNAZIONALE DI BIOFISICA A NEUSS - DE).

Introduzione

Prima di chiederci quali terapie siano utili per la salute umana dovremmo riflettere sulla natura essenziale del corpo umano stesso. Siamo fatti di materia grossolana o anche di qualcosa d'altro? Se ascoltiamo la fisica quantistica la materia è un grande vuoto fatto da campi elettromagnetici, i cosiddetti campi morfogenetici. Potremmo quindi considerare come basi di questi campi i biofotoni.

“Il sangue è una continua fonte di emissione a basso livello di fotoni”.

ALEXANDER GURWITSCH,
BIOLOGO RUSSO.

Potremmo quindi dire che siamo Esseri di luce: sappiamo che quando la luce incontra un prisma si genera un arcobaleno e quando un arcobaleno incontra un prisma di nuovo ritorna ad essere luce (fig. 1). **Siamo “arcobaleni viventi”.**



Fig. 1 - Quando la luce incontra un prisma si genera un arcobaleno e quando un arcobaleno incontra un prisma di nuovo ritorna ad essere luce.

BASI FISICHE DELLA LLLT (Low-Level-Laser-Therapy)

La luce laser manifesta il suo effetto terapeutico interferendo nei meccanismi di regolazione dell'organismo umano. In modo più specifico, viene indotto uno stimolo elettronico di alcune parti delle molecole chimiche all'interno delle cellule.

LE BASI CONOSCITIVE SULLA LUCE

Dualismo della luce

Il dualismo onda-particella è una caratteristica essenziale della luce. Alcune caratteristiche della luce sono spiegabili solo col modello d'onda, altre solo con quella particella.

Teoria dei quanti

La teoria dei quanti dice che il movimento di un elettrone intorno ad un nucleo atomico non emette alcuna radiazione; invece, un quanto di luce è emesso quando si verifica la transizione di un elettrone da un livello più alto ad uno più basso.

Lo spettro cromatico della luce

La luce visibile (comunemente definita "luce") è una radiazione elettromagnetica visibile dall'occhio umano, ed è responsabile del senso della vista.

La luce visibile è generalmente definita avente lunghezza d'onda compresa in un range compreso tra i 400 e i



Fig. 2 - Esempio allegorico di LUCE LASER collineata e coerente. Significa che i quanti si muovono tutti insieme nella stessa direzione ed emettono luce di un solo colore.

700 nanometri (nm) o anche $400-700 \times 10^{-9}$ m, ovvero tra l'infrarosso con lunghezze d'onda più lunghe e l'ultravioletto con lunghezze d'onda più corte. Varie fonti definiscono la luce visibile in intervalli più stretti (420-680 nm) o più ampi (380-800 nm). In condizioni ideali di laboratorio, gli esseri umani possono vedere all'infrarosso fino a 1050 nm, i bambini e gli adolescenti all'ultravioletto fino a 310-313 nm.

La luce ultravioletta ha lunghezze d'onda comprese tra 380-450 nm, la luce blu tra 451-495 nm, la luce verde tra 496-570 nm, la luce gialla tra 571-590 nm, la luce arancione tra i 591-620 nm, la luce rossa tra i 621-750 nm, e quella infrarossa inizia a 751 nm.

Nella terapia laser qui descritta, sono utilizzate le luci laser blu, verdi, gialle, rosse e infrarosse.



Fig. 3 - Esempio allegorico di LUCE SOLARE. Al contrario della luce laser, i fotoni emessi dalla luce solare non sono in fase poiché differenti fotoni si muovono in direzioni diverse nello stesso tempo. Al contrario della luce laser, quella solare emette luce di diverse lunghezze d'onda (e colori) simultaneamente; questa è la ragione per cui appare bianca.

LUCE LASER E LUCE SOLARE

L'acronimo "LASER" sta per "*Light Amplification of Stimulated Emission of Radiation*" ovvero amplificazione della luce per emissione stimolata di un'onda elettromagnetica (radiazione).

La luce LASER si differenzia dalla luce solare per tre aspetti:

1. È **monocromatica**. Ciò significa che i laser emettono luce di un solo colore. Al contrario, la luce solare emette luce di diverse lunghezze d'onda (e colori) simultaneamente; questa è la ragione per cui appare bianca.
2. È **collineata**. Significa che i quanti si muovono tutti insieme nella stessa

direzione, mentre nella luce solare differenti fotoni si muovono in direzioni diverse nello stesso tempo (fig. 2). 3. È **coerente**. Significa che tutte le onde si muovono in un flusso fotonico in fase. Al contrario, i fotoni emessi dalla luce solare non sono in fase (fig. 3).

I laser a bassa potenza sono leggeri e non distruttivi. Non si verificano effetti termici.

IRRADIAZIONE LASER ENDOVENOSA STRUMENTI, MODUS OPERANDI ED EFFETTI DELLA TERAPIA LASER ENDOVENA

Il metodo dell'irradiazione laser endovenosa fu introdotto per la prima volta dagli scienziati sovietici E.N. Meschalkin e V.S. Sergiewski nel 1981. In origine questo metodo era stato sviluppato per il trattamento dei disturbi cardiovascolari. Questo trattamento aveva evidenziato un miglioramento delle proprietà reologiche del sangue, del microcircolo e la riduzione dell'area infartuata. Si erano inoltre riscontrate riduzioni delle distrofie e delle morti improvvise cardiache.

Strumenti

All'inizio del XXI secolo, la terapia laser topica a basso livello è diventata una modalità comune per trattare il dolore, le lesioni sportive, le condizioni infiammatorie, le condizioni della pelle e le ferite. Il termine "topico" descrive l'applicazione di laser sulla pelle (tipicamente con lunghezze d'onda al di fuori dello spettro della luce rossa e infrarossa) da dove la luce può penetrare a 2-3 cm di profondità se si utilizzano laser rossi e a circa 5 cm di profondità se si utilizzano laser a infrarossi in uso. Tuttavia, i colori degli spettri delle lunghezze d'onda più corte come l'ultravioletto, il blu, il verde e il giallo non penetrano nella pelle abbastanza bene da raggiungere gli strati più profondi del corpo.

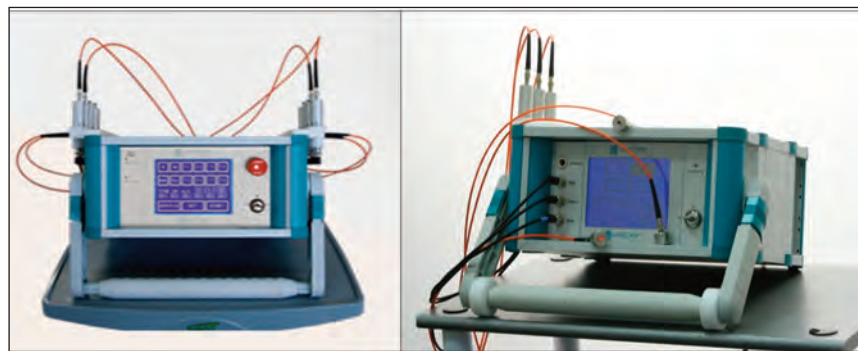


Fig. 4 - Due modelli di apparecchiature endolaser per la terapia laser endovenosa.

Per utilizzare terapeutamente questi colori di luce, la **LLLT (Low-Level-Laser-Therapy)** endovenosa, oggetto di questo articolo, deve essere applicata in modo minimamente invasivo. La tecnologia avanzata, come ad esempio il Weber Medical Endolaser®, consente oggi applicazioni endovenose, interstiziali, intrarticolari, transuretrali e varie applicazioni endoscopiche di LLLT, consentendo ai medici di fornire l'energia luminosa praticamente a tutte le parti del corpo (nel resto di questo breve lavoro, ci concentriamo solo sull'applicazione endovenosa).

L'Endolaser® è prodotto in Germania e soddisfa i più elevati requisiti di sicurezza e progettazione del prodotto, rendendo estremamente facile e sicuro l'utilizzo del dispositivo. Il tempo necessario per condurre le terapie è minimo: i medici saranno occupati solo per circa 5 minuti per iniziare una sessione di terapia di un'ora. Inoltre, gli infermieri possono occuparsi della maggior parte, a volte di tutte, le fasi della procedura. Il pannello touchscreen integrato consente ai medici di regolare rapidamente e facilmente i parametri della terapia per quanto riguarda l'intensità della luce applicata (misurata in mW) e la durata del trattamento e consente anche l'impostazione delle frequenze (misurate in Hz) su tutti i diodi laser (fig. 4).

METODOLOGIA E TRATTAMENTO:

Definizione e applicazione pratica della LLLT endovenosa

La terapia laser a basso livello ("LLLT" - chiamata anche terapia laser a freddo, terapia laser a bassa potenza, soft laser o fotobiomodulazione) è un metodo di trattamento non invasivo (rispettivamente minimamente invasivo) in cui il corpo è esposto alla luce laser di bassa intensità. La terapia stimola e rigenera cellule e tessuti e accelera i processi di guarigione.

