

report scientifico

 **HIT**
THERAPY

Indice

pag. 5	HILT – High Intensity Laser Therapy
pag. 9	Attività citoproliferativa della HILT Terapia
pag. 21	HILT Therapy nel trattamento dell'artrosi
pag. 33	HILT Therapy nel trattamento della gonartrosi
pag. 47	HILT in traumatologia sportiva e terapia del dolore
page 57	HILT vs TENS e FANS a confronto

HILT – High Intensity Laser Therapy

L'UNICA TERAPIA FISICA PER IL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE DEGENERATIVE ARTICOLARI E DELL'ARTROSI.

La Laserterapia tradizionale è presente in Europa da più di 25 anni. Più di 2000 pubblicazioni scientifiche testimoniano la sua efficacia e la sua validità. E' stato inoltre dimostrato che non è tossica e non ha effetti collaterali. Per tutti questi motivi essa è attualmente utilizzata sia come monoterapia che come terapia complementare.

Fino ad oggi la Laserterapia convenzionale è stata applicata con dispositivi di bassa o media potenza con risultati interessanti.

Tuttavia essa non permette di trattare patologie dislocate nei piani profondi, perché non permette di trasferire in profondità le alte dosi energetiche che sono necessarie, senza indurre danno termico ai tessuti.

Per questa ragione la Laserterapia tradizionale può essere applicata con successo solo su patologie superficiali. Inoltre i tempi di trattamento sono moderatamente lunghi.

Oggi, grazie alla rivoluzionaria Terapia HILT, brevettata, è possibile trattare anche patologie più profonde, poiché HILT possiede la potenza e l'energia necessarie per trattare tutte le patologie profonde e non solo quelle superficiali. Inoltre HILT non è tossica e può essere eseguita senza danneggiare i tessuti circostanti quello da trattare.

HILT quindi è l'unica metodica terapeutica che permette di trattare in sicurezza tutti gli stati infiammatori, anche profondi, inducendo fin dalla prima applicazione una intensa riduzione del dolore assieme al

recupero della mobilità. Questo effetto benefico può durare dalle 4 alle 72 ore dopo la prima applicazione. Dopo alcune sessioni si può ottenere la remissione completa del dolore e il completo recupero della mobilità.

HILT sta rivoluzionando l'approccio terapeutico degli ortopedici, dei fisioterapisti, dei chiropratici, dei medici dello sport, siccome le sue indicazioni principali sono:

- le patologie degenerative delle articolazioni e l'artrosi
- le condropatie
- le patologie profonde a carico dell'apparato muscoloscheletrico

Principio di azione

HILT basa la sua efficacia su di un particolare e caratteristico impulso Laser con alta potenza di picco, che possiede frequenze e ampiezze di impulso caratteristiche. Questa emissione Laser è stata attentamente testata attraverso studi clinici e se ne è verificata l'efficacia per tutte le patologie sopra citate.

Grazie alle sue caratteristiche è in grado di trasferire in profondità la corretta ed efficace dose energetica, senza essere tossica sull'area di incidenza per i tessuti profondi che essa è in grado di raggiungere.

Grazie all'alta potenza di picco degli impulsi che essa sfrutta, HILT è in grado di produrre anche un intenso effetto fotomeccanico: vere onde di pressione che si propagano all'interno del tessuto ed agiscono direttamente sulla pompa linfodrenante, esercitando la sua azione sul processo infiammatorio anche se cronico, dimostrando la capacità di stimolare la rigenerazione del collagene e della cartilagine ialina. Grazie all'effetto fotomeccanico HILT è in grado di produrre un veloce riassorbimento dei liquidi fuoriusciti a causa del trauma o dell'infiammazione.

La verticalizzazione dell'energia

Questo modo di trasferire energia è una vera “verticalizzazione” dell’energia: un’alta quantità di energia viene erogata in un tempo molto breve ad un grande volume di tessuto sofferente. Il modo tradizionale di trasferire l’energia, che richiede lunghi tempi di emissione per trasferire la stessa quantità di energia totale, può essere invece considerato come “orizzontale”. La modalità di trasferimento verticale è completamente sicura, a contrario di quella tradizionale orizzontale, che riscalda invece i tessuti e corre il rischio di danneggiarli. Inoltre è più efficace, siccome interessa allo stesso tempo volumi maggiori di tessuto.

La ricerca scientifica

HILT è il risultato di un lungo cammino di ricerca scientifica, coordinata dagli sforzi di un prestigioso gruppo di scienziati. I risultati biomedici e clinici di maggior rilievo che ha permesso di validare la HILT come nuova tecnica terapeutica saranno presentati nelle prossime pagine di questo report.

Attività citoproliferativa della HILT:

indagine in vitro

Giacomo Rossi

Dipartimento di Scienze Veterinarie,
Università degli Studi di Camerino

Damiano Fortuna

Dipartimento Cardio-Toracico,
Università degli Studi di Pisa

Chiara Tarantino

Dipartimento di Patologia Animale,
Profilassi ed Igiene degli Alimenti,
Università di Pisa

Guido Flamini

Dipartimento di Chimica Bioorganica e
Biofarmacia, Università degli studi di Pisa

Leonardo Masotti

Dipartimento di Elettronica e
Telecomunicazioni,
Università degli studi di Firenze

Introduzione

Da qualche tempo l'impiego del Nd:YAG impulsato si sta diffondendo nella terapia del dolore con ottimi risultati ^{3,4,5}. Esistono studi che descrivono gli effetti antinfiammatorio ^{1, 12}, antiedemigeno ¹ ed antalgico ^{5, 9} del Laser Nd:YAG, giustificandone l'impiego nella terapia del dolore. Se si esclude lo studio di Repice e coll. ⁶, non vi sono riferimenti bibliografici che indichino l'effetto citoproliferativo del Nd:YAG così da giustificare l'uso nella terapia riparativa.

Anzi alcuni A.A. ^{2,8} riportano l'effetto citoinibente del Nd:YAG. In particolare Sroka (1999) ⁸ descrive di avere ottenuto l'incremento mitotico con Laser a 410, 635 e 805 nm mentre lo esclude per il Nd:YAG. Con il nostro studio abbiamo valutato la capacità stimolante la citoprolifera-
zione dell'Nd:YAG in vitro.

Abbiamo impiegato due differenti linee cellulari per indagare la risposta proliferativa cellulare al variare della dosimetria e verificare la specificità di tale risposta di incremento mitotico a parità di parametri ma variando la linea cellulare.

Tramite l'uso di una molecola inibente la via metabolica tirosin-kinasica (isoflavone genisteina) si sono infine valutate le interazioni metaboliche della radiazione Laser con una delle principali vie metaboliche deputate alla proliferazione cellulare.

Materiali e Metodi

Linee cellulari, terreni di coltura e condizioni di crescita

In questo studio abbiamo impiegato due linee cellulari: cellule tumorali HCT-8 (adenocarcinoma ileociecale umano) e cellule VERO (derivate da cellule renali di scimmia verde africana dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia, Brescia, Italia).

Come mezzo di coltura per la linea HCT-8 abbiamo utilizzato RPMI 1640 (Gibco - BRL, Grand Island, NY) contenente il 10% di Siero Fetale Bovino (SFB, Eurobio), 1% di Piruvato 1mM/lit di Sodio, Glutamina 2mM (Gibco - BRL), e il 5% di una miscela di Penicillina-Streptomicina-Fungizone. Per la linea VERO il *medium* colturale abbiamo impiegato Eagle's MEM contenente 10% di SFB, 1% di Piruvato di Sodio, Glutamina e il 5% della miscela antibiotico-antimicotica.

Entrambe le linee cellulari sono state coltivate in fiasche non ventilate da 75 mm² fino alla confluenza in termostato a 37°C. Dopo tripsinizzazione del monostrato, le cellule di entrambe le linee sono state dispensate nei pozzetti di una piastra microtitre per ELISA. La quantità di cellule per pozzetto è stata determinata in modo tale da ottenere la confluenza in 24 ore, in condizioni di incubazione a temperatura di 37°C ed atmosfera contenente il 5% di CO₂.

Per evitare la diffusione del raggio Laser ai pozzetti adiacenti il trattamento ciascun pozzetto contenente l'inoculum è stato circondato da otto pozzetti contenenti trypan blue allo 0,4%¹¹.

Fonte di irradiazione e condizioni d'irraggiamento

Come sorgente Laser abbiamo impiegato un dispositivo HILT, potenza media 6 Watt (El.En. S.p.A., Calenzano, FI, Italia), con spot di 0,19 cm². Il manipolo è stato dotato di un distanziatore per garantire una distanza lente - pozzetto che permettesse allo spot di assumere un diametro tale da assicurare l'esatta copertura del pozzetto irradiato. Per proteggere le cellule dalla diffusione della radiazione (radiation scattering) ciascun

pozzetto seminato è stato circondato da otto pozzetti contenenti una soluzione di trypan blue (0,4%) (Grossman, 1998)¹¹.

I pozzetti sono stati irradiati 6 h dopo la semina sostituendo il terreno colturale con PBS sterile.

Abbiamo effettuato le valutazioni mantenendo costante il contenuto energetico di ciascun impulso: 150 mJ, mentre abbiamo variato la frequenza (5 - 40 Hz) di ripetizione degli impulsi in un secondo ed il tempo di irraggiamento (4 - 20 Sec) del pozzetto.

Dopo il trattamento nuovo *medium* colturale ha sostituito il PBS nei pozzetti e quindi le piastre sono state ulteriormente incubate per altre 10 ore, fino ad un totale di 16 ore di incubazione dopo la semina.

Le cellule controllo sono invece state irradiate con un Laser inefficace detto "Laser sham".

Ciascuna prova è stata ripetuta cinque volte.

Parametri di proliferazione

SPETTROFOTOMETRIA

In sedicesima ora, il mezzo di coltura è stato sostituito con 200µl di nuovo *medium* addizionato a 50µl di una soluzione contenente 3mg/ml di MTT (Sigma, Italia) in PBS. Dopo ulteriori 4 ore di incubazione alle stesse condizioni, la soluzione contenuta nei pozzetti è stata sostituita con 200µl di Dimetil Sulfossido (DMSO, Sigma) cui sono stati aggiunti 25µl di una soluzione 0.1M di glicina e 0.1M di NaCl a pH 10.5. La piastra è stata quindi immediatamente letta ad uno spettrofotometro operante ad una lunghezza d'onda di 450nm.

Ogni piastra è stata quindi irradiata a determinati valori di emissione, quindi tutti i valori delle letture spettrofotometriche espressi in O.D. che indicano, indirettamente, la densità delle cellule vitali del monostrato. Sono stati quindi confrontati fra loro i valori medi dei pozzetti controllo non irradiati o irradiati con Laser sham.

IMMUNOISTOCIMICA (IHC)

Per le prove immunoistochimiche sono stati usati vetrini del tipo "chamberslide" (Bibby, Sterilin) seminando e, successivamente,

irradiando ciascun pozzetto in maniera analoga a quanto descritto per le piastre ELISA. I gruppi di cellule trattate e di controllo sono stati allestiti, tanto per la linea VERO che per la linea HCT-8, in modo analogo a quanto descritto per l'esame spettrofotometrico. Una volta terminato il trattamento, si è proceduto alla rimozione del mezzo di coltura dai pozzetti ed alla fissazione dei monostrati con metanolo per 10', seguita da tre rapidi lavaggi in PBS. I monostrati sono stati quindi incubati per una notte con i seguenti anticorpi primari monoclonali: anticorpo specifico per antigene Ki67, clone MIB-1, (DAKO) diluito 1:50 in PBS+BSA, anticorpo anti PCNA (Novocastra) diluito 1:50, anticorpo anti Ciclina D1 (Santa Cruz) 1:100, anticorpo anti ILGF-1 (Santa Cruz) 1:200. Dopo tre lavaggi di 10' ciascuno in PBS, i monostrati sono stati incubati per 15' con anticorpo secondario (horse-anti mouse biotinilato, 1:250 in PBS+BSA), quindi nuovamente lavati per tre volte in PBS ed incubati per altri 45' con il

complesso Avidina-Biotina (ABC, Vector). Infine, la reazione immunostochimica è stata visualizzata tramite incubazione con il substrato cromogeno, rappresentato da diaminobenzidina (colorazione marrone) per il PCNA e l'ILGF-1, da Nova Red (colore rosso) per la Ciclina D1 e Vector Red (colore fucsia) per il Ki67. Per le valutazioni del livello di espressione dei singoli antigeni abbiamo proceduto alla lettura dei preparati tramite microscopio ottico a 400 ingrandimenti, contando direttamente il numero di cellule positive per campo, in dieci campi scelti in modo "random". Abbiamo quindi calcolato la media dei valori ottenuti e confrontato le medie dei monostrati irradiati con quelle dei monostrati di controllo.

Trattamento dei monostrati con genisteina

Per effettuare una valutazione sulla via metabolica della tirosin-kinasi abbiamo impiegato monostrati coltivati in piastra micotitre. Questi sono stati trattati con una soluzione di isoflavone genisteina (Sigma, Italia) capace di inibire tale via metabolica.

Il monostrati sono stati quindi trattati con dosi decrescenti di genisteina,

addizionate al *medium* di coltura, da concentrazione di 100 μ l, risultata essere citotossica, fino alla concentrazione di 50 μ l, di una soluzione 400 μ Mol, che è invece risultata essere citostatica.

La dose ad effetto citostatico è stata individuata sia mediante impiego della tecnica spettrofotometrica, descritta in precedenza, sia mediante valutazione diretta dell'indice mitotico dei monostrati trattati con genisteina e di controllo. In particolare queste cellule sono state trattate prima con Colcimit®, per evidenziarne i cromatidi, lisate in tampone iperosmolare, fissate in metanolo, colorate con Giemsa e quindi si è proceduto alla conta del numero dei nuclei metafasici su mille nuclei contati.

Una volta individuata la dose inibente il ciclo cellulare, i monostrati sono stati irradiati nuovamente con HILT con i valori, individuati nella prima parte dello studio, che si sono dimostrati capaci di incrementare l'indice mitotico.

Analisi Statistica

La media dei campioni e la deviazione standard è stata calcolata per ogni condizione sperimentale, ripetuta cinque volte. I risultati dei ripetuti esperimenti effettuati per ogni linea cellulare sono stati sommati in percentuale e confrontati al loro controllo.

Il test di Student t-test ad una coda è stato impiegato per valutare le differenze tra i controlli ed i trattati.

Risultati

Effetto citoproliferativo

L'irradiazione dei monostrati con HILT, a determinati valori di frequenza, potenza e tempo di esposizione induce proliferazione cellulare.

Per ogni prova effettuata sia per le HCT8 che per le VERO abbiamo quindi confrontato i valori di O.D. derivanti dalla lettura spettrofotometrica dei pozzetti irradiati con i valori di O.D. dei pozzetti controllo.

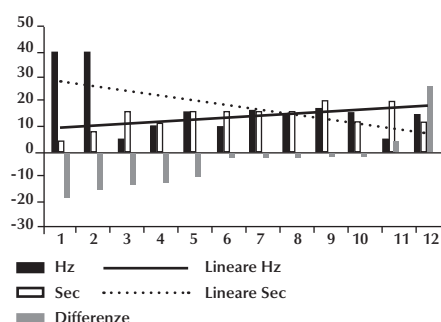


Fig. 1 - Parametri citoproliferativi. La forma di ciascun impulso è costante, variano solo le frequenze e il tempo.

