

# Radiazione infrarossa lontana (FIR): effetti biologici ed applicazioni mediche

## Abstract

---

L'infrarosso lontano (FIR /  $\lambda = 3-100$  micron) è una specifica suddivisione dello spettro elettromagnetico che è stata studiata per valutarne gli effetti biologici. L'obiettivo di questa review è di scoprire le speciali proprietà di una precisa porzione di questa lunghezza d'onda, ovvero quella che va dai 3 ai 12 micron, che è stata osservata stimolare cellule e tessuti, sia in vitro che in vivo, ed è considerata una promettente modalità di trattamento per alcune condizioni mediche. I progressi tecnologici hanno inventato nuove tecniche per produrre radiazioni FIR per il corpo umano. Lampade, saune speciali ed anche tessuti sono adesso in grado di produrre radiazioni FIR pure (eliminando completamente le bande dell'infrarosso vicino e medio), e sono diventate sicure, efficaci, ed ampiamente utilizzate fonti per generare effetti terapeutici. Fibre impregnate con nanoparticelle ceramiche che emettono FIR e poi tessute in stoffe, vengono utilizzate come indumenti e capi di abbigliamento per generare radiazioni FIR e godere dei benefici per la salute degli effetti dei FIR.

## 1 Introduzione

---

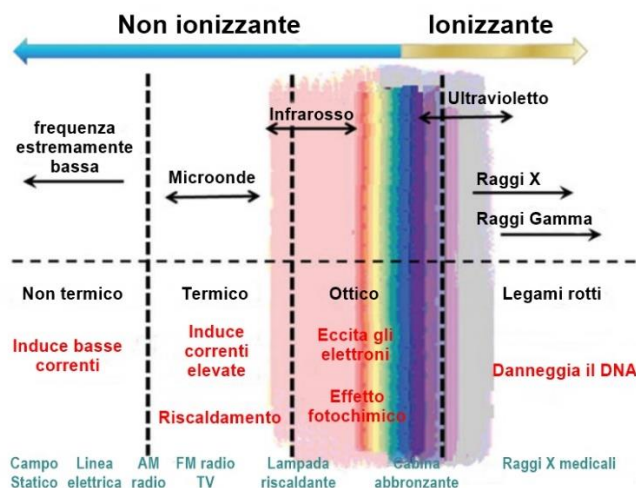
Tutti gli organismi viventi sono sottoposti alla radiazione elettromagnetica naturale che raggiunge la terra dal sole. Gli organismi viventi ne sperimentano sia i benefici che gli effetti negativi a tutti i livelli, a partire dagli organelli sub-cellulari per arrivare a tutto il corpo. La radiazione termica (o infrarossa) è un segmento dell'energia di tale spettro elettromagnetico ed è stata effettivamente utilizzata per millenni per trattare/alleviare alcune malattie e disagi. Le saune riscaldate sono soltanto uno dei metodi (e forse il più antico) per fornire la radiazione termica in un ambiente controllato e con un tempo di trattamento conveniente. Con lo sviluppo di una tecnologia più avanzata, capace di produrre radiazione infrarossa lontana (FIR) pura, i benefici dai suoi effetti si sono ampliati. Al giorno d'oggi, lampade che emettono FIR ed indumenti confezionati con filamenti (fibre) impregnate con nanoparticelle che emettono FIR stanno diventando sempre più d'uso comune, onde poter beneficiare degli effetti delle radiazioni termiche. In questo articolo esploriamo l'utilizzo dei FIR come promettente modalità di trattamento per alcune condizioni mediche. Considerando sia le applicazioni tradizionali che le nuove applicazioni, ed esaminando le più recenti innovazioni tecnologiche ed i più recenti studi scientifici in materia.

## 1.1 Che cosa sono le radiazioni infrarosse FIR?

All'interno dello spettro della radiazione elettromagnetica, la "banda" della radiazione infrarossa (IR) copre la gamma di lunghezze d'onda che vanno da 750 nm a 1000  $\mu\text{m}$ , la gamma di frequenze da 400 THz a 3 THz, e la gamma di energia fotonica da 12,4 meV a 1,7 eV. Si trova tra il bordo rosso delle lunghezze d'onda del visibile ed il lato corto delle bande spettrali del terahertz (a partire da 3 THz) (Figura 1).

**Figura 1**

Lo spettro delle radiazioni elettromagnetiche e alcuni cambiamenti biologici che possono indurre.



La classificazione della Commissione internazionale per l'illuminazione (CIE) ha tre suddivisioni per la radiazione IR, come indicato nella tabella 1. Una classificazione alternativa prevista dalla norma ISO 20473 standard per la suddivisione delle gamme IR è indicata nella tabella 2.

**Tabella 1**

Classificazione CIE della radiazione IR.

Nome/signa	Lunghezza d'onda	Energia fotonica (THz)
Infrarosso vicino/IR-A	0,7 - 1,4 $\mu\text{m}$ (700 - 1400 nm)	215 - 430
Infrarosso medio/IR-B	1,4 - 3,0 $\mu\text{m}$ (1400 - 3000 nm)	100 - 215
Infrarosso lontano/IR-C	3,0 - 1000 $\mu\text{m}$ (3000 nm - 1 mm)	3 - 100

**Tabella 2**

ISO 20473 standard per la suddivisione dell'IR.

Nome/signa	Lunghezza d'onda ( $\mu\text{m}$ )
IR Vicino, NIR	0,78-3
IR Medio, MIR	3,0-50
IR Lontano, FIR	50-1000

Nella banda della radiazione IR, solo la FIR trasferisce energia puramente sotto forma di calore, che può essere percepito dai termo-recettori della pelle umana come calore radiante [1]. La FIR non solo è assorbita dal corpo umano, ma è anche emessa dal corpo sotto forma di radiazione da corpo nero (3-50  $\mu\text{m}$  con un picco di uscita a 9.4  $\mu\text{m}$ ).

Il termine "corpo nero" è stato utilizzato per la prima volta da Gustav Kirchoff nel 1860. In sostanza, tutta la materia assorbe radiazione elettromagnetica in una certa misura, ed un oggetto che assorbe tutta la radiazione che lo colpisce (in tutte le lunghezze d'onda e frequenze) è chiamato corpo nero, vale a dire un assorbitore perfetto.

Quando un corpo nero è in uno stato di temperatura uniforme, emette di ritorno l'energia assorbita, definita come "radiazione da corpo nero". Questo è un preciso tipo di radiazione, ed ha frequenza/intensità continua che dipende soltanto dalla temperatura del corpo nero, ed il tipo di spettro che genera viene chiamato spettro di Planck.