I suoi meccanismi d'azione possono essere paragonati alla **fotosintesi delle piante** in cui la luce solare viene assorbita e quindi convertita in energia utilizzabile in modo che la pianta possa crescere (vedere più avanti a riguardo della Clorina, Clorofilla ed Emoglobina). Negli esseri umani e negli animali, l'energia luminosa viene assorbita e interagisce con elementi sensibili alla luce nelle nostre cellule che sono chiamati cromofori. Nei processi risultanti, l'energia della luce

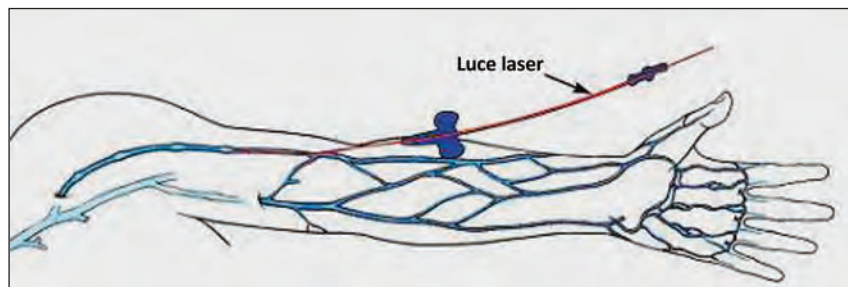


Fig. 5 - Procedura della Low-Level-Laser-Therapy: inserimento nella vena del braccio di cannula al cui interno viene inserita una fibra ottica sterile monouso al diodo del dispositivo laser tramite un cavo in fibra ottica.

viene trasformata in energia biochimica che aumenta la rigenerazione cellulare e la comunicazione cellulare e stimola la produzione di una varietà di sostanze chimiche benefiche all'interno del corpo che vengono poi rilasciate e trasportate dal flusso sanguigno e linfatico ad altre parti del sistema. Il cromoforo meglio studiato e l'esempio più famoso è il cosiddetto complesso IV della catena respiratoria della membrana mitocondriale interna: il citocromo C ossidasi. Tuttavia, ci sono molti altri componenti noti che assorbono la luce nel corpo umano, ad es. flavoproteine, perossidasi, porfirine, catalasi e citocromi.

Numerosi studi e sviluppi della metodica hanno ampliato l'ambito dell'uso terapeutico per LLLT a varie malattie sistemiche elencate di seguito. La terapia è completamente approvata CE e può essere utilizzata da medici in vari modi.

La **LLLT (Low-Level-Laser-Therapy)** endovenosa si esegue con **laser a bassa potenza nel range tra 5 e 50 mW** ed una esposizione temporale che può variare dai 30 ai 60 minuti, a seconda della patologia da trattare. Esiste

anche la possibilità di adoperare un range di potenza da **100 milliwatt** che si usa per il **laser interstiziale** in casi di artrosi, ecc. A differenza dei laser chirurgici, la LLLT è non distruttiva, è indolore e lavora sulla biostimolazione. In molti casi è una fantastica alternativa e/o integrazione alla chirurgia e/o ai farmaci e consente ai medici di trattare le cause alla radice delle malattie anziché solo i sintomi.



Fig. 6 - Le immagini mostrano tre pazienti ai quali sono state inserite le cannule endovenose con la fibra ottica sterile monouso collegata al diodo del dispositivo laser tramite un cavo in fibra ottica.

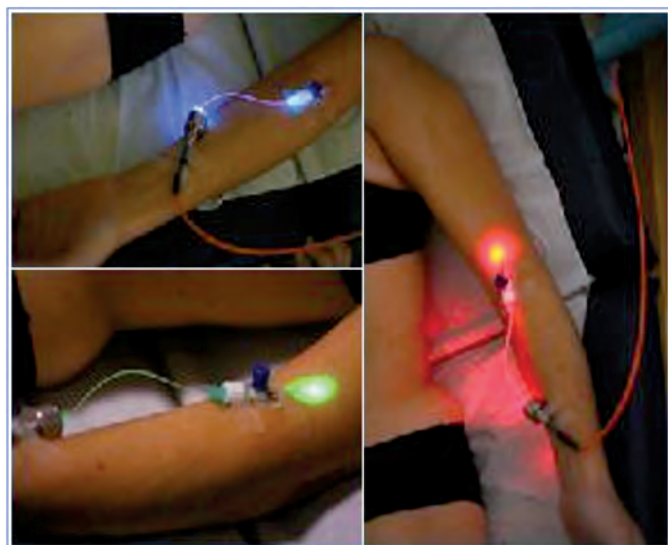


Fig. 7 - A luci spente nell'ambiente per meglio evidenziare i tre laser endovenosi di diverso colore (laser blu, verde e rosso).

Normalmente, un ciclo di terapia comprende 8-10 trattamenti che vengono effettuati da una a due o tre volte la settimana. La procedura è simile a quella di un normale prelievo di sangue venoso. Per praticità, viene inserita una cannula in una vena adatta del gomito o dell'avambraccio. All'interno della cannula viene inserita una fibra ottica sterile monouso che viene poi collegata al diodo del dispositivo laser tramite un cavo in fibra ottica (figg. 5, 6, 7). La luce laser viene inviata direttamente al flusso sanguigno attraverso questo sistema di catetere a farfalla. La fibra ottica entra nella vena per pochi millimetri e permette di veicolare la luce laser direttamente nel sangue. In questo modo, tutte le cellule del sangue che fluiranno in quella vena saranno direttamente irradiate dal flusso di luce laser di diverse lunghezze d'onda (blu, verde, rosso) (fig. 7). I quanti di luce vengono così assorbiti dalle

cellule del sangue, innescando reazioni biostimolatorie positive.

Le potenze della luce rilasciate sono estremamente basse (5-50 mW) e molti esperimenti nel campo della ricerca sui laser biologici hanno confermato che queste basse dosi possiedono solo effetti biostimolatori, sono completamente prive di effetti avversi ma capaci di generare effetti fotochimici e terapeutici per il paziente. La terapia è indolore, non richiede anestesia e non provoca effetti collaterali. Può anche essere combinato con molti altri approcci e aumenta l'efficacia di terapie come le terapie con plasma ricco di piastrine (PRP), le terapie con ozono, le terapie con ossigeno o altre terapie con infusione endovenosa.

Inoltre, nella procedura non sono richiesti occhiali anti-laser.

Riassumendo:

- nr. 10 sedute = 1 ciclo di terapia
- nr. 1 seduta = durata un'ora
- (15 minuti per ogni colore: rosso, verde, giallo, blu)
- Frequenza: 1 o 2-3 volte a settimana.

I trattamenti durano in genere da 30 a 60 minuti e vengono ripetuti circa 8-10 volte entro le prime 4 settimane del regime. Successivamente, le terapie di follow-up possono essere condotte 2-4 volte al mese, a seconda dell'indicazione e dello stato di salute del paziente. I pazienti di solito non sentono nulla durante la procedura, anche se di tanto in tanto si osservano lievi sensazioni di formicolio dovute all'aumento del flusso sanguigno nell'area da trattare. Gli effetti positivi della terapia laser endovena iniziano al momento del trattamento, ma generalmente diventano evidenti solo diverse ore o dopo alcuni giorni.

L'irradiazione

1. Durante l'irradiazione laser endovena si osservarono effetti antinfiammatori e miglioramenti dell'attività immunologica del sangue.

2. Un reperto fondamentale è l'influenza positiva sulle proprietà reologiche del sangue, con una minore tendenza dei trombociti ad aggregarsi e una maggiore deformabilità degli eritrociti si ottiene un migliore rifornimento di ossigeno a tutti i tessuti. Inoltre, è stato osservato un aumento della fagocitosi dei macrofagi insieme a modificazioni strutturali. È stato anche verificato un effetto positivo sulla proliferazione dei linfociti e della sottopopolazione linfocitaria B e T.

3. Viene sensibilmente migliorata l'ipossia del tessuto, portando ad una normalizzazione del metabolismo del tessuto stesso. Inoltre, viene attivata la fibrinolisi. Oltre

all'eliminazione dell'ipossia e alla normalizzazione del metabolismo del tessuto, è stato possibile osservare un miglioramento della sintesi dell'ATP e la normalizzazione del potenziale di membrana della cellula. Una vasodilatazione supplementare porterà allo sbloccaggio dei vasi capillari e collaterali insieme a un miglioramento delle proprietà reologiche del sangue, del trofismo tissutale, e alla normalizzazione della stimolazione neurosensoriale. Anche l'aumento del rilascio di NO dai monociti ha, come ovvio, una importanza significativa.

4. Inoltre, fu osservato che i mitocondri si trasformano nei cosiddetti "mitocondri giganti" dopo irradiazione laser con attivazione di vari processi metabolici e con incremento della produzione di ATP.