Frequenze (Hz)	Tempo (s)	Differenza O.D. (Trattato - Non trattato)
5	12	-11.95
10	16	-1.72
5	16	-13.08
15	16	-1.13
16	16	-9.60
16	12	-0.67
40	8	-4.00
40	4	+22.45
5	20	+3.45
17	16	-1.26
17	20	-1.00

Fig. 2 - Valutazione della proliferazione cellulare dopo trattamento HILT (cellule VERO).

Abbiamo confrontato la media delle differenze (ciascuna calcolata su cinque prove effettuate) tra i due gruppi in esame al variare del tempo di esposizione (Sec.), frequenza (Hz) e quindi, automaticamente, potenza media (Watt).

Delle 120 prove effettuate, 60 per linea cellulare (suddivise in 12 "gruppi" di parametri per 5 prove a gruppo), emerge, dalla figura 1, che il confronto fra le differenze tra i gruppi controllo ed i trattati è statisticamente significativa (indicata nel grafico col valore di ordinata positiva) con frequenze e tempi di esposizione medio bassi. Si ricorda al riguardo che in questo studio abbiamo mantenuto costante il contenuto energetico di ciascun impulso (150 mJ) e variato la frequenza e la durata di irraggiamento. In particolare, per le HCT8, la finestra di valori ottimali è risultata quella corrispondente ad una quantità di energia di 2,7 Joule, una potenza media di 2,25 Watt, una fluenza di 14,2 J/cm², un'intensità di 11,8 W/cm², una frequenza di ripetizione degli impulsi in un secondo di 15 Hz per un tempo di esposizione di 12 secondi, mentre per le VERO la maggiore proliferazione si è ottenuta con 2,4 Joule, 6 Watt di potenza media, 12,6 J/cm², 31,5W/cm², 40 Hz per 4 secondi (Figura 2). Da questi dati emerge che la finestra di valori individuata per le cellule HCT8 si è dimostrata inefficace per le cellule VERO, sortendo un effetto addirittura citostatico.

Le "finestre" ad azione citostimolante sono caratterizzate da elevati livelli di espressione nucleare degli antigeni PCNA e Ki67, nonché da indice mitotico elevato. Dalla conta diretta dei nuclei esprimenti gli antigeni Ki67 e PCNA, sono emerse differenze statisticamente significative tra i monostrati trattati e quelli controllo. Infatti nei monostrati sottoposti ad irraggiamento con parametri citostimolanti (finestre citoproliferative) si sono osservati valori medi di espressione dei suddetti antigeni mediamente doppi rispetto ai monostrati controllo. Il risultato è apparso in costante correlazione con l'indice mitotico calcolato sulle due popolazioni cellulari e valutato mediamente doppio nei monostrati trattati rispetto a quelli di controllo.

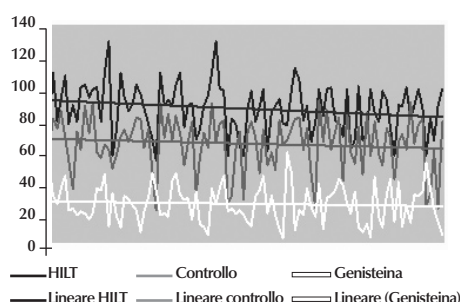


Fig. 3 - L'indice mitotico delle cellule trattate con genisteina è chiaramente minore di quello delle cellule trattate con HILT.

Effetto citostatico della genisteina e ripresa del ciclo cellulare dopo irraggiamento del monostrato.

E' emerso un effetto citotossico per la dose di 100µl di genisteina addizionata al terreno di coltura, mentre i 50 µl hanno sortito un effetto inibente il ciclo cellulare. Le dosi di 25µl e 12.5µl hanno dato effetti intermedi ma non del tutto inibenti la moltiplicazione cellulare. Alla dose di 50 µl è infatti stato possibile osservare l'azzeramento dell'indice mitotico nonché l'assenza di espressione da parte delle cellule trattate di antigeni quali il Ki67 e PCNA, di Ciclina D1 e del fattore di crescita ILGF-1. Questi risultati sono stati ottenuti solo sulla linea cellulare HCT8, in quanto per la linea cellulare VERO non è stato possibile individuare una concentrazione di genisteina che, aggiunta al *medium* di coltura, fosse capace di indurre un effetto citostatico scevro da danni parziali o totali al monostrato (citotossico). L'irradiazione HILT della coltura con i parametri citoproliferativi dopo l'effetto citoinibente, tramite l'isoflavone genisteina, si è dimostrata capace di riattivare il ciclo cellulare nonostante il blocco operato dall'isoflavone sulla tirosinkinasi. Tale ripresa metabolica è quantificabile sia tramite conteggio delle cellule in metafase (indice mitotico nuovamente valutabile), sia in una neoespressione cellulare della Ciclina D1 e dell' ILGF 1.

Nella Figura 3 viene riportato il grafico che descrive la distribuzione delle medie, evidenziata dalla lineare per ciascun gruppo. Dal grafico si desume come il livello dell'indice mitotico delle cellule trattate con genisteina sia nettamente inferiore rispetto a quelle trattate con Nd:YAG.

Discussione

I risultati ottenuti con la spettrofotometria (valutazione indiretta) e con l'immunoistochimica (valutazione diretta) indicano la capacità HILT d'indurre la proliferazione di cellule HCT-8 e cellule VERO a determinati valori di frequenza, tempo d'esposizione, forma dell'impulso (frequenza Hz, durata Sec, energia mJ).

La differente reazione dei monostrati anche a modici cambiamenti nei parametri di irradiazione indicano come vi sia una elevata specificità tra dosimetria ed effetto; infatti abbiamo osservato che la somministrazione di quantità di energia (Joule) simili, ottenute variando frequenza (Hz) e tempo di esposizione (Sec) possono fornire effetti biologici talora diametralmente opposti. Questo indica che più della quantità di energia ceduta al sistema: Joule, è importante il modo con cui questa energia viene erogata: frequenza e tempo di esposizione.

Il fatto poi che al variare della linea cellulare utilizzata varino i parametri che risultano citostimolanti, indica una notevole specificità d'azione del Laser, strettamente dipendente, oltretutto dalla quantità di energia erogata anche dalla tipologia del substrato biologico su cui esso viene impiegato. Infatti applicando alle cellule VERO i parametri dosimetrici citostimolanti indicati da altri Autori ⁶ su linee cellulari diverse non si ottiene alcun incremento nell'indice mitotico. Repice e coll. ⁶ hanno infatti descritto l'effetto biostimolante HILT su cellule di neuroblastoma umano utilizzando parametri molto diversi da quelli usati nel presente studio. Altri Autori ^{2, 8} hanno addirittura descritto un costante effetto inibente HILT sulla proliferazione cellulare. In particolare Sroka ⁸ riporta di non avere avuto nessun effetto citoproliferativo nell'intervallo compreso tra 0 - 10 J/cm² che risulta essere molto simile al nostro studio (7,69 J/cm²). A questo proposito, ribadendo quanto detto circa la specificità dei parametri e l'estrema sensibilità delle cellule alla radiazione HILT possiamo affermare che, alla luce dei nostri risultati, non sia sufficiente indicare la fluenza per stabilire i parametri di efficacia o inefficacia dell'irraggiamento Laser, dal momento che per ogni substrato cellulare è necessario individuare una finestra efficace di valori di erogazione di energia e soprattutto che tali parametri devono essere riferiti alla specifica linea cellulare utilizzata. In ogni caso, appurato l'effetto biostimolante HILT, riteniamo che questo possa giustificare l'impiego nella terapia riparativa oltretutto in quella del dolore ^{3,4,5,9}. I risultati, ancorché preliminari, ottenuti con il doppio trattamento genisteina-irraggiamento Laser della linea cellulare HCT8, indicano la possibilità di sbloccare il ciclo cellulare interrotto con la genisteina irraggiando le cellule.

Infatti nonostante il blocco del ciclo cellulare in fase G0 operato dalla genisteina, indicato dall'inibizione all'espressione dei markers del ciclo: Ciclina D1 (espressa dalle cellule che progrediscono dalla fase G1 alla fase S), Ki67 ed il PCNA (espressi entrambe nelle fasi S, G2 ed M) ed azzerando l'indice mitotico, tramite l'inibizione selettiva della via metabolica tirosin-kinasica, l'esposizione ad opportune dosi di raggio Laser HILT ha consentito la ripresa del ciclo cellulare. Questo elemento risulta essere di particolare interesse se valutato in ambito terapeutico. Infatti è conosciuto che l'omeostasi del turnover cartilagineo sia garantito dall'equilibrio dei fattori catabolici (IL 1 beta, TNF alfa, IL 6, IL 8) e di quelli anabolici (ILGF-1, GH, TGF beta) che insistono tramite la stessa famiglia di recettori (GH - Citochine) nella via metabolica della tirosinkinasi. E' pertanto ipotizzato un meccanismo competitivo sul substrato per cui, nel caso di stress prolungati, i fattori anabolici non riescono ad impegnare la via metabolica della tirosin-kinasi ed il tessuto procede verso il fenomeno degenerativo. Da questo studio emerge pertanto la capacità di HILT a promuovere la ripresa del ciclo cellulare nonostante il blocco selettivo operato sulla tirosinkinasi.

Conclusioni

Questo studio dimostra che anche HILT possiede, al pari di altri Laser, capacità biostimolanti anche se risulta esistere una sensibilità molto elevata delle cellule in vitro alla variazione dei parametri dosimetrici (mJ, Sec, Hz).

L'elemento che emerge in maniera chiara da questo studio è che per indurre l'effetto citoproliferativo più della dose sembra essere importante la maniera con cui questa energia viene erogata (frequenza e tempo di esposizione).

Inoltre tale radiazione sembra capace di riattivare la via metabolica della tirosinkinasi sulla quale si è attivato un blocco farmacologico; questo elemento potrebbe spiegare il motivo per cui tessuti degenerati nei quali tale via metabolica è bloccata possono recuperare la fase

anabolica e riequilibrare la loro bilancia omeostatica. Riteniamo opportune ulteriori indagini a conferma di quanto abbiamo osservato, soprattutto al fine di individuare i parametri citoproliferativi di altre linee cellulari, soprattutto di tipo primario. L'acquisizione di questi dati potrebbe infatti aprire il campo all'impiego HILT nella terapia riparativa oltretutto del dolore.

Bibliografia

1. Fortuna D., Rossi G., Zati A., Gazzotti V., Bilotta T.W., Pinna S., Venturini A., Masotti L.
High Intensity Laser Therapy during chronic degenerative tenosynovitis experimentally induced in chicken broiler.
Progress in Biomedical Optics and Imaging, Proceedings of SPIE – In Press 2002.
2. Gutknecht N., Kanehl S., Moritz A., Mittermayer C., Lampert F.
Effect of Nd:YAG-Laser irradiation on monolayer cell cultures.
Lasers in Surgery and Medicine 1998 22:30-36.
3. Lubich T., Mondardini P., Verardi L., Kanellopulu S., Zoratti M.
Impiego del Laser di potenza nel trattamento precoce e nel recupero funzionale dell'atleta infortunato.
Medicina dello Sport, 50:71-83, 1997.
4. Masotti L.
Alcune riflessioni sul Laser e i suoi impieghi.
87-127.
5. Pesare I, Zulli F.
L'utilizzo della mesoterapia e del Laser di potenza (Nd:YAG) nell'atleta affetto da lesione del tendine d'achille.
Atti del congresso nazionale A.N.S.M.S., Verona 14 giugno 2000.
6. Repice F.
Effetti fotobiologici della irradiazione con il Nd:YAG Laser su colture di neuroblastoma umano (SY5Y).
Italian J of Anatomy and Embryology 1994 Ott;99:19.
7. Romanos G.E., Pelekanos S., Strub J.R.
Effects of Nd:YAG Laser on wound healing processes: clinical and immunohistochemical findings in rat skin.
Lasers in Surgery and Medicine 1995 16:368-379.

8. Sroka R., M.Schaffer, C.Fuchs, T.Pongratz, U.Schrader-Reichard, M.Busch, P.M.Schaffer, E.Duhmke, R.Baumgartner.
Effects on the Mitosis of Normal and Tumor Cells Induced by Light Treatment of Different Wavelengths.
Laser in Surgery and Medicine 1999 25:263-271.
9. Taylor D.L., Schafer S.A., Nordquist R., Payton M.E., Dickey D.T., Bartels K.
Comparison of a high power diode Laser with the Nd-.YAG Laser using in situ wound strength analysis of healing cutaneous incisions.
Lasers in Surgery and Medicine 1997 21:248-254
10. Kolarova H., Ditrichova D., Wagner J.
Penetration of the Laser light into the skin in vitro.
Laser in Surgery and Medicine 1999 24:231-235.
11. Grossman Nili, Schneid Naomi, Reuveni H, Halevy S, Lubart R.
780 nm Low Power Diode Laser Irradiation Stimulates Proliferation of Keratinocyte Culture: involvement of Reactive Oxygen Species.
Lasers Surg Med; 22:212-18, 1998.
12. Barberis G, Gamron S, Acevedo G, Cadile I, Juri H, Campana V, Castel A, Onetti CM, Palma JA.
In vitro synthesis of prostaglandin E2 by synovial tissue after helium-neon Laser radiation in rheumatoid arthritis.
J Clin Laser Med Surg 1996; 14(4):175

HILT Therapy nel trattamento dell'artrosi: indagine sperimentale su modello animale

Damiano Fortuna

Dipartimento Cardio Toracico
Università degli Studi di Pisa

Giacomo Rossi

Dipartimento Scienze Veterinarie
Università degli Studi di Camerino

Alessandro Zati

Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna

Daniela Giannessi

Istituto Fisiologia Clinica del CNR, Pisa

Silvia del Ry

Istituto Fisiologia Clinica del CNR, Pisa

Cesare Paolini

DEKA - MELA S.r.l., Calenzano (FI)

Mauro Piana

Centro Ortopedico Vinovo, Torino

Paolo Mondardini

Istituto di Medicina dello Sport, Bologna

Leonardo Masotti

Dipartimento Elettronica e
Telecomunicazioni
Università degli Studi di Firenze

Introduzione

L'artrosi è una malattia ad alto impatto sociale, ne soffre il 30-35% della popolazione. Un paziente artrosico costa alla sanità pubblica una media annua di 4.000 euro, con punte che, nei casi più gravi, possono anche raddoppiare ¹.

La terapia convenzionale prevede antiinfiammatori, antalgici, decontratturanti. L'attuale tendenza è l'impiego di farmaci condroprotettori con risultati talvolta incoraggianti ².

La bibliografia internazionale fornisce risultati talvolta discordanti circa l'efficacia clinica della Low Level Laser Therapy (LLLT) in corso di affezioni artrosiche e reumatiche, alcuni lavori, infatti, esprimono parere negativo ^{6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15} altri positivo ^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26}. Da alcuni anni la High Intensity Laser Therapy (HILT) si sta affermando con ottimi risultati nella traumatologia sportiva e nella terapia del dolore ^{27, 28, 29, 30}, per questo motivo abbiamo inteso valutare la possibilità di trasferire tale metodica anche alla cura delle affezioni artrosiche; abbiamo così allestito un modello animale di patologia artrosica seguendo le indicazioni dei vari Autori ^{3, 4, 5}.