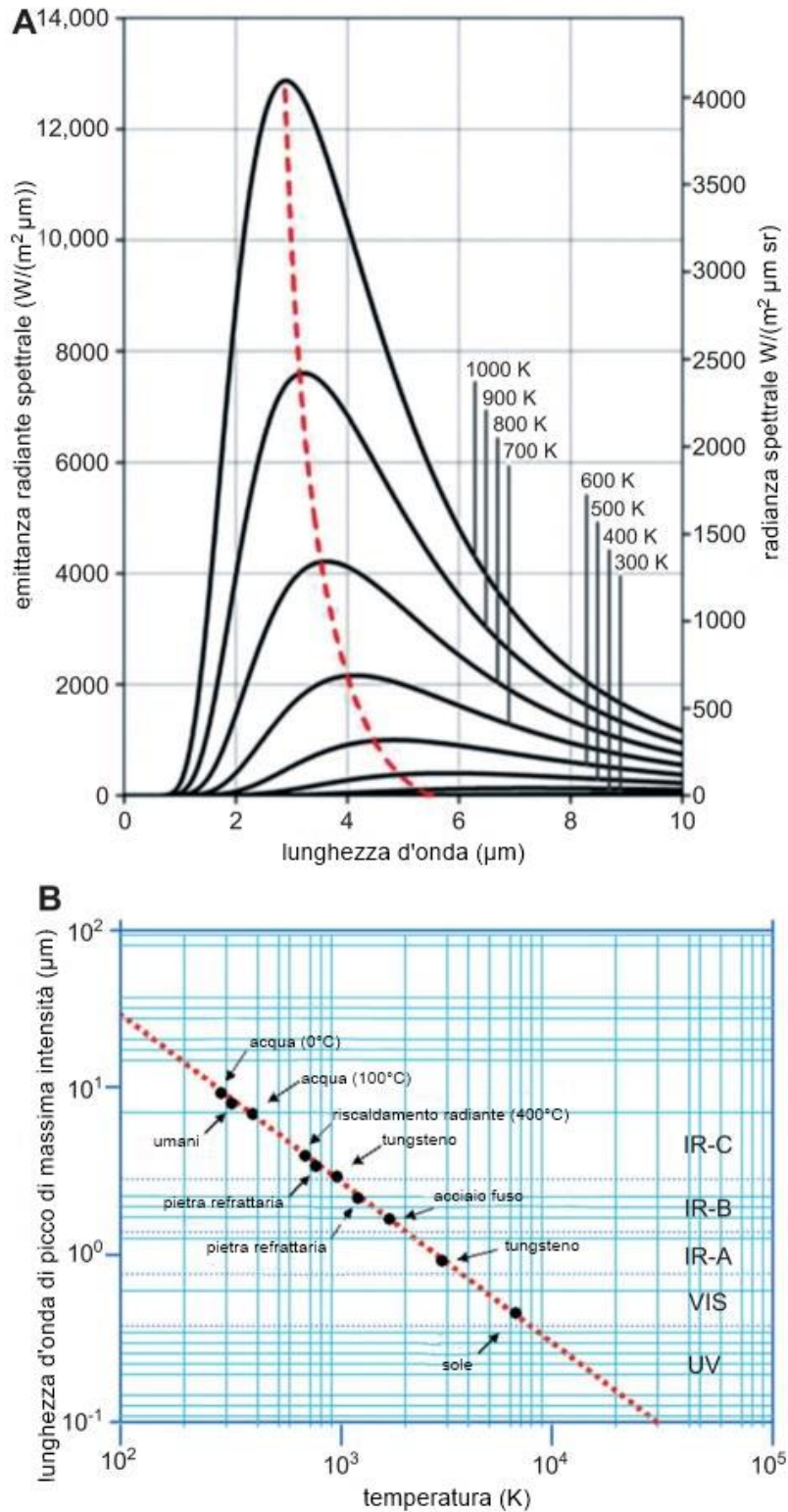
In questo tipo di spettro, picchi spettrali a frequenze caratteristiche vengono portati a valori più elevati (lunghezze d'onda più corte) da valori crescenti di temperatura. Per esempio, a temperatura ambiente la maggior parte della emissione del corpo nero è nella regione infrarossa dello spettro elettromagnetico.

Ad una media temperatura ambientale di fondo, che è di circa 27° C, il picco di emissione è di circa 9,7  $\mu\text{m}$  (e la curva copre anche la regione FIR); a circa 1530° C (temperatura di fusione dell'acciaio), il picco si sposta a 1,6  $\mu\text{m}$ ; a circa 5730° C (la temperatura della superficie del sole), il picco si sposta ulteriormente portandosi a 0,48  $\mu\text{m}$ , che è nella regione visibile dello spettro corrispondente al blu.

Gli spostamenti dei picchi di alcune temperature rappresentative di corpi neri e la gamma di radiazioni elettromagnetiche in cui si trovano sono indicati nelle figure 2A,B. Questo tipo di cambiamento nei picchi di emissione dei corpi neri (a lunghezze d'onda più corte a temperature più alte) è regolato dalla legge dello spostamento di Wien.

**Figura 2**

(A) Legge di Planck. Dipendenza della emittanza radiante spettrale ( $\omega\lambda$ ) per corpi neri perfetti in funzione della lunghezza d'onda ( $\lambda$ ). (B) legge dello spostamento di Wien. La lunghezza d'onda di emittenza radiante massima ( $\lambda_{max}$ ) in funzione della temperatura assoluta (T) per un corpo nero perfetto (linea tratteggiata) e organismi differenti.



## 1.2 Effetti biologici di FIR

L'applicazione FIR in medicina richiede la comprensione e la conoscenza delle interazioni delle radiazioni elettromagnetiche della gamma FIR con le strutture biologiche (incluse cellule, membrane cellulari, fluidi cellulari ed in particolare l'acqua, DNA/proteine) e il funzionamento dei sistemi viventi in generale. A livello cellulare, i sottostanti meccanismi biofisici dell'interazione della radiazione elettromagnetica con cellule viventi possono essere definiti in termini di alterazioni dei potenziali di membrana delle cellule e del metabolismo mitocondriale [2]. L'energia FIR (fotoni con livelli di energia quantistica tra 12.4 meV e 1.7 eV) è assorbita grazie ai livelli vibrazionali dei legami molecolari. Ci sono sei modi vibrazionali che comprendono deformazione simmetrica ed antisimmetrica, scissoring, rocking, wagging e twisting. Considerando l'elevata concentrazione di acqua nei sistemi biologici, l'associazione delle molecole di acqua con ioni (effetto solvatazione), le proprietà dielettriche dell'acqua ed il grande momento dipolare che questo effetto genera, ciò sarà un fattore dominante nelle soluzioni biologiche. È noto che a frequenze più basse le molecole di acqua sono in grado di ruotare liberamente in un campo elettrico oscillante con poca o quasi nessuna perdita di energia. Tuttavia, se la frequenza del campo elettrico raggiunge il livello dei 108 Hz, la modalità di rotazione viene ostacolata (a causa dell'effetto "frizione dielettrica") e l'energia assorbita inizia a dissiparsi per collisione o interazioni di prossimità [2]. Il rilassamento dielettrico dell'acqua a 37° C è di circa 25 GHz, ove la risposta rotazionale dei dipoli al campo elettromagnetico si sviluppa su un'ampia gamma di frequenze.

Nei sistemi viventi, in aggiunta all'associazione delle molecole di acqua con il campo elettromagnetico ed agli effetti di questo, si deve considerare l'effetto "meso-struttura" grazie al quale proteine e gruppi carichi (situati in siti specifici per le proteine) sono cruciali per la complessiva attività biologica. Questi gruppi carichi specificamente situati si associano alle molecole d'acqua e facendo questo influenzano il comportamento dielettrico dell'intero complesso molecolare, che a sua volta incide sul suo funzionamento biologico. Così, le proprietà dielettriche dei tessuti (anche a livello cellulare) dipendono dal e variano con il contenuto di acqua. Inoltre, il rilassamento di queste "meso-strutture" molecolari può mostrare variazioni con la frequenza. Per queste ragioni, il contenuto di acqua è un fattore critico per l'interazione tra FIR e organismi viventi.

A questo proposito, la dinamica dei cluster acquei ha suscitato notevole interesse in quanto vi è una notevole differenza rispetto alla dinamica dell'acqua non strutturata in macro-raggruppamenti molecolari, e questo può avere implicazioni significative negli ambienti biologici. Modifiche locali nell'ambiente molecolare (causate da solvatazione o confinamento) influenzano sostanzialmente la traslazione ed i modi vibrazionali nella gamma di frequenza FIR. Si è anche scoperto che la dimensione del cluster e la temperatura influenzano significativamente lo spettro di assorbimento FIR [3].

## 2 Applicazioni mediche del FIR

---

I termini alternativi "**radiazione biogenetica**" e "**raggi biogenetici**" sono stati conati ed ampiamente utilizzati nella letteratura popolare per indicare il FIR utilizzato con modalità terapeutica. La lunghezza d'onda FIR è troppo lunga per essere percepita dai nostri occhi, tuttavia il corpo sperimenta la sua energia come un dolce calore radiante che può penetrare fino a circa 4 cm sotto la pelle. L'energia FIR è sufficiente per esercitare modalità rotazionali e vibrazionali del moto nei legami costituenti le molecole (comprese le molecole d'acqua) così come risonare con le frequenze cellulari. La temperatura epidermica risultante è maggiore quando la pelle viene irradiata con FIR che se si utilizzano analoghi carichi termici con lunghezze d'onda più corte. La prolungata risposta eritemale prodotta dall'esposizione ai FIR si è supposto che sia dovuta all'aumento delle

temperature epidermiche ad esso associate, ma anche i livelli di FIR che non producono alcun riscaldamento della pelle rilevabile possono comunque avere effetti biologici.

## **2.1 studi di laboratori biomedici che utilizzano fonti FIR**

### **2.1.1 lampade di calore FIR**

Ci sono stati molti tentativi di utilizzare i FIR come intervento terapeutico, utilizzando dispositivi chiamati "lampade a raggi infrarossi" che emettono più o meno FIR. Purtroppo le lampade che emettono FIR "puro" sono costose e quindi, in taluni casi sono state utilizzate lampade con emissione "mista", cioè capaci di emettere a brevi intervalli infrarosso medio (MIR), infrarosso vicino (NIR) ed anche luce visibile. Un tipo comune di lampada di calore a raggi infrarossi emette radiazioni tra i 2 ed i 25  $\mu\text{m}$ . Le saune ad infrarossi sono utilizzate frequentemente e le tipologie più efficaci dispongono di pannelli di ceramica che emettono FIR rimanendo freddi al tatto. Tuttavia, la maggior parte delle saune a infrarossi sul mercato non utilizzano i pannelli FIR costosi, che possono essere toccati dal momento che rimangono sempre freddi.