5. Gasparyan descrisse il miglioramento del microcircolo specialmente nelle strutture del sistema nervoso centrale. Questo effetto è particolarmente importante a livello ipotalamico a causa del microsistema vascolare altamente sviluppato. Gasparyan ipotizza che l'irradiazione endovenosa possa stimolare l'attività funzionale dell'ipotalamo e del sistema limbico, portando a una attivazione dei processi ormonali, metabolici, immunitari e vegetativi con mobilitazione di riserve adattative.

Si osservano, quindi, effetti generalizzati della radiazione laser endovenosa su quasi tutto l'organismo.

I vantaggi della terapia laser a basso livello per via endovenosa sono quindi numerosi e includono, in ordine alfabetico:

- Attivazione della fibrinolisi
- Attivazione delle cellule staminali
- Attivazione di percorsi riparativi e stabilizzanti
- Attivazione della telomerasi
- Aumento dell'energia cellulare aumentando la sintesi di ATP
- Aumento delle immunoglobuline IgG, IgM e IgA
- Aumento della fagocitosi dei macrofagi, della PCR
- Disattivazione dei patogeni (efficace contro batteri e virus)
- Effetti disintossicanti
- Effetti positivi su cuore e metabolismo
- Fusione dei mitocondri in "mitocondri giganti" con aumento della produzione di ATP nella catena respiratoria
- Miglioramento dell'umore generale (effetti antidepressivi)
- Miglioramento dell'alterazione della permeabilità della membrana cellulare all'assorbimento del calcio
- Miglioramento dell'erogazione di ossigeno
- Miglioramento della funzione, del comportamento e dell'elasticità cellulare dei globuli rossi

- Miglioramento della microcircolazione
- Miglioramento della produzione di vitamina D
- Miglioramento della produzione di serotonina
- Miglioramento della proliferazione cellulare;
- Miglioramento della rigenerazione degli eritrociti e del microcircolo
- Miglioramento del sistema enzimatico antiossidante con effetti antitossici
- Miglioramento delle funzioni del sistema ormonale
- Normalizzazione del potenziale di membrana cellulare
- Rafforzamento la risposta del sistema immunitario attraverso l'aumento dei livelli di attività dei linfociti e l'attivazione dei macrofagi
- Riduzione dell'aggregazione dei trombociti
- Riduzione delle infiammazioni
- Riduzione della pressione sanguigna
- Riduzione della viscosità del sangue
- Rilascio di ossido nitrico (NO)
- Risposta del fattore di crescita all'interno delle cellule e dei tessuti
- Sollevio dal dolore come risultato dell'aumento del rilascio di endorfine e serotonina + soppressione dell'azione nocicettiva
- Stimolazione di interferoni, interleuchine e TNF-alfa
- Stimolazione della risposta immunitaria specifica e non-specifica
- Stimolazione della produzione di NO nei monociti con vasodilatazione e miglioramento della disfunzione endoteliale
- Stimolazione della proliferazione di linfociti.

EFFETTI DELLE LUNGHEZZE D'ONDA UTILIZZABILI

LASER BLU (445 nm)

Il laser blu è efficace per:

- Asma bronchiale
- Aumentare il metabolismo
- Perdita di peso
- Sistema immunitario

Molecole fotosensibili:

Curcumina

Aumento della produzione di Ossido Nitrico
Citocromo P-450

Effetti riportati in letteratura:

Il laser blu risulta particolarmente efficace nel regolare i metabolismi dell'organismo e nell'equilibrare numerose funzioni fisiologiche.

LASER GIALLO (589 nm)

Molecole fotosensibili

Ipericina

L'Ipericina è il più forte stimolatore di sostanze fotosensibilizzanti naturali (Ipericina di St. Johns Wort) ed è quindi il laser più efficace nella terapia del cancro fotodinamica.

Effetti riportati in letteratura:

Effetto disintossicante
Effetto antidepressivo
Infezioni batteriche
Infezioni virali croniche
Miglioramenti immediati del senso di benessere del paziente.

Molecole fotosensibili:

Clorina

Citocromo ossidasi
Superossido dismutasi
ATP sintetasi
Clorina

Effetti riportati in letteratura:

Effetto antiinfiammatorio
Aumento dell'ossigenazione
Regolazione della produzione di radicali liberi da parte dei neutrofili
Miglioramento dei parametri emoreologici
Sintesi dell'ATP
Aumento del potenziale di membrana del mitocondrio.

Schema di sintesi

LASER BLU

disintossicante generale
distensivo mentale

LASER VERDE

ottimizza l'ossigenazione dell'emoglobina.

LASER GIALLO

antidepressivo
tonico del Sistema Nervoso Centrale
antivirale - antibatterico

LASER ROSSO

ottimizza la circolazione
dà energia fisica
attiva gli enzimi antiossidanti.

LASER VERDE (532 nm)

Il laser verde è vantaggioso per la reologia, le proprietà del flusso sanguigno:

- Migliora la deformabilità degli eritrociti
- Aumento la proliferazione dei fibroblasti
- Migliora il metabolismo del glucosio.

Molecole fotosensibili:

Na⁺/K⁺ ATP-asi
Emoglobina
Citocromi
Acido ascorbico

Effetti riportati in letteratura:

Aumento dell'ossigenazione del sangue
Regolazione del metabolismo delle purine
Incremento dei leucociti circolanti.

LASER ROSSO (630 nm)

Il laser rosso ha una potente influenza su:

- Cellule del sangue
- Enzimi del sangue
- Fluidi biologici
- Ischemia miocardica
- Malattie cardiovascolari
- Microcircolo
- Ossigeno
- Pareti vascolari
- Proteine del sangue
- Sistema di coagulazione del sangue
- Sistema immunitario
- Sistema linfatico
- Sistema nervoso
- Sistema neuro-endocrino

PRINCIPALI INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Vantaggi e risultati

L'endolaser può essere usato per trattare malattie croniche collegate al sistema immunitario compromesso, e può anche essere usato per diverse affezioni di organi e apparati, per stati infiammatori, per la gestione del dolore e per disturbi metabolici.

La terapia con endolaser può essere utilizzata anche per trattamenti preventivi per mantenersi fisicamente in forma e per scopi anti-età. I pazienti sperimentano effetti energizzanti e stabilizzanti così come molti altri risultati positivi quando soffrono di condizioni croniche come malattie epatiche, diabete mellito, disturbi lipidici e varie altre malattie. Ciò rappresenta una nuova entusiasmante opzione nel trattamento dei disturbi sistemici del sistema metabolico e immunitario.

Di seguito alcuni esempi:

Antiaging

Infertilità

Malattie su base allergica:

eczemi
orticaria

Malattie cardio-vascolari:

cardiopatie
cardiopatia ischemica
disturbi circolatori
ipertensione arteriosa

Malattie cerebro-vascolari:

ictus
attacchi ischemici transitori
acufeni di origine vascolare

Malattie dermatologiche:

eczemi
granuloma anulare
granuloma eosinofilo
malattie della pelle

Malattie endocrine-metaboliche:

Controllo del peso
diabete mellito
dislipidemie
disordini lipometabolici
rallentamento del metabolismo

Malattie epatiche

malattie epatiche croniche

Malattie gastrointestinali:

infiammazioni croniche
dell'intestino

Malattie immunitarie:

immunodeficienza
malattie autoimmuni
artrite reumatoide
fibromialgia
reumatismi
sclerosi multipla

Malattie infettive:

malattia di Lyme

Malattie Neoplastiche:

cancro
riduzione degli effetti collaterali
di chemio e radioterapia

Integrative Cancer Care tramite
Terapia fotodinamica per il cancro
(PDT)

Malattie neurologiche:

acufeni da stress emotivo
acufeni di origine neurologica
attacchi di panico e disturbo d'ansia
depressione
burn-out
sindrome da stanchezza cronica
(CFS)
disturbi del sonno

Malattie osteoarticolari

artrosi
sindromi croniche della spalla

Malattie oculari:

retinopatia diabetica
degenerazione fibrinoide
del corpo vitreo
degenerazione maculare
miodesopsie

Malattie polmonari:

asma
bronchite cronica
enfisema

Malattie renali

malattie renali croniche

Sindromi da dolore cronico

Medicina dello Sport

aumento della resistenza negli atleti
incremento della performance
sportiva.

LA TERAPIA FOTODINAMICA PER IL CANCRO

PDT (Photo Dynamic Therapy - for Cancer)

La terapia fotodinamica (TFD) è uno degli approcci terapeutici più interessanti e promettenti della medicina moderna. Ad oggi è già stata usata con successo in oncologia e dermatologia.