La maggioranza dei lavori condotti negli ultimi trent'anni in terapia Laser sono stati eseguiti con apparecchi di media o bassa potenza (Low Level Laser Therapy: LLLT), con lunghezze d'onda nel rosso e nel vicino infrarosso (600 - 900 nm). In questo spettro il raggio Laser viene parzialmente assorbito da cromofori naturali, quali la melanina, che trattengono parte dell'energia irradiata. Al contrario il nostro studio è basato sull'impiego del Nd:YAG, Laser di punta della terapia di potenza (HILT),

Lung. d'onda (nm)	Intensità media ut. (watts)	Area Spot (cm ²)	Densità potenza (W/cm ²)
Laser Nd:YAG			
1,064	1.9	0.19	10
Laser Nd:YAG			
1,064	5.7	0.19	30
Laser Nd:YAG			
1,064	9.5	0.19	50
Laser Nd:YAG			
1,064	10	0.125	80
Laser CO₂			
10,600	5	1.5	3.3
Laser DIODE			
830	1	0.03	33

Tabella 1- Tipi di Laser e parametri dosimetrici impiegati.

caratterizzato da lunghezza d'onda (1064 nm) che gli consente di penetrare e diffondere con maggiore facilità attraverso i tessuti non avendo un cromoforo endogeno. Inoltre con il Nd:YAG impulsato si riescono ad erogare picchi di potenza fino a 1000 Watt per tempi di 200μ secondi: elevatissime intensità (W/cm²) di picco in tempi molto brevi. Intensità tanto elevate in tempi molto corti impediscono l'accumulo termico da parte del tessuto come invece accade con l'impiego del Nd:YAG ad emissione continua (Parra ^{29, 30}). Tutto questo si estrinseca in una maggior capacità diffusiva del raggio Laser attraverso i tessuti con un rischio istolesivo bassissimo.

In altre parole nella HILT vengono erogate quantità di energia (Joule) e fluensa (J/cm²) non molto diverse da quelle erogate nella LLLT ma con intensità (densità di potenza: W/cm²) anche fino a 1000 volte maggiore. L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di valutare la sicurezza del Laser di potenza, a varie intensità di potenza (10, 30, 50 e 80 W/cm²) nei confronti delle strutture superficiali e profonde.

Obiettivo secondario è stato quello di verificarne gli effetti biologici in vivo di tre diversi tipi di Laser: CO₂, Diodo, Nd:YAG; in particolare abbiamo valutato l'effetto antalgico ³², antinfiammatorio ³³ e citoproliferativo ³⁴ del Laser.

Materiali e metodi

Laser impiegati

Sono stati impiegati tre tipi di Laser: CO₂ (10.600 nm), Nd:YAG pulsed wave (1.064 nm), Diodo (830 nm) prodotti da El.En. S.p.A. (Calenzano - Firenze). La tabella 1 mostra le potenze d'impiego dei tre Laser valutati.

Popolazione d'indagine

Secondo Bentley ³ il modello animale ideale per lo studio dell'artrosi dovrebbe avere le seguenti caratteristiche:

Sano	12
Controllo	20
Nd:YAG 10 W/cm²	12
Nd:YAG 30 W/cm²	12
Nd:YAG 50 W/cm²	12
Nd:YAG 80 W/cm²	12
DIODO	12
CO₂	12

Tabella 2- Suddivisione dei soggetti nei gruppi d'indagine.

- presenza di lesioni precoci e meccanismo d'azione simile a quelli descritti per la patologia umana;
- evidenza di una perdita iniziale della matrice cartilaginea e successiva comparsa di fissurazioni, di fibrillazione e di erosioni;
- le lesioni cartilaginee devono essere quindi seguite dalla sclerosi dell'osso sub-condrale, dall'osteofitosi e dalla flogosi subcondrale;
- le alterazioni descritte devono essere facilmente riproducibili ed identificabili nell'animale vivente;
- la metodica di induzione delle lesioni deve essere valida per diverse specie animali e sedi articolari e priva di effetti sistemici.

In questo studio abbiamo scelto il pollo di razza pesante, in crescita ed allevato in maniera estensiva per consentire ampie possibilità di deambulazione. Questa specie è stata preferita ad altre in quanto possiede un'andatura bipedale, simile all'uomo, presenta articolazioni ampie capaci di sostenere carichi elevati, ha un metabolismo basale elevato, che ci ha consentito di ottenere lesioni cronico degenerative in tempi relativamente brevi, carattere docile e facilmente trattabile con Laser. Inoltre esprime un corredo di citochine e chemochine del tutto confrontabile a quello umano. La tabella 2 mostra la suddivisione in gruppi della popolazione indagata.

Protocollo d'indagine

La sperimentazione è stata effettuata nel rispetto della Dichiarazione di Helsinki e dei Principi Internazionali che regolano la ricerca sugli animali.

Il fenomeno artrosico cronico degenerativo è stato indotto tramite doppia inoculazione intrarticolare, arto inf. dx di ciascun soggetto, di Adjuvante Completo di Freund (ACF) + formaldeide al 10%.

Le inoculazioni sono state distanziate 1 mese l'una dall'altra.

Otto mesi dopo la seconda infiltrazione è iniziata la terapia Laser.

Di seguito sono riportate le attività in ordine cronologico con gli esami specifici effettuati.

- A) acquisto soggetti;
- B) crescita 1 mese;
- C) 1° inoculazione di ACF;
- D) crescita 1 mese;
- E) 2° inoculazione di ACF;
- F) crescita 8 mesi;
- G) inizio terapia Laser:
 - T/0 => su tutti i soggetti:
Rx, valutazione clinica della zoppia, pesatura, prelievo di sangue;
su 8 Controlli (previa eutanasia in anestesia generale): prelievi biotici.
 - T/1 => Inizio trattamenti Laser.
 - T/2 (dopo 3 settimane da T/1) => fine trattamenti Laser:
sono stati trattati con 15 sedute Laser distribuite in tre settimane.
 - T/3 (dopo 2 settimane da T/2) => su tutti i rimanenti soggetti:
Rx, valutazione clinica della zoppia, pesatura, prelievo di sangue,
prelievi biotici (previa eutanasia in anestesia generale).

Valutazioni effettuate:

Rx di entrambi gli arti di ciascun soggetti sia in lat-laterale che antero-posteriore.

Analisi sierologiche in ELISA per: PCR, IL 1 beta, ILGF 1, TGF beta.

Rilievi macroscopici tramite acquisizione fotografica.

Indagini microscopiche: indagini istologiche ed immonoistochimiche (IHC). Per le prime sono state effettuate colorazioni in Ematossilina Eosina, Policroma di Herovici, Alcian PAS.

In IHC abbiamo effettuato valutazioni per: Collagene Tipo II, ILGF 1, MMP1, TIMP2.

Le colorazioni di Herovici sono state effettuate per mettere in evidenza la presenza di protocollagene (blu pallido) a testimonianza dell'età della cartilagine: il protocollagene precede la formazione di collagene.

L'attività di sintesi della matrice mucopolisaccaridica è stata invece valutata tramite Alcian PAS.

I dati raccolti sono stati inseriti in un foglio elettronico ed analizzati statisticamente con T- Test.

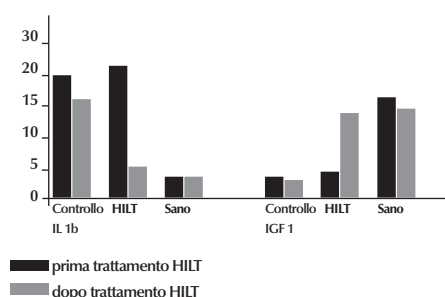


Fig. 1 - Effetto del trattamento HILT sulle citochine infiammatorie (IL1- beta) e anaboliche (IGF1).

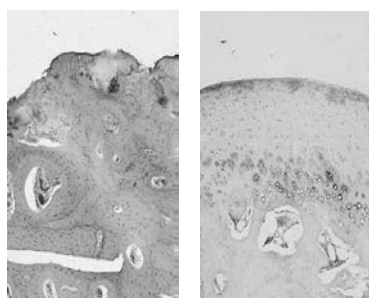


Fig. 2

Fig. 3

Fig. 2 - Controllo. Cartilagine articolare quasi completamente distrutta, e destrutturata. L'immagine è caratterizzata dalla presenza quasi totale di tessuto osseo: sono evidenti i sistemi haversiani.

Fig. 3 - Nd:YAG 50 W/cm2. Cartilagine ialina neoformata e fisiologicamente strutturata. La conferma che si tratti di cartilagine ialina è stata ottenuta in IHC per il collagene Tipo II mentre la presenza di protocollagene (policroma di Herovici) testimonia la giovane età della stessa.

Risultati

Effetto antinfiammatorio

Il grafico in fig. 1 mostra la media dei soggetti trattati con Laser a confronto con i Controlli ed i soggetti Sani.

Effetto Neocondrogenico

L'effetto neocondrogenico è stato documentato istologicamente ed immunoistochimicamente (IHC). In fig. 2 e 3 sono riportate le immagini istologiche rispettivamente di un Controllo (fig. 3) e di un soggetto trattato con Nd:YAG a 50 W/cm².

In fig. 2 si osserva cartilagine quasi completamente distrutta a parziale copertura del tessuto osseo subcondrale, si riconoscono infatti i sistemi haversiani. In fig. 3 è invece presente cartilagine neoformata strutturata secondo l'architettura fisiologica sul tessuto osseo subcondrale; sono riconoscibili gruppi isogeni basali globiformi che, proseguendo verso la superficie, tendono a disporsi parallelamente alla superficie articolare.

Discussione

Dall'analisi del grafico in fig. 1 emerge che tutti i Laser impiegati hanno espletato un effetto antinfiammatorio, vedi andamento della IL 1beta.

Per quanto riguarda invece l'effetto istorigenerativo a carico della cartilagine articolare abbiamo osservato un effetto diverso tra i tipi di Laser. Il Laser CO₂ ha offerto la minore biostimolazione.

Il diodo si è dimostrato più stimolante rispetto al CO₂ ma non ha indotto la sintesi di gruppi isogeni molto attivi ma disomogenei sia per forma che per distribuzione. Inoltre l'indagine immunoistochimica per il collagene tipo II ha indicato trattarsi di fibrocartilagine.

Discorso a parte deve essere fatto per il Nd:YAG che si è dimostrato essere il Laser di gran lunga più efficace per l'attività di neocondrogenesi. Avendo saggiato varie intensità di potenza abbiamo potuto osservare un andamento lineare tra risposta terapeutica e dose erogata.

Morfologia	Collagene tipo II	ILGF 1	MMP1	TIMP1
Soggetti				
+++	+++	+++	-	+++
Gruppo di controllo				
-	-	-	+++	-
Nd: YAG 10 W/cm²				
+	+	+	++	+
Nd: YAG 30 W/cm²				
++	++	++	+	++
Nd: YAG 50 W/cm²				
+++	+++	+++	-	+++
Nd: YAG 80 W/cm²				
+	+	+	++	+
CO₂				
-	-	-	++	-
DIODO				
+	+	+	++	+

Tabella 3 - Valutazioni istologiche ed IHC per gruppi; classificazione per 4 gradi di merito: partendo dal più basso abbiamo: -, +, ++, +++

Infatti a 10W/cm² abbiamo osservato la presenza della soglia di attivazione con proliferazione dei gruppi isogeni basali, a 30W/cm² omogeneità sia nella forma che nella distribuzione spaziale dei gruppi isogeni, a 50W/cm² abbiamo individuato la dose efficace capace di stimolare cartilagine ialina strutturata fisiologicamente mentre a 80W/cm² si è osservato la regressione tissutale soprattutto in superficie e la mancata condrocitaria di collagene Tipo II.

Particolarmente interessante si è dimostrato l'andamento del ILGF-1 e delle MMP1 e TIMP2 in immunoistochimica. Per quanto riguarda l'IGF-1 si è osservato nel CO₂ un'espressione del tutto confrontabile con quella del gruppo dei CTR. Non molto diverso dai CO₂ è stato il grado di espressione del fattore di crescita da parte del Laser a Diodo.

Per contro il grado di espressione nei soggetti trattati con Nd:YAG rispecchia fedelmente l'espressione del collagene tipo II con migliore espressione nei trattati a 50 W/cm².

Interessante anche l'andamento, sempre in immunoistochimica, delle MMP1 e del TIMP2. In questo caso si è osservata una netta distinzione nei CTR tra la MMP1 e il TIMP2, molto meno evidente lo è stata nei Laser a CO₂, nel Diodo e nel Nd:YAG a 30 W/cm², mentre significativa è stata nel Nd:YAG a 50 W/cm². Ovviamente questa diversa espressione della MMP1 e del TIMP2 ha un andamento opposto tra CTR ed il gruppo Nd:YAG a 50 W/cm²; infatti nei CTR si abbiamo ottenuto un valore alto di MMP1 e basso di TIMP2 mentre nel Nd:YAG a 50 W/cm² esattamente l'opposto.

Conclusione

Da questo studio è emerso, in primis, che la High Intensity Laser Therapy, alle dosi opportune, è sicura nel trattamento delle patologie articolari non inducendo lesioni a strutture superficiali e profonde. Lo studio indica che il Laser è capace di antagonizzare il fenomeno artrosico, sperimentalmente indotto, di stimolare l'attività neocondrogenica con formazione di cartilagine ialina e di indurre

iperplasia sinoviale; tali effetti sono risultati essere strettamente correlati alla dose erogata: in particolare abbiamo variato l'intensità (densità di potenza: W/cm^2) e mantenuto costanti energia (Joule) e fluenza (densità di energia: J/cm^2). E' emerso quindi che a basse intensità si ha solo un effetto antinfiammatorio mentre alle alte intensità oltre all'effetto antinfiammatorio si ha l'effetto neocondrogenico e iperplastico sinoviale. Trattandosi di uno studio pilota si ritiene che siano indispensabili ulteriori approfondimenti e conferme. Riteniamo inoltre che sarebbe opportuna la verifica su patologie artrosiche spontanee animali.

Bibliografia

1. Lorenzo Mantovani.
Impatto socio-sanitario dell'artrosi.
Atti del 6° Congresso regionale S.I.M.G. – Regione Lombardia,
Milano 26 – 27 May 2001.
2. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al.
Long term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial.
The Lancet, Vol. 357, 2001, p. 251-256.
3. Bentley G.
Experimental OsteoArthritis.
In Ali S.Y., Elves M.W. Leaback D.H. (Eds), Normal and osteoarthritic articular cartilage Institute of Orthopaedics, London, 1974 :259-280.
4. Altman RD and Dean DD.
"Osteoarthritis reseach animal models".
Seminars in Arthritis and Rheumatism 1990, 19(4 suppl.1):21-25.
5. Minor RR and Farnum CE.
"Animal models with chondroplasia/osteocondrodysplasia".
Pathology and Immunopathology Research 1988, 7(1-2):62-67.
6. De Bie RA, De Vet HC, Lenssen TF, Van Den Wildenberg FA, Kootstra G, Knipschild PG.
Low-level Laser therapy in ankle sprains: a randomized clinical trial.
Arch Phys Med Rehabil 1998; 79(11):1415-20.