Ci sono stati alcuni studi di laboratorio che hanno analizzato gli effetti biologici di FIR. Un importante e recente documento descrive l'uso in vitro di un generatore di FIR (WS TY-301R®; M/s WS lontano infrarosso Medical Technology Co., Ltd. Taipei, Taiwan; vedi Figura 3) come sorgente di radiazione FIR per irradiare le cellule endoteliali delle vene del cordone ombelicale umano (HUVEC) [4]. Nello studio, l'esposizione FIR (un basso irraggiamento non termico) di 0,13 mW/cm<sup>2</sup> per 30 min. ha inibito la proliferazione ed il fattore di crescita endoteliale (VEGF) ed indotto la fosforilazione delle chinasi regolate dai segnali extracellulari nelle HUVECs. Inoltre, l'esposizione FIR ha indotto la fosforilazione della ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS) e la generazione di ossido nitrico (NO) nelle HUVECs trattate VEGF. Sia la generazione di NO VEGF-indotta che quella delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) sono state coinvolte nell'effetto inibitorio della FIR. La formazione nitrotirosina è aumentata in modo significativo nelle HUVECs trattate con VEGF e FIR insieme. L'inibizione di fosfoinositide 3-chinasi (PI3K) da wortmannin ha abolito sia la fosforilazione FIR-indotta di eNOS che le specifiche serina/treonina protein-chinasi negli HUVECs. In aggiunta a ciò, l'esposizione ai FIR ha up-regolato l'espressione di PI3K p85 a livello trascrizionale. È stato osservato che l'esposizione FIR ha indotto la traslocazione nucleare della proteina a dito di zinco della leucemia promielocitica nelle cellule. Questi dati forniscono informazioni su come l'esposizione ai FIR potrebbe influenzare la microcircolazione, indipendentemente dagli effetti termici. Lo stesso gruppo aveva precedentemente dimostrato che la terapia FIR non termica aveva prodotto un aumento del flusso sanguigno nella pelle dei ratti [5]. Toyokawa et al. [6] hanno usato emettitori FIR in ceramica fatti in casa per stimolare la guarigione escissionale a tutto spessore delle ferite della pelle nei ratti. Dopo l'esposizione costante alla FIR, la guarigione della ferita era significativamente accelerata ed il fattore di crescita trasformante beta TGF- $\beta$ 1 esprimente miofibroblasti e contenuto di collagene era aumentato.

**Figura 3**

Fonti mediche FIR. (A) WS TY-301R® e (B, C) WS TY-101N® lampade FIR (sia da WS lontano infrarosso Medical Technology Co., Ltd. Taipei, Taiwan).



Sulla stessa linea, Akasaki et al. [7] hanno studiato in vivo gli effetti di ripetute irradiazioni FIR su angiogenesi in un modello murino di ischemia degli arti posteriori. Osservando che la terapia FIR è in grado di up-regolare l'espressione di eNOS arteriosi nei criceti (ed è noto che il NO costitutivamente prodotto da eNOS svolge un ruolo importante nell'angiogenesi) hanno fatto un ulteriore passo avanti per verificare se la terapia FIR aumenta l'angiogenesi nei topi con ischemia degli arti posteriori. Nel loro studio, l'ischemia unilaterale degli arti posteriori è stata indotta in topi apolipoproteina E-carenti ed il gruppo al quale far ricevere la radiazione FIR è stato posta in una sauna secca FIR a 41° C per 15 minuti e poi a 34° C per 20 minuti una volta al giorno, con durata totale dell'esperimento di 5 settimane. La perfusione Laser-Doppler ha dimostrato che nel lembo ischemico il rapporto di perfusione sanguigna nel gruppo irradiato era aumentato significativamente rispetto al gruppo di controllo ( $0,79 \pm 0,04$  vs  $0,54 \pm 0,08$ ,  $p < 0,001$ ). Inoltre, nel gruppo trattato, è stata significativamente osservata una maggiore densità capillare ( $757 \pm 123$  per  $\text{mm}^2$  contro  $416 \pm 20$  per  $\text{mm}^2$ ,  $p < 0,01$ ). L'immunofissazione ha mostrato che con la terapia termica è notevolmente aumentata l'espressione eNOS della zampa posteriore. Inoltre, per studiare il possibile coinvolgimento di eNOS nell'angiogenesi indotta termicamente, la stessa terapia FIR è stato data a topi con ischemia delle zampe posteriori con o senza somministrazione di N(G)-nitro-L-arginina metil estere (L-NAME) per la durata di 5 settimane. È stato osservato che il trattamento L-NAME ha eliminato l'angiogenesi indotta utilizzando la terapia termica FIR e che la terapia non ha aumentato l'angiogenesi in topi eNOS-deficienti. Lo studio ha portato alla conclusione che l'angiogenesi può

Autore: Carlo Makhloufi Donelli

È proibita la riproduzione anche parziale

senza esplicita autorizzazione scritta dell'autore

Copyright y5Lnh2DWb5oZbTB5 - All rights reserved

essere indotta tramite eNOS usando terapia termale FIR nei topi con ischemia delle zampe posteriori.

Ishibashi et al. [8] hanno fatto uno studio in vitro con cinque linee di cellule di cancro umane (A431, vulva; HSC3, lingua, Sa3, gengivali, A549, polmonari, e MCF7, mammella) per valutare gli effetti dell'irradiazione FIR. A tal fine, hanno usato un incubatore di coltura tissutale con una lampada FIR a piani integrati che poteva irradiare continuamente le cellule con FIR (lunghezza d'onda di funzionamento della lampada 4-20 micron con una altezza di picco di emissione a 7 -12 micron). L'osservazione generale è che l'effetto FIR è variato in questi cinque tipi di linee cellulari di cancro, come era previsto. I risultati dello studio hanno mostrato che il livello di espressione basale della proteina da shock termico (HSP)70A mRNA era maggiore nelle linee cellulari A431 e MCF7 rispetto alle FIR-sensibili HSC3, Sa3, e A549. Lo studio ha dimostrato che la sovraespressione di HSP70 ha inibito l'arresto della crescita indotto da FIR nelle cellule HSC3, e che l'HSP70 siRNA ha inibito la proliferazione delle cellule A431 dopo il trattamento FIR. Un sommario dei risultati di questo studio ha indicato che l'effetto FIR di soppressione della proliferazione in alcune linee cellulari tumorali è controllato dal livello di espressione basale dell'HSP70A. Questi risultati suggeriscono che l'irradiazione FIR può essere utilizzata come un efficace percorso di trattamento medico per alcune cellule tumorali che hanno bassi livelli di HSP70.

### 2.1.2 ceramiche e tessuti che emettono FIR

Le ceramiche che emettono FIR sono note da tempo [9, 10]. Tutte le ceramiche hanno la proprietà di emettere radiazioni IR seconda della loro temperatura. Nell'epoca dell'illuminazione a gas, cappe in ceramica venivano riscaldati dalle fiamme a gas per emettere sia IR che radiazione visibile in funzione della temperatura raggiunta. L'esatta composizione chimica del materiale ceramico regola il rapporto tra la temperatura e la quantità di radiazione IR. L'energia irradiata segue la legge di Stefan-Boltzmann che dice che l'energia totale irradiata per unità di area superficiale per unità di tempo è direttamente proporzionale alla quarta potenza della temperatura assoluta del corpo nero. La gamma di lunghezza d'onda dipende anche strettamente dalla temperatura secondo la Legge dello spostamento di Wien [11].

La tormalina, un minerale boro-silicato (noto come gemma nella sua forma cristallina) quando macinata in polveri fini emette FIR [12] e le caratteristiche dell'emissione FIR dipendono dalla dimensione delle particelle. Preparazioni contenenti polvere di tormalina sono stati applicate alla pelle allo scopo di influenzare il flusso di sangue [13]. In maniera simile dischi di ceramiche che emettono FIR sono state attaccate alla pelle con l'intento di produrre un effetto benefico (vedi più avanti). Piccole particelle (nanoparticelle e micro-particelle) di materiale ceramico emettitori di FIR sono stati incorporati in fibre che vengono poi tessute facendone stoffe. Con queste stoffe possono essere realizzati vari capi che possono essere indossati.