Il principio è la stimolazione di una sostanza non tossica fotosensibile (SF) che viene iniettata nel flusso ematico attraverso una luce laser specifica. Grazie alle loro strutture molecolari, le sostanze fotosensibili (SF) patogeno-

specifiche si legano alla cellula maligna in modo mirato o ad altre cellule patologiche nell'organismo con alta specificità. Prima di essere stimolata dalla luce laser, la SF non induce alcuna alterazione delle strutture cellulari. Dopo la stimolazione, le cellule bersaglio (tumore) vengono distrutte a causa della formazione di radicali ossigeno e di altre molecole tossiche per le cellule bersaglio (processi foto-ossidativi di tipo I e tipo II) (fig. 9). In

questo modo la luce laser può essere applicata localmente (per trattare tumori della pelle o altri tumori localizzati intorno alla superficie della pelle), a livello interstiziale (per altri tipi di tumori), con cateteri speciali (p.e. tumori prostatici o vescicali) o per via endoscopica.

Oltre all'utilizzo in oncologia e dermatologia, la terapia fotodinamica è di grande interesse nel trattamento di patologie batteriche, virali o parassitarie come la malaria e la tubercolosi. Le sostanze fotosensibili possono essere attivate attraverso il flusso ematico (terapia laser endovenosa) per esplicare i loro effetti antimicrobici.

Siccome le SF possono essere differenziate in base al tipo di cellula a cui si aggregano e al loro livello di selettività durante i processi di aggregazione, è di grande importanza selezionare una SF appropriata al trattamento da effettuare. Uno dei maggiori vantaggi della TFD è quello di non provocare effetti collaterali. A causa della loro selettività, le cellule fotosensibili patogeno-specifiche non hanno praticamente alcun effetto sulle cellule sane o cellule non bersaglio.

Caratteristiche delle sostanze fotosensibili

In generale, i criteri seguenti dovrebbero essere considerati per valutare fino a che punto le SF siano appropriate affinché possano essere impiegate in indicazioni cliniche.

Tossicità: non si vogliono prodotti chimici tossici, ma d'altra parte possono essere utilizzati agenti ad azione chemioterapica. Inoltre, il metabolismo delle SF non dovrebbe creare nuovi intermedi tossici.

Mutagenicità e carcinogenicità: le SF non dovrebbero curare una patologia creandone un'altra.

Eliminazione: l'allontanamento della SF dal paziente dovrebbe essere di utilità clinica. Si potrebbe ritrattare il paziente senza risomministrargli la SF, da qui l'importanza dell'emivita.

Selettività: una SF è tanto migliore quanto è la selettività nei confronti del tessuto o dell'organo in cui si accumula. Ciò comporta che si conosca il bersaglio giusto da illuminare e attivare. Bersagli intracellulari, come ad esempio le membrane mitocondriali, condurranno alla morte programmata intracellulare per apoptosi. La morte basata sulla membrana cellulare o della matrice extra-cellulare causata da un collasso vasale porterà alla necrosi. La necrosi dà inizio alla famiglia delle citochine di risposta con conseguenze a livello sistemico. Chiaramente, l'obiettivo di distruzione può essere importante ed avere conseguenze cliniche.

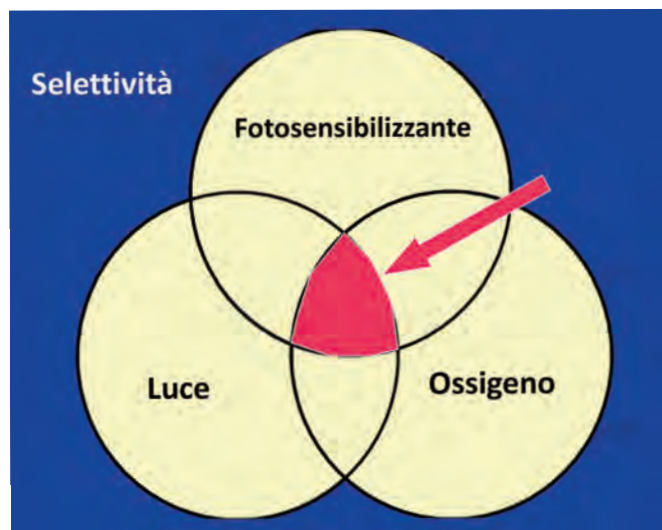


Fig. 8 - Effetti di sinergia e selettività tra luce, sostanza fotosensibilizzante e ossigeno.

Attivazione: una giusta ed affidabile attivazione tramite una lunghezza d'onda di luce appropriata è richiesta per prevenire trattamenti accidentali.

Precauzioni all'esposizione solare: siccome tutte le SF si depositano sulla pelle, è necessaria qualche precauzione all'esposizione solare. Idealmente, questo si traduce in ore o giorni e non in settimane o mesi.

Somministrazione: per via topica, orale, inalatoria o EV a seconda del contesto clinico. In ogni caso, devono essere considerate una minima tossicità (p. es. ipotensione o reazioni allergiche) e facilità alla somministrazione.

Molecole fotosensibili

Il principio della Terapia fotodinamica è l'**iniezione**

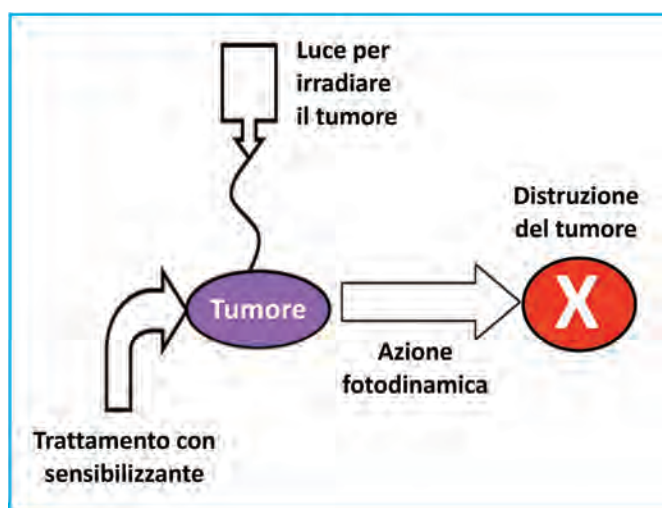


Fig. 9 - Diagramma che illustra sinteticamente la terapia fotodinamica PDT (Photo Dynamic Therapy - for Cancer) nel trattamento delle forme tumorali.

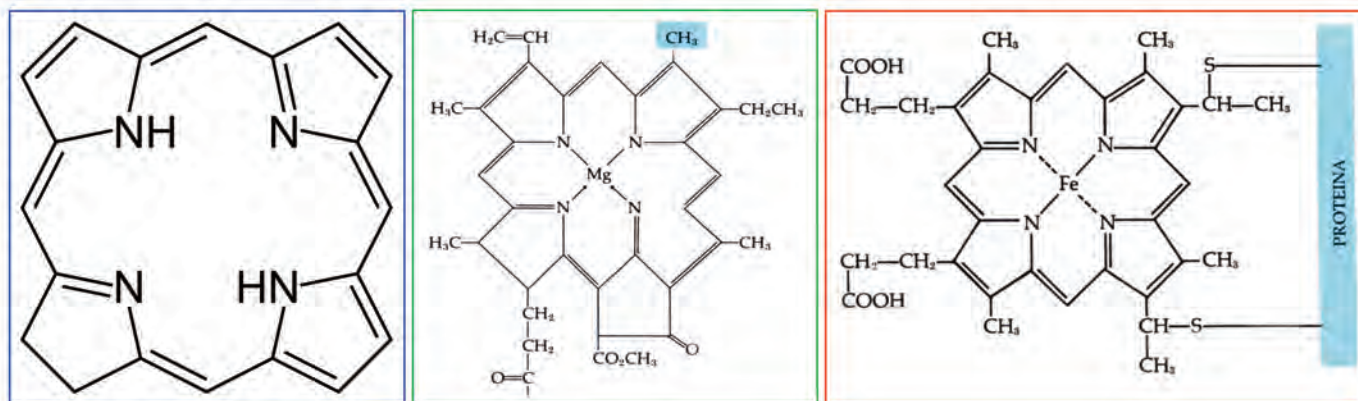


Fig. 10 - Analogie strutturali porfiriniche tra Clorina, Clorofilla ed Emoglobina.