7. Basford JR, Malanga GA, Krause DA, Harmsen WS.
A randomized controlled evaluation of low-intensity Laser therapy: plantar fasciitis.
Arch Phys Med Rehabil 1998; 79(3):249-54.
8. Basford JR.
Low intensity Laser therapy: still not an established clinical tool.
Lasers Surg Med 1995; 16(4):331-42.
9. Bulow PM, Jensen H, Danneskiold-Samsøe B.
Low power Ga-Al-As Laser treatment of painful osteoarthritis of the knee. A double-blind placebo-controlled study.
Scand J Rehabil Med 1994; 26(3):155-9.
10. Krasheninnikoff M, Ellitsgaard N, Rogvi-Hansen B, Zeuthen A, Harder K, Larsen R, Gaardbo H.
No effect of low power Laser in lateral epicondylitis.
Scand J Rheumatol 1994; 23(5):260-3.
11. Ernst E, Fialka V.
Low-dose Laser therapy: critical analysis of clinical effect.
Schweiz Med Wochenschr 1993; 123(18):949-54.
12. Beckerman H, De Bie RA, Bouter LM, De Cuyper HJ, Oostendorp RA.
The efficacy of Laser therapy for musculoskeletal and skin disorders: a criteria-based meta-analysis of randomized clinical trials.
Phys Ther 1992; 72(7):483-91.
13. Vasseljen O Jr, Hoeg N, Kjeldstad B, Johnsson A, Larsen S.
Low level Laser versus placebo in the treatment of tennis elbow.
Scand J Rehabil Med 1992; 24(1):37-42.
14. Haker EH, Lundeborg TC.
Lateral epicondylalgia: report of noneffective midlaser treatment.
Arch Phys Med Rehabil 1991; 72(12):984-8.
15. Haker E, Lundeborg T.
Laser treatment applied to acupuncture points in lateral humeral epicondylalgia. A double-blind study. Pain 1990; 43(2):243-7.
16. Tam G.
Low Power Laser Therapy and Analgesic Action.
J Clin Laser Med Surg 1999; 1(17):29-33.

17. Basford JR, Sheffield CG, Harmsen WS.
Laser therapy: a randomized, controlled trial of the effects of low-intensity Nd:YAG Laser irradiation on musculoskeletal back pain.
Arch Phys Med Rehabil 1999; 80(6):647-52.
18. Mondardini P, Verardi L, Tanzi R, Kanellopulu S, Pagano C, Roveran G, Drago E.
Terapia fisica strumentale in traumatologia dello sport: impiego del Laser a 910 nm pulsato nella patologia a carattere flogistico e nelle sindromi dolorose dello sportivo.
Medicina dello Sport 1998; 3(51):273-83.
19. Simunovic Z, Trobonjaca T, Trobonjaca Z.
Treatment of medial and lateral epicondylitis - tennis and golfer's elbow - with low level Laser therapy: a multicenter double blind, placebo-controlled clinical study on 324 patients.
J Clin Laser Med Surg 1998; 16(3):145-51.
20. Giavelli S, Fava G, Castronuovo G, Spinoglio L, Galanti A.
Low-level Laser therapy in geriatric osteoarticular disorders.
Radiol Med (Torino) 1998; 95(4):303-9.
21. Longo L, Simunovic Z, Postiglione Marco, Postiglione Mariano.
Laser Therapy for Fibromyositic Rheumatisms.
J Clin Laser Med Surg 1997; 15(5):217-20.
22. Bertolucci LE, Grey T.
Clinical comparative study of microcurrent electrical stimulation to mid-Laser and placebo treatment in degenerative joint disease of the temporo-mandibular joint.
Cranio 1995; 13(2):116-20.
23. Bertolucci LE, Grey T.
Clinical analysis of mid-Laser versus placebo treatment of arthralgic TMJ degenerative joints.
Cranio 1995; 13(1):26-9.
24. Martin M J, Santana JR.
Valoracion eficacia terapeutica del Laser de baja potencia frente al Laser placebo en el tratamiento de la epicondilitis aguda.
Boletin S.E.L.M.Q. 1994; 4:9-11.
25. Bilotta TW, Osti R, Marchi MD, Agnelli MA, Caravita C, Beverelli MP, Maggi G, Vicenzi G, Vaccari V, Ponziani L, Impallomeni C.
Il Laser CO2 nel trattamento incruento di alcune patologie ortopediche.
Laser News 1990; 3(2):11-14,.

26. Bazzocchi G.
Therapeutic Applications and Results of CO2 Laser.
Atti della Fondazione Giorgio Ronchi. Anno XXXIV 1979; (45):421-27.
27. Pesare I, Zulli F.
L'utilizzo della mesoterapia e del Laser di potenza (Nd:YAG) nell'atleta affetto da lesione del tendine d'achille.
Atti del congresso nazionale A.N.S.M.S 2000; 295-299.
28. Lubich T, Mondardini P, Verardi L, Kanellopulu S, Zoratti M.
Impiego del Laser di potenza nel trattamento precoce e nel recupero funzionale dell'atleta infortunato.
Medicina dello Sport 1997; 50:71-83.
29. Parra PF, Ghinassi S, Ciuti F.
Il Neodimio-YAG defocalizzato nella sua evoluzione per un trattamento sempre più efficace dell'atleta infortunato.
Laser & Technology 1992; 2(1):13-16.
30. Parra PF.
Nuova metodologia Laser per il recupero rapido dell'atleta infortunato: Il Neodimio-YAG defocalizzato ad alta potenza.
Laser News 1990; 2(3):27-30.
31. Pacini F, Arispici M, Di Iorio C, Parra PF.
Laser ad alta energia tipo Neodimio YAG defocalizzato: valutazione sperimentale del potere di penetrazione tissutale.
Atti del XLVII Congresso Nazionale del S.I.S.Vet. Riccione, Italia 1993.
32. Orchardson R, Peacock J M, Whitters J C.
Effect of Pulsed Nd:YAG Laser Radiation on Action Potential Conduction in Isolated Mammalian Spinal Nerves.
Lasers Surg Med 1997; 21:142-48.
33. Barberis G, Gamron S, Acevedo G, Cadile I, Juri H, Campana V, Castel A, Onetti CM, Palma JA.
In vitro synthesis of prostaglandin E2 by synovial tissue after helium-neon Laser radiation in rheumatoid arthritis.
J Clin Laser Med Surg 1996; 14(4):175-7.
34. Grossman Nili, Schneid Naomi, Reuveni H, Halevy S, Lubart R.
780 nm Low Power Diode Laser Irradiation Stimulates Proliferation of Keratinocyte Culture: Involvement of Reactive Oxygen Species Lasers Surg Med; 22:212-18, 1998.

35. Hamm D, Turchi P, Johnson JC, Lockwood PW, Thompson KC, Katz T.
Determination of an effective dose of eltenac and its comparison with that of flunixin meglumine in horses after experimentally induced carpalitis.
AJVR 1997; 58:298-302.
36. Ahlback S, Bauer GC, Böhne WH.
Spontaneous osteonecrosis of the knee.
Arthritis Rheum 1968;11(6):705-33.
37. Lopez-Calderon A, Soto L, Martin AI.
Chronic inflammation inhibits GH secretion and alters the serum insulin-like growth factor system in rats.
Life Sci 1999; 65(20):2049-60.

HILT Therapy nel trattamento della gonartrosi: primi casi clinici e protocollo per uno studio multicentrico in doppio cieco randomizzato

Alessandro Zati

S.R.R.F. Istituti Ortopedici Rizzoli,
Bologna

Damiano Fortuna

Dipartimento Cardio Toracico,
Università degli Studi di Pisa

Emanuela Benedetti

S.R.R.F. Istituti Ortopedici Rizzoli,
Bologna

Irene Zaghini

S.R.R.F. Istituti Ortopedici Rizzoli,
Bologna

Teresa Wanda Bilotta

S.R.R.F. Istituti Ortopedici Rizzoli,
Bologna

Artrosi: stato dell'arte

La cartilagine possiede scarse capacità riparative e fino a pochi anni fa non si riteneva possibile una riparazione spontanea o terapeutica di una lesione articolare. Allo stato attuale la patologia cartilaginea più comune, l'artrosi (osteoartrite) è al centro dell'interesse della comunità mondiale ed è divenuta per l'Ortopedia, ma anche per la Reumatologia e la Riabilitazione, la "nuova frontiera" a cui dedicare energie e risorse. L'artrosi è certamente la malattia che numericamente ha avuto maggior incremento nel mondo occidentale in virtù dell'invecchiamento generale della popolazione. Il ruolo sociale ed economico dell'artrosi è dunque potenzialmente molto elevato.

Numerosi farmaci sono stati proposti per la terapia dell'artrosi, ricordiamo i:

- nuovi FANS (inibitori selettivi delle COX 2),
- farmaci di fondo: DMOADs (Disease Modifying Osteoarthritis Drugs) più noti come condroprotettori, teoricamente capaci di intervenire sia sui processi distruttivi che riparativi della malattia, tra questi citiamo il galattosamminglucuronoglicano solfato, la diacerina, l'acido ialuronico. La reale efficacia dei DMOADs è tuttora da dimostrare e l'impressione clinica è che queste molecole rappresentino i capostipiti di una nuova generazione di farmaci.

L'Ortopedia ha sviluppato una serie di interventi chirurgici riparativi di grande interesse che sono mirati in gran parte alla ricostruzione cartilaginea del ginocchio.

Le tecniche si suddividono in due gruppi : tecniche di stimolazione

midollare e tecniche di trapianto di tessuti. Tra le tecniche di stimolazione midollare ricordiamo le condroabrasioni, le perforazioni e le microfratture. Queste metodiche tendono a stimolare l'osso subcondrale a riempire le lesioni cartilaginee con coaguli di fibrina, ricchi di cellule staminali totipotenti. Queste tecniche portano alla formazione di un tessuto fibrocartilagineo (collagene di tipo I) con scarse capacità meccaniche. Questi interventi sono attualmente riservati alle lesioni inferiori a 2 cm², e generalmente vengono eseguite in artroscopia, in un solo tempo diagnostico-chirurgico.

Assai più interessanti sono le tecniche di trapianto tissutale (innesti omologhi, innesti autologhi multipli o mosaicoplastica, innesti autologhi di lembi periostali, innesti autologhi di condrociti), che mirano alla ricostruzione di cartilagine ialina, fisiologica (collagene di tipo II), con buone capacità meccaniche. Tra queste tecniche grande successo ha riscosso la tecnica di trapianto di condrociti autologhi ACI. Questa metodica consiste essenzialmente nel prelievo artroscopico di cellule condrocitarie da zone non sottoposte al carico e trapianto nella lesione artrosica.

Si sviluppa in 4 tempi:

- 1) prelievo artroscopico delle cellule
- 2) coltura delle cellule in laboratori altamente specializzati
- 3) montaggio su biomateriali derivati dal collagene
- 4) Impianto del neo-tessuto sulla lesione

Queste metodiche hanno aperto scenari futuristici in parte già in atto: si stanno provando in laboratorio e in modelli animali cellule mesenchimali provenienti dal midollo osseo; biomateriali avveniristici tridimensionali di derivazione dall'acido ialuronico (materiali non naturali). Queste nuove frontiere chirurgiche non possono però distoglierci dalla globalità del problema artrosi.

Controindicazioni al trapianto

La presenza di deviazioni assiali importanti (ginocchio varo o valgo superiore alla norma di 5°) è ritenuta uno squilibrio meccanico in grado

AUTORE	ETA' MEDIA PAZIENTE	NUMERO DI PAZIENTI
Berruto	28	13
Gobbi	40	50
Cherubino	34.5	18
De Santis	33	24
Gualtieri	36	40
Faccini	33	16
Lo Bianco	34.5	36
Radosavjei	37	10

Tabella 1- Età media dei casi clinici sottoposti ad impianto di condrociti. Tratta dal 1° convegno G.I.R.C., Ischia 20-22 sett 2001.

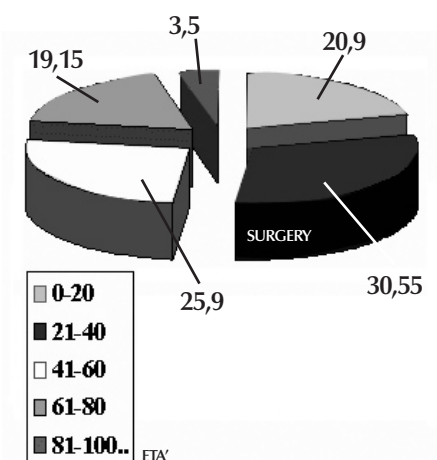


Fig. 1 - Distribuzione dell'artrosi nella popolazione italiana.

di pregiudicare il buon esito dell'impianto; le deviazioni andrebbero corrette in via preliminare. Parimenti, l'assenza di un menisco per precedenti meniscectomie è considerata una situazione potenzialmente sfavorevole all'impianto. La presenza contemporanea di lesioni cartilaginee multiple porta a valutare con prudenza l'opportunità di utilizzare tecniche di impianto condrocitario o tecniche similari. Condizioni più generali quali il sovrappeso e l'età avanzata sono altri fattori considerati molto importanti al fine di sottoporre un paziente a tecniche chirurgiche riparative della cartilagine.

Noi ci soffermeremo solamente sull'età dei pazienti, perché come afferma Pellacci, se tutti questi criteri selettivi venissero osservati, nella pratica ben pochi pazienti potrebbero esser avviati al trattamento chirurgico. Dalla letteratura internazionale vengono sconsigliati i trapianti in individui superiori a 55 anni.

- In realtà l'età dei pazienti sottoposti all'intervento è sempre molto più giovane: dal recente convegno del Gruppo Italiano di Studio dei Processi Riparativi del Tessuto Osteo-Cartilagineo (G.I.R.C. Ischia 20-22 sett 2001) l'età media dei trapiantati risulta esser 34 anni, con un minimo di 15 ed un massimo di 40 (v. tab. n° I).

Se consideriamo l'ampia fascia di popolazione sopra i 55 anni ci rendiamo conto di come l'artrosi non possa trovare una risposta univoca nella chirurgia (v. fig. n°1).

Il Laser Nd:Yag ad alta intensità (HILT)

Negli ultimi dieci anni numerosi sono stati gli studi che hanno segnalato l'azione biostimolante dei Laser a bassa potenza (MID Laser). In particolare ai Laser è stata riconosciuta la capacità di accelerare la guarigione di ulcere cutanee e piaghe da decubito.

I Laser utilizzati fino ad ora sono stati di bassa potenza e con una lunghezza d'onda di 600-900 nm, corrispondente al rosso e vicino infrarosso. In questo spettro il raggio Laser può esser assorbito da cromofori naturali quali p.e. la melanina.

Il Laser CO₂ ha rappresentato l'introduzione dell'alta potenza nella

medicina. Purtroppo per la sua lunghezza d'onda (10.600 nm) viene assorbito completamente dall'acqua; ne deriva una scarsissima capacità di penetrazione nei tessuti.

La sua azione è prevalentemente analgesica agendo sulle terminazioni sensitive cutanee.

Abbiamo recentemente analizzato le proprietà fisiche del Laser di potenza Nd:YAG che ha una lunghezza d'onda di 1064 nm.

A questa frequenza il raggio Laser diffonde con facilità nei tessuti; in particolare, il tessuto cartilagineo ed osseo risultano esser ottimi target di questa radiazione. In passato questo Laser era gestito ad emissione continua e data la potenza elevata, notevole era stato l'incremento termico prodotto ed il rischio istolesivo. Questo aspetto ne aveva impedito l'utilizzazione. Da circa tre anni, è stato elaborato un nuovo Laser ad emissione ad impulsi, capace di erogare elevate potenza senza indurre effetti termici e senza causare danni cellulari. Abbiamo cercato di valutare se il Laser Nd:YAG, avesse in profondità, a livello articolare, gli stessi effetti trofici che già i Laser di bassa potenza (MID Laser) avevano dimostrato di possedere sui tessuti superficiali della cute. I risultati dei lavori sperimentali condotti su modelli animali e gli studi cellulari in vitro condotti nel corso del 2000 e del 2001, ci hanno mostrato la possibilità di stimolare la formazione di cartilagine ialina mediante stimolazione Laser. Questo fatto ci hanno portati a considerare la fattibilità di una sperimentazione clinica sull'umano.

Studio Clinico Preliminare

Da sei mesi stiamo svolgendo uno studio preliminare presso il Servizio di Recupero e Rieducazione Funzionale dello IOR, al fine di esplorare le metodiche di indagine ed i parametri terapeutici più idonei a condurre una sperimentazione in doppio cieco.