Quando ceramiche o tessuti che emettono FIR vengono impiegati come dispositivi terapeutici, è opportuno analizzare la termodinamica del processo. La prima legge della termodinamica afferma che l'energia non può essere né creata né distrutta. Il calore (energia vibrazionale molecolare) viene trasferito da un corpo all'altro in tre forme: radiazione, convezione e conduzione. Pertanto, è chiaro che la principale fonte di energia necessaria per alimentare l'emissione FIR dagli indumenti viene dal corpo umano, in quanto è ad una temperatura significativamente superiore a quella dell'aria circostante. Quindi l'energia/calore dal corpo umano viene trasferita a queste particelle di ceramica, che agiscono come "assorbitori perfetti", e mantenendo la loro temperatura a livelli sufficientemente alti emettono FIR che tornano verso il corpo.

È plausibile che i FIR emessi dalla pelle vengano assorbiti dalle particelle di ceramica, che poi riemettono gli stessi FIR verso la pelle. Anche se questo può sembrare un processo energetico neutro che parrebbe annullarsi, questo non è effettivamente il caso perché il materiale emettitore di FIR impedisce la perdita di FIR che altrimenti sarebbero sfuggiti attraverso l'abbigliamento normale.



Tuttavia lo stesso effetto potrebbe essere stato raggiunto con una tuta fatta di una pellicola riflettente FIR o qualcosa di simile.

Altre fonti di calore che possono trasferire energia dal corpo alle particelle di ceramica con un guadagno netto di FIR sono convezione, conduzione, o entrambi. L'equilibrio tra conduzione e convezione dipenderà da quanto prossimo è il contatto tra l'indumento e la pelle. Se il capo è aderente alla pelle la conduzione può essere importante, mentre se è lasco la convezione (cioè il riscaldamento uno strato di aria tra la pelle e l'indumento) può essere importante.

Ting-Kai Leung e colleghi hanno studiato l'effetto di polveri ceramiche emittenti FIR in una serie di studi biologici [14 -19]. In un set di studi hanno coltivato cellule mioblastiche murine (C2C12) ponendo sacchetti di polvere di ceramica sotto le piastre di coltura ed hanno scoperto che l'irradiazione FIR ha migliorato la vitalità delle cellule ed ha impedito il rilascio di lattato deidrogenasi sotto stress ossidativo mediato da perossido di idrogeno ( $H_2O_2$ ), ed ha anche elevato i livelli intracellulari di NO e calmodulina [14].

Nello studio, hanno usato l'elettro-stimolazione del muscolo scheletrico anfibio ed hanno scoperto che le ceramiche che emettono FIR hanno ritardato l'insorgenza della fatica indotta dalle contrazioni muscolari [14].

In un altro set di studi, hanno mostrato che la ceramica emittente FIR (CFIR) potrebbe aumentare la produzione di NO intracellulare nelle cellule del cancro al seno [15] e quindi inibire la crescita delle cellule di melanoma murino [16].

Allo stesso modo, hanno trovato che la CFIR ha aumentato calmodulina e la produzione di NO nei macrofagi RAW 264.7 [17]. La CFIR ha anche dimostrato di poter aumentare la vitalità dei macrofagi murini con differenti concentrazioni di  $H_2O_2$  [15]. In questo studio [15] è stato dimostrato che la CFIR ha significativamente inibito i livelli di perossidi intracellulari e la produzione di perossido lipopolisaccaride (LPS) indotta dai macrofagi. Nello stesso studio, è stato anche dimostrato che la CFIR ha bloccato la citotossicità ROS-mediata (ciò è stato dimostrato dalle misurazioni del citocromo c ed il rapporto di  $NADP^+ / NADPH$ ) [15].

Lo stesso gruppo di ricerca ha studiato un modello di artrite reumatoide di coniglio; in tale studio i conigli hanno ricevuto iniezioni intra-articolari di LPS per indurre l'infiammazione che imita l'artrite reumatoide [18]. Fluorodesossiglucosio ( $^{18}F$ ) accoppiato a scansioni con tomografia ad emissione di positroni (FDG-PET) furono utilizzati per monitorare l'infiammazione a 16 ore ed a 7 giorni dopo l'iniezione LPS. I conigli da trattare con CFIR sono stati collocati in una gabbia circondata da fogli di carta impregnati con un sottile strato di polvere ceramica, mentre il gruppo di controllo era circondato dallo stesso foglio ma senza CFIR. Il confronto tra i valori finali ed iniziali degli isotopi FDG nelle articolazioni del ginocchio sinistro dei conigli, in cui venne iniettato LPS, indicano diminuzioni più grandi nel gruppo esposto alla CFIR rispetto al gruppo di controllo, il che indica che FIR ha ridotto l'infiammazione.

Nel loro studio più recente il gruppo Leung ha studiato l'effetto di riparazione della CFIR nelle cellule epiteliali mammarie umane (MCF-10A), dopo  $H_2O_2$  e dopo radiazioni ionizzanti provenienti da una sorgente di raggi X [19]. I loro risultati mostrano che in entrambi, tossicità  $H_2O_2$  ed esposizione alle radiazioni, le cellule trattate con CFIR hanno dimostrato tassi di sopravvivenza significativamente più elevati rispetto ai gruppi di controllo. In vista dei risultati sperimentali e tenendo conto del rapporto tra radiazioni ionizzanti indirette e danno cellulare indotto da stress ossidativo, e l'accumulo di radicali liberi, hanno proposto che la capacità protettiva di CFIR contro le radiazioni ionizzanti avviene prevalentemente attraverso un meccanismo antiossidante. Essi suggeriscono che CFIR fornisce le cellule di un meccanismo di difesa durante il processo di irradiazione e favorisce la

riparazione delle cellule durante il periodo post esposizione attraverso lo scavenging del perossido di idrogeno e gli inibitori della COX-2.

## 2.2 Mezzi che vengono utilizzati per fornire la radiazione FIR

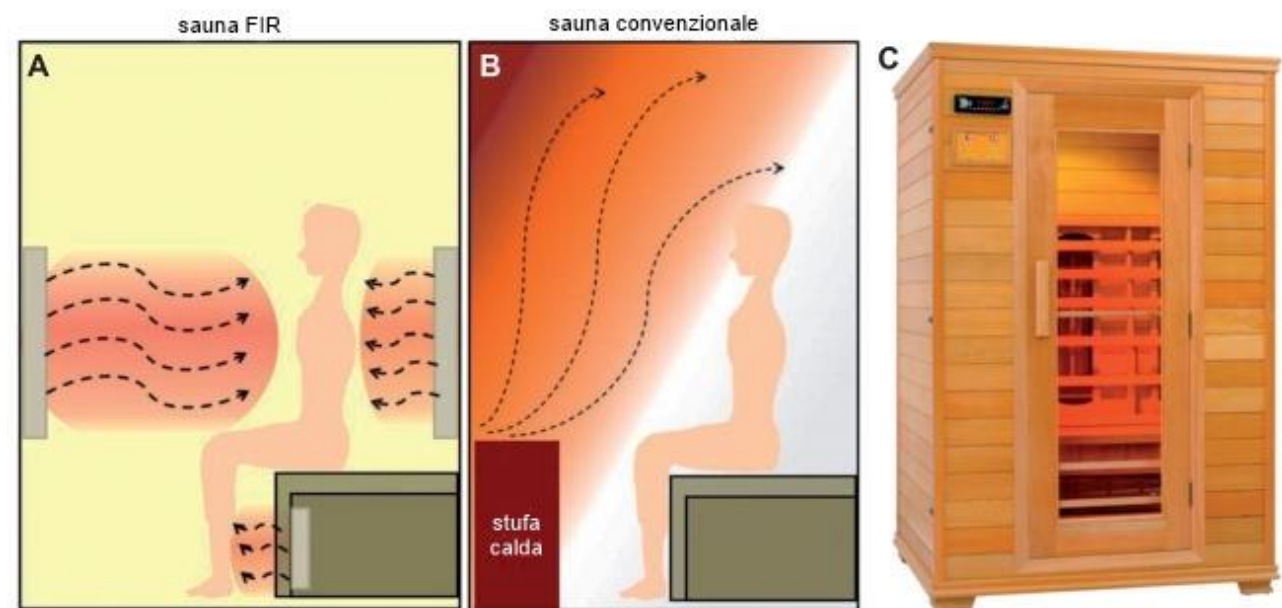
Abbiamo analizzato le applicazioni peer-reviewed di sistemi di produzione di FIR terapeutici e ci siamo resi conto che ci sono tre tecniche principali per la emissione di radiazione FIR: i) saune FIR, ii) dispositivi a raggi FIR e iii) ceramiche e tessuti che emettono FIR.