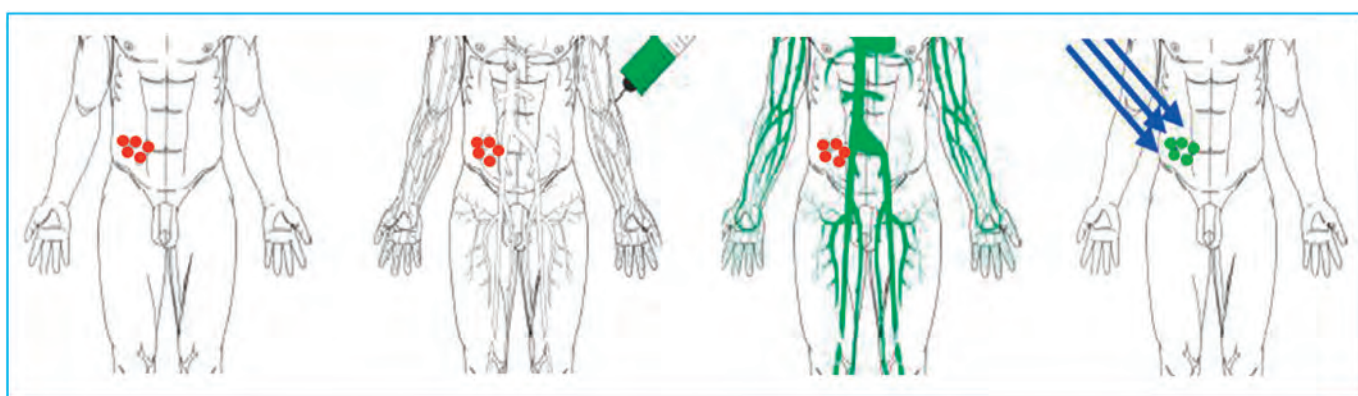


Fig. 11 - L'iniezione endovenosa di una sostanza fotosensibile (fotosensibilizzante), come ad esempio la Curcumina o l'Ipericina, associata all'azione fotodinamica del Laser a bassa potenza (PDT: Photo Dynamic Therapy) provoca la distruzione delle cellule tumorali.

endovenosa di una sostanza fotosensibile (fotosensibilizzante), ad esempio Clorina (fig. 10), Ipericina (fig. 12), Curcumina (fig. 13),

Il sensibilizzante si lega a qualsiasi tipo di cellule tumorali e dopo la stimolazione con la luce laser, vengono distrutte attraverso la formazione di radicali di ossigeno attivo (fig. 11).

Funzionano anche come fotosensibilizzatori alcuni chemioterapici come 5FU (5-Fluorouracile) e il Cisplatino.

1. Infusione del fotosensibilizzante

Il sensibilizzante è infuso per 30 minuti per via endovenosa

2. Tempo di attesa

Occorrono 30 minuti per far sì che il fotosensibilizzante si leghi alle cellule tumorali.

3. Irradiazione

Si prosegue con la terapia Laser endovenosa per attivare il fotosensibilizzante.

Fotosensibilizzante + Laser = Azione Fotodinamica = distruzione cellule tumorali (fig. 9).

Fotosensibilizzanti noti:

- ICG (IndoCyanine Green = Verde di Indocianina)
- Clorina

- Curcumina
- Ipericina
- 5FU (5-Fluorouracile)
- Cisplatino
- 5-ALA (Acido 5-Amino-Levulinico = Gliolan).

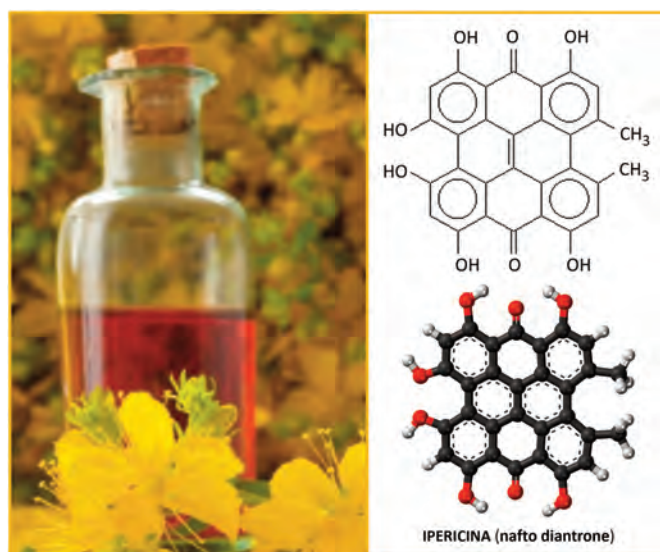


Fig. 12 - L'ipericina e sua formula chimica mono e tridimensionale.

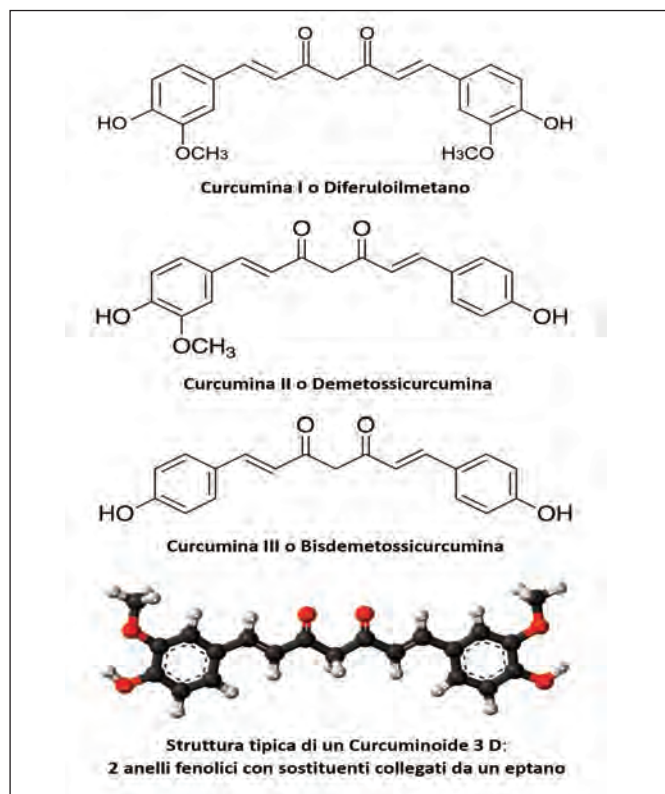


Fig. 13 – Formule chimiche delle Curcumine I, II, III e struttura 3 D di un Curcuminoide.

LA CLORINA

La **clorina** (2,3-Diidroporfirina) è un eterociclo macrociclico aromatico formato da quattro anelli pirrolici legati assieme da quattro legami metinici (=CH-), di cui uno è in forma ridotta. La clorina è un analogo strutturale della porfirina, ma al contrario di questa possiede una subunità non aromatica. Tramite i suoi atomi di azoto, la clorina è capace di legare un atomo di magnesio. Tali clorine sono presenti nella clorofilla e costituiscono il pigmento fotosensibile presente nei cloroplasti. Anche l'eme dell'emoglobina (o gruppo eme) è un membro della famiglia delle porfirine contenente un atomo di ferro. L'eme costituisce un gruppo prostetico, ovvero la parte non proteica di una serie di proteine, tra cui l'emoglobina, la mioglobina e i citocromi.

L'IPERICINA

L'ipericina è un principio attivo dell'*Hypericum perforatum* L. (Iperico, Erba di San Giovanni), che possiede proprietà antide-

pressive, antibatteriche e antivirali, e ha la capacità di favorire la guarigione delle ferite in virtù delle sue proprietà astringenti, cicatrizzanti e vulnerarie.

L'effetto antidepressivo dell'iperico, che in precedenza si credeva essere dovuto all'inibizione delle monoammino ossidasi (IMAO), oggi si ritiene sia legato all'inibizione della ricaptazione di neurotrasmettitori eccitatori quali la serotonina, la norepinefrina e la dopamina. L'attività antibatterica e antivirale sarebbe invece dovuta alla fotoattivazione dell'ipericina che è in grado di produrre specie reattive dell'ossigeno (ROS) che causano la foto-ossidazione delle cellule di virus e batteri, uccidendo i microrganismi.

Dato che l'ipericina tende ad accumularsi preferenzialmente nel tessuto neoplastico rispetto al tessuto normale, essa può essere sfruttata nella diagnosi fotodinamica come efficace marcatore fluorescente per la diagnosi di patologie tumorali. Le sue proprietà fotochimiche la rendono utile anche per la terapia fotodinamica del cancro, grazie all'effetto citotossico generato dalle specie reattive dell'ossigeno prodotte per irradiazione con luce laser.

LA CURCUMINA

La curcumina è un pigmento vegetale di colore giallo-arancio acceso ricavato dal rizoma tuberizzato (radice) della *Curcuma longa* L. o *Curcuma domestica* Valetton. Già scoperta nel 1815 da Vogel & Pelletier che le diedero il nome ancora in uso oggi.

Caratteristica clinica descritta nel 1910 da Lampe & al. La Curcumina è costituita da 3 componenti principali, i cosiddetti curcuminoidi o curcumine (fig. 13):

Curcumina I = Diferuloilmetano, circa 77% (70-80%)

Curcumina II = Demetossicurcumina, circa 17% (15-25%)



Fig. 14 – Proprietà sistemiche della Curcuma longa L.