Sono stati scelti 10 pazienti (età media 50 anni, min. 41 anni, max. 65 anni, 5 femmine 2 maschi) affetti da artrosi primitiva.

Test clinici

I test clinici ritenuti più adeguati sono stati:

Il W.O.M.A.C. (Western Ontario and Mc Master Universities Index), consistente in un test clinico funzionale specifico per l'osteoartrosi; il W.O.M.A.C. è l'unico tra quelli utilizzati in ambiente internazionale, ad esser stato validato per l'Italia. E' di facile compilazione ed esplora sia l'attitudine funzionale del ginocchio artrosico che l'attività quotidiana del paziente.

Il test IKDC è un test funzionale del ginocchio composto da una sezione di valutazione soggettiva da parte del paziente delle proprie condizioni in rapporto all'attività sportiva e/o quotidiana e da una parte di valutazione clinica ed obiettiva da parte del medico; è molto valido qualora il paziente sia stato sottoposto ad artroscopia o sia candidato ad un'intervento chirurgico riparativo al ginocchio, per cui non è stato considerato nella valutazione finale dello studio pilota.

V.A.S.(*Visual Analogic Scale*) è la scala tradizionale di valutazione quantitativa del dolore che è apparso un test semplice, di facile acquisizione e paragonabilità.

Come esami di laboratorio sono stati individuati test classici della flogosi: VES PCR, a 1 glicoproteina, nonché alcune interleuchine e chemochine quali: IL1 β , IGF 1, IL8 e RANTES, quali espressione dell'attività metabolica dell'ambiente articolare affetto da artrosi.

Test diagnostici strumentali

Per un primo depistage dell'artrosi abbiamo eseguito una radiografia convenzionale del ginocchio in antero-posteriore sotto carico; abbiamo poi classificato le lesioni utilizzando lo schema di Ahlback.

I pazienti classificati ai gradi II e III sono stati poi sottoposti a risonanza nucleare magnetica.

GRADOI
II
III
IV
V**ALTERAZIONI RADIOGRAFICHE**

Lieve riduzione in altezza dello spazio femoro-tibiale (< al 50%)
Obliterazione dello spazio femoro-tibiale (>50%)
Usura ossea moderata (<7 mm.)
Usura ossea importante (>7 mm.)
Usura ossea importante con sub-lussazione articolare

Risonanza Magnetica

Si è utilizzato un apparecchiatura RM di 1,5 T. di ultima generazione. Abbiamo confrontato ove possibile le immagini fotografiche delle lesioni artrosiche ottenute da artroscopie con le immagini ottenute nelle diverse sequenze RM.

Dalle numerose prove effettuate le pesature più idonee alla definizione delle alterazioni artrosiche e della cartilagine articolare sono state le sequenze in T2 e le SPGR Fat suppressed realizzate secondo piani sagittali e coronali. Successivamente, si è ritenuto opportuno utilizzare la metodica tridimensionale per le acquisizioni volumetriche.

Vedete alcune immagini ottenute dalle artroscopie e dalle risonanze.

Ecografia

Nei pazienti dello studio preliminare sono state valutate mediante ecografia le “finestre” ottiche più adeguate per consentire la diffusione del Laser Nd:YAG. Tali finestre sono risultate esser per i condili anteriori l'emirima interna ed esterna del ginocchio flesso di 90°; per i condili posteriori l'emirima interna ed esterna del ginocchio al cavo popliteo in massima estensione. Per accedere alla faccia posteriore della rotula le migliori finestre, laterale e mediale, sono apparse con il ginocchio flesso di 30°.

Protocollo terapeutico

Come protocollo terapeutico sono stati erogati 2500 m Joule complessivi in modalità pulsata, a scansione manuale, di un Laser Nd:YAG di ultima generazione con potenza media di 6 W. Il trattamento è stato eseguito 1

volta al dì per 15 gg. in tre settimane (escluso i gg festivi). Dopo tre mesi l'intero ciclo terapeutico è stato ripetuto.

All'inizio (T0) ed al termine (T1) del primo ciclo e similmente all'inizio (T2) ed al termine (T3) del 2° ciclo del trattamento sono stati eseguiti i test algo-funzionali (W.O.M.A.C. e V.A.S.) e gli esami di laboratorio: VES, PCR, α 1 glicoproteina, IL 1 β , IL 8, h-RANTES e IGF-1.

Stato di avanzamento

Dei 10 pazienti selezionati, 7 hanno completato tutti i test clinici e strumentali previsti.

Test clinici

I test clinici VAS e WOMAC hanno evidenziato un costante miglioramento della sintomatologia sia algica che funzionale. Al termine del secondo ciclo di Laser i pazienti hanno mostrato una riduzione del dolore pari al 51% (V.A.S.) ed una riduzione della limitazione funzionale (WOMAC) pari al 49%.

Il laboratorio

I test di flogosi classici hanno mostrato variazioni di scarsa entità, essendo i valori registrati sempre nel range della norma o molto vicini ad essa. Tuttavia vale la pena osservare come l'andamento dei valori sia della VES, sia della PCR, sia della alfa 1 glicoproteina appaia sostanzialmente simile: i valori tendono ad innalzarsi dopo ciascun ciclo di Laser per poi riavvicinarsi ai valori di base; il Laser Nd:YAG sembra aver alterato la quiescenza dell'ambiente articolare. La scarsa specificità di questi indici classici non ci permette però di comprendere ulteriormente le alterazioni metaboliche del tessuto cartilagineo.

Più interessanti sono apparsi i dati ottenuti mediante l'analisi delle linfocine e chemochine. Per quanto riguarda l'IL 1 β , che è espressione dell'attività condrolitica e proinfiammatoria a livello del tessuto cartilagineo, si è osservato un trend di diminuzione costante dal T0 al T3.

Questo dato è confortato dai risultati ottenuti dal IGF-1, fattore di



Fig. 2 - Misurazione da RNM del diametro di un'ulcera artrosica, dello spessore cartilagineo e dell'area dell'ulcera.

crescita e di attività replicativi dei condrociti. L'andamento del IGF-1 ha infatti un verso opposto all'IL 1 β , con crescita dei valori da T0 a T3. L'analisi delle chemochine h-RANTES e IL 8, aventi azione chemiotattica ed attivante dei neutrofili, ha evidenziato un trend decrescente dal T0 al T3, che conferma l'azione inibente i fattori di flogosi da parte del Laser Nd:YAG.

Risonanza Magnetica

Con la RM ci si proponeva di monitorizzare le variazioni morfologiche del ginocchio artrosico trattato con Laser Nd:YAG. Si è cercato innanzitutto di quantificare eventuali variazioni di spessore della cartilagine d'incrostazione dell'articolazione femoro-tibiale.

La misurazione dello spessore del manto cartilagineo è apparsa difficoltosa con la tecnica bidimensionale utilizzata, per la presenza di numerosi artefatti causati dall'edema spesso presente negli strati superficiali della cartilagine.

Più agevole è apparsa la misurazione delle ulcere cartilaginee.

Le immagini acquisite in due dimensioni di un'ulcera artrosica prima e dopo il trattamento con Laser Nd:YAG sono state elaborate elettronicamente e paragonate, misurando il diametro massimo e la superficie. Nel caso descritto si è osservata una marcata riduzione del diametro e dell'estensione dell'area sottesa dall'ulcera.

Abbiamo giudicato con cautela queste immagini in quanto ci si è reso conto della difficoltà di riprodurre con esattezza il posizionamento dell'arto esaminato. Tuttavia il paziente in questione aveva registrato un miglioramento molto sensibile delle condizioni cliniche relative sia al dolore che alla funzionalità del ginocchio.

Dei setti casi attualmente completati, ai controlli eseguiti con RM bidimensionale dopo sei mesi dall'inizio del trattamento, corrispondenti a due mesi dal termine del 2° ciclo, quattro sono apparsi migliorati e tre invariati. I miglioramenti più evidenti sono stati nella riduzione dell'edema trabecolare osseo e della cartilagine ed in un caso nella riduzione dell'estensione dell'ulcera cartilaginea.

Al fine di ottenere una misurazione volumetrica più attendibile e

riproducibile delle lesioni cartilaginee ci è apparso necessario eseguire, mediante RM, un'acquisizione tridimensionale, onde poter misurare attendibilmente, anche nel controllo, la regione d'interesse secondo l'asse maggiore di sviluppo. Complessivamente, la risonanza magnetica, pur con i limiti, ci risulta esser l'unica tecnica in grado di documentare le modificazioni strutturali della cartilagine.

L'artroscopia non è proponibile come metodo di screening in uno studio clinico sperimentale sia per motivi etici che per motivi tecnici. I motivi etici sono quelli relativi ad un'eccessiva invasività dell'esame rispetto ai benefici che ne conseguono per cui non può essere considerata come indagine base da eseguire a tutti i pazienti afferenti ad uno studio in doppio cieco.

I motivi tecnici che limitano l'utilità dell'artroscopia sono legati al fatto che l'acquisizione di un'immagine fotografica dipende in maniera determinante dai fattori prospettici che risultano difficilmente riproducibili in un secondo esame. L'artroscopia rimane tuttavia utile per eseguire prelievi biotici e dunque per svolgere una valutazione qualitativa della cartilagine. In considerazione di quanto detto, riteniamo dunque che possa essere eseguita in casi limitati, mediante randomizzazione della casistica.

Come dunque avete visto lo studio è in corso, abbiamo un protocollo che appare valido e siamo confortati dai primi risultati che indicano un miglioramento clinico e funzionale di tutti i pazienti trattati.

Studio clinico sull'uomo

Partendo dai lavori sperimentali e dai dati dello studio preliminare sull'uomo proponiamo uno studio clinico di più ampia portata, per verificare le potenzialità del Laser Nd:Yag nel trattamento dell'artrosi. Intendiamo avviare uno studio policentrico che ci permetta di ottenere una buona casistica in doppio cieco.

Per questo abbiamo richiesto la collaborazione alla Fondazione Don Carlo Gnocchi, Santa Maria agli Ulivi di Pozzolatico (FI), al CONI

di Bologna ed al Servizio di Radiologia dell'Ospedale Nuovo di Imola (BO). Da queste unità operative verranno selezionati 100 pz affetti da artrosi tibio-femorale e femo-rotulea, di età compresa tra i 12 ed i 65 anni. Il metodo di selezione sarà di tipo radiologico, non essendo giustificata una stadiazione su base artroscopica. L'RX verrà effettuata in a-p sotto carico. Verranno inclusi nello studio solo i gradi II e III della classificazione di Ahlback, corrispondenti a lesioni cartilaginee indicate da una riduzione dello spazio articolare superiore al 50% (II grado) e da un'usura ossea moderata (< 7 mm, III grado).

Questi pazienti verranno poi sottoposti a Risonanza Magnetica con "pesature" specifiche per la cartilagine articolare al fine di confermare e meglio definire le lesioni artrosiche.

Le immagini verranno poi elaborate al fine di descrivere e possibilmente misurare le variazioni quantitative e qualitative delle componenti cartilaginee ed ossee.

I Pazienti verranno poi sottoposti a test clinici:

- W.O.M.A.C.: the Western Ontario and Mc Master Universities Index, test clinico funzionale specifico per l'osteoartrosi.
- 2000 IKDC, test funzionale di valutazione soggettiva del paziente ed obiettiva del medico.

V.A.S. scala quantitativa del dolore.

Test di laboratorio per valutare eventuali modificazioni metaboliche: VES, PCR, $\alpha 1$ -glicoproteina, IL 1β , IL 8, IGF-1, TGF β , h-RANTES)

I pazienti verranno distribuiti random in due gruppi:

- A => eseguirà un trattamento con un Laser He-Ne di potenza minima (1mW)
- B => che eseguirà Laser Nd: YAG 1 volta al dì per 21 gg.

La strumentazione Laser sarà provvista di un software che assegnerà random ai pazienti il trattamento A o B.

Dopo sei mesi il trattamento assegnato A o B, verrà ripetuto.

A tutti i pazienti verrà somministrato un farmaco condroprotettore (galattosaminyglucuronoglicano solfato, 800 mg. al dì).

I test clinici verranno ripetuti all'inizio ed alla fine di ciascuno dei due cicli. Al termine, dopo dodici mesi dall'inizio, verrà ripetuta la RNM e le immagini verranno confrontate con le precedenti del TO. Tutti i pazienti verranno poi rivisti dopo 12 mesi e rivalutati con test clinici laboratoristici e con RM.

E' prevista per 10 pazienti, random, una valutazione in artroscopia con prelievi bioptici.

Protocollo terapeutico

Per quanto riguarda il protocollo terapeutico, il Laser Nd:YAG verrà erogato in modalità pulsata, con potenza media di circa 9 w.

L'energia, 3000 J, verrà così ripartita:

500 J finestra antero-laterale; 500 J finestra antero mediale; 500 J finestra postero-laterale; 500 J finestra postero-mediale, 500 J rotula mediale; 500 J rotula laterale, secondo le finestre ottiche individuate. Da questo studio policentrico contiamo di ottenere informazioni importanti circa la risposta clinica del pz. al trattamento Laser Nd:YAG, alle variazioni del comportamento metabolico dell'artrosi irradiata e alle variazioni delle condizioni anatomopatologiche delle lesioni artrosiche trattate.

Se i risultati ottenuti negli studi in vitro e sui modelli animali venissero confermati anche sull'uomo, si aprirebbero interessanti scenari nella cura della patologia artrosica che avrebbe nell'alta tecnologia un nuovo presidio su cui contare per il miglioramento effettivo della qualità della vita.

Bibliografia

1. Ahlback S.: Osteoarthritis of knee.
A radiographic investigation.
Acta Radiologica, sup. 227, 1968.
2. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., Campbell J. and Stitt L.W.:
Validation study of WOMAC (Western Ontario and Mc Master Universities Osteoarthritis Index.): a health status instrument.
The J. of Rheumatology, 15, 12, 1833-39, 1988.
3. Bilotta T.W., Osti R., Marchi M.D. et alii:
Il Laser CO2 nel trattamento incruento di alcune patologie ortopediche.
Laser News, 3(2), 11-14, 1990.
4. Fortuna D., Rossi G., Zati A., Cardillo I., Bilotta T.W.B., Pinna S., Venturini A. and Masotti L.:
Nd:YAG Laser in experimentally induced chronic degenerative osteoarthritis in chicken boiler, pilot study. Proceedings 16th.
International Congress of Laser Medicine I.A.L.M.S., Florence, 2001.
5. Fortuna D., Zati A., Mondardini P., Ronconi L., Paolini C., Bilotta T.W.B., Masotti L.:
Efficacy of Low Level Laser Therapy (LLLT): comparison between randomized double-blind clinical trials.
Medicina dello Sport (in press) 2002.
6. G.I.R.C. (Gruppo Italiano di Studi dei Processi Riparativi del Tessuto Osseo);
Abstract book 1° Congr. Nazionale Ischia 20/22 sett 2001.
Il Medico Sportivo, supp. 3-4, 2001.
7. Hefti F., Drobny T., Hackenbruch W. et alii:
Evaluation of knee ligament injuries: The OAK and IKDC forms.
In: Jakob R.P., Stanbli H.V. editors: The knee and the cruciate ligament.
Berlin Heidelberg New York: Springer. 134-139, 1990.
8. Mondardini P., Verardi L., Tanzi R. et alii:
Terapia fisica strumentale in traumatologia dello sport: impiego del Laser a 910 nm pulsato nella patologia a carattere flogistico e nelle sindromi dolorose dello sportivo.
Medicina dello sport, sept., 3(51), 273-83. 1998.
9. Pellacci F., Zmerly H., Bidovec R., Piancastelli M.:
Le microfratture: risultati a 3 anni di follow-up.
In: Abstract book 1° Congr. Nazionale Ischia 20/22 sett. 2001.
Il Medico Sportivo, supp. 3-4, pg. 118-123, 2001.