### 2.2.1 saune FIR

In queste saune, gli elementi riscaldanti sono tipicamente riscaldati a circa 300/400° C e l'emissione è nell'intervallo FIR, cioè lo scambio termico tra il corpo e l'ambiente è quasi puramente radiante (riscaldamento radiante) con temperature dell'abitacolo a circa 40° C od inferiori (Figura 4). Il riscaldamento della pelle con saune a riscaldamento FIR è più veloce rispetto alle saune convenzionali, ma deve essere applicata una superiore irradianza della pelle per produrre una sudorazione evidente. Queste saune sono spesso utilizzate in Giappone, dove la pratica è chiamata "terapia Waon" [20, 21]. La terapia Waon è stato ampiamente utilizzata in Giappone [22] ed in Corea [23] per condizioni e malattie cardiovascolari, insufficienza cardiaca cronica in particolare [24, 25] e malattia arteriosa periferica [26, 27]. La terapia con sauna FIR è stata utilizzata per migliorare la funzione cardiaca e vascolare e ridurre lo stress ossidativo nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica [28]. Beever [29] ha chiesto se le saune FIR potrebbero avere un effetto benefico sulla qualità della vita nei pazienti con diabete di tipo II. Lo studio consisteva di sessioni di sauna ad infrarossi da 20 min. l'una, tre volte alla settimana, per un periodo di 3 mesi. Salute fisica, salute generale, indici di funzionamento sociale e misurazioni con scale analogiche visive (VAS) per lo stress e la fatica, tutto è migliorato nel gruppo di trattamento. Uno studio condotto su pazienti con artrite reumatoide e spondilite anchilosante ha mostrato una riduzione del dolore, della rigidità e della fatica durante la terapia con la sauna a raggi infrarossi [30].

#### Figura 4

Sauna FIR. (A, B) Confronto tra sauna FIR e sauna riscaldata convenzionale. (C) Cabine incorporanti unità "a freddo" che emettono FIR (Anhui Hi-Tech commercio elettronico Co, Ltd, Hefei, Cina).



## 2.2.2 dispositivi a raggi FIR

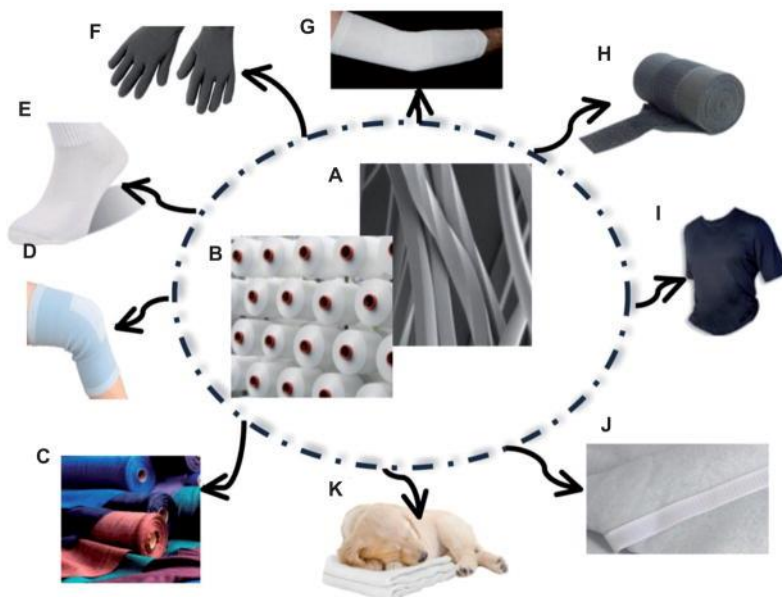
Dispositivi comuni sono WS TY-101N® e WS TY-301R® (realizzati da WS Far Infrared Medical Technology Co., Ltd. Taipei, Taiwan; vedi Figura 3). Un rapporto di Hu e Li [31] descrive il trattamento della rinite allergica. Un emettitore WS TY-101N® FIR è stato posto a 30 cm dalla regione nasale del paziente. Il trattamento è stato eseguito per 40 minuti ogni mattina per 7 giorni. Ogni giorno, i pazienti hanno registrato in un diario i loro sintomi prima e durante il trattamento. Ogni sintomo della rinite è stata valutato su una scala a 4 punti (0-3) secondo la gravità. Durante il periodo di terapia FIR, i sintomi di prurito degli occhi, prurito nasale, naso chiuso, rinorrea, starnuti e sono tutti significativamente migliorati. La riduzione dell'olfatto era migliorata dopo l'ultimo trattamento. Lin et al. [32] hanno utilizzato un emettitore WS TY-101N® FIR per il trattamento di disfunzione vascolare con flusso di accesso insufficiente (QA) in emodialisi (HD). Questo studio randomizzato ha dimostrato che la terapia FIR potrebbe migliorare il flusso di accesso e la potenza della fistola artero-venosa nativa (AVF) in un totale di 145 pazienti HD (73 nel gruppo di controllo e 72 nel gruppo trattato con FIR). FIR è stato utilizzato per 40 min., ed i parametri emodinamici sono stati misurati con un monitor HD02 (M/s Transonic System Inc.), durante l'emodialisi. Rispetto ai soggetti di controllo, i pazienti che hanno ricevuto la terapia FIR per 1 anno avevano una minore incidenza (12,5 vs 30,1%;  $p < 0,01$ ) e relativa incidenza (un episodio per 67,7 contro un episodio per 26,7 pazienti-mesi;  $p = 0,03$ ) di malfunzionamento AVF. Hausswirth et al. [33] hanno dimostrato che la terapia FIR ha ridotto i sintomi da danno muscolare indotto da esercizio fisico negli atleti dopo una gara di trail running simulato.

## 2.2.3 ceramiche e tessuti che emettono FIR

Discoidi e capi prodotti con materiali ceramici che emettono FIR sono stati applicati al corpo umano (Figura 5). Per esempio, una coperta che contiene i dischi ha dimostrato di migliorare la qualità del sonno [34] e singoli dischi sono stati applicati ai seni delle donne che incontrano difficoltà nella produzione del latte materno durante l'allattamento [35]. Guanti sono stati fatti con tessuti che emettono FIR e vi sono stati report che dimostrano che questi guanti possono essere utilizzati per trattare l'artrite alle mani e la sindrome di Raynaud [36].

### Figura 5

Capi di abbigliamento che emettono FIR e tessuti in fibre impregnate di nanoparticelle ceramiche (Celliant®, Hologenix, Santa Monica, CA, USA). fibre (A), (B) filati, (c) tessuti, (D) ginocchiera, (E) calzini, (F) guanti, (G) gomitiera, (H) benda multiuso, (I) abbigliamento sportivo, (J) materasso, e (K) copertina per animale domestico.



Pancieri fatte di questi tessuti sono state utilizzate per la riduzione del peso. In uno studio, Conrado e Munin [37] hanno valutato se l'uso di un indumento realizzato con fibre sintetiche integrate con ceramica in polvere ha portato ad una riduzione delle misure del corpo. La popolazione dello studio comprendeva 42 donne divise in due gruppi: attivo e placebo. I volontari hanno indossato o indumenti non impregnati o impregnati con polvere di ceramica per almeno 8 ore/giorno per 30 giorni. I dati sperimentali hanno mostrato una riduzione delle misure del corpo, che può essere una conseguenza di un aumento della microcircolazione e del flusso di sangue periferico, e questi cambiamenti potrebbero promuovere una migliore salute generale.

Una panciera contenente sericite (un minerale emittente FIR) è stata utilizzata per studiare il sollievo dal dolore mestruale [38]. In questo studio, 104 pazienti con dismenorrea primaria sono stati randomizzati per indossare una panciera di sericite o una panciera placebo durante il sonno per tre cicli mestruali, poi seguiti da due cicli mestruali senza cintura. Impacchi caldi sono stati usati per riscaldare le ceramiche e garantire leggero sollievo dal dolore in entrambi i gruppi. Nonostante la gravità della dismenorrea essa è diminuita durante il periodo di trattamento in entrambi i gruppi, ed è stato accertato che durante il periodo di follow-up, la diminuzione del punteggio VAS (dolore) è stata mantenuta nel gruppo sperimentale, mentre nel gruppo di controllo il punteggio VAS è tornato gradualmente ai valori basali, il che ha comportato una differenza significativa tra i due gruppi ( $p = 0,0017$ ).