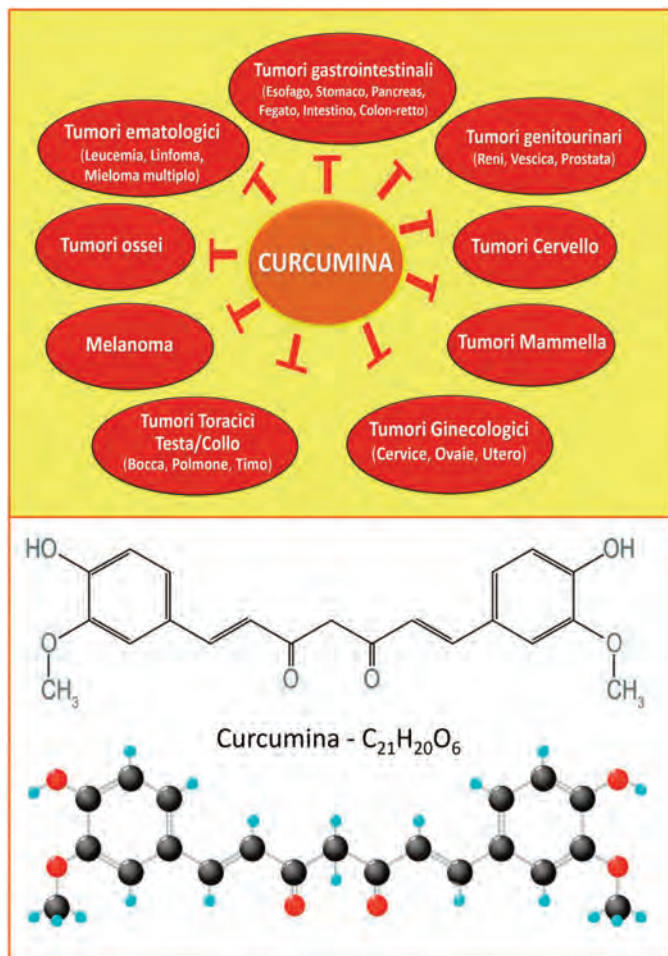


Fig. 15 - Proprietà antitumorali della Curcumina e sua formula chimica mono e tridimensionale.

Curcumina III = Bisdemetossicurcumina, circa 3% (2,5-6,5%).

Estratti dal rizoma della *Curcuma longa* ricchi di curcuminoidi sono inclusi in varie farmacopree, non solo di paesi asiatici, indicati prevalentemente per l'azione antiossidante e per quella antinfiammatoria su articolazioni e giunture. Molte ricerche hanno rilevato su diversi modelli l'attività antiossidante e antiradicalica dei curcuminoidi. L'attività antiossidante dei curcuminoidi viene comunemente imputata ai gruppi fenolici con ossidrili (-OH) ed in particolare alla tautomeria cheto-enolica dei curcuminoidi simmetrici.

Alcune proprietà dei Curcuminoidi:

Attività antiossidante e antiradicalica

Inibizione dei radicali perossilici/DPPH

Inibizione dell'emolisi dei globuli rossi/AAPH

Inibizione dell'ossidazione dell'acido linoleico/AAPH

Inibizione dell'ossidazione dell'acido linoleico/FTC

Inibizione dell'ossidazione dell'acido linoleico/TBA

Tra le numerose proprietà della Curcuma ricordiamo le principali:

Antinfiammatorie

Antiartrosiche

Antiossidanti

Antitumorali (inibizione della neoangiogenesi e induzione di apoptosi) (fig. 15)

Detossificanti da sostanze tossiche

Epatoprotettive

Gestione delle patologie artrosiche e artritiche

Preventive della cataratta

Preventive dell'invecchiamento

Preventive di patologie neurodegenerative

Coadiuvante di chemioterapici come il 5-Fluorouracile e Oxaliplatino, ecc.

Conclusioni

In conclusione, vediamo che il Laser endovena a bassa potenza è una terapia biofisica priva di effetti collaterali che dà sostegno e contributo in varie condizioni morbose, in un'ottica di terapia integrata che apre a nuove interessanti possibilità di trattamento e cura.

Così come nella terapia farmacologica, per ottenere gli effetti terapeutici desiderati è necessaria una corretta scelta del farmaco, della dose e dei tempi di somministrazione, allo stesso modo quando si utilizza la terapia Laser occorre gestire opportunamente alcune variabili per ottenere il "giusto dosaggio". Queste variabili sono:

- **Lunghezza d'onda** (nanometri)
- **Intensità** (mW)
- **Tempo di esposizione** (minutaggio)

Occorre saper modulare queste variabili e stabilirne la combinazione adeguata alla condizione patologica, poiché non è detto che "più forte - più stimolo" sia equivalente a un miglior risultato...

In termini biofisici è possibile curare sia con questa terapia sia con il suono, poiché si può scegliere la frequenza in Hertz del suono, che con il colore, determinato dalla lunghezza d'onda in quasi infinite combinazioni, può determinare effetti terapeutici. Questo dato ne fa un trattamento efficace ancora in gran parte da studiare e da approfondire.



Fig. 16 - Occorre saper modulare senza esagerare.

BIBLIOGRAFIA

- Amirkhanyan AN, Moskvina SV, *Laser therapy in dentistry*. M.-Tver: Triada; 2008.
- Andrä Frank, *The Effects of intravascular Low Level Laser Therapy in the Scope of a Redifferentiation Therapy of Malignant Tumours*. German Medical Journal of Oncology; No 6/2007.
- Bais HP, Vepachedu R, Lawrence CB, Stermitz FR, Vivanco M, *Molecular and biochemical characterization of an enzyme responsible for the formation of hypericin in St. John's wort (Hypericum perforatum L.)*, in J. Biol. Chem., vol. 278, n. 34, pp. 32413-22, 2003.
- Bakeeva L, Manteiffel V, Rodichev E, Karu T, *Formation of gigantic mitochondria in human blood lymphocytes under the effect of a He-Ne laser*. Mol-Biol-Mosk, 27 (3):608-17, May-Jun1993.
- Bar-Sela G, Epelbaum R, Schaffer M, *Curcumin as an anti-cancer agent: review of the gap between basic and clinical applications*. Curr Med Chem, 17(3):190-7, 2010.
- Bodenburg R, *Laserneedle-acupuncture and intravascular laser blood-irradiation from a legal point of view*. Pain & Acupuncture, 33,1:42-48, 2007.
- Boev S, Selivonenko V, *The impact of the intravenous He-Ne-Laser therapy on the antioxidant system in patients with stable insertion angina and postinfarct cardiosclerosis*. Klin-Med-Mosk, 75,12:30-3, 1997.
- Brill G, Grigoriev S, Romanova T, *Changes of leucocyte metabolism in He-Ne laser blood irradiation in vitro*. Proceedings of SPIE, 1981:204-209, 1993.
- Cheng AL, Hsu CH, et al., *Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions*. Anticancer Res, 21(4B):2895-900, Jul-Aug, 2001.
- Dai Q, Zhou, Xu L, Song X, *Curcumin alleviates rheumatoid arthritis-induced inflammation and synovial hyperplasia by targeting mTOR pathway in rats*. Drug Des Devel Ther. Dec 3, 2018.
- Di Meo F, Margarucci S, Galderisi U, Crispi S, Peluso G, *Curcumin, Gut Microbiota, and Neuroprotection*. Nutrients. Oct. 2019.
- Dimitriev A, Iudin V, Aparov N, Matyrnov V, *Effect of intravascular laser irradiation of the blood on blood cells in pancreatitis*. Klin Med (Mosk.), 67, 5:108-110, 1989.
- Driianskaia V, *The clinico-immunological effects of immunotherapy in patients with acute pyelonephritis*. Lik-Sprava, (4):89-92, Jul - Aug 1997.
- Dube A, Hausal H, Gupta PK, *Modulation of macrophage structure and function by low level He-Ne irradiation*. Photochem. Photobiol. Sci., 2, 8:851-855, 2003.
- Endo Y, Muraki K, Fuse Y, Kobayashi M, *Evaluation of Antioxidant Activity of Spice-Derived Phytochemicals Using Zebrafish*. Int J Mol Sci., Feb 7, 2020.
- Feng T, Wei Y, Lee RJ, Zhao L, *Liposomal curcumin and its application in cancer*. Int J Nanomedicine, Aug 21, 2017.
- Fedorova TA, Moskvina SV, Apol IA, *Laser therapy in obstetrics and gynecology*. M.-Tver: Triada; 2009.
- Frick G, Dehmlow R, *Practice Guideline UVBund HOT. Fundamentals and use of stimulus-reaction-therapy*. Stuttgart: Hippokrates 2001.
- Funk J, Kruse A, Kirchner H, *Cytokine production after helium-neon laser irradiation in cultures of human peripheral blood mononuclear cells*. Journal Photochem. Photobiol. Biology, 16, 3-4: 347-355, 1992.
- Gamaleja NF, Stadnik VJ, Rudix ZM, *Experimental and clinical approbation of application of and intravascular laser irradiation of blood in oncology*. Application of lasers in surgery and medicine. M., p.28-29, 1989.
- Gasparyan L, *Laser Irradiation of the blood*. Laser Partner - Clinixperience - All Volumes 1-4, 2003.
- Geynits AV, Moskvina SV, *Laser therapy in cosmetology and dermatology*. M.-Tver: Triada; 2010.
- Giordano A, Tommonaro G, *Curcumin and Cancer*. Nutrients. Oct 5, 2019.
- Grubnik V, Dotsenko S, Chuev P, Basenke I, Salemekh A, *Laser in the prevention of early postoperative complications in the surgical treatment of obesity*. Klein-Khir., 8:25-27, 1994.
- Gulsoy M, Ozer G, Bozkulak O, Tabakoglu H, Aktas E, Deniz G, *Ertan C LLLT increases lymphocyte proliferation*. Journal Photochem. Photobiol. Biology 82, 3:199-202, 2006.
- Gür A, Karacoc M, Nas K, Cevik R, Sarac A, Ataoglu S, *Effects of low power laser and low dose amitriptyline therapy on clinical symptoms and quality of life in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial*. Rheumatology International 22, 5:188-193, 2002.
- Hamblin R, Viveiros J, Changming Y, Ahmadi A, Ganz R, Tol-koff J, *Helicobacter pylori accumulates photoactive porphyrins and is killed by visible light*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 49, 7:2822-2827, 2005.
- Heine H, *Lehrbuch der biologischen Medizin*. Stuttgart: Hippokrates, 3. Auflage 2007.
- Heine H, Schaeg G, *Origin and function of "rodlike structures" in mitochondria*. Acta anat., 103:1-10, 1979.
- Huang Y, Deng S, Luo X, Liu Y, Xu W, Pan J, Wang M, Xia Z, *Evaluation of Intestinal Absorption Mechanism and Pharmacokinetics of Curcumin-Loaded Galactosylated Albumin Nanoparticles*. Int J Nanomedicine, 10 Dec 2019.
- Ivanchenko LP, Kozdoba AS, Moskvina SV, *Laser therapy in urology*. M.-Tver: Triada; 132, 2009.
- Jayaprakash GK, Rao LJ, Sakariah KK, *Antioxidant activities of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin*, in Food Chemistry, vol. 98, n. 4, pp. 720-724, 2006.
- Jendželovská Zuzana, Jendželovský Rastislav, Kuchárová Barbora, Fedoročko Peter, *Hypericin in the Light and in the Dark: Two Sides of the Same Coin*, in Front. Plant Sci., vol. 7, 6 maggio 2016.
- Karu T, *The Science of Low-Power Laser Therapy*. Amsterdam: Gordon and Breach Science Publishers, 1998.
- Kassak P, Sikurova L, Kvasnicka P, Bryszewska M, *The response of Na/K-ATPase of human erythrocytes to green laser light treatment*. Physiol Research, 55,2:189-194, 2006.
- Khotiaintsev K, Doger-Guerrero E, Glebova I, Svirid V, Sirenko J, *Laser blood irradiation effect on electro-physiological characteristics of acute coronary syndrome patients*. Proc. SPIE. 2929: 132-137, 1996.
- Kipshidze N, Chapidze G, Bokhua M, Marsagishvili L, *Effectiveness of blood irradiation using a Helium-Neon-Laser in the*