10. Pelletier J.P., Di Battista J.A., Roughley P., Mc Collum R., Martel Pelletier J.:
Cytokines and inflammation in cartilage degradation.
Rheum. Dis. Clin. North Am., 19, 545-568, 1993.
11. Pulsatelli L., Dolzani P., Piacentini A., Silvestri T., Ruggeri R., Gualtieri G.,
Meliconi R. and Facchini A.:
Chemokine production by human Chondrocytes.
The J. of Rheumatology, 26-29, 1999.
12. Schindl A., Schindl M., Pernerstorfer-Schon H., Kersch K:
Neuropathic foot ulcers: successful treatment by low intensity laser therapy.
Dermatology, 198, 314-316, 1999.
13. Zati A. Degli Esposti S., Bilotta T.W.:
Analgesic and Psychological effects of CO2 Laser treatment: a clinical study.
Laser and Technology, v.7. 23-30, 1997.

High Intensity Laser Therapy (HILT): stato dell'arte nella traumatologia sportiva e nella terapia del dolore

Paolo Mondardini

*Responsabile Dipartimento di Terapia
Fisica Strumentale
Riabilitazione e Cinesiologia*

CONI-FMSI

*Istituto di Medicina dello Sport
Bologna*

*Facoltà di Scienze Motorie
Università degli Studi di Bologna*

*Docente del corso di Terapia Fisica e
Riabilitazione*

*Scuola di Specializzazione In Medicina
dello Sport Università di Bologna*

Da sempre, sia in campo chirurgico, che farmacologico o strumentale, l'attività di ricerca in campo terapeutico e riabilitativo persegue l'obiettivo della massima efficacia con la minima invasività. Soprattutto nel settore della terapia fisica questo ha portato allo sviluppo di una grande varietà di apparecchiature elettromedicali che si sono però, purtroppo, rivelate negli anni passati di poca o nessuna utilità.

Le principali cause della scarsa efficacia della terapia strumentale sono da ricercarsi nella inadeguatezza degli strumenti di più vecchia concezione e costruzione e nella mancanza di una ricerca clinica e di laboratorio seria.

Sono diverse, infatti, le sorgenti di energia utilizzate e le interazioni fisico-biologiche sfruttate, spesso in assenza di una opportuna sperimentazione e di un vero razionale terapeutico.

La patologia muscolo-tendinea ed articolare minore rappresenta un evento assai frequente nella pratica di molte discipline sportive: essa, potendo risultare invalidante anche a distanza di tempo, richiede una diagnosi tempestiva e corretta ed un altrettanto efficace intervento terapeutico. D'altro canto il continuo espandersi della pratica sportiva in sempre più larghi strati della popolazione (verificatosi soprattutto nell'ultimo decennio) oltre a raggiungere nel nostro Paese un numero di praticanti che si aggira sui 12-14 milioni, ha creato una serie di nuovi problemi per gli operatori sanitari del settore che vanno dalla prevenzione dell'infortunio al recupero rapido dello sportivo colpito la cui invalidità temporanea presenta, oltre al danno personale, non trascurabili riflessi nel mondo del lavoro con notevoli implicazioni sociali. Non rientra negli scopi di questa relazione una disamina approfondita del

fenomeno Per meglio individuare un quadro corretto di questo tipo di traumatologia specifica è opportuno premettere che in passato vi è stata una grande ricerca da parte degli specialisti del settore per delineare un profilo patologico di causa-effetto, con particolare riguardo alle lesioni croniche, tanto da coniare il termine “atlopatie”, quasi ad individuarne l’etiologia prevalente od esclusiva nel gesto atletico. Recentemente si tende a non considerare “diversa” la patologia da sport da quella più genericamente riscontrabile in soggetti non praticanti.

I notevoli interessi che si sono riversati negli ultimi anni sulle diverse discipline sportive hanno spinto gli operatori sanitari del settore ad utilizzare nuove modalità terapeutiche che fossero in grado di accelerare il processo di guarigione delle diverse patologie con conseguente riduzione del tempo di recupero dell’atleta alla attività sportiva. In questa ottica si inserisce il lavoro di sperimentazione sul Laser svolto dal nostro gruppo all’Istituto di Medicina dello Sport CONI FMSI di Bologna.

Il Laser è una sorgente di radiazione elettromagnetica coerente e la sigla è l’acronimo di Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation: essa definisce quindi un mezzo fisico che produce energia sotto forma di un’onda luminosa in seguito ad un’emissione stimolata di radiazioni.

Un’apparecchiatura Laser è un sistema essenzialmente formato da tre elementi:

- a) il mezzo attivo,
- b) la sorgente di attivazione
- c) il risonatore ottico ¹.

a) Il mezzo attivo è formato da materiale solido, liquido o gassoso che, opportunamente stimolato, emette una radiazione; esso è responsabile della lunghezza d’onda di emissione.

b) La sorgente di attivazione, indispensabile per innescare la reazione, fornisce al materiale attivo l’energia che permette l’emissione della radiazione.

c) Il risonatore ottico è formato da un sistema di specchi che permette di amplificare le onde elettromagnetiche della luce Laser.

I parametri che devono essere considerati per definire le caratteristiche fisiche del Laser sono:

- 1) lunghezza d'onda,
- 2) potenza,
- 3) modalità di emissione.

Nel trattamento delle diverse patologie dell'apparato locomotore vengono impiegati più tipi di Laser definiti in base al mezzo attivo, alla lunghezza d'onda e alla potenza di emissione (soft-Laser, mid-Laser e power-Laser), di cui i Laser ad Arseniuro di Gallio e l'Helio-Neon sono in assoluto i più diffusi e studiati. Il Laser a semiconduttori è un Laser a solido: il più comune è all'arseniuro di gallio ed emette nell'infrarosso con potenze medie dell'ordine dei mW: esso è dotato quindi di buona penetrazione ma di scarsa potenza.

Il Laser Helio-Neon è un Laser a gas che emette luce rossa nel visibile di 632,8 nm con potenze che variano da 1 a 50 mW: ha quindi bassissima potenza e scarsa penetrazione.

Esistono in letteratura molti lavori sugli effetti dei soft e mid-Laser e i risultati di questi studi sono molto discordanti; ricordiamo a questo proposito lo studio di Heleen Beckerman e coll. ² nel quale ha raggruppato e meta-analizzato la letteratura sul Laser in terapia fisica, giungendo alla conclusione che i lavori metodologicamente più corretti ed esaustivi riportavano effetti positivi, senza sottovalutare peraltro la validità di alcune ricerche che invece negavano l'efficacia terapeutica del Laser.

Come accennato precedentemente il limite della Laser terapia fino a non molti anni fa era dovuto soprattutto al basso potere di penetrazione tissutale e alla scarsa potenza, o meglio allo scarso effetto terapeutico in profondità ³.

Recentemente sono entrati nell'uso comune in terapia fisica anche i Laser ad alta potenza e di derivazione chirurgica come il Laser a CO₂ e il Laser a Neodimio YAG (Nd:YAG).

Il Laser a CO₂ è un Laser a gas il cui materiale attivo è l'anidride carbonica e produce una luce invisibile nell'infrarosso lontano con λ di 10600 nm e potenza elevata: la radiazione peraltro è assorbita

dall'acqua per cui ha uno scarso potere di penetrazione.

Il Laser Nd:YAG è un Laser a solido il cui mezzo attivo è un cristallo di Ittrio Alluminio Granato drogato con Neodimio che emette luce alla lunghezza d'onda di 1064 nm con un buon potere di penetrazione ⁴. Queste apparecchiature fino a qualche tempo fa difettavano in maneggevolezza in quanto, a causa dell'elevato effetto termico, si potevano procurare danni tissutali.

Gli apparecchi Laser di ultima generazione presentano alcune caratteristiche tecniche che li differenziano in maniera sostanziale rispetto alle precedenti versioni. In particolare, il Laser da noi utilizzato in questo studio è un Laser Nd:YAG di ultima generazione che unisce grande potere di penetrazione ad un'elevata potenza di picco e densità di energia. Essendo la luce Laser un'onda elettromagnetica che attraversa un mezzo disomogeneo (come è il substrato biologico) è importante ricordare le caratteristiche generali del passaggio della luce attraverso i tessuti. L'onda elettromagnetica in parte attraversa i tessuti imm modificata grazie al fenomeno della "trasmissione", che si osserva con maggiore prevalenza nel rosso e infrarosso per lo scarso "assorbimento" cellulare a queste lunghezze d'onda, in parte viene "diffusa" data l'eterogeneità dei tessuti, sia in senso retrogrado (back-scattering), sia con semplice cambiamento di direzione del raggio "deviazione" ⁵.

L'interazione fra la radiazione elettromagnetica non ionizzata (Laser) e i tessuti biologici è in generale determinata dai processi fisici che governano la cessione di energia da parte della radiazione al substrato e dalla risposta biologica del tessuto stesso. L'intensità delle reazioni biologiche nei tessuti irradiati dipenderà quindi dalle caratteristiche del tessuto, che può assorbire, trasmettere o riflettere energia, dalla lunghezza d'onda, dalla densità di potenza e dalla modalità di emissione. Molteplici sono le ipotesi sulle reali interazioni della radiazione Laser col substrato cellulare: le più accreditate postulano l'effetto "biostimolante" o "reazione Laser catalizzata" ^{6, 7} che risulterebbe nella stimolazione o inibizione di attività biochimiche, fisiologiche e proliferative. Infatti è noto da tempo che le cellule sono sensibili a specifiche lunghezze d'onda ⁸. Le cellule in vitro (coltura) comunicano attraverso messaggeri ionici generando

quindi energia elettromagnetica ed influenzando processi metabolici e catabolici. In condizioni di squilibrio o patologia lo stato energetico delle cellule si modifica così come si alterano di conseguenza i processi di comunicazione intercellulare. La radiazione Laser determina un innalzamento dello “stato energetico” attivando i meccanismi di riparazione e portando ad esaurimento quelli di danno. Una teoria fra le più accreditate è quella dell’effetto fotochimico per cui l’assorbimento della radiazione Laser avverrebbe ad opera di specifici cromofori ⁹ individuati in enzimi, membrane cellulari e/o altre sostanze intra o extra cellulari la cui attivazione o inattivazione sarebbe responsabile dei principali effetti del Laser, cioè dell’azione antalgica, antiflogistica, antiedemigena e biostimolante. L’entità di tali effetti sembra essere in relazione con la lunghezza d’onda, il dosaggio e le modalità di emissione della radiazione Laser ¹⁰.

La lunghezza d’onda dipende dal mezzo attivo utilizzato ed è compresa fra 180 e 10.600 nm e influenza le capacità di penetrazione del raggio: i raggi ultravioletti (200-350 nm) sono assorbiti dalle proteine e dagli acidi nucleici ¹¹; le frequenze del visibile comprese fra 400 e 750 nm sono assorbite dalle melanine e dai composti tetrapirrollici; per le frequenze fra 800 e 1400 nm (quindi nell’infrarosso vicino) esiste la cosiddetta “finestra terapeutica” ⁴ in cui le radiazioni Laser non sono assorbite elettivamente da uno specifico elemento e di conseguenza hanno un maggiore potere di penetrazione.

Il dosaggio è responsabile dell’entità degli effetti e del coinvolgimento volumetrico tissutale, in altre parole la potenza del Laser. Per quanto riguarda la potenza (watt) dei vari Laser occorre fare una distinzione fra la potenza di picco (potenza massima di emissione per ogni pulsazione) e la potenza media, registrata al puntale in un secondo. Bisogna poi rapportare la superficie irradiata con la potenza in uscita (densità di potenza watt/cm²) o con l’energia ceduta (densità di energia J/cm²).

Per quello che concerne la modalità di emissione Laser può essere continua, pulsata (scariche ripetute a frequenze più o meno elevate), a flash o Q-switeched (brevi emissioni di alta potenza di picco). L’emissione pulsata rappresenta un’ulteriore possibilità di modulazione degli effetti del

Laser, come dimostrato dai lavori di Coche ¹² infatti, diverse frequenze di pulsazione determinano diversi effetti sul substrato, in particolare, a parità di λ e potenza, più bassa è la frequenza maggiore è l'interazione con strutture di conduzione e viceversa.

Quale che sia l'origine, traumatica diretta o da sovraccarico funzionale e/o l'evoluzione acuta o cronica, nella maggior parte di queste affezioni dominano il quadro clinico i sintomi "dolore" e "functio lesa" e tre eventi patogenetici si riscontrano come comune denominatore:

1. flogosi acuta o cronica;
2. alterazioni micro e/o macrocircolatorie;
3. lesione delle fibre e del connettivo.

In base al tipo di patologia trattata, alle modalità e alle dosi impiegate, la radiazione Laser sembra in grado di agire innalzando la soglia di percezione dolorifica tramite azione diretta sulle terminazioni nervose algogene ¹³ o in modo indiretto, stimolando la liberazione "in loco" e nel liquor di endorfine ¹⁴. Inoltre l'iperemia attiva Laser indotta ¹⁵ e l'attiva zione macrofagica ¹⁶, riducendo l'ischemia e la stasi locale di sostanze algogene endogene, escluderebbero altre possibili cause di insorgenza del dolore e della infiammazione ¹⁷. Il reintegro del potenziale di membrana cellulare contribuirebbe, infine, all'interruzione della triade contrattura-vasocostrizione-dolore e alla risoluzione della infiammazione ¹⁸. Per quello che riguarda la lesione tissutale diverse evidenze sperimentali hanno dimostrato lo stimolo biologico rigenerativo determinato dalla radiazione Laser.

Sulla base di quanto sopra, nell'arco di sette anni presso il reparto di Terapia Fisica Strumentale e Riabilitazione dell'Istituto, si è utilizzato il Laser Nd:Yag pulsato sia a titolo di ricerca e sperimentazione, che per il trattamento di oltre 1500 pazienti. L'apparecchiatura da noi impiegata è un Laser Nd: YAG messo a punto in collaborazione con la ditta DEKA MELA di Calenzano (FI) che emette luce coerente alla lunghezza d'onda di 1064 nm con potenza di picco di 750 W, frequenza di emissione regolabile fra 10 e 40 Hz, energia per impulso regolabile tra 30 e 150 mJ e potenza media regolabile fra 0,3 e 6 Watt. In questo lavoro

PATOLOGIE DEGENERATIVE 118 CASI <i>RISULTATI (86 Ottimo, 11 Discreto, 21 Negativo)</i>
SINDROME DI SUDECK - 5 CASI <i>(3 O, 0 D, 2 N)</i>
ARTROSI DELLA COLONNA, SEZIONE LUMBO-SACRALE - 45 CASI <i>(35 O, 3 D, 7 N)</i>
ARTROSI DELLA COLONNA, SEZIONE CERVICO-DORSALE - 32 CASI <i>(22 O, 3 D, 7 N)</i>
ARTROSI DELL'ARTICOLAZIONE TIBIO-FEMORALE - 35 CASI <i>(25 O, 5 D, 5 N)</i>
ARTROSI DELL'OMERO - 1 CASO <i>(1 O, 0 D, 0 N)</i>

Tabella 1.

presentiamo una casistica selezionata (405 CASI di età compresa fra 11 e 73 anni (media 37,5) ottenuta raggruppando diversi gruppi da diversi lavori di sperimentazione. L'obiettivo è quello di offrire una panoramica rappresentativa dei diversi quadri clinici e anatomo patologici di più frequente riscontro (TAB 1,2). A tutti i soggetti trattati è stato applicato un protocollo, standardizzato in relazione al tipo, intensità ed estensione del processo patologico in atto, suddiviso in sedute giornaliere con un massimo di 12 un minimo di 5 ed una media di 10 sedute per caso. Le densità di potenza somministrate variavano fra 8,7 e i 9,5 W/cm² per 7 sec. per l'applicazione puntiforme e fra i 13,7 e 15,8 W/cm² per 40/60 sec per l'applicazione in scanner manuale, adattando le quantità di energia somministrata in base alle caratteristiche somatiche del soggetto in relazione alla zona di irradiazione.