Nel loro recente studio clinico, Liao et al. [39] hanno esaminato i vantaggi di utilizzare una panciera che emette FIR per gestire il disagio della dismenorrea primaria in pazienti di sesso femminile. Tenendo conto di diversi parametri, come la temperatura corporea, il flusso di sangue addominale, la valutazione del dolore, e la variabilità della frequenza cardiaca, hanno dimostrato che l'uso delle panciere FIR ha aumentato la temperatura corporea superficiale locale così come il flusso sanguigno addominale; oltre a ridurre il dolore e il disagio derivante. In questo particolare studio, è stata utilizzata una panciera FIR THERMEDIC (LinkWin Technology Co., Ltd. Taiwan) avente la capacità di generare  $11,34 \text{ mW/cm}^2$  a  $50^\circ \text{ C}$ .

Rao et al. [40] hanno usato indumenti realizzati in neoprene rivestiti di bioceramica in combinazione con una "crema topica" per trattare la cellulite delle gambe. Ogni soggetto è stato randomizzato per ricevere il trattamento mediante il capo sulla gamba destra o sinistra, con il lato controlaterale privo di trattamento, a fungere da controllo. Dei 17 soggetti che hanno completato lo studio, il 76% ha notato un miglioramento complessivo della cellulite, con il 54% che ha riportato un maggiore miglioramento nella coscia che ha indossato l'indumento. Inoltre, gli esperti hanno notato che le gambe trattate hanno mostrato un miglioramento maggiore rispetto alle gambe non trattate nel 65% dei soggetti. Il capo in neoprene rivestito in bioceramica potenzia l'effetto dell'agente topico nella riduzione della cellulite. Un follow-up a due centri, in doppio cieco, randomizzato, ha trovato risultati simili [41].

Celliant® (Hologenix, Santa Monica, CA, USA) è una fibra di polietilene tereftalato (PET) che incorpora nanoparticelle ceramiche che emettono FIR. York e Gordon [42] hanno studiato le calze fabbricate a partire da materiale in fibra di Celliant® nei pazienti con dolore al piede cronico derivante da neuropatia diabetica o da altri disturbi.

Un doppio cieco, randomizzato con 55 soggetti (38 uomini, 17 donne, età media  $59,7 \pm 11,9$  anni) ha arruolato 26 pazienti con neuropatia diabetica e 29 con altre eziologie del dolore. I soggetti per due volte hanno completato la VAS, un breve inventario del dolore (BPI), il questionario McGill sul dolore (MPQ), e un breve sondaggio sulla salute con 36 domande (SF-36) ad una settimana di distanza [W (1 + 2)] prima di ricevere sia il controllo che le calze di Celliant®.

Gli stessi questionari sono stati nuovamente riproposti 1 e 2 settimane dopo [W (3 + 4)]. I questionari disponevano di nove punteggi per analizzare la riduzione del dolore: un punteggio VAS, due punteggi BPI, cinque punteggi MPQ, e il punteggio del dolore del corpo sul SF-36. La media W (1 + 2) e W (3 + 4) realizzata è stata confrontata per misurare la riduzione del dolore. Una maggiore riduzione del dolore è stata segnalata dai soggetti Celliant® per otto delle domande sul dolore sulle nove impiegate, con una significativa ( $p = 0,043$ ) differenza tra controlli e Celliant® per la domanda III del questionario McGill. Nei soggetti neuropatici, Celliant® ha causato una maggiore riduzione del dolore in sei di nove domande, ma non in modo significativo. Nei soggetti non neuropatici otto delle nove domande hanno mostrato una migliore riduzione del dolore con le calze Celliant®.

### **3 Ipotesi per i meccanismi molecolari e cellulari degli effetti FIR**

---

Nonostante tutti questi diversi usi della FIR in applicazioni mediche, l'esatto meccanismo degli effetti ipertermici e le attività biologiche dell'irradiazione FIR sono ancora poco conosciuti.

È chiaro che possono esistere due tipi di terapia FIR. Il primo tipo (saune FIR e alcuni generatori FIR alimentati da energia elettrica) utilizza irradianza o densità di potenza (decine di  $mW/cm^2$ ) che sono sufficienti per riscaldare il tessuto, mentre altri, come i dischi ceramici, le polveri ed i tessuti (che non utilizzano nessun tipo di alimentazione esterna ma si basano sull'energia rilasciata dal corpo) hanno irradianze così basse che non riscaldano i tessuti ( $0,1-5 mW/cm^2$ ).

A questo punto si pone la questione del fino a che punto sono simili i meccanismi fondamentali di queste due forme di terapia FIR, e in che misura sono diversi? Inoltre, la questione può essere posta anche su che grado di somiglianza ha la terapia FIR con la terapia ragionevolmente consolidata chiamata a basso livello del laser (luce) Terapia (LLLT) conosciuta anche come fotobiomodulazione (PBM).

Pertinente a questa domanda è il fatto che molti dispositivi usati per fornire luce visibile terapeutica o NIR sono stati approvati dalla Food and Drug Administration come equivalenti ad una "lampada di calore a raggi infrarossi".

I meccanismi cellulari e molecolari LLLT/PBM sono in qualche misura compresi e comportano l'assorbimento della luce rossa o NIR da parte dei cromofori mitocondriali come citocromo c ossidasi (CCO, unità IV della catena respiratoria mitocondriale) [43]. Questo assorbimento dei fotoni attiva l'enzima possibilmente attraverso la foto-dissociazione della molecola inibitoria, NO, dal sito di rame B (CUB) [44]. Questa perdita di NO permette trasporto di elettroni, consumo di ossigeno, ed il rapido aumento dell'adenosina trifosfato (ATP) e si traduce in un notevole aumento del potenziale di membrana mitocondriale (MMP), che dà luogo ad una breve raffica di ROS [45]. Le vie di segnalazione sono attivate da ATP, NO e ROS e queste portano alla attivazione di fattori di trascrizione (come NF-kB) [46] che portano agli effetti a lungo termine sul tessuto (guarigione, anti-infiammatori e sollievo dal dolore [47]) visto già dopo periodi relativamente transitori di illuminazione.

Dal momento che il principio cromoforo a lunghezze d'onda FIR non è CCO, ma piuttosto l'acqua, dobbiamo chiederci come possono gli effetti biologici dell'assorbimento del rosso e del NIR essere così simili a quelli osservati con FIR?

Forse qualche indizio può essere ottenuto considerando la differenza tra i due tipi di terapia FIR (riscaldamento e non-riscaldamento).

La terapia di riscaldamento FIR ha dimostrato di avere la capacità di aumentare il flusso di sangue, e questo risultato può essere la semplice risposta di un aumento della termoregolazione che è noto

verificarsi quando il tessuto viene riscaldato.

Tuttavia, è possibile che l'aumento del flusso sanguigno, visto nella terapia FIR non-riscaldato, possa essere di natura simile a quello visto in LLLT; in altre parole, una vasodilatazione causa il rilascio di NO da depositi di CCO [48], nonché da NO legato ad emoglobina e mioglobina [49].

Ma come si spiegano le risposte cellulari da basse fluenze di FIR che sono insufficienti per produrre riscaldamento nella massa di acqua dei tessuti? Forse la risposta sta nel concetto di strati d'acqua nanostrutturati [50].

Questi sono sottili (si misurano in nanometri) strati di acqua che si accumulano sulle superfici idrofobiche quali le membrane cellulari, e possono essere considerati come "acqua concentrata" [51]. Se questa descrizione è corretta, è ragionevole supporre che le quantità relativamente piccole di energia vibrazionale fornite da FIR non-riscaldato FIR potrebbero perturbare la struttura della membrana sottostante il livello dell'acqua nanoscopica senza riscaldarne la massa. Piccole perturbazioni nella struttura della membrana potrebbero avere grandi effetti a livello di cellula se la membrana contiene un canale ionico. I canali ionici (ve ne sono molti tipi sia per i cationi che per gli anioni [52]) sono presenti in tutte le membrane cellulari, ma sono particolarmente comuni nelle membrane mitocondriali (sia interne che esterne [53]). Se i canali ionici mitocondriali (in particolare i canali del calcio [54]) possono essere aperti da FIR non-riscaldato, aumentando così la respirazione mitocondriale, si può capire come i risultati terapeutici globali di LLLT e la terapia FIR non-riscaldato siano così simili.

Non si può escludere che FIR possa avere di per sé effetti sull'attività CCO. Un recente studio ha chiarito l'esistenza di molecole di acqua debolmente H-bonded in CCO bovina che potrebbero cambiare durante la catalisi [55].