- acute period of myocardial infarction. Sov-Med., 3:9-12, 1990.
- Kolarova H, Ditrichova D, Smolan S, *Effect of He-Ne laser irradiation on phagocytotic activity of leukocytes in vitro*. Acta Univ-Palcki-Olmuc-Fac-Med., 129:127-132, 1991.
- Kovalyova T, *Ambulatorische Applikation von kombinierter Lasertherapie an Patienten mit Diabetes mellitus und Dyslipidämie*. Übersetzung Prof. Dr. Peter Marti, Institut für LLLT & Naturheilkunde, Internet: www.marti-inst.ch/IntLF_Diabetes_mellitus.asp.
- Kovalyova T, Pimenov L, Denisov S, *Die Dynamik der Hyperlipidaemie und des peripheren Blutflusses bei Patienten mit Diabetes mellitus nach Behandlung mit kombinierter Laser-Therapie bei ambulant poliklinischen Bedingungen*. Der 2. internationale Kongress, Laser und Gesundheit-99", Moskau, 1999: 313. (deutsche Übersetzung von Marti: www.marti-institut.ch).
- Kozhura V, Dvoretzkii S, Novoderzhkina I, Berezina T, Kirsanova A, Iakimento D, Kozinets GI, *The effect of intravascular helium neon laser blood irradiation on the state of the compensatory processes in the acute period of hemorrhagic shock and after resuscitation*. Anesteziol Reanimatol., 4:43-8, 1993.
- Khurana S, Venkataraman K, Hollingsworth A, Piche M, Tai C, *Polyphenols: Benefits to the Cardiovascular System in Health and in Aging*. Nutrients. Oct. 2013.
- Kipshidze NN, Chapidze GE, Bochua MR, *Preventive maintenance of infringements of a heart rhythm during the sharp period of an acute myocardial infarction of the intraheating irradiation of a helium-neon laser*. Blood circulation N 5, p. 32-36, 1986.
- Kraskow AM, Veltmander NN et al., *The use intravenous laser Blood Irradiation in patients with septic endocarditis. Septic endocarditis in surgery of defect*. Heart disease. Novosibirsk, pp. 145-156, 1986.
- Ledin A, Dobkin V, Sadov A, Galichev K, Rzeutsky V, *Soft-laser use in the preoperative preparation and postoperative treatment of patients with chronic lung abscesses*. Proc. SPIE. 3829:2-5, 1999.
- Leonova G, Maistrovskaia O, Chudnovskii V, *Helium-neon laser irradiation as inducer of interferon formation*. Vopr-viro-sol. 39, 3:119-121, 1984.
- Levashenko GI, *Ultraviolet Irradiation of Blood*. Biomedical Engineering, 1999.
- Liang Shen, Lu Liu, Hong-Fang Ji, *Regulative effects of curcumin spice administration on gut microbiota and its pharmacological implications*. Food Nutr Res. 2017.
- Lindgard A, Hultén L, Svensson L, Soussi B, *Irradiation at 634 nm releases nitric oxide from human monocytes*. Lasers Med Sci. 22:30-36, 2007.
- López-Lázaro M, *Anticancer and carcinogenic properties of Curcumin: considerations for its clinical development as a cancer chemopreventive and chemiotherapeutic agent*. Nutr Food Res, 52 suppl; 1:S103-27. Review, Jun 2008.
- Lutoshkin M, Tsypilev M, Lutoshkina M, *Application of a Helium-Neon Laser (HNL) for the correction of renal function in patients with chronic glomerulonephritis*. Uro. Nefrol (Mosk.), 2:17-20, 1993.
- Makashova VV, *Clinico-pathogenetic substantiation and estimation of efficiency of laser therapy in complex treatments of patients with acute viral hepatitis*. Sci. D. Thesis, S. Pb, 2002.
- Manteifel V, Bakeeva L, Karu T. *Ultra-structural changes in chondriome of human lymphocytes after irradiation with He-Ne laser: appearance of giant mitochondria*. Journal Photochem. Photobiol. Biology, 38, 25-30, 1997.
- Manteifel V, Karu T, *Structure of Mitochondria and Activity of their Respiratory Chain in successive Generations of Yeast Cells exposed to He-Ne Laser Light*. Biology Bulletin 32, 6:556-566, 2005.
- Masuda T, Isobe J, Jitoe A, Nakatani N, *Antioxidative curcuminoids from rhizomes of Curcuma xanthorrhiza*. Phytochemistry. 31, 3645-3647, 1992.
- Meshalkin E (ed.), *Application of Direct Laser Irradiation in Experimental and Clinical Heart Surgery* [in Russian], Novosibirsk: Nauka, 1981.
- Mester E, Spiry T, Szende B, Tota JG, *Effect of laser radiation on the wound healing*. Z. Exp. Chir., 4(5), pp. 307-312, 1971.
- Mi X, Chen J, Cen Y, Liang Z, Zhou L, *A comparative study of 632,8 and 532 nm laser irradiation on some rheological factors in human blood in vitro*. J. Photochem. Photobiol. B., 74,1:7-12, 2004.
- Michalska K, Fernandes H, Sikorski M, Jaskolski M, *Crystal structure of Hyp-1, a St. John's wort protein implicated in the biosynthesis of hypericin*, in J. Struct. Biol., vol. 169, n. 2, pp. 161-71, 2010.
- Mikhailov VA, *Development and Clinical Applications of Intravenous Laser Blood Irradiation* (Review).
- Mikhailov VA, et al., *Low energy lasers in preoperative period in oncological patients*. Proceeding of the international conference, Tashkent, part 3, p.40-41, 1986.
- Moshkovska T, Mayberry J, *It is time to test low level laser in Great Britain*. Postgraduate Medical Journal, 81:436-441, 2005.
- Moskvin SV, Khadartsev AA, *Laser Blood Illumination. The Main Therapeutic Techniques*. M-Tver: Triada. p. 64, 2018.
- Moskvin SV, Nasedkin AN, Osin AY, Khan MA, *Laser therapy in pediatrics*. M.: EKSMO; 479, 2010.
- Mouayed A, Fareed F, Ihsan F, Ahmad Y, *Estimation of IgM & IgG values in the serum after intravenous irradiation of blood with diode laser*. First UAE International Conference on Biological and Medical Physics, Al-Ain. Abstract No. 70, 2005.
- Nasedkin AA, Moskvin SV, *Laser therapy of patients with heroin addiction*. M.-Tver: Triada; 2004.
- Neimark A, Muzalevskaia N, *Low-intensity laser radiation in preoperative preparation of patients with benign prostatic hyperplasia*. Urologia. 2000.
- Noohi F, Javdani M, Kiavar M, *Study of the Efficacy of Low level laser in Myocardial Perfusion of Patients with Chronic Stable Angina*. Abstracts: 16th Congress of Iranian Heart Association, Tehran; Nov 18-21; 91, 2008.
- Paulke A, Schubert-Zsilavec M, Wurglics M, *Determination of hypericin and pseudohypericin from Hypericum perforatum in rat brain after oral administration*, in Monatshefte für Chemie, vol. 139, n. 5, pp. 489-494, 2008.
- Pivari F, Mingione A, Brasacchio C, Soldati L, *Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: Prevention and Treatment*. Nutrients. Aug. 2019.