La valutazione dei soggetti è stata eseguita secondo analisi clinica prima e dopo l'applicazione con il Laser utilizzando test di valutazione oggettiva e soggettiva che non rientra negli scopi di questa relazione descrivere analiticamente.

Nel 88% dei casi, per ottenere conferma alla diagnosi posta clinicamente, la valutazione è stata effettuata anche con metodiche di diagnostica strumentale per immagini: ecotomografia, T.A.C. o R.M.N. , RX ed ergometria isocinetica.

Con i criteri valutativi clinici sopra descritti abbiamo raggruppato il risultato dei casi trattati in base all'esito della terapia con i seguenti criteri:

- OTTIMO, con scomparsa della sintomatologia dolorosa e degli eventuali deficit funzionali e/o di articularità e rapida ripresa della attività;
- DISCRETO, con regressione discreta della sintomatologia e riduzione e/o scomparsa dei deficit e ripresa dell'attività;
- NEGATIVO, con scarsa o nessuna variazione della sintomatologia dopo il trattamento.

Ogni soggetto è stato valutato una seconda volta ad almeno dieci giorni dalla fine del trattamento senza che si presentassero modificazioni di rilievo in senso negativo del quadro clinico presente al controllo di fine terapia. Risulta evidente dai risultati riportati in tabella 2 che il

Regression dei sintomi con scomparsa o riduzione di tutti i deficit funzionali.	Attenuazione della sintomatologia e del deficit funzionale.	Persistenza della sintomatologia e/o del deficit funzionale.
Ottimo	Discreto	Negativo
294 soggetti (72.6%)	60 soggetti (14.8%)	51 soggetti (12.6%)

Tabella 2.

trattamento con HILT appare di sicuro successo per quello che riguarda il quadro clinico-sintomatologico. Ci preme sottolineare però un dato che emerge dalla valutazione RMN e/o RX ed ecografica del paziente, e cioè che in una altissima percentuale di casi si è rilevato un miglioramento del quadro anatomo-patologico di presentazione sorprendente soprattutto nelle alterazioni flogistiche e nelle lesioni condrali. Ciò a conferma dei postulati effetti di stimolo metabolico del Laser ad alta potenza.

Bibliografia

1. Regione Emilia Romagna.
Impieghi medici delle radiazioni non ionizzanti.
Poligrafico Artioli S.p.A., Modena, 1990.
2. Beckerman H, A De Bie R, et al.
The efficacy of Laser therapy for musculoskeletal and skih disorders: a criteria-based meta-analysis of randomized clinical trials.
Phys Ther. 1992 Jul;72(7):483-91
3. Ohshiro T, Calderhead RG.
Low-level Laser therapy: a practical introduction.
Ed. Wiley, Chichester, 1988.
4. Parra P. F.
Laser e sport.
Ed. Libreria Cortina, Turin, 1992
5. Wolbarsht M.L.
Laser application in Medicine and Biology.
Plenum Press, New York, 1991 volume 5.
6. Kitchen SS, Partridge CJ.
A review of low-level Laser therapy.
Physiotherapy. 1991;77: 161-168.
7. Karu T.
Photobiology of low-power Laser effects.
Health Phys. 1989;56:691-704.

8. Spector WS.
Handbook of Biological Data.
Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1956.
9. Belkin M, Schwartz M.
New biological phenomena associated with Laser radiation.
Health Phys. 1989;56:687-690
10. Balaban P, Esenaliev R, et al.
He-Ne Laser irradiation of single identified neurons.
Lasers Surg Med. 1992;12(3):329-37
11. King PR.
Low-level Laser therapy. A review.
Lasers in Medical Science 1989;4:141-50.
12. Coche P.
L'énergie douce face à la douleur.
Ed. ATEIM, Toulouse, 1985.
13. Olson J.E, Schimmerling W, Tobias C.A.
Laser Action Spectrum of reduced excitability in nerve cells.
Brain Res., 1981;204:436-440.
14. Giacobini E.
Endorfine ed encefaline: la conoscenza di questi nuovi neuropeptidi sta invadendo nuovi campi clinici.
Fed. Med. 1982;XXXV(1):16-21.
15. Benedicenti A, Capone F.
Teletermografia pre- e post-laserterapia 904 nm nelle sindromi algiche.
Parodontol. e Stomatol. Nuova, 1983;1:165-176.
16. Mester E.
Risultati clinici di stimolazione Laser e studi sperimentali circa il meccanismo d'azione.
Min. Med., 1981;72:2195-2199.
17. Sesti A.G, Taddei G.L, Colafranceschi M, Meli A, Maggi C.A, Longo L, Turchi R, Bilotta-Lombardi G, Bencini E.
Sviluppi delle tecnologie Laser in biostimolazione: risultati sperimentali e clinici.
Atti Congr.Internaz. Soc. Geriatr., Ancona, 5-12 September 1982.
18. Benedicenti A.
Atlante di laserterapia. Ed. LTM, Turin, 1982.

HILT, TENS e FANS a confronto:

Uno studio clinico sulla lombalgia da ernia al disco intervertebrale

Alessandro Zati

S.R.R.F. Istituti Ortopedici Rizzoli,
Bologna

Damiano Fortuna

Dipartimento Cardio Toracico,
Università degli Studi di Pisa

Emanuela Benedetti

S.R.R.F. Istituti Ortopedici Rizzoli,
Bologna

Irene Zaghini

S.R.R.F. Istituti Ortopedici Rizzoli,
Bologna

Teresa Wanda Bilotta

S.R.R.F. Istituti Ortopedici Rizzoli,
Bologna

Introduzione

Il termine mal di schiena è usato per indicare una situazione clinica caratterizzata da dolore al rachide lombare che si può irradiare alle natiche o agli arti inferiori. E' un disturbo molto comune: dal 50% all'80% degli adulti soffre di almeno un episodio di mal di schiena nella propria vita ¹.

Negli Stati Uniti il mal di schiena rappresenta la prima causa di astinenza dal lavoro; in una ricerca epidemiologica svolta tra il 1984 e il 1985, il 14% degli impiegati al di sotto dei 45 anni di età ha perso uno o due giorni di lavoro per questa causa ². Le conseguenze economiche del mal di schiena negli Stati Uniti fluttuano tra i 16 e i 50 miliardi di dollari per anno.

Secondo il National Center for Health Statistics i costi diretti delle patologie correlate al mal di schiena ammontano a 12.922.740.000 \$ per anno, mentre i costi indiretti ammontano a 2.950.000.000 \$ per anno ³.

Una delle cause del mal di schiena è l'ernia al disco intervertebrale. Questo consiste di una protrusione del disco intervertebrale nel canale del midollo osseo, o di una protrusione di un frammento di tessuto discale fuori dei confini del disco, con conseguente compressione delle terminazioni nervose ⁴. Questo può essere osservato con maggiore frequenza in pazienti tra i 30 e i 50 anni con un rapporto di 2:1 tra maschi e femmine. Gli ultimi due dischi lombari sono sede dell'ernia nel 90% dei casi.

Il decorso naturale dell'ernia al disco intervertebrale prevede una

possibile riduzione in volume nel corso di molti mesi: ernie più voluminose, ed ernie migrate o espulse hanno una maggiore tendenza a diminuire in volume, mentre ciò avviene solo nel 40% delle ernie contenute.

I meccanismi attraverso cui avviene questo sono la fagocitosi da parte dei macrofagi e la deidratazione del tessuto erniale. Questa evoluzione spiega perché la maggioranza dei casi di dolore di schiena si risolva spontaneamente dopo alcuni mesi, e anche perché sia opportuno che il trattamento di prima elezione sia conservativo nella maggioranza dei casi ⁵.

Secondo la North American Spine Society ⁶, infatti, nel 70% dei pazienti il dolore si riduce o scompare con il trattamento conservativo. Questo tipo di trattamento è raccomandato nelle forme acute e subacute, così come nelle forme croniche ⁷. Il trattamento chirurgico (mini-invasivo o a sezione aperta) deve essere riservato per i casi che resistono alla terapia conservativa o a quelli con manifeste deficienze motorie.

Nel campo dei trattamenti conservativi i più comuni sono i farmaci e la terapia fisica ^{8,9,10}. Le linee guida della North American Spine Society (NASS) ¹¹ nel 2000 hanno raccomandato tra i primi i FANS sia nelle fasi acute ¹² che croniche ^{13,14}, mentre l'uso della TENS ^{15,16} è raccomandato tra le diverse terapie fisiche. Ciò nonostante, l'uso della Laserterapia è divenuto comune da qualche tempo a questa parte. Infatti i suoi effetti antiinfiammatorio ¹⁷, analgesico ^{18,19} ed antiedemigeno ¹⁷ sono ben noti. Inoltre, esperimenti condotti in vivo da Repice ²⁰ hanno dimostrato anche il suo potere neurotrofico. Infine sono presenti in letteratura studi clinici, condotti da Toshew ²¹ e Miriutova ²² che confermano l'efficacia della Laserterapia nel caso di mal di schiena.

Il nostro intento in questo studio è stato quello di paragonare tre differenti metodologie terapeutiche nel trattamento sintomatologico del mal di schiena da ernia al disco intervertebrale, valutando la loro efficacia nel tempo. Abbiamo paragonato un FAN (ketoprofene), con il Laser di

potenza HILT, e una metodica elettroterapeutica (TENS). Lo studio è stato condotto nel rispetto della Convenzione di Ginevra e del Trattato di Helsinki. In particolare, ai pazienti è stato richiesto di dare il proprio consenso informato per iscritto.

Materiali e metodi

Abbiamo selezionato 60 pazienti affetti da ernia al disco sintomatica tra L4-L5 e L5-S1.

I pazienti, tutti in fase subacuta, presentavano i sintomi da 1-6 mesi. Sono stati divisi a caso in tre gruppi da 20 pazienti ciascuno ed ogni gruppo è stato sottoposto a un tipo diverso di terapia:

- HILT
- TENS
- FANS

Terapie adottate:

HILT: onda pulsata Nd:YAG,

potenza media 6W, potenza di picco 1kW.

TENS: frequenza 100 Hz, ampiezza dello spike 100 µsec.

FANS: ketoprofene

Criteri di inclusione ed esclusione.

Sono stati esclusi da questo studio i pazienti che non hanno fornito il loro consenso informato.

Tutti i pazienti sono stati valutati con test clinici algo/funzionali: il Backill Test e il Test VAS. La scala di misura di Backill è uno strumento che misura la severità della sintomatologia; è indirizzato al rachide e valuta il dolore e la disabilità durante l'attività di ogni giorno. Il punteggio va da

Trattamento a scansione	Livello	Dose ml/cm ²	Energia accumulata
Therapy 1	10	460	500 joule
Therapy 2	9	560	500 joule
Therapy 3	8	610	500 joule

Tabella 1- Valori usati nel trattamento con HILT.

Backill (9-44)	HILT	TENS	FANS	ANOVA/*KrusW
T/0	26 ± 4,50	23,35 ± 3,34	23,10 ± 2,69	p=0.02
T/1	30,60 ± 4,85	30,40 ± 2,28	29,25 ± 2,07	* n.s.
T/2	32,70 ± 4,61	25 ± 4,69	22,85 ± 2,64	p<0,0005
T/3	31,60 ± 4,09	24,70 ± 3,11	24,95 ± 4,30	p<0,0005

Tabella 2- Confronto statistica tra i gruppi HILT, TENS e FANS rispetto al punteggio ottenuto nella scala Backill al tempo T/0, T/1, T/2, T/3. ANOVA ad una coda e test di Kruskal Wallis.

9 (sintomatologia dolorosa e disabilità severa) a 44 (assenza del dolore e completa autonomia personale).

La VAS è un test analogo visivo per valutare la sintomatologia dolorosa. Il punteggio varia da 0 (assenza di dolore) a 20 (il massimo dolore immaginabile).

Abbiamo svolto dei test di follow up secondo il seguente schema:

T/1: al termine del trattamento di 15 giorni;

T/2: 45 giorni dopo T/0 (T/0: data di inizio trattamento);

T/3: dopo 180 giorni.

Protocolli terapeutici:

Gruppo HILT: abbiamo condotto il trattamento in scansione manuale sulla regione paravertebrale del rachide lombare alla velocità di 1 cm al secondo. La Tabella 1 mostra i valori utilizzati nel protocollo terapeutico. Il ciclo terapeutico prevede una sessione al giorno per un totale di 10 sessioni distribuite in due settimane. La TENS è stata applicata con il metodo a 4 elettrodi applicati a campi incrociati sulla regione di trattamento. Il ciclo terapeutico prevedeva 10 sessioni (1/giorno) ognuna di 30 minuti, distribuite lungo 2 settimane. Ai pazienti nel gruppo FANS è stato somministrato ketoprofene alla dose di 100 mg/giorno, per via orale, per 15 giorni due volte al giorno.

Analisi statistica:

Tutto i dati sono espressi in termini di media e deviazione standard della media. Il test ANOVA ad una coda e il test T per misure ripetute sono stati eseguiti per verificare le ipotesi di gruppi corrispettivi differenti e il follow up a misura singola.

Se il test di Levene per l'omogeneità delle varianze era significativo (p<0.05) è stato eseguito il test di Kruskal Wallis.

Il test di Scheffe e quello di Mann Whitney sono stati condotti come test post hoc per valutare le differenze fra le coppie oggetto di studio. Tutti i test sono stati considerati significativi se p<0.05.

L'analisi statistica è stata eseguita con SPSS 7.5.

Backill (9-44)	HILT	TENS	FANS
T test T/0 vs. T/1	-4,60±4,38*	-7,05±4,13*	-6,15±2,23*
T test T/0 vs. T/2	-6,70±4,16*	-1,65±4,16	-0,25±1,29
T test T/0 vs. T/3	-5,60±4,65*	-1,35±1,19*	-1,85±4,84

Tabella 3- Analisi statistica relativa alle differenze tra i valori del test Backill a T/0, T/1, T/2 e T/3 per ciascun gruppo. T-test per dati appaiati.

VAS (0-20)	HILT	TENS	FANS	ANOVA/*KrusW
T/0	13,40±4,37	13±3,63	13,45±3,90	n.s.
T/1	7,20±3,09	7,40±3,33	9,65±4,27	n.s.
T/2	7±3,23	11,50±3,35	12,85±3,44	p<0,0005
T/3	6,35±2,43	10,90±3,16	12,45±2,98	p<0,0005

Tabella 4- Analisi statistica tra HILT, TENS e FANS relativa ai punteggi VAS a T/0, T/1, T/2 e T/3. ANOVA ad una coda e Kruskal Wallis (*)

VAS (0-20)	HILT	TENS	FANS
T test T/0 vs. T/1	6,20±3,66*	5,60±3,56*	3,80±3,33*
T test T/0 vs. T/2	-6,40±3,40*	1,50±2,21	0,60±1,53
T test T/0 vs. T/3	7,05±3,41*	2,10±1,55*	1±1,78*

Tabella 5- Analisi statistica in relazione alle differenze tra i punteggi VAS a T/0, T/1, T/2 e T/3 in ciascun gruppo: test T per dati appaiati.