Analisi con componenti Gaussiane hanno indicato il coinvolgimento di un massimo di otto molecole d'acqua nella transizione della fotolisi. Il fatto che la spettroscopia in trasformata di Fourier (FTIR) sia ampiamente utilizzata per studiare la struttura, la funzione, e le dinamiche di CCO [56, 57] suggerisce che sia possibile che le stesse lunghezze d'onda (FIR utilizza lunghezze d'onda comparabili a FTIR) possano produrre variazioni di conformazione che interessano l'attività enzimatica od il legame di NO al sito CUB.

Si deve sottolineare che quanto sopra rimane per ora una spiegazione ipotetica, ma è chiaramente un'ipotesi testabile. Ci si potrebbe chiedere se l'esposizione delle cellule a FIR non riscaldato può influenzare i mitocondri, ad esempio aumentando l'ATP, aumentando il consumo di ossigeno, producendo NO e ROS, che colpisce i livelli di MMP e calcio. Ci si potrebbe anche chiedere se le cellule, che sono ricche di mitocondri, rispondano bene a FIR non-riscaldato, così come fanno con l'LLLT.

## 4 Conclusioni

---

Se può essere dimostrato che FIR non-riscaldato ha effetti biologici reali e significativi, le possibili applicazioni future sono di ampia portata. Non solo si potrebbero applicare bende e medicazioni fatte di tessuti che emettono FIR a molte lesioni e condizioni mediche che richiedono la guarigione, ma vi è un grande mercato potenziale in applicazioni che possano migliorare lo stile di vita. Si possono fabbricare capi di abbigliamento capaci di migliorare le prestazioni sportive ma da indossare anche per le normali attività del tempo libero. L'abbigliamento destinato ai climi freddi sarebbe più performante se incorporasse materiale avente capacità di emissione FIR ed anche la qualità del sonno potrebbe essere migliorata con materassi e biancheria da letto in grado di emettere FIR.

## Riconoscimenti

---

Questo lavoro è stato sostenuto dagli US NIH (R01AI050875 a MRH), Istituti Nazionali di Sanità, abbreviati in NIH, che sono un'agenzia del Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti.

## Informazioni sui collaboratori

---

Fatma Vatansever, Wellman Center for photomedicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; e Dipartimento di Dermatologia, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

Michael R. Hamblin, Dipartimento di Dermatologia, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; e divisione Harvard-MIT di Scienze della Salute e della tecnologia, Cambridge, MA, USA.

## Referenze

---

1. Plaghki L, Decruynaere C, Van Dooren P, Le Bars D. The fine tuning of pain thresholds: a sophisticated double alarm system. *PLoS One*. 2010;5(4):e10269. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
2. Sheppard AR, Swicord ML, Balzano Q. Quantitative evaluations of mechanisms of radiofrequency interactions with biological molecules and processes. *Health Phys*. 2008;95(4):365–96. [[PubMed](#)]
3. Lee MS, Baletto F, Kanhere DG, Scandolo S. Far-infrared absorption of water clusters by first-principles molecular dynamics. *J Chem Phys*. 2008;128(21):214506. [[PubMed](#)]
4. Hsu YH, Chen YC, Chen TH, Sue YM, Cheng TH, Chen JR, Chen CH. Far-infrared therapy induces the nuclear translocation of PLZF which inhibits VEGF-induced proliferation in human umbilical vein endothelial cells. *PLoS One*. 2012;7(1):e30674. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
5. Yu SY, Chiu JH, Yang SD, Hsu YC, Lui WY, Wu CW. Biological effect of far-infrared therapy on increasing skin microcirculation in rats. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006;22(2):78–86. [[PubMed](#)]
6. Toyokawa H, Matsui Y, Uhara J, Tsuchiya H, Teshima S, Nakanishi H, Kwon AH, Azuma Y, Nagaoka T, Ogawa T, Kamiyama Y. Promotive effects of far-infrared ray on full-thickness skin wound healing in rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003;228(6):724–9. [[PubMed](#)]
7. Akasaki Y, Miyata M, Eto H, Shirasawa T, Hamada N, Ikeda Y, Biro S, Otsuji Y, Tei C. Repeated thermal therapy up-regulates endothelial nitric oxide synthase and augments angiogenesis in a mouse model of hindlimb ischemia. *Circ J*. 2006;70(4):463–70. [[PubMed](#)]
8. Ishibashi J, Yamashita K, Ishikawa T, Hosokawa H, Sumida K, Nagayama M, Kitamura S. The effects inhibiting the proliferation of cancer cells by far-infrared radiation (FIR) are controlled by the basal expression level of heat shock protein (HSP) 70A. *Med Oncol*. 2008;25(2):229–37. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
9. Wang F, Liang J, Tang Q, Li L, Han L. Preparation and far infrared emission properties of natural sepiolite nanofibers. *J Nanosci Nanotechnol*. 2010;10(3):2017–22. [[PubMed](#)]
10. Liang J, Zhu D, Meng J, Wang L, Li F, Liu Z, Ding Y, Liu L, Liang G. Performance and application of far infrared rays emitted from rare earth mineral composite materials. *J Nanosci Nanotechnol*. 2008;8(3):1203–10. [[PubMed](#)]
11. Heald MA. Where is the “Wien peak”? *Am J Phys*. 2003;71(12):1322–3.
12. Meng J, Jin W, Liang J, Ding Y, Gan K, Yuan Y. Effects of particle size on far infrared emission properties of tourmaline superfine powders. *J Nanosci Nanotechnol*. 2010;10(3):2083–7. [[PubMed](#)]
13. Yoo BH, Park CM, Oh TJ, Han SH, Kang HH, Chang IS. Investigation of jewelry powders radiating far-infrared rays and the biological effects on human skin. *J Cosmet Sci*. 2002;53(3):175–84. [[PubMed](#)]
14. Leung TK, Lee CM, Tsai SY, Chen YC, Chao JS. A pilot study of ceramic powder far-infrared ray irradiation (cFIR) on physiology: observation of cell cultures and amphibian skeletal muscle. *Chin J Physiol*. 2011;54(4):247–54. [[PubMed](#)]



15. Leung TK, Lin YS, Lee CM, Chen YC, Shang HF, Hsiao SY, Chang HT, Chao JS. Direct and indirect effects of ceramic far infrared radiation on the hydrogen peroxide-scavenging capacity and on murine macrophages under oxidative stress. *J Med Biol Eng.* 2011;31(5):345–51.
16. Leung TK, Chan CF, Lai PS, Yang CH, Hsu CY, Lin YS. Inhibitory effects of far-infrared irradiation generated by ceramic material on murine melanoma cell growth. *Int J Photoener.* 2012 doi: 10.1155/2012/646845. [\[Cross Ref\]](#)
17. Leung TK, Shang HF, Chen DC, Chen JY, Chang TM, Hsiao SY, Ho CK, Lin YS. Effects of far infrared rays on hydrogen peroxide-scavenging capacity. *Biomed Eng Appl Basis Commun.* 2011;23(2):99–105.
18. Leung TK, Chen CH, Lai CH, Lee CM, Chen CC, Yang JC, Chen KC, Chao JS. Bone and joint protection ability of ceramic material with biological effects. *Chin J Physiol.* 2012;55(1):47–54. [\[PubMed\]](#)
19. Leung TK, Lee CM, Wu CH, Chiou JF, Huang PJ, Shen LK, Hung CS, Ho YS, Wang HJ, Kung CH, Lin YH, Yeh HM, Hsiao WT. Protective effect of non-ionized radiation from far infrared ray emitting ceramic material (cFIR) against oxidative stress on human breast epithelial cells. *J Med Biol Eng.* 2012 doi: 10.5405/jmbe.1133. [\[Cross Ref\]](#)
20. Taylor J. Recent pioneering cardiology developments in Japan: Japanese cardiologists have discovered Waon therapy for severe or refractory heart failure and extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Eur Heart J.* 2011;32(14):1690–1. [\[PubMed\]](#)
21. Miyata M, Tei C. Waon therapy for cardiovascular disease: innovative therapy for the 21st century. *Circ J.* 2010;74(4):617–21. [\[PubMed\]](#)
22. Cho GY, Ha JW. Waon therapy, can it be new therapeutic modality in heart failure patients? *J Cardiovasc Ultrasound.* 2010;18(2):43–4. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Sohn IS, Cho JM, Kim WS, Kim CJ, Kim KS, Bae JH, Tei C. Preliminary clinical experience with Waon therapy in Korea: safety and effect. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2010;18(2):37–42. [\[PMC free article\]](#)[\[PubMed\]](#)
24. Kihara T, Miyata M, Fukudome T, Ikeda Y, Shinsato T, Kubozono T, Fujita S, Kuwahata S, Hamasaki S, Torii H, Lee S, Toda H, Tei C. Waon therapy improves the prognosis of patients with chronic heart failure. *J Cardiol.* 2009;53(2):214–8. [\[PubMed\]](#)
25. Miyata M, Kihara T, Kubozono T, Ikeda Y, Shinsato T, Izumi T, Matsuzaki M, Yamaguchi T, Kasanuki H, Daida H, Nagayama M, Nishigami K, Hirata K, Kihara K, Tei C. Beneficial effects of Waon therapy on patients with chronic heart failure: results of a prospective multicenter study. *J Cardiol.* 2008;52(2):79–85. [\[PubMed\]](#)
26. Shinsato T, Miyata M, Kubozono T, Ikeda Y, Fujita S, Kuwahata S, Akasaki Y, Hamasaki S, Fujiwara H, Tei C. Waon therapy mobilizes CD34+ cells and improves peripheral arterial disease. *J Cardiol.* 2010;56(3):361–6. [\[PubMed\]](#)
27. Tei C, Shinsato T, Miyata M, Kihara T, Hamasaki S. Waon therapy improves peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(22):2169–71. [\[PubMed\]](#)
28. Fujita S, Ikeda Y, Miyata M, Shinsato T, Kubozono T, Kuwahata S, Hamada N, Miyauchi T, Yamaguchi T, Torii H, Hamasaki S, Tei C. Effect of Waon therapy on oxidative stress in chronic heart failure. *Circ J.* 2011;75(2):348–56. [\[PubMed\]](#)
29. Beever R. The effects of repeated thermal therapy on quality of life in patients with type II diabetes mellitus. *J Altern Complement Med.* 2010;16(6):677–81. [\[PubMed\]](#)