- Polasa K, Raghuram TC, et al., *Effect of turmeric on urinary mutagens in smokers*. *Mutagenesis*, 7(2):107-9, Mar 1992.
- Raggi F, Vallesi G, *Intravenous Laser Blood Irradiation in Sports Medicine*. *Schmerz & Akupunktur*; 34:126-129, 3/2008.
- Romberg H, *Physikalische Grundlagen der Lasertherapie*. Dt. Ztschr. f. Akupunktur, 48,1:33-42, 2005.
- Sahdeo Prasad, PhD, Amit K. Tyagi, PhD, and Bharat B. Aggarwal, PhD, *Recent Developments in Delivery, Bioavailability, Absorption and Metabolism of Curcumin: the Golden Pigment from Golden Spice*. *Cancer Res Treat*. Jan 15, 2014.
- Schumm N, *Intravasale Laser-Blut bestrahlung des Blutes*. *Schmerz & Akupunktur*; 32,4:211-215, 2006.
- Shimizu K, Funamoto M, Sunagawa Y, Shimizu S, Katanasaka Y, Miyazaki Y, Wada H, Hasegawa K, Morimoto T, *Anti-inflammatory Action of Curcumin and Its Use in the Treatment of Lifestyle-related Diseases*. *Eur Cardiol*. Jul 11, 2019.
- Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS, *Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers*. *Planta Med*. May 1998.
- Siposan DG, Lukacs A, *Effect of low-level laser radiation on some rheological factors in human blood: an in vitro study*. *J. Clin. Laser Med. Surg*. 18(4), 185-195, 2000.
- Siposan DG, Lukacs A, *Relative variation to received dose of some erythrocytic and leukocytic indices of human blood as a result of low-level-laser radiation*. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*, 19, 2:89-103, 2001.
- Sitchev PS, Mardenkov AB, *Endovascular laser irradiation of Blood at treatments of purulent septic diseases. Actual methods of treatments of a surgical infection*. Karaganda, pp. 34-36, 1986.
- Sivkov II, Kukes VG, Kozlova TV, et al., *Side effects of intravenous laser Therapy*. *Sov. Med.*, No. 12, 52-54, 1990.
- Skvorcov V, Nedogoda V, *Niederleistungs-lasertherapie gegen chronische Leber erkrankungen*. *Raum & Zeit*, 2002, 119:5-12, übersetzt aus dem Russischen von Veronika Müller, Würzburg.
- Sluga E, Monneron A, *Über die Fein struktur und Topochemie von Riesen-mitochondrien und deren Einlagerungen bei Myopathien*. *Virchows Archiv*. 350, 3:250-260, 1970.
- Spasova A, Nedogoda V, Konan K, Kucheriavenko A, *Effect of the intravenous laser blood irradiation on efficacy of drug preparations*. *Eksp Klin Farmakol.*, 63, 5:65-7, 2000.
- Stadler I, Evans R, Kolb B, Naim J, Narayan V, Buehner N, Lazafame R, *In vitro effects of low level laser irradiation at 660 nm on peripheral blood lymphocytes*. *Lasers Surg. Med.*; 27, 3:255-261, 2000.
- Stroev E, Larionov V, Grigoreva L, Makarova V, Dubinina I, *The treatment of diabetic angiopathies by endo-vascular low-intensity laser irradiation*. *Probl-Endokrinol-Mosk.*; 36, 6:23-5, 1990.
- Sweetie Mehta, *Pharmacognosy of St. John's Wort*, su Pharmaxchange.info, 18 dicembre 2012.
- Tracy Murray-Stewart and Robert A. Casero Jr, *Regulation of Polyamine Metabolism by Curcumin for Cancer Prevention and Therapy*. *Med Sci (Basel)*. 2017 Dec.
- Trogisch MW, *Laser Blood Therapy* (International Society for Medical Laser Applications).
- Tuner J, Hode L, *Laser Therapy - Clinical Practice and Scientific Background*. Grängesberg: Prima Books AB, 2002.
- Vinck E, Cagnie B, Cornelissen M, Declerque H, Cambier D, *Green light emitting diode Irradiation enhances Fibroblast Growth impaired by high glucose levels*. *Photomedicine and laser surgery*; 23, 2:167-171, 2005.
- Voronina VA, Gushcha AI, Kosarev II, *Characteristic of a Blood after its laser Irradiation at a peritonitis*. *Application of lasers in medicine*. Moscow, p. 16-17, 1985.
- Weber MH, *The intravenous laser blood irradiation - Introduction of a New Therapy* (Chapter 1).
- Weber Michael, *Medical Low-Level-Lasertherapy - Foundations and clinical application*. ISLA Research Group, Prima edizione 2014, seconda edizione 2015.
- Weight R, Viator J, Dale P, Caldwell C, Lisle A, *Photoacoustic detection of metastatic melanoma cells in the human circulatory system*. *Optical Letters*.;31, 20:2998-3000, 2006.
- Wieden Torsten, *Schmerztherapie der Fibromyalgie*. *Schmerz & Akupunktur*; 34:130-136, 3/2008.
- Wielgus AR, Chignell CF, Miller DS, Van Houten B, Meyer J, Hu DN, Roberts JE, *Phototoxicity in human retinal pigment epithelial cells promoted by hypericin, a component of St. John's wort*, in *Photochem. Photobiol.*, vol. 83, n. 3, pp. 706-13, 2007.
- Wirz-Ridolfi A, *Frequencies with consequences*. *Schmerz & Akupunktur*; 61-65, 2/2008.
- Wirz-Ridolfi A, *Intravenous laser therapy in horses, Preliminary results of a Multi-Center Pilot Study*. *Schmerz & Akupunktur*;120-124, 3/2008.
- Yu H, Chang K, Yu C, Chen J, Chen G, *Low-energy helium-neon laser irradiation stimulates interleukin 1 alpha and interleukin-8 release from cultured human keratinocytes*. *Journal of investigative Dermatology*;107:593-596, 1996.
- Zemskov BS, Gamaleja NF et al., *Use intravascular low level laser Irradiation of Blood at treatments destructive pancreatitis*. *Clinical surgery N 11*, p. 68-69, 1984.
- Zhijun Liu, Pengyun Huang, Siukan Law, Haiyan Tian, Wingnang Leung, and Chuanshan Xu, *Preventive Effect of Curcumin Against Chemotherapy-Induced Side-Effects*. *Front Pharmacol*. 2018.
- Per chi volesse approfondire ulteriormente l'argomento, alla voce "Low level laser therapy" esistono oltre 5.000 riferimenti di studi e articoli su PubMed, e possono essere trovati anche in:
https://docs.google.com/spreadsheets/d/1ZKl5Me4XwPj4YgJCBe3VSCJjiVO4XI0tIR0rbMBj08/edit?fbclid=IwAR3CLbYjl-H73Rhuzq8-yb01YQ_aOU_E8xKX0GIDBbSi2Eu-plfqQAmT7644#gid=0 2.)
Inoltre, il canale Weber Medical-Youtube contiene diversi video che spiegano lo svolgimento di varie terapie:
<https://www.youtube.com/channel/UCeWGOQgKqbIV-gAtHf0hqDQ2b>).