Risultati

Nella tabella numero 2 si può vedere come sia HILT che la TENS che i FANS tutti aumentino i valori dei punteggi Backill da T/0 a T/1. Al tempo T/2, invece, c'è una tendenza differente tra HILT, TENS e FANS: mentre il primo continua ad aumentare i suoi valori, gli altri due gruppi mostrano un calo nella tendenza che addirittura continua fino a T/3 e coinvolge tutti e tre i gruppi.

Dall'analisi statistica a T/0 emerge una differenza significativa in relazione alla funzionalità che indica una mancanza di omogeneità tra i gruppi (ANOVA ad una coda, $p=0.02$), mentre a T/1 i gruppi erano fra loro tutti omogenei. Il quadro cambia radicalmente a T/2 dove la differenza tra i gruppi è estremamente significativa (Kruskal Wallis $p<0.0005$) e questo tende ad essere evidente anche a T/3 (ANOVA ad una coda, $p<0.0005$). Anche in relazione al test di funzionalità di Backill, la tabella 3 mostra i risultati del t-test in relazione alla differenza tra i follow up a T/1, T/2, T/3 rispetto a T/0. Osservando la tabella è evidente che il gruppo trattato con HILT mantiene una differenza notevole rispetto a T/0, mentre gli altri due gruppi mostrano una netta differenza a T/1 che diminuisce a T/2 e T/3.

La tabella 4 mostra i valori misurati per quanto riguarda il test di valutazione del dolore. La differenza tra i gruppi a T/0 e T/1 non era significativa, mentre diveniva particolarmente pronunciata a T/2 (ANOVA ad una coda, $p<0.0005$) ed a T/3 (Kruskal Wallis $p<0,0005$).

La tabella 4 mostra i valori riguardanti l'analisi delle differenze tra i follow up e T/0. Il risultato per quanto riguarda queste metodiche terapeutiche è molto simile a quello osservato con il test di Backill. In fatti HILT mantiene una differenza netta nel tempo tra i follow up e T/0, mentre per gli altri metodi si riscontra differenza solo a T/1.

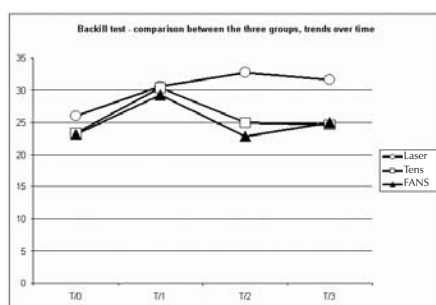


Fig. 1 - Andamento dei punteggi medi ottenuti con il Backill Test

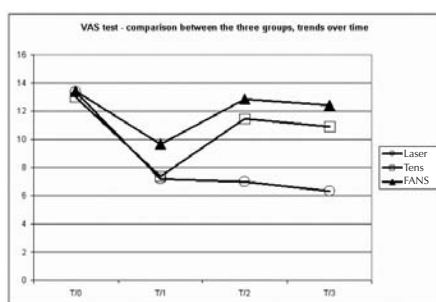


Fig. 2 - Andamento dei punteggi medi ottenuti con il test VAS

Discussione

In accordo con le indicazioni delle guide linea del NASS abbiamo deciso di trattare i nostri pazienti, affetti da ernia al disco intervertebrale, con un trattamento conservativo e mini-invasivo. Esistono studi in letteratura che dimostrano l'efficacia clinica dei FANS nel trattamento del mal di schiena ^{23,24,25,26}. Questi farmaci migliorano le condizioni cliniche del paziente grazie al loro effetto analgesico ed antiinfiammatorio. Sfortunatamente questi effetti sono a breve termine, e tali farmaci a volte presentano rilevanti effetti collaterali con sanguinamento della mucosa gastrica e insufficienza renale nell'anziano, il che implica che sia necessario utilizzarli per brevi periodi (10-14 giorni).

La TENS ha il suo razionale d'impiego nella "Teoria del Cancellone" di Melzack e Wall ²⁷, in altre parole l'uso di stimolazioni somatosensorie per modulare la percezione del dolore. Secondo gli autori ^{28,29}, la TENS è anche responsabile per l'aumento livello endorachidiale di endorfine.

Il NASS ne raccomanda l'uso nella fase acuta, mentre non vi è prova della sua efficacia nella fase cronica ³⁰. Il Laser è stato usato in reumatologia per più di 20 anni con risultati contrastanti. Esistono vari tipi di Laser che differiscono in relazione alle sorgenti e per potenza di emissione. In particolare, altri autori ^{31,32,33,34} nel passato si sono avvalsi della Laser terapia per trattare il mal di schiena. Nelle precedenti esperienze, comunque, sono stati applicati sia i Laser a CO₂, che GaAs, che GaAlAs, così come ad Nd:YAG ma solo per punti. In questo studio, invece, abbiamo deciso di utilizzare un dispositivo HILT in scansione lineare e non per punti. Questi impulsi sono caratterizzati da un elevato contenuto energetico, alte potenze di picco (kW) e basse frequenze di ripetizione, capaci di permettere al tessuto di raffreddarsi tra un impulso e il successivo. L'obiettivo dello studio è stato quello di paragonare tre differenti metodiche terapeutiche e di valutarne gli effetti clinici nel tempo (15, 45, 180 giorni). Dall'analisi dei risultati è chiaramente evidente che HILT induce una risposta clinica migliore quando paragonata agli altri due metodi, e specialmente in quanto questa persiste nel tempo. Infatti i grafici di fig. 1 e fig. 2, che descrivono rispettivamente l'andamento

della funzionalità e del dolore, dimostrano chiaramente una differenza significativa per HILT che persiste nel tempo, rispetto alle altre due metodiche. In particolare si può osservare un costante aumento dei valori fino a 45 giorni per la funzionalità, che si stabilizza nei mesi successivi (terzo follow-up a 180 giorni): la maggiore funzionalità corrisponde ad un incremento dei valori. Il test che quantifica l'intensità del dolore (VAS), mostra invece un andamento inverso rispetto al test di funzionalità: ad un dolore più intenso corrispondono valori più elevati. Il grafico in figura 2 mostra che, se paragonata ad altre terapie, la HILT ha un andamento continuamente decrescente. A T/1 la diminuzione è simile a quella dei gruppi TENS e FANS, mentre a T/2 e T/3 l'andamento è opposto. Anche osservando la differenza aumento/diminuzione tra i diversi follow-up (T/1, T/2, T/3) e la condizione iniziale (T/0), vedi tabella 3 e 5, emerge che la differenza tra la HILT terapia e gli altri metodi diviene statisticamente significativa ai follow-up a T/2 e T/3. A T/1, invece, non si riscontrano differenze significative, a dimostrazione del fatto che tutte e tre le metodiche inducono un effetto antiinfiammatorio, analgesico e antiedema simile. Un punto solo apparentemente trascurabile, che invece dovrebbe essere considerato, è la mancanza di omogeneità tra gruppi registrata a T/0 con il test di Backill, una mancanza di omogeneità che non si manifesta nei risultati relativi alla scala VAS. E' nostra opinione che questo dato non sia rilevante, visto che in questo tipo di studio l'acquisizione del valore assoluto non è importante, quanto lo è piuttosto l'analisi dei dati in senso relativo. D'altra parte, l'intervallo di riferimento per il test di Backill varia tra 9 e 44; la differenza media registrata a T/0 tra i pazienti trattati con HILT e quelli trattati con TENS e FANS è approssimativamente pari all'8.5%, e questa differenza non è molto significativa da un punto di vista clinico. Ciò significa che è possibile considerare i tre gruppi come simili l'uno con l'altro. A T/3 invece la differenza è pari al 20%, un valore che inizia ad essere evidente anche da un punto di vista clinico.

Conclusioni

Da un'analisi dei risultati si conclude che la HILT induce un migliore effetto clinico rispetto agli altri due metodi con cui è stata confrontata, non tanto durante il primo periodo, durante il quale i risultati sono sovrapponibili, ma nel tempo. A nostro avviso questi risultati sono incoraggianti e aprono la strada all'organizzazione di studi clinici su larga scala per confermare questi dati. I motivi per cui gli effetti clinici della HILT sono evidenti nel tempo non sono ancora note, ed è dunque auspicabile che saranno condotte opportune ricerche per analizzare questi effetti.

Ringraziamenti

I nostri ringraziamenti vanno al Prof. Leonardo Masotti del Dipartimento di Elettronica e Telecomunicazioni dell'Università di Firenze per i suoi consigli preziosi, e alla Dr. Elettra Pignotti degli Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna per le analisi statistiche.

Bibliografia

1. J.D. Loeser, E. Volinn
Epidemiology of low back pain.
Neurosurg Clin N Am, 2(4),713-8, Oct 1991
2. J.L. Kelsey, A.A. White et al.
Epidemiology and impact on low back pain.
Spine, 5, 133-42, 1980
3. T.L. Holbrook, K. Grazier, J.L. Kelsey, R.N. Stauffer
The socioeconomic impact of selected musculo-skeletal disorders.
Chicago, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1984
4. F. Postacchini, G. Cinotti
Ernia del disco lombare.
Ortho2000, 5,1-7, 2002
5. H.M. PengeL, C.G. Maher, K.M. Refshauge
Systematic review of conservative interventions for subacute low back pain.
Clin Rehabil, 16(8), 811-20, Dec 2002

6. R.W.J.G. Ostelo, H.C.W. De Vet, G. Waddell, M.R. Kerckhoff, P. Leffers, M.W. Van Tulder
Rehabilitation after lumbar disc surgery (Cochrane Review).
In The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software
7. M.S. Rust, W.C. Olivero
Far-lateral disc herniations: the results of conservative management.
J Spinal Disord, 12 (2), 138-40, Apr 1999
8. A.J. Santiesteban
The role of physical agents in the treatment of spine pain.
Clin Orthop, (179), 24-30, Oct 1983
9. T. Stoll, D. Germann, H. Hagmann
Physiotherapy in lumbar disc herniation.
Ther Umsch, 58 (8), 487- 92, Aug 2001
10. A. So
What are appropriate measures for conservative treatment of low back pain?
Schweiz Rundsch Med Prax 25, 90(43), 1874-7, Oct 2001
11. L. Brosseau, S. Milne, V. Robinson, S. Marchand, B. Shea, G. Wells, P. Tugwell
Efficacy of the transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of chronic low back pain: a meta-analysis.
Spine 15, 27(6), 596-603, Mar 2002
12. S. Rozemberg
Local and general anti-inflammatory treatment of common low back pain.
Rev Prat 15, 50(16), 1789-92, Oct 2000
13. M. Strumpf, U. Linstedt, A. Wiebalck, M. Zenz
Treatment of low back pain--significance, principles and danger.
Schmerz, 15(6), 453-60, Dec 2001
14. M.W. Van Tulder, R.J. Scholten, B.W. Koes, R.A. Deyo
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group.
Spine, 1,25(19), 2501-13, Oct 2000
15. D.N. Rushton
Electrical stimulation in the treatment of pain.
Disabil Rehabil, 20, 24(8), 407-15, May 2002
16. G.L. Cheing, C.W. Hui-Chan
Transcutaneous electrical nerve stimulation: nonparallel antinociceptive effectson chronic clinical pain and acute experimental pain.
Arch Phys Med Rehabil, 80(3), 305-12, Mar 1999

17. D.fortuna, G. Rossi, A. Zati, V. Gazzotti, T.W. Bilotta, S. Pinna, A. Venturini, L. Masotti
"High Intensity Laser Therapy in experimentally induced chronic degenerative tenosynovitis in heavyline chicken broiler."
 Proceedings of SPIE - ISBN 0-8194-4690-4; Vol. 4903, 85-91, Oct 2002
18. I. Pesare, F. Zulli
L'utilizzo della mesoterapia e del Laser di potenza (Nd:YAG) nell'atleta affetto da lesione del tendine d'Achille.
 Atti del congresso nazionale A.N.S.M.S., Verona 14 giugno 2000
19. Taylor, S.A. Schafer, R. Nordquist, M.E. Payton, D.T. Dickey, K. Bartels
Comparison of a high power diode Laser with the Nd:YAG Laser using in situ wound strenght analisys of healing cutaneous incisions
 Laser in Surgery and Medicine 21, 248-254, 1997
20. F. Repice
Effetti fotobiologici della irradiazione con Nd:YAG Laser su colture di neuroblastoma umano (SY5Y)
 Italian J. of Anatomy and Embriology, 99, 191, 1994 Oct
21. I. Toshev, G. Gozmanov, B. Kitov, P. Madzhurov
Therapeutic effect of the Laser system Prometheus in the treatment of vertebrogenic lumboradiculalgia
 Folia Med (Plovdiv), 34 (3-4), 29-31, 1992
22. N.F. Miriutova
Laser therapy in the treatment of the discogenic neurological manifestation of spinal osteochondrosis.
 Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult, (3), 30-3, May- Jun 2000
23. E. Amlie, H. Weber, I. Holme et al.
Treatment of acute low back pain with piroxicam: results of a double blind placebo controlled trial.
 Spine, 12, 473, 1987
24. F. Postacchini, M. Facchini, P.palieri et al.
Efficacy of various forms of conservative treatment of low back pain. A comparative study.
 Neuroorthopedics, 6, 28, 1988
25. J.V. Basmajian
Acute back pain and spasm, a controlled multicentre trial of combined analgesic and antispasm agents.
 Spine, 14, 438, 1989

26. P.M. Brooks, R.O. Dau
Nonsteroidal anti-inflammtory drugs-differences and similarities.
N Eng J Med, 324, 1716, 1991
27. R. Melzack, P.D. Wall
Pain mechanism: a new theory.
Science 150, 971-975, 1965
28. R.A.Deyo
Non operative treatment of low back disorders - In Frymoyer JW: "The adult spine: Principles and practice".
Raven Press, New York 1991
29. J.S. Han, X.Z. Ding, S.G. Fan
Frequency as the cardinal determinant for electroacupuncture analgesia to be reversed by opioid antagonists.
Sheng Li Xue Bao, 38(5), 475-82, Oct 1986
30. T.R. Lehman, D.W. Russell, K.R. Spratt et al.
Efficacy of electro-acupuncture and TENS in rehabilitation of chronic low back pain patients.
Pain, 26, 277 1986
31. L. Longo , A. Tamburini, A. Monti et al.
Treatment with 904 nm and 10600 nm Laser of acute lumbago-double blind control.
Laser. Journ Eur Med Laser Ass, 3 (1), 16-19, 1991
32. M. Gruszka et al.
Effect of low energy Laser therapy on herniated lumbar discs.
Lasers in Surgery and Medicine, Suppl 10,6, 1998
33. E. tasaki et al.
Application of low power Laser therapy for relief of low back pain.
Proc Ninth congress of the International Society for Laser Surgery and Medicine, Anaheim, California, USA, 2-6 november 1991
34. J.R. Basford, C.G. Sheffield, W.S. Harmsen
Laser therapy: a randomized, controlled trial of the effects of low-intensity Nd:YAG Laser irradiation on musculoskeletal back pain
Arch Phys Med Rehabil, 80 (6), 647-52, 1999

[illegible]

This image shows a blank sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There is no handwriting or other markings on the paper.

[illegible]

REPORT SCIENTIFICO

Testi e immagini
Studi e ricerche
Concept

Dr. Stefano Pagnutti
ASA Research Centre
DYN ART

ASA srl

36057 Arcugnano (VI) - Italia
via Alessandro Volta, 9
tel. +39 0444 28 92 00
fax +39 0444 28 90 80
asalaser@asalaser.com
www.asalaser.com