30. Oosterveld FG, Rasker JJ, Floors M, Landkroon R, van Rennes B, Zwijnenberg J, van de Laar MA, Koel GJ. Infrared sauna in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. A pilot study showing good tolerance, short-term improvement of pain and stiffness, and a trend towards long-term beneficial effects. *Clin Rheumatol*. 2009;28(1):29–34. [[PubMed](#)]
31. Hu KH, Li WT. Clinical effects of far-infrared therapy in patients with allergic rhinitis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2007;2007:1479–82. [[PubMed](#)]
32. Lin CC, Chang CF, Lai MY, Chen TW, Lee PC, Yang WC. Far-infrared therapy: a novel treatment to improve access blood flow and unassisted patency of arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(3):985–92. [[PubMed](#)]
33. Hausswirth C, Louis J, Bieuzen F, Pournot H, Fournier J, Filliard JR, Brisswalter J. Effects of whole-body cryotherapy vs. far-infrared vs. passive modalities on recovery from exercise-induced muscle damage in highly-trained runners. *PLoS One*. 2011;6(12):e27749. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
34. Inoué S, Kabaya M. Biological activities caused by far-infrared radiation. *Int J Biometeorol*. 1989;33(3):145–50. [[PubMed](#)]
35. Ogita S, Imanaka M, Matsuo S, Takebayashi T, Nakai Y, Fukumasu H, Matsumoto M, Iwanaga K. Effects of far-infrared radiation on lactation. *Ann Physiol Anthropol*. 1990;9(2):83–91. [[PubMed](#)]
36. Ko GD, Berbrayer D. Effect of ceramic-impregnated “thermoflow” gloves on patients with Raynaud’s syndrome: randomized, placebo-controlled study. *Altern Med Rev*. 2002;7(4):328–35. [[PubMed](#)]
37. Conrado LA, Munin E. Reduction in body measurements after use of a garment made with synthetic fibers embedded with ceramic nanoparticles. *J Cosmet Dermatol*. 2011;10(1):30–5. [[PubMed](#)]
38. Lee CH, Roh JW, Lim CY, Hong JH, Lee JK, Min EG. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a far infrared-emitting sericite belt in patients with primary dysmenorrhea. *Complement Ther Med*. 2011;19(4):187–93. [[PubMed](#)]
39. Liao BY, Leung TK, Ou MC, Ho CK, Yang A, Lin YS. Inhibitory effects of far-infrared ray-emitting belts on primary dysmenorrhea. *Int J Photoener*. 2012 doi: 10.1155/2012/238468. [[Cross Ref](#)]
40. Rao J, Paabo KE, Goldman MP. A double-blinded randomized trial testing the tolerability and efficacy of a novel topical agent with and without occlusion for the treatment of cellulite: a study and review of the literature. *J Drugs Dermatol*. 2004;3(4):417–25. [[PubMed](#)]
41. Rao J, Gold MH, Goldman MP. A two-center, double-blinded, randomized trial testing the tolerability and efficacy of a novel therapeutic agent for cellulite reduction. *J Cosmet Dermatol*. 2005;4(2):93–102. [[PubMed](#)]
42. York RM, Gordon IL. Effect of optically modified polyethylene terephthalate fiber socks on chronic foot pain. *BMC Complement Altern Med*. 2009;9:10. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
43. Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng*. 2012;40(2):516–33. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
44. Lane N. Cell biology: power games. *Nature*. 2006;443(7114):901–3. [[PubMed](#)]
45. Chen AC-H, Huang YY, Arany PR, Hamblin MR. Role of reactive oxygen species in low level light therapy. *Proc SPIE*. 2009 doi: 10.1117/12.814890. [[Cross Ref](#)]

46. Chen AC, Arany PR, Huang YY, Tomkinson EM, Sharma SK, Kharkwal GB, Saleem T, Mooney D, Yull FE, Blackwell TS, Hamblin MR. Low-level laser therapy activates NF- $\kappa$ B via generation of reactive oxygen species in mouse embryonic fibroblasts. *PLoS One*. 2011;6(7):e22453. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
47. Huang YY, Chen AC, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose Response*. 2009;7(4):358–83. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
48. Hamblin MR. The role of nitric oxide in low level light therapy. *Proc SPIE*. 2008 doi: 10.1117/12.764918. [[Cross Ref](#)]
49. Zhang R, Mio Y, Pratt PF, Lohr N, Warltier DC, Whelan HT, Zhu D, Jacobs ER, Medhora M, Bienengraeber M. Near infrared light protects cardiomyocytes from hypoxia and reoxygenation injury by a nitric oxide dependent mechanism. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;46(1):4–14. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
50. Sommer AP, Zhu D, Mester AR, Försterling HD. Pulsed laser light forces cancer cells to absorb anticancer drugs – the role of water in nanomedicine. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 2011;39(3):169–73. [[PubMed](#)]
51. Sommer AP, Caron A, Fecht HJ. Tuning nanoscopic water layers on hydrophobic and hydrophilic surfaces with laser light. *Langmuir*. 2008;24(3):635–6. [[PubMed](#)]
52. Ravna AW, Sylte I. Homology modeling of transporter proteins (carriers and ion channels) *Methods Mol Biol*. 2012;857:281– 99. [[PubMed](#)]
53. Perez-Pinzon MA, Stetler RA, Fiskum G. Novel mitochondrial targets for neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(7):1362–76. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
54. Calì T, Ottolini D, Brini M. Mitochondrial Ca(2+) as a key regulator of mitochondrial activities. *Adv Exp Med Biol*. 2012;942:53–73. [[PubMed](#)]
55. Maréchal A, Rich PR. Water molecule reorganization in cytochrome c oxidase revealed by FTIR spectroscopy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(21):8634–8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
56. Rich PR, Breton J. Attenuated total reflection Fourier transform infrared studies of redox changes in bovine cytochrome c oxidase: resolution of the redox Fourier transform infrared difference spectrum of heme a(3) *Biochemistry*. 2002;41(3):967–73. [[PubMed](#)]
57. Heitbrink D, Sigurdson H, Bolwien C, Brzezinski P, Heberle J. Transient binding of CO to Cu(B) in cytochrome c oxidase is dynamically linked to structural changes around a carboxyl group: a time-resolved step-scan Fourier transform infrared investigation. *Biophys J*. 2002;82(1 Pt 1):1–10. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]

Published in final edited form as:

*Photonics Lasers Med*. 2012 Nov 1; 4: 255–266.

Published online 2012 Oct 16. doi: 10.1515/plm-2012-0034

PMCID: PMC3699878

NIHMSID: NIHMS426504

Tradotto da Carlo Makhloufi Donelli

PUBMED: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3699878/>